

## Identyfikacja zapachów a łagodne zaburzenia poznawcze

### Olfactory identification and mild cognitive impairment

Julia Suwalska<sup>1</sup>, Dorota Łojko<sup>2</sup>, Katarzyna Wieczorowska-Tobis<sup>3</sup>, Aleksandra Suwalska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Neuropsychiatryczne Neuroscience, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2015; 10, 2: 69–77

#### Adres do korespondencji:

dr hab. Aleksandra Suwalska

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

e-mail: asuwalska@gmail.com

#### Streszczenie

**Wstęp:** Łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment* – MCI) to stan kliniczny pomiędzy normalnym starzeniem się a chorobą Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD). Choroba Alzheimera to najczęstsza przyczyna otępienia, a starsze osoby, u których wystąpiły MCI, mają wyższe niż w populacji ogólnej w danej grupie wiekowej prawdopodobieństwo przejścia do otępienia, oceniane na ok. 10–15% na rok.

**Cel pracy:** Ocena przydatności testu identyfikacji zapachów w diagnostyce łagodnych zaburzeń poznawczych oraz jako wczesnego markera łagodnych zaburzeń poznawczych i konwersji MCI do AD.

Dokonano przeglądu literatury przedmiotu, na podstawie którego wyodrębniono 16 prac, w których wykorzystywano test identyfikacji zapachów w diagnostyce MCI. Dziewięć z nich skupiało się na porównaniu wyników testu identyfikacji zapachów osób z rozpoznanym MCI i osób z grupy kontrolnej. Pozostałe 7 to badania longitudinalne oceniające test identyfikacji zapachów jako marker konwersji MCI do AD.

**Wnioski:** Przegląd literatury wskazuje na przydatność testu identyfikacji zapachów we wczesnej detekcji zaburzeń poznawczych, diagnostyce MCI i przewidywaniu konwersji MCI do AD. Kilka badań wskazuje również na związek nasilenia zaburzeń identyfikacji zapachów i pogorszenia poszczególnych funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci. Wczesne wykrycie MCI zwiększa szanse spowolnienia rozwoju otępienia. Test identyfikacji zapachów może znaleźć zastosowanie w diagnostyce MCI w bateriach diagnostycznych wraz z testami czynności poznawczych. Konieczne są badania longitudinalne w dużych grupach osób starszych oceniające przydatność testów węchu i innych biomarkerów w przewidywaniu wystąpienia AD.

**Słowa kluczowe:** łagodne zaburzenia poznawcze, test identyfikacji zapachów.

Łagodne zaburzenia poznawcze (*mild cognitive impairment* – MCI) to stan kliniczny między normalnym starzeniem się a chorobą Alzhei-

#### Abstract

**Introduction:** Mild cognitive impairment (MCI) is a clinical condition between normal ageing and Alzheimer disease (AD). Alzheimer disease is the most frequent reason for dementia; the probability of developing dementia is higher in elderly people with MCI than in the general population in a specified age group. **Aim of the study:** To assess whether the smell identification test can be an early marker of MCI and MCI conversion to AD.

Literature on the subject was reviewed and sixteen studies were identified where the smell identification test has been used. Nine of them focused on the comparison of the smell identification test results between MCI patients and the control group. The other seven papers reported on longitudinal studies, where the smell identification test has been evaluated as a marker of conversion from MCI to AD.

**Conclusions:** The literature review confirms that the smell identification test can be useful in early detection of cognitive impairments, MCI diagnosis and predicting conversion from MCI to AD. Some studies also indicate a relationship between the olfactory dysfunction and deterioration of specific cognitive functions, memory in particular. Early detection of MCI may increase the chances of slowing down the development of dementia. The smell identification test may be used in the diagnosis of MCI in diagnostic batteries together with cognitive functions tests. Longitudinal studies in large groups of elderly people are necessary in order to assess the usability of the smell identification tests and other biomarkers for predicting the occurrence of AD.

**Key words:** mild cognitive impairment, olfactory identification test.

mera (*Alzheimer's disease* – AD). Osoby z MCI wykazują większe zaburzenia pamięci niż populacja ogólna w danej grupie wiekowej, nie

spełniają jednak kryteriów klasyfikacyjnych AD (Petersen i wsp. 2001a). U osób z MCI obserwuje się zaburzenia czynności poznawczych, które są mierzalne, ale nie spełniają kryteriów otępienia, osoby te jednak wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia otępienia (Gabryelewicz i wsp. 2007b). Wyróżnia się dwa główne typy MCI: amnestyczne MCI (*amnesic MCI* – aMCI), polegające głównie na obniżaniu się funkcji pamięci i w większym stopniu predysponujące do rozwoju AD, oraz nieamnestyczne MCI (*nonamnesic MCI* – naMCI), obejmujące utratę innych funkcji poznawczych i dzielące się na dwa podtypy: wybiórcze (*single naMCI*) i uogólnione (*multiple naMCI*) (Wojtyńska 2012).

Według rekomendacji amerykańskiego *National Institute on Aging – Alzheimer's Association* diagnostyka MCI powinna obejmować kilka etapów. Pierwszy element stanowią zmiany w funkcjonowaniu poznawczym pacjenta w porównaniu z wcześniejszym poziomem. Pogorszenie to może zostać zauważone przez pacjenta, osobę z jego otoczenia lub obserwującego go lekarza. Równocześnie pacjent osiąga gorsze niż oczekiwane wyniki w jednej lub kilku domenach poznawczych po uwzględnieniu wieku i poziomu wykształcenia, wyniki te pogarszają się z upływem czasu. Często występują też niewielkie trudności z wykonywaniem złożonych zadań (*complex functional tasks*), które pacjent wykonywał wcześniej. Pacjent zachowuje jednak niezależność w codziennym funkcjonowaniu i nie wykazuje otępienia (Albert i wsp. 2011).

W diagnostyce MCI wymienia się trzy grupy biomarkerów: biomarkery odkładania się amyloidu  $\beta$  ( $A\beta$ ) [zmniejszenie stężenia  $A\beta_{42}$  w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) oraz złogi fibrylarne  $A\beta$  w obrazowaniu molekularnym PET]; biomarkery neuronalnego uszkodzenia [zwiększenie stężenia  $\tau$ /fosforylowanego  $\tau$  w PMR; zmniejszenie objętości hipokampa lub atrofia przyśrodkowych części płatów skroniowych; wskaźnik atrofii mózgu; redukcja metabolizmu glukozy w badaniu FDG-PET i perfuzji w tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (badanie SPECT)] oraz biomarkery biochemiczne [zapalne (cytokiny); stresu oksydacyjnego (izoprostany) i inne] (Gabryelewicz 2011). Badania neuroobrazowe są drogie, a badanie PMR wymaga inwazyjnej procedury. Badania skupiają się również na czynnikach genetycznych MCI, wśród nich na polimorfizmie  $\epsilon$  genu apolipoproteiny E (apoE) (Brainerd i wsp. 2013). Wykorzystanie biomarkerów ma dwa główne cele: 1) ustalenie przyczyny wystąpienia MCI u pacjenta, co umożliwi odpowiednią terapię; 2) ocenę prawdopo-

dobieństwa progresji zaburzeń funkcjonalnych i poznawczych do cięższej postaci MCI lub do otępienia (Albert i wsp. 2011).

Rozpoznanie MCI wiąże się ze zwiększonym ryzykiem konwersji do AD i innych otępień. Badania w grupie osób z MCI wskazują na odsetek progresji do otępienia w granicach 6–25% rocznie, podczas gdy zachorowalność na AD w populacji ogólnej w tym samym wieku wynosi 1–2% (od 0,2% w przedziale wieku 65–69 lat do 3,9% w grupie 85–89 lat) (Petersen i wsp. 1999; Petersen i wsp. 2001b). Wyniki badań różnią się, np. Petersen i wsp. (1999) podali 12%, w badaniu autorów włoskich odsetek konwersji z MCI do AD wynosił 23,8% rocznie (Maioli i wsp. 2007), w badaniu Gabryelewicza i wsp. (2007b) w trakcie 3-letniej obserwacji odsetek konwersji z MCI do otępienia wynosił 21,9%. W opublikowanym niedawno badaniu retrospektywnym na podstawie *French National Alzheimer Database* odsetek progresji od MCI do otępienia wynosił 13,7%, przy czym wskaźnik dla aMCI był wyższy (18,2%) niż dla naMCI (9,5%) (Tifratene i wsp. 2015). Różnice w zakresie wskaźników konwersji MCI w AD wynikają w części z przyjętych kryteriów diagnostycznych, związane są też m.in. z badanymi populacjami (kliniczna – 13%, w środowisku – 3%) (Farias i wsp. 2009).

Czynnikami predykcyjnym konwersji MCI do otępienia mogą być zaburzenia metabolizmu ośrodkowego układu nerwowego oceniane przy zastosowaniu protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H MRS) (Walecki i wsp. 2011), a także wykładniki zaniku mózgu w tomografii komputerowej, ale nie przepływy mózgowe w badaniu SPECT (Gabryelewicz i wsp. 2007a).

Wczesne wykrywanie MCI mogłoby zwiększyć szanse potencjalnej terapeutycznej interwencji przed pojawieniem się nieodwracalnego zniszczenia neuronów. Istnieje potrzeba wykrycia wczesnych zaburzeń poznawczych przed pojawieniem się widocznych zaburzeń pamięci. Niestety, obecnie stosowane metody, takie jak *Mini-Mental State Examination* (MMSE), nie pozwalają wykryć niewielkich zmian w funkcjonowaniu poznawczym (Salmon i wsp. 2002). Maioli i wsp. (2007) postulują opracowanie protokołu szeregu klinicznych czynników ryzyka, który może być przydatny w identyfikacji osób z MCI ze zwiększonym ryzykiem konwersji do AD.

W badaniach nad MCI i AD często opisuje się współistnienie zaburzeń węchu, które mogą poprzedzać kliniczne objawy deterioracji czynności poznawczych. Uważa się, że zaburzenia

węchu w MCI i AD nie stanowią obwodowych zaburzeń detekcji zapachów, a raczej deficyt identyfikacji zapachów w opuszce węchowej, gdzie pojawiają się sploty neurofibrylarne, oraz w okolicach otrzymujących połączenia z opuszki węchowej – korze gruszkowatej, hipokampie, korze węchowej oraz czołowo-oczodołowej. Pamięć węchowa i nazywanie zapachów, które podlegają kontroli i modulacji w tych okolicach, odgrywają kluczową rolę w procesie identyfikacji zapachów (Devanand 2015). Wskazuje się, że połączenie testów identyfikacji zapachów i testów funkcji poznawczych umożliwiłoby wykrycie wczesnych objawów MCI (Kirkpatrick i wsp. 2006) i że zaburzenia węchu stanowią czynnik predykcyjny konwersji do AD u pacjentów z MCI (Yoon i wsp. 2015).

W niniejszym artykule przeprowadzono analizę prac dotyczących zależności między wynikiem testu identyfikacji zapachu a rozwojem MCI u starszych osób lub konwersją MCI do AD. Kryteria włączenia obejmowały badania z udziałem osób z rozpoznaniem MCI. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury, korzystając z baz PubMed oraz Web of Science. Przeglądu dokonano w okresie sierpień–wrzesień 2015 r. Przeszukania baz dokonano z wykorzystaniem terminów: *odor identification test*, *odour identification test*, *smell identification test*, *olfactory identification test* w połączeniu z terminem *older*, *old* lub *elderly* oraz *mild cognitive impairment*. Selekcja obejmowała tylko prace oryginalne w języku angielskim lub polskim. Potencjalnie istotne artykuły identyfikowano na początku poprzez analizę informacji zawartej w tytule oraz w streszczeniach prac wyszukanych elektronicznie, a następnie na podstawie danych zawartych w pełnych wersjach. Podczas początkowego wyszukiwania znaleziono 42 artykuły w wyszukiwarce PubMed oraz 48 w Web of Science. Następnie na podstawie informacji zawartych w tytułach i streszczeniach wybrano 21 prac, spośród nich 16 spełniało kryteria włączenia do analizy, zatem zostały one omówione w niniejszym przeglądzie.

W opisywanych badaniach wykorzystywano różne testy identyfikacji zapachów. Najczęściej stosowane są dwa testy: *The University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT) oraz test *Sniffin' Sticks*. UPSIT jest standaryzowanym narzędziem do badania węchu, składającym się z mikrokapsulek z zapachami, działającym według zasady „potrzyj i powąchaj” (Doty i wsp. 1984). Uczestnik drapie końcówką ołówka pasek, co powoduje uwolnienie zapachu. Krótszą wersję testu UPSIT stanowi *Brief Smell Identifi-*

*cation Test* (B-SIT), który zamiast oryginalnych 40 zapachów ma ich 12. W teście *Sniffin' Sticks* osoba badana wacha końcówkę pisaka nasączoną substancją zapachową. Wykorzystuje się 16 szyftów, z których każdy zawiera inny zapach. Zarówno w tych, jak i w większości pozostałych testów zadaniem osoby badanej jest wybranie odpowiedniego deskryptora z listy czterech odpowiedzi. Istnieją również inne testy węchu, takie jak test wykrywania zapachów (badanie progu węchowego) oraz test dyskryminacji (rozróżniania) zapachów. W teście wykrywania zapachów osoba badana ma za zadanie wskazać spośród 3 pisaków prezentowanych w poszczególnych próbach ten, który ma zapach (butanol), w odróżnieniu od 2 pozostałych pisaków, które są bezzapachowe. Stężenie butanolu w poszczególnych próbach jest rosnące. Test dyskryminacji zapachów polega na wskazywaniu przez osobę badaną, który z 3 pisaków w każdej próbie różni się zapachem od 2 pozostałych.

Istotny związek z funkcjonowaniem poznawczym badanych wykazuje test identyfikacji zapachów i w mniejszym stopniu test rozróżniania (Fusetti i wsp. 2010; Hedner i wsp. 2010). Z badań węchu testy identyfikacji i dyskryminacji zapachów związane są z pogorszeniem funkcji poznawczych, w przeciwieństwie do testu wykrywania zapachów (Hedner i wsp. 2010). Zaburzenia identyfikacji zapachów występują we wczesnej fazie zaburzeń poznawczych, natomiast zaburzenia wykrywania zapachów ujawniają się w stosunkowo późnej fazie AD (Serby i wsp. 1991).

Badania, które oceniały identyfikację zapachów oraz funkcje poznawcze u osób z rozpoznaniem MCI, miały różne cele. Część badaczy skupiała się na teście identyfikacji zapachów jako markerze wczesnego wykrywania MCI (Eibenstein i wsp. 2005; Westervelt i wsp. 2008; Laakso i wsp. 2009), inni na konwersji MCI do AD (Devanand i wsp. 2000; Wang i wsp. 2002; Lehrner i wsp. 2009; Fusetti i wsp. 2010; Lojkowska i wsp. 2011; Conti i wsp. 2013; Yoon i wsp. 2015). Analizowano również różnice w rozpoznawaniu zapachów między zdrowymi uczestnikami, osobami z rozpoznaniem MCI i osobami z AD (Seligman i wsp. 2013; Vyhnalek i wsp. 2015).

Badanie Eibensteina i wsp. (2005) wykazało, że osoby z rozpoznaniem MCI uzyskują istotnie niższy wynik w teście identyfikacji zapachów niż grupa kontrolna, co w opinii badaczy oznacza, że test ten może zostać wykorzystany jako marker do wczesnego wykrywania MCI. Bahar-Fuchs i wsp. (2011) badali świadomość zaburzeń węchu

oraz identyfikację zapachów u pacjentów z aMCI i AD. Pacjenci z aMCI i AD uzyskali znacząco niższe wyniki testu UPSIT niż uczestnicy z grupy kontrolnej. Podobne wyniki otrzymali Seligman i wsp. (2013), którzy w swoich badaniach oceniali również powiązanie między identyfikacją zapachów a apatią i depresją. Wyniki Lehrnera i wsp. (2009) wykazały istotne różnice między badanymi z uogólnionym aMCI a grupą kontrolną w teście identyfikacji zapachów, a także związek między identyfikacją zapachów i funkcjami poznawczymi. Badania Wang i wsp. (2002) potwierdziły gorszą identyfikację zapachów u badanych z MCI niż w grupie kontrolnej i wskazywały na przydatność tych testów oraz genotypowania apoE we wczesnym wykrywaniu AD.

Z drugiej strony dwa badania podały w wątpliwość użyteczność testów identyfikacji zapachów jako wczesnego markera MCI. Westervelt i wsp. (2008) wykazali różnice między wynikami testu identyfikacji zapachów u badanych z MCI a grupą kontrolną, ale stwierdzili, że różnice były zbyt małe, by uznać test B-SIT za wiarygodny marker we wczesnym wykrywaniu MCI. Laakso i wsp. (2009) także zaobserwowali gorsze wyniki testu identyfikacji zapachów u pacjentów z MCI, ale *Boston Naming Test* (BNT, *Bostoński test nazywania*), polegający na jak najszybszym nazywaniu obrazków z zestawu, służący do diagnozowania afazji oraz innych zaburzeń funkcji językowych, głównie w otępieniu (Saxton i wsp. 2000), okazał się bardziej czuły. Ich zdaniem ocena funkcji węchu nie jest wystarczająca, by diagnozować MCI. Może się to wiązać z testem własnego autorstwa, który zastosowali (4 pojemniki zawierające znane zapachy – kawa, smoła, papierosy i cynamon, oraz jeden bez zapachu – woda). Zadanie obejmowało spontaniczne rozpoznawanie zapachów, rozpoznawanie ze wskazówką oraz odroczone rozpoznawanie zapachów. W opinii autorów badania wyniki mogłyby być inne, gdyby zastosowano test o większej liczbie zapachów do identyfikacji.

Poszukiwano również zależności pomiędzy wynikiem testu identyfikacji zapachów a różnymi funkcjami poznawczymi. Vyhnałek i wsp. (2015) badali różnice między pacjentami z aMCI, naMCI, AD a zdrowymi uczestnikami badania i stwierdzili, że pacjenci z aMCI i naMCI nie różnią się znacząco w testach identyfikacji zapachów, a u pacjentów z aMCI istnieje powiązanie między identyfikacją zapachów a wynikami testu MMSE, testów pamięci słownej i bezsłownej oraz testem wzrokowo-przestrzennym. Makizako i wsp. (2014) podzielili uczestników z MCI na dwie grupy – z ciężką hiposmią i bez ciężkiej

hiposmii – na podstawie testu identyfikacji zapachu. Ci, którzy wykazali znaczące pogorszenie węchu, uzyskiwali istotnie niższe wyniki w testach funkcji poznawczych (gorsza pamięć werbalna i wzrokowa, zdolność uwagi, gorsze funkcje wykonawcze i wolniejsze tempo przetwarzania) niż osoby bez dużych zaburzeń węchu.

Przegląd badań dotyczących zaburzeń identyfikacji zapachu u osób z MCI przedstawiono w tabeli 1.

Przeprowadzono także kilka interesujących badań longitudinalnych poświęconych przydatności testu identyfikacji zapachów jako markera konwersji MCI do AD. Yoon i wsp. (2015) badali różnice w wynikach testu identyfikacji zapachów u pacjentów z MCI. W czasie średnio 5-letniej obserwacji u części uczestników nastąpiła konwersja do AD, a u części do otępienia z ciałami Lewy'ego (*dementia with Lewy bodies* – DLB). Badani, u których to przejście nie nastąpiło, mieli znacząco wyższe wyniki testu identyfikacji zapachów na początku badania niż pozostali, co pozwala sądzić, że test ten, razem z testami neuropsychologicznymi, może pomóc w przewidywaniu konwersji MCI do AD lub DLB. Wyniki Conti i wsp. (2013) wykazały, że zaburzona identyfikacja zapachów oraz niski wynik w teście MMSE na początku badania były powiązane z konwersją MCI do AD. Z kolei z badań Devananda i wsp. (2000) wynika, że istnieje większe prawdopodobieństwo rozwinięcia AD wśród pacjentów z niższym wynikiem testu identyfikacji zapachów, zwłaszcza gdy nie mają świadomości zaburzeń węchu. Do podobnych wniosków doszli Fusetti i wsp. (2010), którzy wykazali, że pacjenci, u których nastąpiła konwersja MCI do AD, mieli znacząco niższe wyniki testów *Sniffin' Sticks* niż pozostali badani. W badaniu Kjelvik i wsp. (2014) wykazano, że uczestnicy z MCI lub AD, którzy uzyskali niższe wyniki w teście identyfikacji zapachów, mieli znacząco mniejsze hipokampy niż uczestnicy o względnie zachowanym węchu. Zaobserwowali także powiązanie między zdolnością identyfikacji zapachów a przejściem z aMCI do AD. W badaniu Lojkowskiej i wsp. (2011) stwierdzono korelację progresji zaburzeń funkcji poznawczych z zaburzeniami identyfikacji zapachów oraz zmniejszeniem objętości hipokampa. Badacze sugerują, że przewidywanie konwersji MCI do AD może być ulepszone przez połączenie testów neuropsychologicznych i testów identyfikacji zapachów.

Badania nad rolą zaburzeń identyfikacji zapachów jako czynnika predykcyjnego konwersji MCI do AD przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 1. Badania dotyczące zaburzeń identyfikacji zapachów u osób z zaburzeniami poznawczymi

Autor (rok)	Liczba badanych (grupa kontrolna)	Rozpoznanie w podgrupie klinicznej	Test identyfikacji zapachów	Wyniki
Vyhnalek i wsp. (2015)	160 (27)	75 – aMCI 32 – naMCI 26 – AD	<i>Motol Hospital Smell Test</i>	Brak różnic identyfikacji zapachów pomiędzy pacjentami z aMCI i naMCI Pacjenci z aMCI i naMCI – niższe wyniki niż grupa kontrolna, wyższe niż grupa AD W grupie pacjentów z aMCI – wyższe wyniki w MMSE, pamięci słownej i bezsłownej i teście wzrokowo-przestrzennym powiązane z lepszą identyfikacją zapachów Brak związku funkcji poznawczych i identyfikacji zapachów u pacjentów z naMCI
Eibenstein i wsp. (2005)	58 (29)	29 – aMCI	SSST	Istotnie gorsza zdolność rozpoznawania zapachów u pacjentów z aMCI w porównaniu z grupą kontrolną
Bahar-Fuchs i wsp. (2011)	72 (22)	25 – aMCI 25 – AD	UPSIT	Gorsze wyniki pacjentów z aMCI i AD w teście identyfikacji zapachów w porównaniu z grupą kontrolną
Makizako i wsp. (2014)	220	220 – MCI	<i>Open Essence</i>	Istotnie gorsze funkcje poznawcze (pamięć werbalna i wzrokowa, czynność uwagi oraz funkcje wykonawcze, tempo przetwarzania) u badanych z ciężką hiposmią w porównaniu z osobami bez ciężkiej hiposmii Analiza regresji – lepszy wynik w testach pamięci werbalnej i wzrokowej związany ze zmniejszonym prawdopodobieństwem ciężkiej hiposmii. Zaburzenia węchu – bardziej związane z zaburzeniami pamięci niż innymi zaburzeniami poznawczymi
Seligman i wsp. (2013)	416 (132)	112 – MCI 172 – AD	SSIT	Gorszy wynik identyfikacji zapachów u badanych z MCI i AD niż w grupie kontrolnej
Lehrner i wsp. (2009)	104 (40)	13 – wybiórcze aMCI 11 – uogólnione aMCI 21 – wybiórcze naMCI 13 – uogólnione naMCI	UPSIT	Istotne różnice między badanymi z uogólnionym aMCI i z grupy kontrolnej w teście identyfikacji zapachów Zdolność identyfikacji zapachów związana z funkcjami poznawczymi
Laakso i wsp. (2009)	558 (486)	72 – MCI	własny test	Istotnie gorsze wyniki badanych z MCI w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich testach (funkcji poznawczych i identyfikacji zapachów) Wykonanie testu identyfikacji zapachów mniej zaburzone niż BNT
Westervelt i wsp. (2008)	153 (21)	17 – aMCI 46 – naMCI 25 – inne MCI 44 – AD	B-SIT	Gorsze wyniki badanych z MCI w porównaniu z grupą kontrolną, ale wyższe niż badanych z AD Brak istotnych różnic między badanymi z różnych podgrup MCI Niewielka różnica między osobami z MCI i badanymi z grupy kontrolnej
Wang i wsp. (2002)	58 (30)	28 – MCI	CC-SIT	Niższe wyniki badanych z MCI w porównaniu z grupą kontrolną w teście CC-SIT Korelacja między wynikami testu identyfikacji zapachów badanych z MCI a wynikiem CAMCOG-C Brak korelacji między wynikami testu węchu i CAMCOG-C w grupie kontrolnej

MCI (mild cognitive impairment) – łagodne zaburzenia poznawcze; aMCI (amnestic mild cognitive impairment) – amnestyczne łagodne zaburzenia poznawcze; naMCI (nonamnestic mild cognitive impairment) – nieamnestyczne łagodne zaburzenia poznawcze; AD (Alzheimer's disease) – choroba Alzheimera; SSST – Sniffin' Sticks Screening Test; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test; B-SIT – Brief Smell Identification Test; SSIT – Sniffin Sticks Identification Test; CC-SIT – Cross-Cultural Smell Identification Test; CAMCOG-C – Cambridge Cognitive Examination-Chinese version; MMSE – Mini-Mental State Examination

Tabela 2. Badania dotyczące zaburzeń identyfikacji zapachów jako czynnika predykcyjnego konwersji do choroby Alzheimera

Autor (rok)	Liczba badanych (grupa kontrolna)	Rozpoznanie w podgrupie klinicznej	Test identyfikacji zapachów	Wyniki
Yoon i wsp. (2015)	122	122 – MCI	CCSI	Lepsze wyniki testu CCSI u pacjentów z MCI, którzy nie rozwinęli DLB lub AD, niż u tych, u których nastąpiła konwersja
Kjelvik i wsp. (2014)	48 (30)	12 – aMCI 6 – AD	B-SIT i SSIT	Związek niskiego poziomu zdolności rozpoznawania zapachów w teście B-SIT z konwersją aMCI do AD
Devanand i wsp. (2000)	135 (45)	90 – MCI	UPSIT	Większe prawdopodobieństwo rozwinięcia AD wśród pacjentów z niższymi wynikami testu identyfikacji zapachów Przewidywanie czasu rozwinięcia AD możliwe u badanych z niskim wynikiem testu identyfikacji zapachów i brakiem świadomości zaburzeń węchu U pacjentów z wysokim wynikiem MMSE ( $\geq 27$ ) niski wynik testu identyfikacji zapachów w połączeniu z brakiem świadomości zaburzeń węchu pozostaje istotnym czynnikiem predykcyjnym AD
Fusetti i wsp. (2010)	29	29 – aMCI	SSST i SSET	Zaburzenie węchu u pacjentów z aMCI na początku badania Niższy wynik w teście węchu u wszystkich badanych z aMCI w badaniu <i>follow-up</i> Zależność między testem identyfikacji zapachów a wynikiem powtarzania odroczonego w teście Reya Konwersja aMCI do AD u 9 z 29 badanych (31%), niższe wyniki testów SSST i SSET u uczestników, u których nastąpiła konwersja z aMCI do AD w porównaniu z pozostałymi badaniami
Conti i wsp. (2013)	134 (46)	88 – MCI	CA-SIT	Rozwinięcie otępienia po 2 latach u 47% uczestników z grupy MCI o zaburzonym węchu i 11% z grupy o węchu niezaburzonym Niższy wynik w MMSE i zaburzona identyfikacja zapachów na początku związane z progresją do otępienia w ciągu 2 lat
Devanand i wsp. (2008)	148	148 – MCI	UPSIT	Konwersja u 39 na 148 osób. Trzyletnia obserwacja (konwersja 33/126) – kombinacja 5 czynników predykcyjnych FAQ – opis opiekuna funkcjonowania pacjenta, identyfikacja zapachów, <i>Selective Reminding Test</i> (odtworzenie bezpośrednio), objętość hipokampa (NMR) i objętość kory śródwęchowej (NMR). Kombinacja o wysokiej specyficzności (90%), czułości (85,2%), istotnie lepsza niż połączenie wieku i MMSE. Wyjściowe zaburzenia identyfikacji zapachów związane z 4-krotnym wzrostem ryzyka konwersji MCI do AD
Lojowska i wsp. (2011)	82 (33)	49 – MCI	SSST	Czułość i swoistość przewidywania zaburzeń poznawczych na podstawie niskiego wyniku w teście identyfikacji na poziomie odpowiednio 57% i 88%, a na podstawie oceny funkcji poznawczych odpowiednio 44% i 89% Czułość i swoistość połączonych testów – niski wynik testu identyfikacji zapachów i niski wynik testów neuropsychologicznych na poziomie odpowiednio 100% i 84% Pogorszenie funkcji poznawczych w badaniu <i>follow-up</i> związane z wynikiem testu identyfikacji zapachów na początku badania

MCI (mild cognitive impairment) – łagodne zaburzenia poznawcze; aMCI (amnestic mild cognitive impairment) – amnestyczne łagodne zaburzenia poznawcze; DLB (dementia with Lewy bodies) – otępienie z ciałami Lewy'ego; AD (Alzheimer's disease) – choroba Alzheimera; UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test; B-SIT – Brief Smell Identification Test; SSIT – Sniffin Sticks Identification Test; CCSI – Cross-Cultural Smell Identification; CA-SIT – culturally adapted University of Pennsylvania Smell Identification Test; SSST – Sniffin' Sticks Screening Test; SSET – Sniffin' Sticks Extended Test; MMSE – Mini-Mental State Examination; FAQ – Pfeffer Functional Activities Questionnaire

Należy wskazać również na opisywane ograniczenia zastosowania testu identyfikacji zapachów w diagnostyce neuropsychologicznej. Wydaje się celowe zastosowanie standaryzowanych zestawów testowych, gdyż wykorzystanie własnych testów (np. Laakso i wsp. 2009) utrudnia interpretację danych i dokonanie porównań z wynikami innych badaczy.

Należy pamiętać, że na wyniki testu mogą wpływać palenie tytoniu oraz infekcje i inne choroby dróg oddechowych. Zaburzenia identyfikacji zapachów nie są swoiste dla MCI i AD, pogorszenie węchu występuje również w normalnym starzeniu, gorsze wyniki identyfikacji zapachów opisywano także w schizofrenii i chorobie Parkinsona. Deficyty identyfikacji zapachów powstałe w procesie normalnego starzenia i związane z MCI mogą być zbliżone u części badanych. Tak więc w badaniu Westervelta (2008) różnica między uczestnikami z MCI i grupą kontrolną była niewielka, co w opinii autorów podaje w wątpliwość kliniczną użyteczność testu B-SIT we wczesnym wykrywaniu MCI i wczesnej diagnostyce różnicowej.

## Podsumowanie

Przegląd literatury wskazuje na przydatność testu identyfikacji zapachów we wczesnym wykrywaniu zaburzeń poznawczych (Sun i wsp. 2012), diagnostyce MCI i przewidywaniu konwersji MCI do AD (Devanand 2015). W kilku badaniach odnotowano również związek nasilenia zaburzeń identyfikacji zapachów i pogorszenia poszczególnych funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci (Makizako i wsp. 2014).

Wielu badaczy wskazuje, że testy węchu powinny być częścią badań diagnostycznych w rozpoznawaniu przedklinicznej postaci otępienia (Eibenstein i wsp. 2005; Yoon i wsp. 2015). W AD zaburzenia węchu, zwłaszcza identyfikacji zapachów, mogą się pojawiać już we wczesnych stadiach choroby (Fusetti i wsp. 2010), nawet w fazie przedklinicznej, gdzie test identyfikacji zapachów może być bardziej przydatny niż testy werbalnej pamięci epizodycznej (Devanand 2015). W opinii Kjelvik i wsp. (2014) zmniejszenie objętości hipokampa we wczesnej AD jest związane raczej z zaburzeniami identyfikacji zapachów niż utratą pamięci, co sugeruje, że zaburzenia węchu mogą być traktowane jako wczesny marker degeneracji przyśrodkowej części płata skroniowego. Przewidywanie konwersji MCI do AD może być lepsze dzięki połączeniu testów neuropsychologicznych i testów identyfikacji zapachów. Badanie uwzględniające ocenę neu-

roobrazową (ocena objętości hipokampa), wynik testu identyfikacji zapachów i funkcji poznawczych (Lojkowska i wsp. 2011) lub kombinację 5 czynników – raport opiekuna, test identyfikacji zapachów, badanie neuropsychologiczne (*Selective Reminding Test*) i dwa badania neuroobrazowe (objętość hipokampa i objętość kory śródwęchowej) mają znaczną wartość predykcyjną. Wskazuje się, że testy identyfikacji zapachów mogą być szczególnie przydatne jako wczesny marker w diagnostyce AD u pacjentów z MCI nieświadomych zaburzeń węchu (Devanand i wsp. 2000), bowiem skargi na pogorszenie węchu mogą stanowić niezależny czynnik predykcyjny (Stanciu i wsp. 2014).

W opinii Devananda (2015) test identyfikacji zapachów ma umiarkowaną przydatność w predykcji obniżenia sprawności poznawczej zdrowych osób starszych i przejścia od normy do MCI, natomiast silną zdolność predykcyjną konwersji MCI do AD (po wykluczeniu innych przyczyn zaburzeń czynności węchu). W przeglądzie systematycznym badań zaburzeń węchu jako narzędzia predykcji AD (Sun i wsp. 2012) stwierdzono, że takie badanie, jako tanie i łatwe do wykonania, mogłoby być narzędziem przesiewowym dla AD. Wymienieni autorzy wskazują na potrzebę badań longitudinalnych w dużych grupach osób starszych oceniających przydatność testów węchu i innych biomarkerów w przewidywaniu rozwoju AD.

*Badanie w ramach projektu MNiSW N N402 407 539 oraz DEDIPAC KH (DZP/2/JPI HDL DEDIPAC KH/2014).*

## Piśmiennictwo

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270-279.
2. Bahar-Fuchs A, Moss S, Rowe C, Savage G. Awareness of olfactory deficits in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 1097-1106.
3. Brainerd CJ, Reyna VF, Petersen RC, et al. The apolipoprotein E genotype predicts longitudinal transitions to mild cognitive impairment but not to Alzheimer's dementia: findings from a nationally representative study. *Neuropsychology* 2013; 27: 86-94.
4. Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, et al. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2013; 28: 391-399.
5. Devanand DP. Olfactory deficits in normal aging, cognitive decline, and Alzheimer's disease: What do they mean for research and practice? *IPA Bulletin* 2015; 32.

6. Devanand DP, Lee S, Manly J, et al. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology* 2015; 84: 182-189.
7. Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 871-879.
8. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.
9. Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K i wsp. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 1593-1600.
10. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32: 489-502.
11. Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, et al. Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurol Sci* 2005; 26: 156-160.
12. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009; 66: 1151-1157.
13. Fusetti M, Fioretti AB, Silvagni F, et al. Smell and preclinical Alzheimer disease: study of 29 patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 175-181.
14. Gabryelewicz T. Łagodne zaburzenia poznawcze. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 8: 688-691.
15. Gabryelewicz T, Pawłowska-Detko A, Miśko J, et al. Prediction of deterioration of mild cognitive impairment with CT and SPECT. *Med Sci Monit* 2007a; 13 Suppl 1: 31-37.
16. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, et al. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007b; 22: 563-567.
17. Hedner M, Larsson M, Arnold N, et al. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 1062-1067.
18. Kirkpatrick MA, Combest W, Newton M, et al. Combining olfaction and cognition measures to screen for mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 565-570.
19. Kjelvik G, Saltvedt I, White LR, et al. The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014; 14: 168.
20. Laakso MP, Tervo S, Hänninen T, et al. Olfactory identification in non-demented elderly population and in mild cognitive impairment: a comparison of performance in clinical odor identification versus Boston Naming Test. *J Neural Transm* 2009; 116: 891-895.
21. Lehrner J, Pusswald G, Gleiss A, et al. Odor identification and self-reported olfactory functioning in patients with subtypes of mild cognitive impairment. *Clin Neuropsychol* 2009; 23: 818-830.
22. Łojkowska W, Sawicka B, Gugala M, et al. Follow-up study of olfactory deficits, cognitive functions, and volume loss of medial temporal lobe structures in patients with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8: 689-698.
23. Maioli F, Coveri M, Pagni P, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44 Suppl 1: 233-241.
24. Makizako M, Makizako H, Doi T, et al. Olfactory identification and cognitive performance in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *Chem Senses* 2014; 39: 39-46.
25. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001a; 58: 1985-1992.
26. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
27. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001b; 56: 1133-1142.
28. Royall DR, Chiodo LK, Polk MS, Jaramillo CJ. Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 68-73.
29. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment vary by age and sex: the Sydney Memory and Ageing study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 854-865.
30. Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, et al. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology* 2002; 59: 1022-1028.
31. Saxton J, Ratcliff G, Munro CA, et al. Normative data on the Boston Naming Test and two equivalent 30-item short forms. *Clin Neuropsychol* 2000; 14: 526-534.
32. Schubert CR, Carmichael LL, Murphy C, et al. Olfaction and the 5-year incidence of cognitive impairment in an epidemiological study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1517-1521.
33. Seligman SC, Kamath V, Giovannetti T, et al. Olfaction and apathy in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Aging Ment Health* 2013; 17: 564-570.
34. Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 357-360.
35. Stanciu I, Larsson M, Nordin S, et al. Olfactory impairment and subjective olfactory complaints independently predict conversion to dementia: a longitudinal, population-based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2014; 20: 209-217.
36. Sun GH, Raji CA, Maceachern MP, Burke JF. Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: a systematic review. *Laryngoscope* 2012; 122: 1455-1462.
37. Swan GE, Carmelli D. Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 58-67.
38. Tifratene K, Robert P, Metelkina A, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings. *Neurology* 2015; 85: 331-338.
39. Vyhnalek M, Magerova H, Andel R, et al. Olfactory identification in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment and its neuropsychological correlates. *J Neurol Sci* 2015; 349: 179-184.
40. Walecki J, Barcikowska M, Ćwikła JB, Gabryelewicz T. N-acetylaspartate, choline, myo-inositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Med Sci Monit* 2011; 17: MT105-111.
41. Wang QS, Tian L, Huang YL, et al. Olfactory identification and apolipoprotein E epsilon 4 allele in mild cognitive impairment. *Brain Res* 2002; 951: 77-81.
42. Westervelt HJ, Bruce JM, Coon WG, Tremont G. Odor identification in mild cognitive impairment subtypes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 151-156.

43. Wilson RS, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Odor identification and decline in different cognitive domains in old age. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 61-67.
44. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 802-808.
45. Wojtyńska R. Rekomendacje w badaniu neuropsychologicznym: screeningowym i pogłębionym w łagodnych zaburzeniach poznawczych (MCI). *Psychogeriatr Pol* 2012; 9: 161-172.
46. Yoon JH, Kim M, Moon SY, et al. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a 5-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2015; 355: 174-179.