

Specyfika funkcjonowania węchowego osób starszych. Różnice między starzeniem się fizjologicznym a patologią

Characteristics of olfactory function in a healthy geriatric population. Differences between physiological aging and pathology

Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska^{1,2}, Krzysztof Śmigórski^{2,3},
Joanna Rymaszevska⁴

¹ Ośrodek Badawczo-Naukowo-Dydaktyczny Chorób Otepiennych
im. ks. Kardynała Henryka Gulbinowicza w Ścinawie

² Centrum Neuropsychologii „Neurona” w Wołowie

³ Syneos Health Clinical Surveillance and Training

⁴ Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra Psychiatrii

Summary

Changes in the olfactory ability are one of early symptoms of developing neurodegenerative diseases, especially Parkinson's disease and Alzheimer's disease. In a healthy population olfactory function is characterized by independence from an intelligence quotient and various cognitive functions, e.g., memory. The peak of the olfactory ability falls between 20 and 40 years of age. In the geriatric population the worsening of the olfactory ability is found. Because of it, the knowledge on differences between the changes associated with physiological aging and the symptoms indicating pathological changes in the brain is of clinical importance. In this article, neuroanatomical structures of the olfactory tract and their involutory changes, which may contribute to age-related olfactory deterioration, are discussed. Data are presented on the frequency of olfactory dysfunction occurrence, sex differences in the olfactory ability, and characteristics of its worsening among the elderly. Furthermore, age-related changes in odor memory are reviewed. The authors suggest that the main criterion allowing for differentiation between a physiological and pathological smell loss is awareness/unawareness of the deficit in this domain.

Słowa kluczowe: węch, funkcjonowanie węchowe, percepcja węchowa

Key words: smell, olfactory function, olfactory perception

Wstęp

Sprawność węchowa obniża się wraz z wiekiem, a w wypadku niektórych chorób neurozwyrodnieniowych właściwości tego pogorszenia mają istotne znaczenie diagnostyczne, np. przy chorobie Alzheimera i chorobie Parkinsona [1, 2]. Biorąc pod uwagę bardzo dużą, aczkolwiek na pierwszy rzut oka nieoczywistą, rolę węchu w codziennym funkcjonowaniu człowieka, warto przyjrzeć się, co jest normą, a co wskazuje na możliwość toczącego się procesu chorobowego w kontekście sprawności węchowej. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie funkcjonowania węchowego cechującego typowy, fizjologiczny, nie zaś patologiczny, proces starzenia się.

Związane z wiekiem pogorszenie sprawności w kontekście struktur neuroanatomicznych zaangażowanych w percepcję węchową

Pierwszą strukturą anatomiczną, z którą spotyka się wdychane powietrze wraz z zawieszonymi w nim cząsteczkami, jest pofałdowana powierzchnia jamy nosowej pokryta błoną śluzową o grubości ok. 150 μm . Błona śluzowa zawiera dwa typy komórek: komórki oddechowe (*respiratory cells*) i sensoryczne. Neurony sensoryczne są zgrupowane w małej części rejonu węchowego (łac. *area olfactoria*), która zawiera nabłonek węchowy (*olfactory epithelium*). Jest on umiejscowiony ok. 7 cm wzdłuż jam nosowych i zajmuje powierzchnię ok. 1,5–2,5 cm kwadratowych [3, 4]. Wykazano, że w swojej warstwie podstawowej (oraz w obrębie blaszki właściwej, *lamina propria*) zawiera on populację mnożących się komórek macierzystych, które mają zdolność wytwarzania neuronów oraz komórek je wspierających. Dzięki temu komórki nabłonka węchowego są nieustannie odnawiane, a nerwy węchowe regenerują się przez całe życie [5].

Komórki sensoryczne zgrupowane są w wiązkach, które przechodzą dwustronnie przez płytkę kostną zwaną blaszką sitową (*cribriform plate*), znajdującą się w dole czaszki przednim (*anterior cranial fossa*). Ich aksony sięgają obu opuszek węchowych położonych pod płacami czołowymi, a konkretnie pod bruzdą węchową, która oddziela zakręt prosty (*gyrus rectus*) od środkowego zakrętu okołoooczodołowo-czołowego (*medial orbitofrontal gyrus*) w obu półkulach mózgowych [6, 4].

Pierwszą stacją przetwarzającą szlaku węchowego jest opuszka węchowa (*olfactory bulb* – OB). Opuszka węchowa jest mała i delikatna (przeciętna długość: 6–14 mm, przeciętna szerokość: 3,7 mm). U osób zdrowych objętość opuszki węchowej różni się w zależności od: (1) płci – u mężczyzn jest większa niż u kobiet; (2) wieku – wraz z procesem starzenia się zmniejsza się jej objętość; (3) poziomu sprawności węchowej – po 55. roku życia zaznacza się wyraźny spadek sprawności węchowej, któremu towarzyszy istotne zmniejszenie się objętości opuszki węchowej [5, 7, 8]. Opuszka łączy się ipsilateralnie (tzn. po tej samej stronie ciała) z nerwami węchowymi – na tej samej, ipsilateralnej, zasadzie wysyłane są projekcje nerwowe z opuszek węchowych do kolejnych, ośrodkowych struktur mózgowych.

U kręgowców opuszka węchowa składa się z siedmiu warstw. Warstwa zewnętrzna (warstwa nerwu węchowego, *olfactory nerve layer*) zawiera neurony receptorowe

i komórki glejowe. Aksony tych neuronów mają projekcje do jednej z najgłębszych warstw OB, tzw. warstwy kłębuszkowej (*glomerular layer*). W tej warstwie oraz w warstwie granularnej kończy się większość synaps wejściowych. Najgłębszą warstwą OB jest warstwa podwyściółkowa (*subependymal*). Około 25 tysięcy neuronów receptorowych łączy się synaptycznie ze zgrupowaniami komórek zwanych kłębuszkami/glomerulami. Dokładna liczba kłębuszków/glomeruli u ludzi jest nieznana, szacuje się ją na ok. 90 [4, 6].

Należy zaznaczyć, że opuszka węchowa nie jest jedynie stacją przekaźnikową, która tylko przesyła informacje węchowe do bardziej centralnie położonych ośrodków. Zgodnie z obecnymi ustaleniami przetwarza ona aktywnie informacje węchowe oraz przeprowadza złożone obliczenia neuronalne podobne do wykonywanych przez pierwszorzędowe ośrodki korowe [9]. Uważa się, że pobudzenie receptorów węchowych przez cząsteczki zapachowe jest przekształcane w opuszce węchowej w mapy węchowe. Pojęcie „mapy” ma tutaj charakter abstrakcyjny, gdyż odnosi się ono do czasowego wzorca ciągów iglic elektrycznych (*spikes*), które są odczytywane przez ośrodki położone bardziej centralnie, aczkolwiek nie jest jasne, jak owe procesy zachodzą. Niedawne odkrycie, że przestrzenna lokalizacja każdego kłębuszka (skupiska neuronów, *glomerulus*) jest sztywno wbudowana w strukturę opuszki i niezmienna dla każdego zwierzęcia, sugeruje, że tożsamość zapachów może być kodowana jako przestrzenne wzorce aktywności kłębuszków w obrębie opuszki [10].

Następnym przystankiem na szlaku przetwarzania węchowego jest pierwszorzędowa kora węchowa (*primary olfactory cortex* – POC). Nazwa ta nie odnosi się do pojedynczego rejonu, ale zawiera rozmaite, rozproszone przestrzennie struktury. Miano pierwszorzędowej kory węchowej tworzące ją ośrodki dostały ze względu na największą liczbę połączeń z opuszki węchowej, które są do nich kierowane [11]. Drugorzędowa kora węchowa (*secondary olfactory cortex* – SOC) również jest zbiorem rozproszonych struktur korowych i podkorowych, które otrzymują połączenia z pierwszorzędowej kory węchowej. Warto zwrócić uwagę, że 9 spośród 22 ośrodków kory węchowej zaangażowanych w przetwarzanie informacji węchowej otrzymuje bezpośrednie połączenia z pierwszorzędowej kory węchowej z pominięciem wzgórza [12]. Wyniki badań sugerują, że identyfikacja, kategoryzacja oraz rozróżnianie bodźców węchowych jest efektem procesów formowania i modulowania obiektów zapachowych przeprowadzanych przez korę gruszkowatą. Badania nad zwierzętami i ludźmi wskazują, że rozproszone zespoły wzorców kategorii oraz cech węchowych wytwarzane przez korę gruszkowatą odgrywają krytyczną rolę w utrzymywaniu percepcyjnej ciągłości ekologicznie nieciągłych bodźców [13].

O ile stosunkowo dużo wiadomo o peryferyjnych strukturach układu węchowego, o tyle neurofizjologia i przetwarzanie informacji zachodzące w trzeciorzędowej korze węchowej wymagają dalszych badań. Struktury skroniowe współtworzące trzeciorzędową korę węchową wydają się związane bardziej z pamięcią zapachów niż z samą ich percepcją. Z kolei wyspa i kora oczodołowo-czołowa są obszarami, których zaangażowanie w procesy percepcji węchowej jest spójnie potwierdzane w rozmaitych badaniach z wykorzystaniem technik neuroobrazowania [14]. Badania neurofizjologiczne i neuroanatomiczne nie przyniosły dotychczas jednoznacznych

rozstrzygnięć dotyczących różnic strukturalnych lub funkcjonalnych w budowie mózgu, które mogłyby wyjaśnić rozmaite różnice indywidualne dotyczące sprawności węchowej.

Zaproponowano kilka mechanizmów w odniesieniu do poszczególnych struktur neuroanatomicznych wyjaśniających związane z wiekiem pogorszenie sprawności węchowej:

1. Na poziomie obwodowym zachodzą zmiany w kompozycji śluzu i dynamice ruchu tego śluzu. Odmienny obieg krwi w błonie śluzowej lub zmiany grubości nabłonka węchowego mogą wpłynąć na efektywność transportu cząsteczek zapachu do receptorów węchowych [15].
2. Na poziomie nabłonka węchowego w ciągu życia następuje osłabienie regeneracji węchowych neuronów czuciowych [16], zmniejszenie powierzchni nabłonka węchowego oraz zmniejszenie gęstości i złożoności inervacji adrenergicznej w obrębie blaszki właściwej [5].
3. Na poziomie opuszki węchowej można obserwować spadek liczby komórek mitralnych i kłębuszków, zmniejszenie grubości warstwy kłębuszkowej, a także zmniejszenie wielkości i koncentracji komórek mitralnych (od 60 tys. w 25. r. ż. do 14,5 tys. w 95. r. ż.) [17]. Istotne jest, że liczba komórek mitralnych zmniejsza się w stabilnym tempie ok. 10% na dekadę [18]. Ponadto u ok. 86% zdrowych osób stwierdza się obecność złogów neurofibrylarnych w opuszcze węchowej, a $\frac{1}{3}$ z nich wykazuje obecność amyloidu [19]. Wraz z wiekiem rozwijają się również zaburzenia struktury opuszki węchowej polegające na wnikanii włókien nerwów węchowych w głębsze obszary opuszki oraz na formowaniu kłębuszków na zewnątrz warstwy kłębuszkowej. Zmiany te wpływają na organizację synaptyczną, a w konsekwencji na przetwarzanie informacji węchowej [19, 20].
4. Na poziomie ośrodkowym uszkodzenie mózgu w następstwie chronicznego niedokrwienia lub chorób systemowych może być potencjalną przyczyną związanych z wiekiem zaburzeń węchowych. Kolejnym powodem może być obecność zmian neurodegeneracyjnych (złogi amyloidowe, patologia białek Tau), która jest stwierdzana u $\frac{1}{3}$ osób w wieku podeszłym bez otępienia [19].

Należy podkreślić, że wrażliwość węchowa, oparta na strukturach obwodowych, pogarsza się wraz z wiekiem bardziej niż zdolność różnicowania oraz rozpoznawania zapachów [8, 21], co sugeruje, że związane z wiekiem pogorszenie sprawności węchowej jest powodowane przynajmniej częściowo przez uszkodzenie nabłonka węchowego lub zmiany fizjologii śluzu wydzielanego przez błonę śluzową jamy nosowej.

Niezależność sprawności węchowej od poznawczych i osobowościowych aspektów funkcjonowania człowieka

Funkcjonowanie węchowe jest niezależne od poziomu inteligencji płynnej, pamięci krótkotrwałej oraz pamięci epizodycznej [22]. Wykazano, że sprawność węchowa jest niezależna od innych miar funkcjonowania poznawczego (WAIS-R, *Test Pamięci Randta*, test skreślania cyfr, tapping) [23]. Na podstawie dostępnych danych można też

stwierdzić, że w zdrowej populacji różnice indywidualne w zakresie funkcji poznawczych nie wiążą się z różną jakością funkcjonowania węchowego. Sama sprawność rozróżniania zapachów nie jest również predyktorem sprawności funkcjonowania poznawczego u osób zdrowych [24]. Ocena sprawności węchowej jest więc niezależna od zaplecza socjoekonomicznego jednostki i pozwala z większą rzetelnością dokonać oceny ryzyka rozwoju procesu otępiennego na etapie przedklinicznym i prodromalnym, na którym klasyczne miary poznawcze mają ograniczoną przydatność z powodu zjawisk rezerwy oraz kompensacji neuronalnej. Dzięki tym mechanizmom osoby dobrze wykształcone, o wyższym statusie socjoekonomicznym, są w stanie kompensować do pewnego etapu rozwoju procesu otępiennego pojawiające się deficyty, co znacznie utrudnia wczesną diagnozę [25].

Mimo licznych badań nie udało się ustalić wyraźnych, stałych różnic w zakresie sprawności węchowej ze względu na cechy osobowościowe. Stwierdzono [26], że istnieją pewne związki między cechami osobowości a sprawnością węchową: (1) osoby neurotyczne lepiej wykrywają różne zapachy (dają więcej poprawnych odpowiedzi w testach); (2) zarówno impulsywność, jak i brak asertywności są związane z pewnym osłabieniem sprawności identyfikacji zapachów. Według autorów można to wytłumaczyć tym, że funkcje węchowe są silnie związane ze strukturami limbicznymi, które wykazują nadaktywność u osób lękowych.

Charakterystyka sprawności węchowej w starzeniu się fizjologicznym

Spadek sprawności węchu wraz z wiekiem jest dobrze udokumentowany w literaturze przedmiotu. Ukuto nawet termin opisujący związane z wiekiem, naturalne zmiany sprawności węchowej – presbiosmia [22]. Pierwsze naukowe ustalenia na ten temat zostały opublikowane przez Douglasa w 1901 roku (odnotował atrofię tkanki nosowej u osób w wieku starszym) i Vaschide'a w 1904 roku, który stwierdził, że wrażliwość na zapach kamfory obniżała się wraz z wiekiem i spadek ten był szczególnie silny u mężczyzn [27].

Szczytowa sprawność funkcjonowania węchowego przypada na wiek 20–40 lat [19]. Według badaczy odsetek obiektywnie potwierdzonych zaburzeń węchu wzrasta z 11–24% w wieku średnim do 37–70% w wieku podeszłym [28, 29]. W 80. roku życia 80% populacji wykazuje osłabienie węchu. Szacunki dotyczące częstotliwości występowania zaburzeń funkcji węchowej wskazują na ich powszechność, a sam poziom sprawności węchowej może być dobrym wskaźnikiem integralności funkcjonowania mózgu [30].

Jakość kobiecej percepcji węchowej jest wyższa niż męskiej. Różnice między płciowe widoczne są już na wczesnych stadiach rozwoju ontogenetycznego, gdyż już czteroletnie dziewczynki lepiej rozpoznają po zapachu towarzyszy zabawy niż chłopcy. Ponadto noworodki żeńskie w większym stopniu niż męskie preferują zapach matki [27]. Paradoksalnie, naukowe potwierdzenie oczywistych, wydawałoby się, różnic zajęło ponad pół wieku, gdyż ogólny obraz różnic płciowych w zakresie funkcjonowania węchowego był bardziej złożony. Pierwsze doniesienia z końca XIX i początku XX wieku były sprzeczne. Na przykład Bailey i Nichols w 1884 roku stwierdzili, że

mężczyźni są bardziej wrażliwi na zapachy niż kobiety. Z kolei Toulouse i Vaschide w 1899 roku wykazali, że kobiety są bardziej wrażliwe od mężczyzn na zapach kamfory. Od lat pięćdziesiątych zeszłego wieku zaczęto gromadzić materiał wskazujący na przewagę kobiet w dziedzinie funkcjonowania węchowego – zgodnie z wynikami ówczesnych badań kobiety miały większą wrażliwość na zapach exaltolidu (zapach piżma uzyskiwany z rośliny zielnej – arcydzięgla) i cytrusowy [27]. Obecnie jest już empirycznie potwierdzone, że kobiety lepiej niż mężczyźni rozpoznają zarówno znane, jak i nieznane zapachy [31].

Badając sprawność węchową obu płci w ciągu życia, nie znaleziono wyraźnych różnic w zakresie detekcji i identyfikacji, aczkolwiek zauważalny był trend wskazujący, że kobiety trochę sprawniej radziły sobie w zadaniach identyfikacji zapachów [26]. Wraz z rozwojem standaryzowanych metod do badania węchu w latach osiemdziesiątych i późniejszych zaczęły pojawiać się wyniki cechujące się wyższą spójnością oraz jednoznacznie wskazujące na wyższość kobiet we wszystkich aspektach mierzonych funkcji węchowych – progę detekcji, identyfikacji oraz zdolności rozróżniania zapachów. Owa wyższa sprawność wydaje się niezależna od czynników kulturowych [26, 31, 32] i jest obserwowana zarówno w badaniach poprzecznych, jak i podłużnych [33]. Na podstawie przeprowadzonych badań podłużnych stwierdza się, że sprawność węchowa wyraźnie pogarsza się wraz z wiekiem, przy czym najszybciej dzieje się to w wypadku swobodnego rozpoznawania zapachów bez wskazówek. Co więcej, sprawność kobiet obniża się wolniej niż mężczyzn [28]. Kobiety są bardziej wyczułone i ogólnie mocniej zorientowane na zapachy niż mężczyźni [34].

Dostępne są ciekawe dane na temat różnic indywidualnych związanych z wiekiem i rasą [22]. Stwierdzono, że w przedziale wiekowym 57–85 lat: (1) mężczyźni funkcjonują węchowo gorzej niż kobiety; (2) Afroamerykanie funkcjonują gorzej niż ludzie rasy kaukaskiej. Badacze przeprowadzili 5-letnie badania podłużne i stwierdzili, że w ich trakcie 31% badanych przejawiało pogorszenie sprawności identyfikacji węchowej oraz – co intrygujące – 20% wykazało polepszenie sprawności identyfikacji węchowej. Badanych w wieku 75–85 lat dotyczyło największe pogorszenie, natomiast badanych w wieku 57–74 lat – mniejsze pogorszenie. Niemniej jednak mimo różnic i fluktuacji zauważalny był trend polegający na tym, że szybkość utraty sprawności węchowej wzrastała wraz z wiekiem, szczególnie u mężczyzn. Według badaczy u osób w wieku 85 lat prawdopodobieństwo utraty zdolności identyfikacji określonego zapachu w ciągu następnych 5 lat wzrasta z 0,29 do 0,45. Co istotne, gdy potraktuje się węch jako obiektywną miarę integralności funkcjonowania mózgu, nie stwierdzono wpływu innych czynników na sprawność węchową, takich jak: poziom sprawności poznawczej, inne choroby, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, zdrowie psychiczne.

Na podstawie innych badań poprzecznych opisano związane z wiekiem różnice w zakresie zmian w funkcjonowaniu węchowym [35] – np. stwierdzono wydłużanie się czasu wykonania zadania rozróżniania zapachów wraz z wiekiem, zwłaszcza u mężczyzn. Według autorów wynika to z tego, że osoby starsze w porównaniu z osobami młodymi są bardziej podatne na adaptację węchową i wolniej odzyskują pierwotny próg wrażliwości węchowej po uprzedniej ekspozycji na ten sam zapach.

Utrata zdolności rozpoznawania i identyfikacji zapachów wraz z wiekiem nie może być tłumaczona wyłącznie przez deficyty sensoryczne [36]. Najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na pamięć zapachów i jej różnice związane z wiekiem jest wiedza semantyczna dotycząca zapachów. Drugim czynnikiem jest rodzaj, jakość nazwy zapachu – wpływa ona na pamięć zapachu. Analizy regresji wykazują, że wiek chronologiczny i sprawność nazywania zapachów są najsilniejszymi zmiennymi oddziałującymi na pamięć epizodyczną zapachów [37]. Co ciekawe, intensywność zapachu ma słaby związek z pamięcią zapachu i nie wpływa na jego retencję – stwierdzono jedynie pewną słabą relację ze zdolnością identyfikacji, która nie miała związku z wiekiem. Są trzy potencjalne wyjaśnienia spadku zdolności nazywania zapachów, która jest kluczowa dla sprawności zachowania ich w pamięci epizodycznej: (1) błędna percepcja zapachu; (2) uszkodzona pamięć semantyczna dotycząca zapachu (np. uszkodzenie pojęcia denotującego obiekt będący źródłem zapachu); (3) związane z wiekiem zaburzenia dostępu leksykalnego – osoba ma dostęp do wiedzy semantycznej, ale nie może wydobyć etykiety werbalnej [37].

Kobiety lepiej pamiętają zapachy niż mężczyźni, mimo że z wiekiem obserwuje się pogorszenie sprawności pamięciowej. Wynika to z tego, że kobiety są bardziej od mężczyzn skłonne stosować semantyczne strategie kodowania zapachów. Co ciekawe, wykazano lepszą pamięć zapachów u kobiet, gdy prezentowane były znane zapachy, natomiast gdy zapachy były nieznanne, różnice międzypłciowe zanikały [38].

Osoby starsze mają poważne trudności z rozpoznawaniem prezentowanych im zapachów: już po upływie dwóch tygodni trafność ich odpowiedzi jest na poziomie losowym. Osoby młode doświadczają takich trudności dopiero po upływie 6–7 miesięcy [27]. Ogólnie sprawność rozpoznawania węchowego u osób w wieku starszym jest podobna do poziomu sprawności dzieci – one równie słabo wypadają w testach badających tę funkcję [39, 40]. Wynika to najprawdopodobniej z ubogiego słownika dzieci oraz zaburzeń dostępu leksykalnego u osób starszych, które to przyczyny w badaniach dają podobne rezultaty [37].

Zbadano zależność między sprawnością pamięci krótkotrwałej a zdolnością rozróżniania i identyfikowania zapachów w różnych grupach wiekowych [41]. Na podstawie przeglądu literatury przedmiotu autorzy założyli, że rozpoznawanie zapachów zależy w dużej mierze od percepcyjnych właściwości bodźca. Według nich mają one istotniejsze znaczenie niż w innych funkcjach poznawczych. Ważną rolę odgrywa pamięć krótkotrwała, ponieważ musi być w niej utrzymywana reprezentacja co najmniej jednego zapachu, tak by można było z nim porównać zapach aktualnie włączony. Atrybuty percepcyjne zapachu mogą wchodzić w interakcje z innymi reprezentacjami poznawczymi w tym magazynie pamięci. Jeśli zapach jest nieznanym badaniem, mogą mieć mniej szczegółową, bardziej niestabilną reprezentację, co prowadzi do obniżenia sprawności rozpoznawania. Stwierdzono, że wiek negatywnie korelował z wykonaniem zadania rozróżniania zapachów. Mniejsze obciążenie pamięci krótkotrwałej polepszało wykonanie zadań przez najmłodszych i najstarszych uczestników. Nie stwierdzono zmian w zakresie zdolności identyfikacji zapachów – według autorów wynika to z tego, że identyfikacja zapachów jest bardziej obciążająca poznawczo niż samo ich różnicowanie i manipulowanie jedynie obciążeniem pamięci krótkotrwałej nie przynosi znaczących efektów.

Zbadano również pamięć źródła w odniesieniu do zapachów [42]. Badany przedstawiano po 16 zapachów – 8 prezentowanych przez mężczyznę i 8 przez kobietę. Pamięć źródła badano, pytając, czy zapach był pokazywany przez kobietę, czy przez mężczyznę. Pamięć przedmiotową zapachów badano przez prezentowanie każdego z nich w parze z nowym wraz z pytaniem, która woń z pary była już prezentowana. Pamięć źródła była gorsza u osób starszych (> 65. r. ż.), ale nie stwierdzono istotnych różnic w pamięci przedmiotowej zapachów w porównaniu z osobami młodymi.

Doty i Kamath [29] dokonali kompleksowego przeglądu literatury dotyczącej sprawności węchowej w wieku starczym. Ich ustalenia można streścić następująco:

1. U osób starszych obserwuje się osłabienie zdolności identyfikowania zapachów, przy czym jest ono trochę mniej nasilone w wypadku osób zdrowych, które charakteryzują się wyższą wrażliwością na zapachy w porównaniu z osobami chorymi.
2. Osoby starsze mają większe trudności z rozróżnianiem zapachów (np. ocena kilku zapachów prezentowanych jednocześnie, kiedy to badany ma powiedzieć, który zapach jest inny od pozostałych; podobnym wyzwaniem jest dopasowanie próbek zapachowych do innych próbek prezentowanych po różnych przerwach czasowych).
3. Z wiekiem pogorszeniu ulega zdolność określania intensywności przynajmniej niektórych zapachów, takich jak: merkaptan, octan amyłowy. Inne zapachy, takie jak: róża, eugenol, androstenon – nie sprawiają trudności. Warto zaznaczyć, że wyniki badań sugerują, że zdolność określania stężenia zapachów zaczyna ulegać deterioracji u mężczyzn już po 20. r. ż., a u kobiet po 40. r. ż.
4. W badaniach ERP i EEG osoby starsze z reguły wykazują dłuższe latencje N1 oraz mniejsze amplitudy N1 i P2.

Klasyfikacja zaburzeń węchowych

Ludzie potrafią rozróżniać zapachy, które strukturalnie różnią się tylko jedną częścią [43]. Jednocześnie ok. 24 milionów Amerykanów cierpi na chroniczne zaburzenia węchowe i aż 200 tys. konsultacji lekarskich rocznie w USA dotyczy utraty węchu. Ogólnie zaburzenia percepcji węchowej można podzielić na ilościowe (utrata węchu) i jakościowe (zniekształcenia percepcji węchowej). Inne kryterium klasyfikacji zaburzeń węchu odnosi się do ich intensywności: częściowa utrata sprawności węchowej nazywana jest hiposmią, a całkowita – anosmią. Pacjenci z częściową utratą węchu cierpią często na zniekształcenia percepcji węchowej, które mogą być podzielone na: parosmie (zniekształcone doświadczenia węchowe w reakcji na zapach obecny w powietrzu) oraz fantosmie (zniekształcone doświadczenia węchowe w reakcji na zapach, którego tak naprawdę nie ma). Zaburzenia węchowe są dosyć często występującym zaburzeniem – dotyczą od 4 do 25% ogólnej populacji, przy czym mężczyźni są bardziej na nie podatni niż kobiety [44]. Z kolei 10–60% pacjentów z dysfunkcją węchową cierpi na parosmię [45]. Inne czynniki ryzyka to: palenie papierosów, praca w fabryce, niski poziom wykształcenia i niski przychód. Zniekształcenia percepcji

częściej występują przy głębokiej utracie węchu. Z medycznego punktu widzenia trzy najczęstsze przyczyny dysfunkcji węchowych to: (1) zapalenie zatok; (2) infekcja górnych dróg oddechowych; (3) uraz głowy. Daulatzai [46] dostarcza bardziej szczegółowej listy przyczyn spadku sprawności węchowej: (1) zatrucie powietrza (ekspozycja na powietrze miejskie powoduje stany neurozapalne u ludzi); (2) starzenie się i związane z nim zmiany (np. zmiana objętości opuszki węchowej); (3) allel ApoE4 (osoby z tym allelem wypadają istotnie gorzej w testach węchowych); (4) zapalenie zatok nosowych; (5) infekcje, zatrucia i ich wpływ na transmisję neuronalną; (6) cukrzyca; (7) bezdech senny oraz (8) nadużywanie alkoholu. Warto zaznaczyć, że nie wszystkie przypadki zaburzeń węchowych są nieodwracalne. Zaobserwowano częściową poprawę u młodszych pacjentów, przy czym poprawa może zająć spontanicznie wiele lat po pojawieniu się symptomów, aczkolwiek jej prawdopodobieństwo zmniejsza się wraz z czasem trwania choroby.

Świadomość deficytów węchowych jako kryterium różnicujące starzenie się fizjologiczne od patologicznego

Nieświadomość zaburzeń to niezdolność do rozpoznania deficytów i przypisania im znaczenia i ich funkcjonalnych implikacji [47]. W wypadku zaburzeń sprawności węchowej samo stwierdzenie deficytów nie stanowi przekonującego argumentu na rzecz diagnozy zaburzeń z kręgu otępienia. Jak wspomniano, obniżenie sprawności węchowej w wieku starszym jest zjawiskiem powszechnym, wywołanym przez naturalne procesy inwolucji. Tym, co różnicuje fizjologiczne starzenie od patologicznego, jest głębokość deficytów oraz poziom ich świadomości. Badania wskazują, że właśnie owa świadomość ma istotne znaczenie diagnostyczne i predykcyjne. Badani nieświadomi dysfunkcji węchowej w porównaniu z osobami jej świadomymi gorzej wypadają w testach uczenia się i pamięci słownej oraz uwagi/prędkości przetwarzania [28]. Należy podkreślić, że omawiana rola nieświadomości deficytów węchowych ma znaczenie w wypadku różnicowania między normą a prodromalnym etapem chorób neurozwyrodnieniowych, takich jak choroba Alzheimera lub choroba Parkinsona, kiedy deficyty sprawności poznawczej (w AD) lub motorycznej (w PD) są minimalne, natomiast obserwuje się wyraźne obniżenie sprawności węchowej.

Utrudniony wgląd w sprawność funkcjonowania węchowego był już wielokrotnie opisywany w literaturze przedmiotu. W zdrowej populacji subiektywnie odczuwana dysfunkcja jest zgłaszana przez: (1) 2% osób w wieku 55–64 lat, (2) 2,7% w wieku 65–74 lat i (3) 4,6% w wieku 75 lat i więcej. W innych badaniach stwierdzono, że 9,4% grupy w wieku 55–97 lat zgłosiło subiektywnie odczuwane zaburzenia węchowe, przy czym obiektywne testy identyfikacji zapachów wskazywały na odsetek zaburzeń węchowych rzędu 24,5% [48]. Z kolei Nordin i wsp. [49] wykazali, że 70% osób starszych potwierdzających brak zaburzeń węchowych jest w rzeczywistości hiposmicznych [49]. W badaniach White i Kurz [40] 43% osób nie potrafiło rozpoznać u siebie zaburzeń węchowych. Nie znaleziono różnic między starszymi a młodszymi uczestnikami. Autorzy założyli, że specyficzne błędy metapoznawcze są związane

z prędkością rozwoju zaburzeń węchowych. Nieświadomość dysfunkcji węchowej może według nich wynikać z: (1) wolnego tempa utraty węchu, typowego dla starzenia się, przez co starzejące się osoby nie zauważają zmian; (2) szybkiego tempa utraty węchu, przez co badani nie doszacowują stopnia zmian – jest to typowe dla AD. Należy podkreślić, że w wypadku osób zdrowych wgląd w dysfunkcję węchową jest jedynie częściowo osłabiony – osoby te są świadome pogorszenia węchu, tylko go nie doszacowują. Natomiast pacjenci, których cechuje patologiczna utrata węchu zwiastująca rozwój otępienia w przyszłości, wykazują znacznie bardziej spektakularne ograniczenie wglądu, w zasadzie jego całkowite zniesienie.

Mimo opisanych powyżej stosunkowo częstych trudności w samodzielnej ocenie sprawności węchowej wielu autorów wskazuje na nieświadomość zaburzeń węchowych jako czynnik prognostyczny rozwoju chorób otępiennych. Dysfunkcja węchowa, gdy pozostaje nieuświadomiona, jest predyktorem rozwoju choroby Alzheimera [50] oraz Parkinsona. Około 80% pacjentów z PD nie jest świadomych utraty węchu lub ją zdecydowanie nie doszacowuje [51]. Brak świadomości hiposmii jest blisko powiązany z występowaniem łagodnych zaburzeń poznawczych w przebiegu PD [52]. Na podstawie badań podłużnych stwierdzono, że nieświadomość deficytów funkcjonalnych jest predyktorem rozwoju otępienia u osób ze zdiagnozowanymi zaburzeniami poznawczymi [53]. Inne badania z kolei wskazują, że sam poziom sprawności funkcjonowania węchowego jest dobrym predyktorem rozpadu pamięci epizodycznej oraz pogorszenia szybkości przetwarzania poznawczego [54]. Brak świadomości zaburzeń węchowych odróżnia również osoby tracące węch na skutek patologii peryferyjnej (np. uszkodzenie nosa, katar, zapalenie zatok) od cierpiących na zmiany wskutek patologii centralnej (np. w przebiegu procesu otępiennego). Porównano dwie populacje cierpiące na zaburzenia węchowe – osoby chorujące na zapalenie zatok i na chorobę Alzheimera. Na podstawie badań stwierdzono, że charakterystyczne dla osób z AD jest to, że nie są świadome – w przeciwieństwie do osób chorujących na zapalenie zatok – obniżenia sprawności węchowej [55].

Osoby zdrowe czasami nie są świadome pogorszenia się ich sprawności węchowej. Natomiast osoby cierpiące na zaburzenia neurodegeneracyjne praktycznie nigdy nie zdają sobie sprawy z tej dysfunkcji. Stwierdzenie pogorszenia sprawności węchowej przy jednoczesnym braku wglądu pacjenta w zaobserwowane deficyty powinno uwrażliwić klinicystę na możliwość rozwoju procesu otępiennego w ciągu najbliższego roku–dwóch lat, zwłaszcza jeśli zdiagnozowano u pacjenta łagodne zaburzenia poznawcze.

Podsumowanie

Jest rzeczą normalną, że po 55.–65. r. ż. stwierdza się pogorszenie sprawności węchowej zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, bez względu na ich poziom inteligencji, wykształcenie czy wykonywany zawód. Szczytowe funkcjonowanie węchowe przypada na wiek 20–40 lat. Osoby starsze mogą mieć pewne problemy z identyfikowaniem i różnicowaniem zapachów. Trudność może im sprawiać ocena intensywności niektórych zapachów, szczególnie w wypadku mężczyzn. Warto pamiętać, że samoocena

pacjentów dotycząca ich sprawności węchowej jest zazwyczaj w pewnym stopniu zawyżona w porównaniu z rzeczywistym poziomem ich funkcjonowania w tym zakresie. Tym, co różnicuje normalną, fizjologiczną utratę węchu od patologicznej, jest stopień świadomości deficytów. W stadium prodromalnym, a nawet w stadium przedklinicznym AD lub PD uwagę klinicystów powinien zwrócić brak wglądu w wyraźne deficyty węchowe pacjentów. W takich wypadkach warto przeprowadzić szczegółowe badania neuropsychologiczne oraz rozważyć badanie biomarkerów z płynu mózgowo-rdzeniowego.

Piśmiennictwo

1. Mydlikowska-Smigorska A, Smigorski K. *Olfactory dysfunctions occurring in the course of Alzheimer's disease*. Adv. Psychiatry Neurol. 2017; 26(2): 85–95.
2. Smigorski K, Mydlikowska-Smigorska A. *Olfactory dysfunctions occurring in the course of Parkinson's disease*. Adv. Psychiatry Neurol. 2017; 26(2): 75–84.
3. Silva Teixeira CS, Cerqueira NM, Ferreira AC. *Unravelling the olfactory sense: From the gene to odor perception*. Chem. Senses 2016; 41(2): 105–121.
4. Mydlikowska-Smigorska A, Smigorski K. *Neuroanatomical and neurophysiological foundations of the human olfactory system*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11(4): 125–134.
5. Huart C, Rombaux P, Hummel T. *Plasticity of the human olfactory system: The olfactory bulb*. Molecules. 2013; 18(9): 11586–11600.
6. Martin GN. *The effect of exposure to odor on the perception of pain*. Psychosom. Med. 2006; 68(4): 613–616.
7. Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND i wsp. *Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function*. Neuroimage 2008; 42(2): 498–502.
8. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. *Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2007; 264(3): 237–243.
9. Cleland TA, Linster C. *Computation in the olfactory system*. Chem. Senses 2005; 30(9): 801–813.
10. Giessel AJ, Datta SR. *Olfactory maps, circuits and computations*. Curr. Opin. Neurobiol. 2014; 24(1): 120–132.
11. Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. *A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex)*. Brain Res. Brain Res. Rev. 2005; 50(2): 305–335.
12. Mackay-Sim A, Royet J-P. *Structure and function of the olfactory system*. W: Brewer W, Castle D, Pantelis C. red. *Olfaction and the brain*. Cambridge: Cambridge University Press; 2006. S. 3–27.
13. Gottfried JA. *Central mechanisms of odour object perception*. Nat. Rev. Neurosci. 2010; 11(9): 628–641.
14. Araujo de IE, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N. *Taste-olfactory convergence and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain*. Eur. J. Neurosci. 2003; 18(7): 2059–2068.
15. Rawson NE. *Olfactory loss in aging*. Sci. Aging Knowledge Environ 2006; 2006(5): pe6.
16. Conley DB, Robinson AM, Shinnors MJ, Kern RC. *Age-related olfactory dysfunction: Cellular and molecular characterization in the rat*. Am. J. Rhinol. 2003; 17(3): 169–175.

17. Kovács T. *Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders*. Ageing Res. Rev. 2004; 3(2): 215–232.
18. Meisami E, Mikhail L, Baim D, Bhatnagar KP. *Human olfactory bulb: Aging of glomeruli and mitral cells and a search for the accessory olfactory bulb*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1998; 855: 708–715.
19. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL. *Beta-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease*. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1999; 25(6): 481–491.
20. Hoogland PV, Van Den Berg R, Huisman E. *Misrouted olfactory fibres and ectopic olfactory glomeruli in normal humans and in Parkinson and Alzheimer patients*. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 2003; 29(3): 303–311.
21. Hummel T, Heilmann S, Murphy C. *Age-related changes of chemosensory functions*. W: Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A. red. *Olfaction, taste, and cognition*. New York, NY: Cambridge University Press; 2002. S. 441–456.
22. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. *The rate of age-related olfactory decline among the general population of older U.S. adults*. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2005; 70(11): 1435–1441.
23. Doty RL, Riklan M, Deems DA, Reynolds C, Stellar S. *The olfactory and cognitive deficits in Parkinson's disease: Evidence for independence*. Ann. Neurol. 1989; 25(2): 166–171.
24. Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, Giner-Bartolomé C, Islam MA, Torre de la R, Pastor A i wsp. *Modulation of higher-order olfaction components on executive functions in humans*. PLoS One 2015; 10(6): e0130319. Doi:10.1371/journal.pone.0130319.
25. Park DC, Bischof GN. *The aging mind: Neuroplasticity in response to cognitive training*. Dialogues Clin. Neurosci. 2013; 15(1): 109–119.
26. Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. *Odor identification influences of age, gender, cognition, and personality*. J. Geront. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 2000; 55(5): P304–310.
27. Martin GN. *The neuropsychology of smell and taste*. New York: Psychology Press; 2013.
28. Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. *Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults*. Arch. Clin. Neuropsychol. 2011; 26(3): 260–269.
29. Doty RL, Kamath V. *The influences of age on olfaction: A review*. Front. Psychol. 2014; 5: 1–20.
30. Attems J, Walker L, Jellinger KA. *Olfaction and aging: A mini-review*. Gerontology 2015; 61(6): 485–490.
31. Cornell Kärnekull S, Jönsson FU, Willander J, Sikström S, Larsson M. *Long-term memory for odors: Influences of familiarity and identification across 64 days*. Chem. Senses 2015; 40(4): 259–267.
32. Low KEY. *Scents and scent-sibilities: Smell and everyday life experiences*. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing; 2009.
33. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. *Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study*. Chem. Senses 2004; 29(6): 547–554.
34. Herz RS. *A naturalistic analysis of autobiographical memories triggered by olfactory, visual, and auditory stimuli*. Chem. Senses 2004; 29(3): 217–224.
35. Hulshoff Pol HE, Hijman R, Baarré WFC, Ekelen van S, Ree van JM. *Odor discrimination and task duration in young and older adults*. Chem. Senses 2000; 25(4): 461–464.

36. Larsson M. *Semantic factors in episodic recognition of common odors in early and late adulthood: A review*. Chem. Senses 1997; 22(6): 623–633.
37. Larsson M, Bäckman L. *Age-related differences in episodic odor recognition: The role of access to specific odor names*. Memory 1997; 5(3): 361–378.
38. Choudhury ES, Moberg P, Doty RL. *Influence of age and sex on a microencapsulated odor memory test*. Chem. Senses 2003; 28(9): 799–805.
39. Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E i wsp. *Changes of olfactory abilities in relation to age: Odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2015; 272(8): 1937–1944.
40. White TL, Kurtz DB. *The relationship between metacognitive awareness of olfactory ability and age in people reporting chemosensory disturbances*. Archives of Clinical Neuropsychology 2003; 6: 99–110.
41. Zucco GM, Hummel T, Tomaiuolo F, Stevenson RJ. *The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks*. J. Neurosci. Methods 2014; 222: 138–141.
42. Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Murphy C. *The effects of normal aging on source memory for odors*. J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 2006; 61(1): 58–60.
43. Patel RM, Pinto JM. *Olfaction: Anatomy, physiology, and disease*. Clin. Anat. 2014; 27(1): 54–60.
44. Keller A, Malaspina D. *Hidden consequences of olfactory dysfunction: A patient report series*. BMC Ear Nose Throat Disord. 2013; 13(1): 8.
45. Frasnelli J, Hummel T. *Olfactory dysfunction and daily life*. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2005; 262(3): 231–235.
46. Daulatzai MA. *Olfactory dysfunction: Its temporal relationship and neural correlates in the pathogenesis of Alzheimer's disease*. J. Neural. Transm. (Vienna) 2015; 122(10): 1475–1497.
47. Orfei MD, Robinson RG, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G. *Unawareness of illness in neuropsychiatric disorders. Phenomenological certainty versus etiopathogenic vagueness*. Neuroscientist 2008; 14(2): 203–211.
48. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. *Prevalence of olfactory impairment in older adults*. JAMA 2002; 288(18): 2307–2312.
49. Nordin S, Monsch AU, Murphy C. *Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: Discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity*. J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci. 1995; 50(4): 187–192.
50. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K i wsp. *Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(9): 1399–1405.
51. Lehrner JP, Brücke T, Dal-Bianco T, Gatterer G, Kryspin-Exner I. *Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease*. Chem. Senses 1997; 22(1): 105–111.
52. Kawasaki I, Baba T, Takeda A, Mori E. *Loss of awareness of hyposmia is associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat. Disord. 2016; 22: 74–79. Doi: 10.1016/parkreldis.2015.11.015.
53. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, Camacho Y, Pelton G, Liu X i wsp. *Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: Prediction of AD*. Neurology 2002; 58(5): 758–764.
54. Swan GE, Carmelli D. *Impaired olfaction predicts cognitive decline in non-demented older adults*. Neuroepidemiology 2002; 21(2): 58–67.

55. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. *Ratings of Overall Olfactory Function*. Chem. Senses 2003; 28(8): 691–694.

Adres: Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska
Ośrodek Badawczo-Naukowo-Dydaktyczny Chorób Ołepiennych
im. ks. Kardynała Henryka Gulbinowicza w Ścinawie
59-330 Ścinawa, ul. Jana Pawła II nr 12
e-mail: a.mydlikowska@gmail.com

Otrzymano: 9.03.2018

Zrecenzowano: 24.04.2018

Otrzymano po poprawie: 24.05.2018

Przyjęto do druku: 14.06.2018