

Zmysł węchu – fizjologia i patologia

Halina Sienkiewicz-Jarosz

I Klinika Neurologiczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med.
Halina Sienkiewicz-Jarosz
I Klinika Neurologiczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9,
02-957 Warszawa

Neurologia po Dyplomie
2012; 7 (4): 6-10

Wprowadzenie

Zmysł węchu był przez wiele lat traktowany jako mało znaczący u człowieka, a przez to niezbyt chętnie badany. Przełomem było wyjaśnienie przez Lindę Buck i Richarda Axela molekularnych i komórkowych mechanizmów rozpoznawania bodźców zapachowych. Okazało się, że zmysł węchu jest niemal tak wrażliwy i selektywny jak zmysł wzroku, dzięki licznym białkom receptorowym odpowiadającym za rozpoznawanie ogromnej liczby zapachów o różnej intensywności. Nie bez powodu liczba genów kodujących receptory węchowe stanowi blisko 2% całego genomu człowieka. Odkrycia Lindy Buck i Richarda Axela publikowane od 1991 roku zostały ostatecznie uhonorowane w 2004 roku Nagrodą Nobla.

Badanie węchu w praktyce jest często zaniedbywane albo ograniczane do wywiadu. Tymczasem zaburzenia węchu mogą być jednym z pierwszych objawów najczęstszych chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i choroba Alzheimera, a w niektórych przypadkach, jedynym objawem guzów okolicy czołowej.

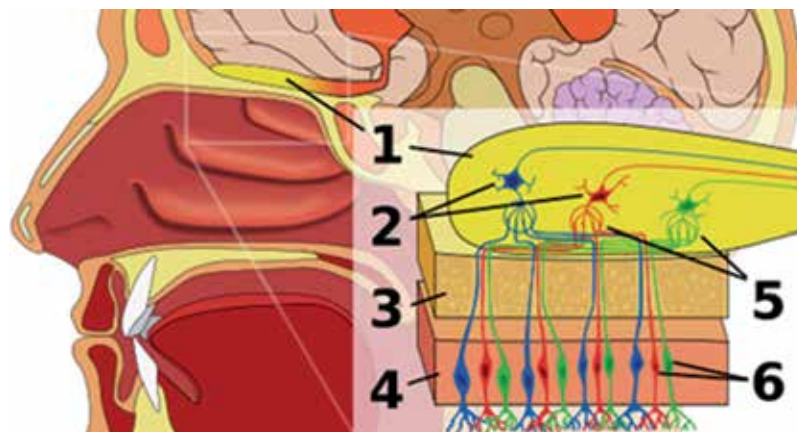
W niniejszym artykule omówiono podstawy funkcjonowania zmysłu węchu u człowieka oraz metody diagnostyczne i sposoby leczenia zaburzeń węchu.

Znaczenie zmysłu węchu

Do funkcji zmysłu węchu należy wykrywanie zapachu, ocena natężenia bodźca zapachowego (odpowiadająca stężeniu lotnej substancji zapachowej we wdychanym powietrzu), identyfikacja bodźców węchowych, różnicowanie zapachów oraz zapamiętywanie wrażeń węchowych i nadawanie im odpowiedniego zabarwienia emocjonalnego. Dzięki integracji podstawowych bodźców węchowych niektórzy ludzie potrafią też komponować nowe zapachy.¹

Człowiek rozróżnia kilka tysięcy zapachów. Próg węchu u człowieka jest jednak znacznie wyższy niż u zwierząt. Ludzie nie odczuwają też świadomie wielu zapachów, które w świecie zwierząt mają duże znaczenie, np. feromonów. Mimo tych różnic rola węchu u człowieka ma znaczenie już po urodzeniu. To właśnie zmysł węchu pozwala noworodkowi rozpoznawać matkę i bierze udział w inicjowaniu odruchu ssania. Zaburzenia węchu mające początek we wczesnym dzieciństwie w wieku dorosłym mogą predysponować do zaburzeń emocjonalnych. W codziennym życiu węch ostrzega o niebezpiecznych substancjach w otoczeniu, umożliwia lokalizację źródła zagrożenia. Ma istotny udział w percepcji wrażeń smakowych, wpływa na wydzielanie śliny i soku żołądkowego w fazie głowowej wydzielania. Węch umożliwia samokontrolę higieny, odgrywa też rolę w postrzeganiu atrakcyjności seksualnej, może stanowić źródło przeżyć i odczuć estetycznych.²

Dowodem na znaczenie węchu mogą być wyniki dwóch badań. W badaniu Deems i wsp.³ spośród 750 kolejnych chorych zgłaszających się z powodu zaburzeń chemosensorycznych do Centrum Badań nad Smakiem i Węchem na Uniwersytecie w Pensylwanii 68% podawało zmianę jakości życia, 46% zmiany apetytu i masy ciała, a 56% niekorzystny wpływ zaburzeń węchu na codzienne życie i samopoczucie psychiczne. W drugim badaniu⁴ z udziałem 445 pacjentów 45,2% osób z anosmią, 34,1% osób z ciężką hiposmią i 19,0% osób z prawidłowym węchem



RYCINA 2. Układ węchowy człowieka. 1. Opuszka węchowa, 2. Komórki mitralne, 3. Blaszka sitowa kości sitowej, 4. Komórki podporowe, 5. Kłębuszek, 6. Komórka dwubiegunowa (Rys. Patrick J. Lynch, medical illustrator. Creative Commons Attribution 2.5 License 2006).

zgłosiło co najmniej jedno zdarzenie niebezpieczne, takie jak zatrucie pokarmowe, brak świadomości pożaru lub wycieku gazu.

Anatomia i fizjologia zmysłu węchu

Lotne cząsteczki substancji zapachowych docierają do pola węchowego znajdującego się w sklepieniu jamy nosowej. Pole węchowe ma łączną powierzchnię około 5 cm² i zbudowane jest z nabłonka węchowego, w którego skład wchodzi komórki dwubiegunowe, komórki podporowe i komórki podstawne (ryc. 1). Komórki dwubiegunowe pełnią rolę receptorową, ale są też pierwszym neuronem drogi węchowej. Każda komórka dwubiegunowa ma od 8 do 20 rzęsek, które są skierowane do światła jamy nosowej i zanurzone w śluzie. Jest to jedyne miejsce w ciele ludzkim, w którym komórki zmysłowe kontaktują się bezpośrednio ze środowiskiem zewnętrznym. W warstwie wodnistej śluzu ulegają rozpuszczeniu hydrofobowe molekuly zapachowe, przez co zwiększa się ich stężenie. Śluz wytwarzany przez komórki podporowe (gruczołowe) zawiera obok mukopolisacharydów, lipidów i fosforanów białko wiążące substancje wonne (odorant binding protein, OBP). Jest to białko odpowiedzialne za transport substancji zapachowych, dzięki czemu stają się one dostępne dla receptorów zlokalizowanych na rzęskach. Drugi biegun komórek dwubiegunowych stanowią wypustki aksonalne, które biegną przez otwory w blaszce sitowej, tworząc nić węchową (jedna nić węchowa jest utworzona z około 20 aksonów). Aksony komórek dwubiegunowych kończą się synapsami w opuszcze węchowej na dendrytach komórek mitralnych tworzących kłębuszki węchowe. Komórki mitralne, znajdujące się w opuszcze węchowej, są drugim neuronem drogi węchowej. Aksony komórek mitralnych biegną przez

pasma węchowe do trójkąta węchowego i istoty dziurkowanej przedniej. Trzeci neuron drogi węchowej znajduje się w strukturach węchomózgowia, takich jak zakręt hipokampa, zakręt gruszkowaty, guzek węchowy, jądro węchowe przednie i ciało migdałowate.⁵⁻⁷ Ośrodkowe przetwarzanie informacji docierającej drogą węchową odbywa się w takich strukturach, jak ciało migdałowate i hipokamp, które, jak wiadomo, są zaangażowane w przetwarzanie emocji i wspomnień.⁶ Impulsy biegnące z nabłonka węchowego są hamowane na poziomie opuszki węchowej. Do kłębuszków węchowych, a dokładniej pośredniczących neuronów hamujących komórki mitralne, docierają ponadto aksony eferentne z guzka węchowego przedniego i przegrody.⁷

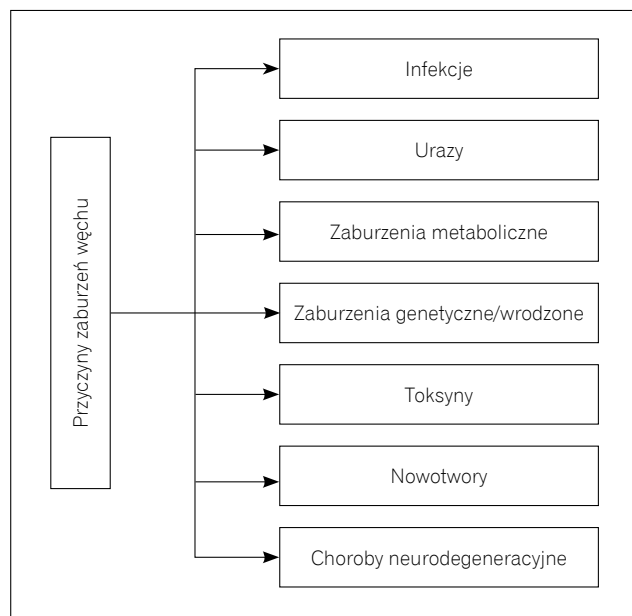
Zaburzenia węchu

Prawidłowe odczuwanie wrażeń węchowych nazywamy normosmią. Pod względem ilościowym zaburzenia węchu można podzielić na hiposmię (mikrosmię), czyli osłabienie węchu, anosmię – utratę węchu, oraz hiperosmię, czyli nadmierną wrażliwość na bodźce węchowe. Zaburzenia węchu mogą być jednostronne lub obustronne (np. jednostronna anosmia albo obustronna [całkowita] anosmia).

Pod względem jakościowym wśród zaburzeń węchu wymieniane są: parosmia, pseudoosmia, fantosmia, czyli złudzenia węchowe, kakosmia, czyli nieprzyjemne złudzenia węchowe. Utrata zdolności do rozpoznawania znajomych zapachów jest nazywana agnosmią.

Przyczyny zaburzeń węchu można podzielić na przewodzeniowe, odbiorcze i ośrodkowe.

Zaburzenia przewodzeniowe są związane z utrudnieniem kontaktu substancji zapachowych z nabłonkiem zmysłowym, zwykle w wyniku zaburzeń drożności przewodów nosowych



RYCINA 2. Przyczyny zaburzeń węchu

(wady rozwojowe, zmiany pourazowe, polipy, przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, zmiany alergiczne). W przypadku przewlekłego zapalenia zatok zaburzenia węchu mogą być trwałe, w alergiach zazwyczaj są przemijające.

Zaburzenia odbiorcze są najczęściej spowodowane uszkodzeniem nabłonka węchowego. Kilka lat temu w Stanach Zjednoczonych szerokim echem odbiły się doniesienia na temat anosmii po stosowaniu leku działającego obkurczająco na naczynia śluzówki nosa zawierającego cynk. Przyczyną zaburzeń odbiorczych może być przewlekły zanikowy nieżyt nosa, uszkodzenia toksyczne (leki, dym tytoniowy, pyły), używanie kokainy. Uszkodzenia neuronów węchowych, w tym zwłaszcza przerwanie nici węchowych, czy uszkodzenie opuszek węchowych są spowodowane najczęściej urazami czaszki, a zwłaszcza złamaniami podstawy czaszki. Kolejną przyczyną mogą być guzy płata czołowego, guzy rynienki węchowej czy esthesioneuroblastoma.⁸

Ośrodkowe zaburzenia węchu mogą być spowodowane zmianami naczyniowymi, demielinizacyjnymi w stwardnieniu rozsianym oraz guzami mózgu. Zaburzenia węchu są też wczesnym przedklinicznym objawem chorób neurodegeneracyjnych, w tym zwłaszcza choroby Parkinsona i choroby Alzheimera. Zaburzenia węchu pozwalają z dużym prawdopodobieństwem zróżnicować chorobę Parkinsona z innymi zespołami pozapiramidowymi, stanowią jeden z pierwszych przedruchowych objawów tej choroby.⁹ Stanowią też czynnik predykcyjny rozwoju otępienia u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. W chorobach uwarunkowanych genetycznie, jak choroba Gauchera i choroba Huntingtona,

prawdopodobnie wynikają z procesu neurodegeneracyjnego. Zaburzenia węchu mogą być objawem padaczki (aura, napady częściowe proste węchowe lub ogniskowy początek napadów) lub migreny (aura, nadwrażliwość na zapachy w trakcie ataku). Zaburzenia węchu są jednym z podstawowych objawów zespołu Kallmanna (hipogonadyzm hipogonadotropowy z anosmią) i zespołu Kartagenera.

Węch ulega też upośledzeniu w przebiegu chorób ogólnoustrojowych, jak cukrzyca i inne choroby metaboliczne, oraz choroby nerek (ryc. 2).

Badanie węchu

Badanie węchu w klasycznej postaci, opisywane w podręcznikach neurologii, polegające na podawaniu pacjentowi do powąchania kawy, wanilii oraz drażniącego roztworu amoniaku (do oceny wrażliwości nerwu V), jest tylko skromną częścią możliwości badania węchu i dotyczy zdolności identyfikacji bodźców węchowych w stężeniu ponadprogowym. Obecnie dostępne metody badania umożliwiają ocenę wielu różnych aspektów funkcjonowania zmysłu węchu, jak próg detekcji (oznaczający najniższe rozpoznawane stężenie substancji badanej), próg identyfikacji (najniższe stężenie umożliwiające rozpoznanie zapachu), próg dyskryminacji (stężenia, przy których możliwe jest zróżnicowanie dwóch substancji), identyfikacja bodźców ponadprogowych (zazwyczaj osoba badana po ekspozycji na dany zapach wybiera jedną z czterech odpowiedzi). Badana może być także subiektywna ocena bodźców ponadprogowych pod względem ich intensywności i przyjemności. Wszystkie te testy określane bywają jako subiektywne, ponieważ podczas badania pacjent konfrontowany jest z zapachem i proszony o zasygnalizowanie obecności bodźca lub wybór zidentyfikowanego zapachu z listy odpowiedzi. Procedura obowiązkowego wyboru kontroluje odpowiedź chorego.¹⁰ W tych testach przewagę nad metodą podmuchową, w której do jamy nosowej podawany jest strumień powietrza o ściśle określonej objętości zawierający cząsteczki zapachu, mają metody, w których wykorzystywane są małe objętości substancji zapachowych umieszczone w kapsułkach (rodzina testów UPSIT) lub w których substancjami zapachowymi nasączone są specjalne peny (Sniffin' Sticks). Wynika to przede wszystkim z wysokiej ceny olfaktometrów oraz bardziej pracochłonnej techniki badania.

Wśród obecnie najczęściej stosowanych testów subiektywnych znajdują się University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT), Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC test) oraz test Sniffin' Sticks. Pierwszy z nich – UPSIT (Sensonics Inc., Stany Zjednoczone) – produkowany jest w postaci 4 książeczek, w których znajduje się po 10 substancji zapachowych w formie mikrokapsulek naniesionych na papier (łącznie 40 próbek).¹¹ Jego zaletą jest łatwość wykonania zarówno w warunkach poradni, jak i domowych

(w niektórych badaniach testy były wysyłane do pacjentów), wadą wysoki koszt, konieczność poświęcenia około 30 minut na przeprowadzenie badania oraz fakt, że test zawiera zapachy mało znane w innych kręgach kulturowych. Test interpretowany jest na podstawie liczby prawidłowych odpowiedzi od poniżej 6 dla osób symulujących, przez 6-18 dla anosmii, następnie przez mikrosmię o różnym nasileniu, do normy przy co najmniej 34 prawidłowych odpowiedziach.

Na podstawie UPSIT utworzono test uniwersalny – Brief Smell Identification Test (BSIT) – znany jako CCSIT (krzyżowo-kulturowy test węchowy, Sensonics Inc., Stany Zjednoczone). BSIT¹² jest testem analogicznym do UPSIT, ale zawiera tylko 12 zapachów wybranych z UPSIT. Badanie tym testem trwa około 5 minut.

Testem CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test)¹³ można oceniać zarówno zdolność wykrywania, jak i rozróżniania zapachów. W pierwszej części testu sprawdza się, jakie najniższe stężenie butanolu jest wykrywane przez chorego. W czasie badania pacjent dostaje dwie butelki – z roztworem butanolu i wodą – jego zadaniem jest identyfikacja butelki z butanolem. W kolejnych próbkach stężenia butanolu są coraz większe, próg węchowy określa stężenie, które zostanie rozpoznane przez pacjenta. W drugiej części testu badany identyfikuje zapachy znajdujące się w nieprzezroczystych słoikach, wybierając je z listy 20 możliwych odpowiedzi. Test zawiera zarówno substancje, które stymulują nerw węchowy (7), jak i nerw trójdzielny (3).

W teście Sniffin' Sticks (Burghart, Niemcy) do badania węchu wykorzystywane są filcowe pałeczki – sztyfty – nasączone substancją wonną. Po zdjęciu osłonki końcówkę sztyftu umieszcza się przed otworami nosowymi badanego. Test umożliwia badanie progu węchowego dla alkoholu fenyletylowego (PEA) lub butanolu, badanie dyskryminacji i identyfikacji zapachu. Badanie progu odczuwania zapachów polega na wskazywaniu jednego sztyftu zawierającego substancje zapachową z 3 sztyftów (pozostałe 2 zawierają rozpuszczalnik). W skład testu wchodzi 16 stężeń. W teście dyskryminacji zapachów pacjent wskazuje jeden z 3 sztyftów, w którym znajduje się substancja inna niż w 2 pozostałych. Bada się 16 trójek. Wynik stanowi sumę wszystkich prawidłowo wykrytych zapachów. Badanie identyfikacji zapachu prowadzone jest z zastosowaniem 16 zapachów spożywczych i niespożywczych. Pacjent wybiera jeden zapach z przedstawionej mu listy 4 różnych zapachów. Badanie identyfikacji trwa krótko, substancje wonne prezentowane są w odstępie 20-30 sekund. Wynik stanowi sumę prawidłowo zidentyfikowanych zapachów. Autorzy testu opracowali też krótszą jego wersję.^{14,15}

Obiektywne badanie zmysłu węchu jest możliwe dzięki potencjałom zapachowym (olfactory event-related potentials, OERP). Są one odpowiedzią na wewnątrznosową stymulację chemiczną. Badanie trwa długo z powodu konieczności wielokrotnego powtarzania bodźca. Dla obiektywizacji wyników konieczne jest, aby bodźce zapachowe miały ściśle określone stężenie, aby czas działania bodźca był powtarzalny,

a substancja zapachowa dobrze scharakteryzowana pod względem wpływu na nerw I i V. Za pomocą OERP możliwe jest rozróżnienie anosmii, normosmii i hiposmii.

Kolejnym badaniem jest elektroolfaktogram (EOG), czyli potencjały rejestrowane z nabłonka węchowego w odpowiedzi na jego stymulację substancjami zapachowymi. Badanie to pozwala ocenić funkcjonowanie nabłonka węchowego, czyli np. ustalić, czy zaburzenia węchu mają charakter odbiorczy. Problemem w przypadku obu tych technik jest wysoki koszt urządzenia oraz podatność obu badań na błędy.¹⁰

Obecnie w badaniach węchu wykorzystywane są również techniki obrazowe. Za pomocą rezonansu magnetycznego możliwe jest uwidocznienie opuszek węchowych. Aktywację struktur mózgu w odpowiedzi na bodźce węchowe można oceniać w badaniach funkcjonalnego rezonansu magnetycznego oraz w badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET).^{10,15}

Diagnostyka zaburzeń węchu

W przypadku skarg na zaburzenia węchu konieczne jest zebranie wywiadu, w którym należy uwzględnić pytania o:

- początek objawów (nagły, podstępny),
- funkcjonowanie zmysłu węchu w okresie poprzedzającym wystąpienie zaburzeń (prawidłowy, zaburzony, czy były zaburzenia smaku),
- czynnik poprzedzający (uraz, infekcja, inne),
- nasilenie zaburzeń (odczuwane zapachy, reakcja na substancje drażniące),
- wzorzec zaburzeń (występowanie stałe czy napadowe, zaburzenia nieselektywne lub selektywne, czyli dotyczące niektórych zapachów, np. w PD),
- choroby współistniejące: neurologiczne, alergie, zapalenie zatok, choroba Sjögrena, choroba Pageta, ziarniniak Wegenera, choroby endokrynologiczne (choroba Addisona, niedoczynność przysadki, choroba Cushinga), choroby psychiczne (schizofrenia), stosowane leki (statyny, chemioterapia, leki zubożniające, które mogą upośledzać wchłanianie witamin),
- operacje (zaburzenia węchu mogą być zarówno objawem guzów płata czołowego, jak i powikłaniem ich leczenia operacyjnego, czasami są powikłaniem operacyjnego leczenia skrzywienia przegrody nosowej),
- palenie tytoniu (uszkodzenie toksyczne), spożycie alkoholu (dieta, niedobory witamin),
- zatrudnienie (czynniki środowiskowe),
- inne objawy współistniejące (zaburzenia pola widzenia, obrzęk lub zanik tarczy nerwu II, mroczek centralny),
- wywiad rodzinny (choroby uwarunkowane genetycznie).

Każdy lekarz powinien przeprowadzić badanie przedmiotowe. W uzasadnionych przypadkach wskazane są konsultacje laryngologiczna (wziernikowanie lub badanie endoskopowe

nosa w przypadku podejrzenia polipów, przewlekłych stanów zapalnych itp.) i neurologiczna (podejrzenie neuropatii, chorób zwyrodnieniowych i padaczki).

Na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego możliwe jest zaplanowanie badań laboratoryjnych. W celu wykluczenia odwracalnych przyczyn zaburzeń węchu, np. niedoborów, wskazane jest, oprócz podstawowych badań morfologii krwi, profilu nerkowego i wątrobowego, oznaczenie stężenia kwasu foliowego i witaminy B₁₂, a w przypadku cukrzycy ocena skuteczności leczenia (hemoglobina glikowana).

Z badań neuroobrazowych najwięcej informacji na temat możliwych przyczyn zaburzeń węchu dostarczy rezonans magnetyczny mózgu, chociaż w przypadku zapalenia zatok obocznych nosa nadal najczęściej wykonywanym badaniem jest tomografia komputerowa.

Leczenie zaburzeń węchu

Leczenie zaburzeń węchu zależy od pietra uszkodzenia. W zaburzeniach przewodzenia leczenie polega na przywróceniu drożności nosa przez leczenie miejscowe (usunięcie polipów, operacja zatok), leczenie alergii (leki przeciwhistaminowe, obkurczające śluzówkę, steroidy, kromoglikan). Istnieją pojedyncze doniesienia na temat korzystnego wpływu stosowania kwasu liponowego w poinfekcyjnych zaburzeniach węchu.

W zaburzeniach odbiorczych w przypadku stwierdzenia niedoborów stosuje się leczenie substytucyjne (np. preparaty cynku, preparaty zawierające witaminę A). W przypadku zaburzeń ośrodkowych leczy się chorobę podstawową (padaczkę, migrenę, SM, leczenie operacyjne guzów).

W hiperosmii i parosmiach stosowane są leki przeciwpadaczkowe, np. karbamazepina i kwas walproinowy.

Podsumowanie

Prawidłowo funkcjonujący zmysł węchu ma znaczenie nie tylko dla jakości życia, ale również dla bezpieczeństwa. Zaburzenia węchu mogą być objawem, niekiedy jedynym, różnych chorób, w tym guzów zlokalizowanych w jamie nosowej

i guzów mózgu. W chorobach neurodegeneracyjnych zaburzenia węchu są jednym z pierwszych objawów, wyprzedzającym niekiedy o lata wystąpienie zaburzeń ruchowych czy zaburzeń pamięci. Badanie węchu powinno więc stanowić nieodłączny element badania klinicznego, a skargi pacjentów na zaburzenia węchu wymagają uważnej analizy.

PIŚMIENNICTWO

- Potargowicz E. Węch – niedoceniany zmysł człowieka. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 87-93.
- Janczewski G. Węch i jego zaburzenia. [W:] *Otolaryngologia praktyczna*. Tom I. Janczewski G. (red.). Via Medica. Gdańsk 2005: 413-420.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117(5): 519-528.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 317-319.
- Rapiejko P. Zmysł węchu. *Alergoprofil* 2006; 2: 4-10.
- Doty RL. Olfactory system and its disorders. *Semin Neurol* 2009; 29: 74-81.
- Benarroch EE. Olfactory system. *Neurology* 2010; 75: 1104-1109.
- Ścińska A, Korkosz A, Sienkiewicz-Jarosz H, et al. *Otolaryngol Pol* 2006; 60(6): 849-58.
- Siderowf A, Jennings D, Eberly S, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord* 2012; 27: 406-412.
- Dżaman K. Współczesne metody badania węchu i smaku. *Otolaryngologia* 2008; 7: 173-177.
- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94: 176-178.
- Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996; 106: 353-356.
- Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, et al. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988; 98: 83-88.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. Sniffin'sticks: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22: 39-52.
- Hawkes CH, Doty RL. *The neurology of olfaction*. Cambridge University Press 2009.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175-187.
- Devanand DP, Michals-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.
- Suzuki N, Takahata M, Shoji T, et al. Characterization of electro-olfactogram oscillations and their computational reconstruction. *Chem Senses* 2004; 29: 411-424.