

DOI: 10.13376/j.cbls/2014102

文章编号: 1004-0374(2014)07-0732-07

阿尔茨海默病嗅觉障碍研究进展

刘 青^{1,2}, 饶小平¹, 徐富强^{1,3*}

(1 中国科学院武汉物理与数学研究所, 波谱与原子分子物理国家重点实验室, 中国科学院生物磁共振分析重点实验室, 武汉 430071; 2 中国科学院大学, 北京 100049; 3 武汉光电国家实验室, 武汉 430074)

摘 要: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者在出现认知功能障碍之前, 普遍表现出嗅觉相关功能障碍, 而且嗅觉系统病变程度与 AD 进展密切相关。因此, 嗅觉系统功能障碍可能成为早期诊断 AD 及评价其进展的指标。近几年通过对 AD 患者和 AD 转基因动物模型的研究发现, 嗅觉系统可能是 AD 退行性病变的始发部位, 而且具有从外周向中枢发展的趋势, 即病变首先发生于嗅觉系统的近外周部分 (嗅上皮、嗅球等), 然后发展至嗅皮层 (梨状皮层、内嗅皮层等), 进而累及海马和新皮层区等。此外, AD 病理改变的这种时空模式与嗅觉相关行为障碍、神经通路及递质的改变等具有很高的相关性。重点综述了以上方面的研究结果。

关键词: 阿尔茨海默病; 嗅觉功能障碍; 认知功能障碍; 早期诊断; 时空模式

中图分类号: Q437; R749.16

文献标志码: A

Research progress on olfactory dysfunction in Alzheimer's disease

LIU Qing^{1,2}, RAO Xiao-Ping¹, XU Fu-Qiang^{1,3*}

(1 State Key Laboratory of Magnetic Resonance and Atomic and Molecular Physics, Key Laboratory of Magnetic Resonance in Biological systems, Wuhan Institute of Physics and Mathematics, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China; 2 University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3 Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Wuhan 430074, China)

Abstract: Olfactory dysfunction is a common symptom in patients with Alzheimer's disease (AD), and occurs before cognitive impairment. The severity of the neuropathological changes in olfactory system was closely related to AD progression. Therefore, olfactory dysfunctions might be potential biomarkers for early diagnosis and evaluation of AD progression. In the past decade, researches on patients with AD and transgenic AD models have found that olfactory system might be the earliest brain areas where neurodegenerative changes arise. Furthermore, the neuropathological changes show a tendency to spread from peripheral to the central parts of the olfactory system, that is, start from the olfactory epithelium, olfactory bulb, then to olfactory cortices such as piriform cortex, entorhinal cortex, and finally spread to hippocampus and neocortex. Moreover, the spatial and temporal patterns of the neuropathological changes in AD were closely related to the olfactory impairments, the changes of neural pathway and neurotransmitters. In this paper, we summarized the results on these aspects.

Key words: Alzheimer's disease; olfactory dysfunction; cognitive impairment; early diagnosis; temporal and spatial patterns

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一。AD 的发病率与年龄高

度相关, 60 岁以上人群随年龄增长每 4~5 年发病率增加 1 倍。随着全球人口的老龄化, AD 的发病率

收稿日期: 2013-11-01; 修回日期: 2013-12-16

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(91132307/H09); 国家自然科学基金面上项目(31171061/C090208); 中国科学院战略性先导科技专项(XDB02050500)

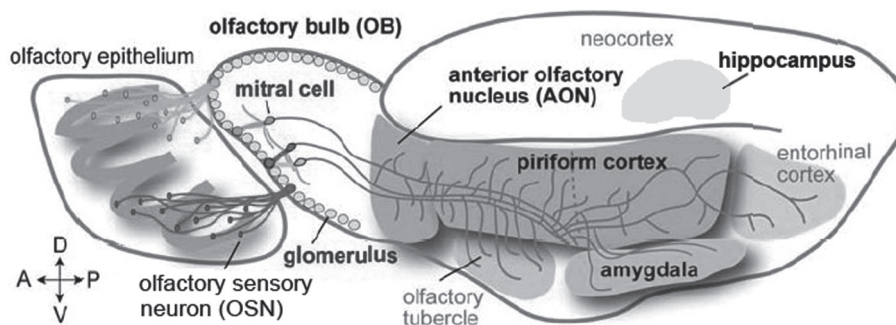
*通信作者: E-mail: fuqiang.xu@wipm.ac.cn; Tel: 027-87197091

在快速上升,预计到2030年,AD患者数量将达到6500万人。AD主要表现为进行性的感觉、认知和运动障碍^[1]。现有的治疗方法都只是短暂有效,只能延缓疾病进程而不能治愈,给患者家庭和社会带来了沉重的负担。因此,早期诊断和早期治疗意义重大。早在1987年,Rezek^[2]就报道了轻度AD患者存在气味识别功能障碍。最近大样本长期跟踪研究发现,严重嗅觉功能障碍者5年发展成记忆性障碍的达23.1%,而嗅觉功能良好者仅有0.8%发展成记忆性障碍^[3]。近期的临床和动物实验研究都发现,AD早期即可发生嗅觉功能障碍,出现在认知功能障碍之前,而且嗅觉功能障碍的程度随疾病进展而加重。因此,嗅觉功能障碍可以作为早期诊断和预测AD病程进展的重要指标,也可能成为有效控制和治疗AD的靶点。本文重点综述嗅觉系统的形态和功能在AD发生发展过程中变化的最新研究进展,以期AD的早诊早治提供相关信息。

1 嗅觉系统解剖和生理

嗅觉对人和动物都非常重要。动物利用嗅觉来寻找食物、识别同类、躲避天敌等。人和其他动物一样,可以准确识别自然界中成千上万种挥发性气味分子。嗅觉系统是大脑中一个非常特殊的感觉系统,是与大脑连接最直接的感觉系统,是唯一不经过丘脑换元直接投射到皮层的感觉系统,也是脑内唯一持续存在神经发生的感觉系统。如图1^[4]所示,嗅觉系统的组成主要包括:嗅上皮(olfactory epithelium)、嗅球(olfactory bulb)、嗅皮层(olfactory cortex)等。嗅上皮在鼻腔内,其上的嗅感觉神经元

(olfactory sensory neuron)与空气中的挥发性化学物质直接接触,通过与相应的受体结合,激活第二信使系统,引发嗅感觉神经元动作电位的产生。这些嗅感觉神经元产生的动作电位沿轴突传导至嗅觉系统的第一级处理中枢——嗅球。嗅球中的神经元可以分为投射神经元和中间神经元。其中投射神经元包括僧帽细胞(mitral cell)和丛状细胞(tufted cell),中间神经元主要包括球旁细胞(periglomerular cell),颗粒细胞(granule cell)和短轴突细胞(short axon cell)等。僧帽/丛状细胞的活动受到上述几种类型中间神经元的调控。嗅球将来自嗅上皮的感受输入投射到各个嗅皮层,包括前嗅核(anterior olfactory nucleus)、嗅结节(olfactory tubercle)、梨状皮层(piriform cortex)、内嗅皮层(entorhinal cortex)等。除了这些嗅皮层区,嗅球还可以投射到一些与情绪和记忆相关的脑区,如杏仁核(amygdala)和海马(hippocampus)等。此外,嗅球还接受大量来自中枢的离心纤维(centrifugal fiber)的下行投射。这些下行投射可以分为两类,一类是主要来源于嗅觉系统高级中枢的反馈投射(feedback projection),如前嗅核、内嗅皮层、皮质杏仁核(cortical amygdaloid nucleus)等,这些下行投射参与了嗅觉学习等有关的过程^[5];另一类是以乙酰胆碱(acetyl choline, ACh)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)等为递质,分别来自斜角带核水平支(horizontal limb of diagonal band, HDB)、蓝斑核(locus coeruleus, LC)、中缝背核(dorsal raphe nucleus, DR)等脑区的调制投射(modulatory projection),这些脑区决定对气味的感知觉和与之相关的记忆^[6-7]。



小鼠嗅觉系统的组成主要包括:嗅上皮(olfactory epithelium)、嗅球(olfactory bulb)和嗅皮层(olfactory cortex)等,其中嗅皮层包括前嗅核(anterior olfactory nucleus)、嗅结节(olfactory tubercle)、梨状皮层(piriform cortex)、内嗅皮层(entorhinal cortex)等。此外,嗅球还投射到杏仁核(amygdala)和海马(hippocampus)等脑区(修改自参考文献[4])。

图1 小鼠嗅觉系统组成示意图(矢状面)

2 AD相关的嗅觉相关行为改变

研究者们早就发现, AD患者在出现认知功能障碍之前已经表现出明显的嗅觉功能障碍, 而且嗅觉功能障碍的程度与疾病的进展有关。AD相关的嗅觉功能障碍可以通过检测气味阈值、气味识别和气味认知记忆等方法来确定^[8]。对AD患者和正常对照进行研究发现, 气味识别功能可以作为评价AD严重程度和进展的指标^[9-10]。AD患者早期就出现气味识别障碍, 这主要是受嗅觉灵敏度降低的影响, 而到AD晚期则主要受到认知功能状态降低的影响。本实验室研究发现, APP/PS1小鼠在疾病早期(3月龄)就表现出了气味阈值的升高; 而在Morris水迷宫实验中, 9~10月龄的APP/PS1小鼠才表现出明显的学习记忆功能障碍^[11]。Donald Wilson实验室也发现, Tg2576小鼠表现出与年龄相关的嗅觉功能障碍, 这些嗅觉功能障碍包括: 气味察觉能力、气味适应和辨别能力异常等, 如在3~4月龄表现出在气味交叉习惯化实验中潜伏期变长, 习惯化能力降低, 继而在6~7月龄时表现出气味辨别能力降低等^[12]。以上动物实验研究的结果证实, AD转基因小鼠的嗅觉功能障碍明显早于认知功能障碍的出现。此外, 嗅觉功能的改变可以预测AD的发生、发展及预后, 嗅觉系统功能障碍的程度与AD病理改变的水平, 以及随后发生AD前驱症状的风险相关^[13]。如嗅觉测试在预测轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的转归上有很高的灵敏度和特异性^[14]。对AD患者和相同年龄的正常老年人进行比较后发现, 包括AD早期患者在内, 其嗅觉功能障碍与认知水平密切相关^[15]。另有动物实验发现, 4月龄Tg2576小鼠在完成分辨和记忆不断增加的气味任务时, 当气味种类增加到22种时, 其嗅觉工作记忆就出现障碍, 而这一年龄段的Tg2576小鼠相当于轻度认知功能障碍的患者^[16]。以上研究表明, 无论是AD患者还是AD模型动物, 嗅觉功能及嗅觉相关学习和记忆障碍在疾病早期就已发生, 早于认知功能障碍的出现, 可能成为AD早期诊断的依据。

3 AD相关的嗅觉系统神经通路改变

AD早期就已经出现散在的神经元和突触丢失, 随着病情的进展, 神经元和突触丢失逐渐增多, 进而引起相应的神经传导和网络连接功能障碍, 造成连接减弱(disconnection)^[17]。因此, 近几年对嗅

觉系统神经通路的改变与AD发生发展之间关系的研究受到了关注。T1加权锰增强磁共振成像研究发现, AD模型小鼠的嗅觉系统在疾病早期就出现轴突运输效率的降低, 早于AD病理改变的出现^[18]。研究还发现, 在AD病理改变出现之前就观察到嗅感觉神经元轴突投射及连接异常^[19], 突触蛋白丢失等病变^[20]。此外, AD早期病理改变会引起神经网络结构和功能异常, 如抑制长时程增强(long-term potentiation, LTP)、易化长时程抑制(long-term depression, LTD)、降低树突棘密度^[21-22]、改变嗅球的突触传递效率及嗅上皮和嗅球的结构等^[23-24]。这些结果提示, AD相关的病理改变介导了嗅觉系统神经通路的结构和功能异常。

尽管AD相关的病理改变影响嗅觉系统神经通路的机制还不完全清楚, 但已经明确的是, 嗅觉感知相关神经通路在AD早期就已受累^[25]。Donald Wilson实验室发现, 3~4月龄Tg2576小鼠就出现嗅球和梨状皮层自发局部场电位(local field potentials, LFP)活动异常, 主要表现为 β 和 γ 频段的能量增高, 而此时海马局部场电位各频段的能量与阴性对照没有差异^[26]。本实验室在嗅球出现明显病理改变的12月龄APP/PS1小鼠上观察到, 自发和气味刺激状态下嗅球局部场电位 β 频段的能量都较阴性对照高^[27]。这些结果提示, AD模型动物在出现明显的病理改变之前就已经表现出嗅觉神经通路上相关脑区的功能活动异常, 而且这种活动异常一直持续到出现明显的病理改变之后。磁共振脑功能成像(functional magnetic resonance image, fMRI)发现, 早期AD患者就已经出现梨状皮层的信号紊乱, 而这一脑区与气味的性质编码有关^[28]; 给予早期AD患者气味刺激后, 其初级嗅皮层血氧水平依赖的(blood oxygen level-dependent, BOLD)信号比正常对照减弱^[29]。另有研究发现, 部分AD和轻度认知障碍患者记录不到嗅觉事件相关电位(event-related potentials, ERP)^[30], 而患AD高风险老年人(ApoE ϵ 4+)的嗅觉事件相关电位峰电位的潜伏期与正常对照显著不同^[31]。这些结果提示, AD患者甚至是潜在的AD患者就已经出现了嗅觉神经通路功能异常。

此外, 研究还发现AD患者和AD模型动物均出现神经网络连接异常。对静息和刺激状态下的AD患者进行研究发现, 其两侧大脑半球间和一侧大脑半球不同皮层间EEG活动的同步性都显著降低^[32-34], 而这种皮层间的功能连接减弱很可能是引起AD患者出现认知功能障碍的原因之一^[35]。静息

态 fMRI 研究发现, AD 患者包括嗅觉相关系统在内的两侧大脑半球间的功能连接减弱^[36-37]。在 AD 转基因动物上也观察到了嗅觉相关脑区之间的功能连接异常。在自发和气味刺激状态下, 6~7 月龄 Tg2576 小鼠同一侧嗅球和梨状皮层之间局部场电位 β 和 γ 频段活动的同步性发生改变^[26]。本实验室也发现, 12 月龄 APP/PS1 小鼠两侧嗅球局部场电位 β 频段活动的同步性较阴性对照低^[27]。因为嗅觉系统功能障碍在 AD 早期就已出现, 加之在 AD 患者和动物模型上都观察到了“失连接”现象, 提示嗅觉相关系统的功能连接变化有可能作为早期诊断 AD 和判断病程进展的指标。

4 AD相关的嗅觉系统病理和形态改变

AD 的典型病理改变主要是脑内 β -淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 异常沉积形成的老年斑 (senile plaques, SP) 和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs), 并伴随神经元和突触的丢失。研究表明, AD 相关的病理改变遍布嗅觉系统的外周和中枢区域, 包括嗅上皮、嗅球、嗅束 (olfactory tract) 和嗅皮层等相关脑区, 这些区域参与对气味的认知和记忆。其神经病理改变包括: 嗅球、嗅束和嗅皮层出现 Lewy 体、Lewy 神经炎和共核蛋白病变, 嗅球和嗅皮层老年斑聚集和神经原纤维缠结等^[38]。尽管老年斑和神经原纤维缠结在正常对照也有出现, 但在 AD 患者中出现的频率更高^[39], 而且老年斑主要出现在皮层受累及的严重患者^[40]。这些结果提示, 嗅觉缺失是由处理嗅觉信息的相关脑区病理改变造成的, 嗅觉系统病理改变的严重程度与 AD 的进展有关。

有研究在 AD 患者中发现, AD 的病理改变最早发生于内嗅皮层, 继而逐渐扩展到海马及新皮层^[41-42]。AD 模型动物也有类似的现象, 如 Cassano 等^[43]发现, 在 AD 转基因模型动物的嗅球中没有观察到 A β 和 tau 免疫反应阳性细胞, 而在梨状皮层、内嗅皮层和海马观察到阳性反应细胞。然而也有研究通过尸检发现, AD 患者的嗅球都有退行性病变, 而且神经原纤维缠结在嗅球和嗅束出现的时间与内嗅皮层一样早, 提示嗅球和嗅束可能是 AD 退行性病变过程中最早累及的脑区之一^[40]。尽管有关嗅觉系统第一级中枢——嗅球在 AD 发生发展中的病理改变的研究结果不尽一致, 但可以明确的是, 受累最严重的是那些与嗅觉系统相联系的脑区, 而很少是那些与嗅觉系统缺乏联系的脑区。新近的研究发

现, 无论是 AD 患者还是 AD 动物模型, AD 相关的病理改变最早发生在嗅觉系统, 尤其是嗅觉系统的近外周部分, 如 AD 患者在很早期 (Braak 0 或 1 级) 就已经出现嗅球受损, 而嗅皮层的受累则发生在更高级别的 Braak 分级患者^[44]。Donald Wilson 实验室在 Tg2576 小鼠上也发现, 3~4 月龄时 A β 就在嗅球沉积, 这比 A β 在其他脑区如梨状皮层、前额叶 (prefrontal cortex)、内嗅皮层和海马出现的都早 (16 月龄)^[12]。本实验室近期在 APP/PS1 转基因小鼠上的研究发现, 具有神经毒性的 A β 寡聚体随年龄增长聚集明显增多, 而且从嗅上皮开始出现 (1~2 月龄), 发展至嗅球 (3~4 月龄), 继而扩散到前嗅核、梨状皮层、内嗅皮层和海马等脑区 (6~7 月龄)^[11]。此外, Chuah MI 实验室发现, 损毁 APP/PS1 转基因小鼠的嗅上皮可以显著减少同侧嗅球及双侧海马和皮层老年斑的沉积^[45]。以上研究都表明, AD 相关的嗅觉系统病理改变的发生发展有从外周向中枢传播的趋势。

此外, 嗅觉相关系统的形态学改变也被广泛报道, 如在 AD 患者和 AD 转基因模型小鼠上都发现, 嗅感觉神经元轴突末梢在疾病早期就出现明显病变^[46]。利用 MRI 研究发现, 早期 AD 患者嗅球和嗅束的体积显著减小^[47]。另有研究发现, AD 患者和正常对照者嗅球的细胞总数及僧帽细胞的数量相同, 但 AD 患者前嗅核神经元的数目较对照者减少^[39]等。

这些研究结果提示, 嗅觉系统可能是 AD 退行性病变的始发部位, 而且存在从外周向中枢扩散的趋势, 即病变首先发生于嗅觉系统的近外周部分 (嗅上皮、嗅球等), 然后发展至嗅皮层 (前嗅核、梨状皮层等), 再向内嗅皮层、边缘系统 (海马) 扩散, 进而累及新皮层区。此外, AD 病理改变的这种时空模式和病变程度与嗅觉相关行为障碍、嗅觉系统神经通路改变等密切相关。

5 AD相关的嗅觉系统神经递质改变

AD 相关的嗅觉系统功能障碍还与神经递质的改变有关。AD 患者缺乏乙酰胆碱和去甲肾上腺素等神经递质^[48]。其中, 乙酰胆碱在嗅觉相关学习记忆中起重要作用, 抗胆碱能药物 (如东莨菪碱等) 有干扰嗅觉相关学习记忆的作用^[49]。AD 患者在早期主要表现出短时记忆障碍, 随着病程的进展, 长时记忆也出现障碍, 这可能与 AD 患者的皮层中缺乏胆碱能受体和胆碱乙酰转移酶有关^[50]。此外,

Tg2576 小鼠早期就表现出嗅觉相关记忆障碍,并在蓝斑核发现退行性病变^[51],提示去甲肾上腺素水平的改变也可能与 AD 患者的嗅觉缺失有关。多巴胺(dopamine, DA)是另一种与 AD 相关的神经递质。脑内多巴胺的水平影响嗅觉功能,如多巴胺转运体缺乏的小鼠表现出气味辨别障碍^[52]。AD 患者的嗅球中多巴胺能球旁细胞较正常对照增多^[53],多巴胺合成的限速酶——酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)显著减少等^[54]。除了以上提到的几类,还有其他与嗅觉功能相关的神经递质在 AD 患者中发生改变。如检测发现,改变 5-羟色胺的水平会影响人的气味辨别能力^[55],而 5-羟色胺转运体及其受体等在 AD 早期就已发生了改变^[56-57]。以上研究结果说明,AD 相关的嗅觉系统功能障碍与神经递质改变密切相关,通过对这些相关神经递质进行检测也可以为 AD 的早诊早治提供新的依据。

6 展望

综上所述,目前对 AD 相关嗅觉系统病变的研究已经取得了一些进展。这些研究提示,嗅觉系统可能是 AD 最早出现病变的系统之一,而嗅觉系统的外周部分可能是 AD 最早累及的部位之一,这些病变包括嗅觉相关功能缺失、嗅觉系统神经通路改变、病理和形态及递质的改变等。新近发展的一些研究方法可以用来揭示 AD 相关嗅觉系统形态和功能的改变,如嗜神经病毒神经环路示踪技术。利用重组的表达荧光蛋白的嗜神经病毒在神经细胞中能自我复制,并能顺向或逆向跨突触在神经网络中传播的特性,可以用于系统地标记神经环路的结构特征。已有研究将这一技术用于嗅觉系统局部神经环路的标记^[58],例如本实验室近期已利用狂犬病毒对调控气味感知和辨别的神经环路进行了追踪^[59]。利用这一技术可以在各种 AD 转基因动物模型上展示出嗅觉系统局部和相关神经通路的改变,与其他检测结果结合,有望找出 AD 相关神经环路改变的起始脑区和参与脑区等。此外,利用静息态脑功能连接 MRI,可以对无法完成复杂任务的神经精神疾病患者的脑功能进行无创性研究,包括脑区之间的功能连接等。利用该方法已经发现轻度认知障碍患者的默认网络功能连接较正常对照弱^[60]。在不同年龄段 AD 转基因动物模型上找出嗅觉相关神经网络中功能和连接异常的脑区,可以搞清楚 AD 发生发展所涉及的脑区,也可能成为早期诊断 AD 和评价病情进展的敏感指标。

因此,嗅觉系统应该是 AD 早诊早治的有效靶点之一,综合嗅觉相关系统各项检测的结果可以提高对 AD 早期诊断和治疗的效率,也可以用来评价 AD 的进展和疗效。

[参 考 文 献]

- [1] Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 2010, 464(7288): 529-35
- [2] Rezek DL. Olfactory deficits as a neurologic sign in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 1987, 44(10): 1030-2
- [3] 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(8): 1517-21
- [4] Miyamichi K, Amat F, Moussavi F, et al. Cortical representations of olfactory input by trans-synaptic tracing. *Nature*, 2011, 472(7342): 191-6
- [5] Kiselycznyk CL, Zhang S, Linster C. Role of centrifugal projections to the olfactory bulb in olfactory processing. *Learn Mem*, 2006, 13(5): 575-9
- [6] Kunze WA, Shafton AD, Kem RE, et al. Intracellular responses of olfactory bulb granule cells to stimulating the horizontal diagonal band nucleus. *Neuroscience*, 1992, 48(2): 363-9
- [7] McLean JH, Shipley MT. Postnatal development of the noradrenergic projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat. *J Comp Neurol*, 1991, 304(3): 467-77
- [8] Murphy C. Olfactory functional testing: Sensitivity and specificity for Alzheimer's disease. *Drug Dev Res*, 2002, 56(2): 123-31
- [9] Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 1991, 148(3): 357-60
- [10] Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, et al. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(7): 1157-66
- [11] Wu N, Rao X, Gao Y, et al. Amyloid- β deposition and olfactory dysfunction in an Alzheimer's disease model. *J Alzheimers Dis*, 2013, 37(4): 699-712
- [12] Wesson DW, Levy E, Nixon RA, et al. Olfactory dysfunction correlates with amyloid- β burden in an Alzheimer's disease mouse model. *J Neurosci*, 2010, 30(2): 505-14
- [13] Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1170: 730-5
- [14] Marigliano V, Gualdi G, Servello A, et al. Olfactory deficit and hippocampal volume loss for early diagnosis of Alzheimer disease: A pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2014, 28(2): 194-7
- [15] Jimbo D, Inoue M, Taniguchi M, et al. Specific feature of olfactory dysfunction with Alzheimer's disease inspected

- by the odor stick identification test. *Psychogeriatrics*, 2011, 11(4): 196-204
- [16] Young JW, Sharkey J, Finlayson K. Progressive impairment in olfactory working memory in a mouse model of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(9): 1430-43
- [17] Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychol Rev*, 2003, 13(2): 79-92
- [18] Kim J, Choi IY, Michaelis ML, et al. Quantitative *in vivo* measurement of early axonal transport deficits in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease using manganese-enhanced MRI. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1286-92
- [19] Cao LX, Schrank BR, Rodriguez S, et al. A β alters the connectivity of olfactory neurons in the absence of amyloid plaques *in vivo*. *Nat Commun*, 2012, 3: 1009
- [20] Mucke L, Masliah E, Yu GQ, et al. High-level neuronal expression of A β 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci*, 2000, 20(11): 4050-8
- [21] Li S, Hong S, Shepardson NE, et al. Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 2009, 62(6): 788-801
- [22] Shankar GM, Li S, Mehta TH, et al. Amyloid- β protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med*, 2008, 14(8): 837-42
- [23] Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, et al. Incidence and extent of Lewy body-related α -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(11): 1072-83
- [24] Witt M, Bormann K, Gudziol V, et al. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24(6): 906-14
- [25] Albers MW, Tabert MH, Devanand DP. Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2006, 6(5): 379-86
- [26] Wesson DW, Borkowski AH, Landreth GE, et al. Sensory network dysfunction, behavioral impairments, and their reversibility in an Alzheimer's β -amyloidosis mouse model. *J Neurosci*, 2011, 31(44): 15962-71
- [27] Liu Q, Li A, Gong L, et al. Decreased coherence between the two olfactory bulbs in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci Lett*, 2013, 545: 81-5
- [28] Li W, Howard JD, Gottfried JA. Disruption of odour quality coding in piriform cortex mediates olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 2010, 133(9): 2714-26
- [29] Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2010, 1357: 184-94
- [30] Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, et al. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(11): 1995-2002
- [31] Morgan CD, Murphy C. Individuals at risk for Alzheimer's disease show differential patterns of ERP brain activation during odor identification. *Behav Brain Funct*, 2012, 8:37
- [32] Sankari Z, Adeli H, Adeli A. Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(5): 897-906
- [33] Wada Y, Nanbu Y, Kikuchi M, et al. Abnormal functional connectivity in Alzheimer's disease: intrahemispheric EEG coherence during rest and photic stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1998, 248(4): 203-8
- [34] Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, et al. Reduced interhemispheric EEG coherence in Alzheimer disease: Analysis during rest and photic stimulation. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1998, 12(3): 175-81
- [35] Lee SH, Park YM, Kim DW, et al. Global synchronization index as a biological correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurosci Res*, 2010, 66(4): 333-9
- [36] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4637-42
- [37] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(10): 967-78
- [38] Arnold SE, Smutzer GS, Trojanowski JQ, et al. Cellular and molecular neuropathology of the olfactory epithelium and central olfactory pathways in Alzheimer's disease and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 855: 762-75
- [39] ter Laak HJ, Renkawek K, van Workum FP. The olfactory bulb in Alzheimer disease: a morphologic study of neuron loss, tangles, and senile plaques in relation to olfaction. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1994, 8(1): 38-48
- [40] Christen-Zaech S, Kraftsik R, Pilleveit O, et al. Early olfactory involvement in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci*, 2003, 30(1): 20-5
- [41] Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, et al. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 1996, 16(14): 4491-500
- [42] de Calignon A, Polydoro M, Suarez-Calvet M, et al. Propagation of tau pathology in a model of early Alzheimer's disease. *Neuron*, 2012, 73(4): 685-97
- [43] Cassano T, Romano A, Macheda T, et al. Olfactory memory is impaired in a triple transgenic model of Alzheimer disease. *Behav Brain Res*, 2011, 224(2): 408-12
- [44] Kovacs T, Cairns NJ, Lantos PL. Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport*, 2001, 12(2): 285-8
- [45] Bibari O, Lee S, Dickson TC, et al. Denervation of the olfactory bulb leads to decreased A β plaque load in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(7): 688-96
- [46] Cai Y, Xue ZQ, Zhang XM, et al. An age-related axon terminal pathology around the first olfactory relay that involves amyloidogenic protein overexpression without plaque formation. *Neuroscience*, 2012, 215: 160-73
- [47] Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, et al. Reduced olfac-

- tory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-a MRI study. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5): 838-41
- [48] Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B. A comparison of changes in the nucleus basalis and locus caeruleus in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(2): 201-3
- [49] Carballo-Marquez A, Vale-Martinez A, Guillazo-Blanch G, et al. Differential effects of muscarinic receptor blockade in prelimbic cortex on acquisition and memory formation of an odor-reward task. *Learn Mem*, 2007, 14(9): 616-24
- [50] Burghaus L, Schutz U, Krempel U, et al. Loss of nicotinic acetylcholine receptor subunits $\alpha 4$ and $\alpha 7$ in the cerebral cortex of Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9(5): 243-6
- [51] Guerin D, Sacquet J, Mandairon N, et al. Early locus coeruleus degeneration and olfactory dysfunctions in Tg2576 mice. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(2): 272-83
- [52] Tillerson JL, Caudle WM, Parent JM, et al. Olfactory discrimination deficits in mice lacking the dopamine transporter or the D2 dopamine receptor. *Behav Brain Res*, 2006, 172(1): 97-105
- [53] Mundinano IC, Caballero MC, Ordonez C, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1): 61-74
- [54] Priyadarshini M, Kamal MA, Greig NH, et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes: exploring the association to obesity and tyrosine hydroxylase. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(4): 482-9
- [55] Jovanovic H, Perski A, Berglund H, et al. Chronic stress is linked to 5-HT1A receptor changes and functional disintegration of the limbic networks. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 1178-88
- [56] Madsen K, Neumann WJ, Holst K, et al. Cerebral serotonin 4 receptors and amyloid- β in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(3): 457-66
- [57] Noristani HN, Olabarria M, Verkhratsky A, et al. Serotonin fibre sprouting and increase in serotonin transporter immunoreactivity in the CA1 area of hippocampus in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 2010, 32(1): 71-9
- [58] Willhite DC, Nguyen KT, Masurkar AV, et al. Viral tracing identifies distributed columnar organization in the olfactory bulb. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33): 12592-7
- [59] Chapuis J, Cohen Y, He X, et al. Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination. *J Neurosci*, 2013, 33(33): 13449-59
- [60] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18760-5