

**OLFATO E COGNIÇÃO NAS DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS**
**HIPOSMIA, UM BIOMARCADOR DAS DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS?**

Diana Filipa Duarte de Pinho

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez

Janeiro de 2022

Dedicatória

Aos meus pais e irmã dedico este trabalho, pelo carinho, afeto, dedicação e cuidado que sempre me deram, por serem os pilares da minha formação enquanto ser humano, os meus maiores exemplos, os meus heróis.

Gratidão eterna.

Agradecimentos

O presente trabalho jamais chegaria a bom porto sem o apoio precioso de inúmeras pessoas que me incentivaram e apoiaram, direta e indiretamente, a seguir o meu sonho ao longo do Mestrado Integrado em Medicina. É com grande emoção que agradeço a todos os que me ajudaram a perseguir os meus objetivos e a chegar a este nível, querendo deixar-lhes, aqui, algumas palavras de agradecimento.

Em primeiro lugar, agradecer ao Professor Doutor Francisco José Alvarez Pérez, pela orientação e dedicação demonstradas durante toda a realização deste trabalho. Obrigada pela disponibilidade total.

Em segundo lugar, à Faculdade de Ciências da Saúde, pelo esforço e dedicação de todos, pelas oportunidades de aprendizagem oferecidas.

Aos meus pais e à minha irmã, por todo o acompanhamento e carinho, pelo apoio incondicional, por acreditarem sempre em mim e nas minhas capacidades, pelas lições de vida. Sou-vos eternamente grata por aquilo que sou.

À Patrícia, por ter cuidado de mim quando mais precisei, e pelo apoio prestado.

À Ana Marina, que me recebeu de braços abertos em casa dela, e que sempre acreditou que eu era capaz. Obrigada por toda a amizade, toda a paciência, todos os conselhos.

Aos meus amigos que marcaram esta jornada e que fizeram da Covilhã uma casa longe de casa.

Agradeço também a todas as outras pessoas que, apesar de não mencionadas, de certa forma me apoiaram e torcem por mim.

Espero, verdadeiramente, que a conclusão desta etapa possa compensar e retribuir toda a vossa dedicação, apoio, carinho, afeto, cuidado e força.

Prefácio

“Every disease is a musical problem. Its cure a musical solution. The more rapid and complete the solution, the greater the musical talent of the doctor.”

Novalis

Resumo

A importância do olfato nos Humanos tem vindo a ser subestimada, talvez por não ser percebida como condição fatal. No entanto, esta alteração está associada a inestimável perda de qualidade de vida. A associação entre envelhecimento e perda olfativa tem-se demonstrado inevitável. Além disso, esta perda é também uma característica central de doenças neurodegenerativas, como as Doenças de Parkinson e Alzheimer.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo averiguar o estado da arte acerca da consideração da disfunção olfativa como um biomarcador precoce de doença neurodegenerativa, de progressão e de declínio cognitivo, com enfoque nas doenças de Parkinson e Alzheimer.

Foi realizada uma pesquisa em bases de dados eletrónicas mediante as palavras-chave “*olfactory dysfunction*”, “*hyposmia*”, “*neurodegenerative disease*”, “*cognition*” e “*dementia*”, selecionando artigos de acordo com o Fator de Impacto e o Número de Citações. Recorreu-se ainda a livros de referência na área.

A hiposmia é acompanhada por várias alterações estruturais periféricas e centrais, e tende a manifestar-se anos antes dos sintomas motores e/ou cognitivos. No caso da doença de Parkinson, dessas alterações destacam-se a acumulação de α -sinucleína no bulbo olfativo e de proteína-tau no núcleo olfativo anterior, associadas a atrofia do bulbo, amígdala e córtex piriforme. Já na doença de Alzheimer destaca-se a presença proeminente de emaranhados neurofibrilares e de amiloide- β e, à semelhança da doença de Parkinson, atrofia de estruturas centrais. Em ambas as doenças verificam-se ainda alterações dos níveis de neurotransmissores, nomeadamente um aumento dos neurónios dopaminérgicos periglomerulares, ainda que a disfunção olfativa, na doença de Parkinson, não responda favoravelmente ao tratamento dopaminérgico, pelo que outros neurotransmissores desempenharão um papel.

Desta forma, a disfunção olfativa poder-se-á estabelecer como um biomarcador precoce de doença neurodegenerativa, e a aposta na sua deteção pode permitir o diagnóstico precoce, e a possibilidade de adoção de uma estratégia preventiva, ou mesmo possibilitar o desenvolvimento de terapêuticas modificadoras de doença, além de permitir a possibilidade de deteção/acompanhamento de doentes em risco destas doenças e de identificar aqueles com maior probabilidade de evolução para um estadió

de demência ou mesmo a morte. No caso da doença de Parkinson, a hiposmia apresenta-se ainda como possibilidade de poder estabelecer diagnóstico diferencial com Parkinsonismo Atípico, enfatizando o seu valor.

Assim, conclui-se que o estudo olfativo é indispensável nos casos de doença neurodegenerativa e acentua-se a necessidade de inclusão destes métodos de avaliação na prática clínica, com um contributo inegável no que diz respeito à qualidade de vida dos doentes, não esquecendo o impacto económico que daí poderá advir.

Palavras-chave

Disfunção olfativa; hiposmia; doença neurodegenerativa; cognição; demência

Abstract

The importance of smell in humans has been underestimated, perhaps because it is not perceived as a fatal condition. However, this change is associated with an inestimable loss of quality of life. The association between aging and olfactory loss has been shown to be inevitable. Furthermore, this loss is also a central feature of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's Diseases.

This literature review aims to investigate the state of the art regarding the consideration of olfactory dysfunction as an early biomarker of neurodegenerative disease, progression and cognitive decline, with a focus on Parkinson's and Alzheimer's diseases.

A search was carried out in electronic databases using the keywords “olfactory dysfunction”, “hyposmia”, “neurodegenerative disease”, “cognition” and “dementia”, selecting articles according to the Impact Factor and the Number of Citations. It was also searched for reference books in the area.

Hyposmia is accompanied by several peripheral and central structural changes, and tends to appear years before motor and/or cognitive symptoms. In the case of Parkinson's disease, the accumulation of α -synuclein in the olfactory bulb and tau-protein in the anterior olfactory nucleus stand out from these alterations, associated with atrophy of the bulb, amygdala and piriform cortex. In Alzheimer's disease, the prominent presence of neurofibrillary tangles and β -amyloid is highlighted and, similarly to Parkinson's disease, atrophy of central structures is highlighted. In both diseases there are also changes in neurotransmitter levels, namely an increase in periglomerular dopaminergic neurons, although olfactory dysfunction in Parkinson's disease does not respond favorably to dopaminergic treatment, so other neurotransmitters may play a role.

In this way, olfactory dysfunction can be established as an early biomarker of neurodegenerative disease, and the focus on its detection can allow early diagnosis, and the possibility of adopting a preventive strategy, or even enable the development of disease-modifying therapies, in addition to allowing the possibility of detecting/following up patients at risk for these diseases and identifying those most likely to progress to a stage of dementia or even death. In the case of Parkinson's

disease, hyposmia is also a possibility to establish a differential diagnosis with Atypical Parkinsonism, emphasizing its value.

Thus, it is concluded that the olfactory study is essential in cases of neurodegenerative disease and the need to include these assessment methods in clinical practice is emphasized, with an undeniable contribution regarding the quality of life of patients, not forgetting the economic impact that could result from this.

Keywords

Olfactory dysfunction; hyposmia; neurodegenerative disease; cognition; dementia

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	v
Prefácio	vii
Resumo	ix
Abstract	xii
Lista de Figuras	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1 Introdução	1
2 Objetivos	3
3 Metodologia	4
4 Sistema Olfativo – Anatomia e Fisiologia	5
5 Doenças Neurodegenerativas – Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson	7
6 Avaliação Olfativa	10
7 Disfunção Olfativa no Envelhecimento	12
8 Disfunção Olfativa na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer	14
8.1 Surgimento Precoce e Alta Prevalência da Disfunção Olfativa	14
8.2 Quantificação Subjetiva da Disfunção Olfativa	15
8.3 Estadiamento de Braak e Marcadores Neuropatológicos	15
8.4 Diagnóstico Clínico da Hiposmia / <i>Performance</i> nos Testes Olfativos	16
8.5 Diagnóstico Paraclínico da Hiposmia	18
8.6 Risco de Doença Neurodegenerativa, Progressão da Doença e de Declínio Cognitivo em Doentes com Hiposmia	21
8.7 Correlação da Hiposmia com Sintomas Não Motores da Doença de Parkinson e com Distúrbio Comportamental do Sono REM	23
8.8 Hiposmia no Diagnóstico Diferencial da Doença de Parkinson	24
8.9 Relação entre Hiposmia, Qualidade de Vida e Mortalidade	25
8.10 Utilidade do Diagnóstico Precoce da Hiposmia	25
9 Conclusão e Perspetivas Futuras	26
Bibliografia	28

Lista de Figuras

Figura 1 – Organização do Sistema Olfativo Humano.

Figura 2 – Ilustração do Estadiamento de Braak na Doença de Parkinson.

Lista de Acrónimos

α -syn	α -sinucleína
A β	Amiloide β
Ach	Acetilcolina
AMG	Amígdala
AMS	Atrofia multissistémica
BO	Bulbo olfativo
Ca ²⁺	Cálcio
cAMP	3',5'-monofosfato cíclico
CE	Córtex entorrinal
COF	Córtex orbitofrontal
CP	Córtex piriforme
DA	Doença de Alzheimer
DaTscan	Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único do Transportador de Dopamina
DCB	Degeneração corticobasal
DCL	Distúrbio cognitivo ligeiro
DO	Disfunção olfativa
DP	Doença de Parkinson
EO	Epitélio olfativo
FI	Fator de impacto
GPCR	Recetor acoplado à proteína G
LCR	Líquido cefalorraquidiano ou Líquor
MDT	Tálamo dorsal medial
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
Na ⁺	Sódio
NFTs	Emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada
NOA	Núcleo olfativo anterior
ORN	Células recetoras olfativas
PET	Tomografia por emissão de positrões
PSP	Paralisia supranuclear progressiva
p-tau	Proteína tau
QoL	Qualidade de vida
RMN	Ressonância magnética

RMNf	Ressonância magnética funcional
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TE	Tremor essencial
TO	Trato olfativo
TOL	Trato olfativo lateral
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>

Capítulo 1

Introdução

A disfunção olfativa (DO), além de ser comum na população saudável (1), é também muito comum e correlacionada com as doenças neurodegenerativas, sendo uma característica precoce (2–15). Dado que os agregados patológicos de proteínas parecem afetar as regiões relacionadas ao olfato antes das outras regiões, surgiu a hipótese de que o sistema olfativo possa ser particularmente vulnerável a doenças neurodegenerativas, e que uma rutura diferencial de um substrato neuropatológico comum possa ser a causa das discrepâncias na função olfativa.

A relação entre a função olfativa e a função cognitiva global pode ser demonstrada através da realização de provas de avaliação olfativa. Estudos que avaliam essa correlação indicam que indivíduos com pior *performance* olfativa apresentam também pior função cognitiva global (9,15,16) e que doentes com pontuações olfativas mais baixas evoluem para um estadió de demência num curto intervalo de tempo, quando comparado aos indivíduos de controlo (10,13,14). Assim, verifica-se que a hiposmia grave é um fator de risco independente para o desenvolvimento de distúrbio cognitivo ligeiro (DCL) e/ou demência.

As alterações neuropatológicas da DO nas doenças neurodegenerativas podem envolver o epitélio olfativo (EO), o bulbo (BO) e o trato (TO) olfativos, o córtex olfativo primário e os seus alvos secundários. (17–23) A DO está relacionada à deposição de proteínas patológicas – como a α -sinucleína (α -syn), a proteína tau hiperfosforilada (p-tau) e a proteína amiloide- β ($A\beta$) – nessas áreas, que induzem uma cascata complexa de processos moleculares conducentes à morte celular. Danos nos sistemas dopaminérgico, colinérgico, serotoninérgico e noradrenérgico estão provavelmente também envolvidos, uma vez que tais danos são mais marcantes nas doenças com hiposmia grave. A sintomatologia pré-clínica associada a estas estruturas, nomeadamente a DO, permite a deteção precoce da doença, além do diagnóstico diferencial com outras patologias em que o olfato pouco, ou nada, é afetado. (18,24–26) Além disso, esta fase pré-sintomática das doenças neurodegenerativas pode também ser demonstrada através da neuroimagem – ressonância magnética (RMN) (17,19,20,27–33), ressonância magnética funcional (RMNf) (4,28,34,35), tomografia por emissão de positrões (PET) (36), tomografia por emissão de fóton único (SPECT e DaTscan) (37,38) – e da análise do líquido (LCR) (5,39).

Tudo isto permite assumir que a hiposmia pode ser um sinal de declínio cognitivo, e que a sua identificação atempada permite um diagnóstico precoce de doença neurodegenerativa, com todos os benefícios que isso acarreta. Apesar de ambos os domínios cognitivo e sensorial serem progressivamente afetados, a perda de olfato nos estadios precoces apresenta um papel essencial na redução da autonomia e qualidade de vida (QoL) dos doentes (8,40,41) ou até mesmo contribuindo para o seu declínio cognitivo mais rápido (4,9,10,12–14,16,36,42–44). Dado isto, uma avaliação contínua da função olfativa pode ser útil na prevenção da demência, e quando em conjunto com uma avaliação da função cognitiva, pode ajudar no diagnóstico precoce de uma doença neurodegenerativa. A DO está ainda associada a um maior risco de mortalidade, enfatizando ainda mais a sua importância como marcador de doença neurodegenerativa. (40,45)

Capítulo 2

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo averiguar o estado da arte, à data, e reunir de forma sistemática a informação no que diz respeito à possibilidade de consideração da hiposmia como manifestação precoce e possível biomarcador de doença neurodegenerativa, com principal foco nas doenças de Parkinson (DP) e de Alzheimer (DA), bem como marcador de progressão da doença e do declínio cognitivo.

O tema é abordado em várias vertentes, desenvolvidas em diversos capítulos que integram anatomia e fisiologia do sistema olfativo; um breve resumo epidemiológico e clínico das duas principais doenças neurodegenerativas; avaliação olfativa; alterações do olfato relacionadas com o envelhecimento; alterações do olfato nas doenças de Alzheimer e de Parkinson: prevalência e surgimento precoce da hiposmia, quantificação subjetiva da hiposmia, marcadores neuropatológicos da hiposmia, diagnóstico clínico da hiposmia e diagnóstico paraclínico (RMN, RMNf, PET, SPECT, DatScan, LCR), avaliação do risco de doença neurodegenerativa e de declínio cognitivo em doentes com hiposmia, correlação da hiposmia com sintomas não motores, papel da hiposmia no diagnóstico diferencial, hiposmia como marcador de progressão da doença motora, relação entre hiposmia, QoL e mortalidade, utilidade do diagnóstico precoce da hiposmia.

Capítulo 3

Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica da literatura publicada nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Embase*, *Google Scholar*, *B-on* e *Science Direct*, durante os meses de julho e agosto de 2021, mediante as palavras-chave: “*olfactory dysfunction*”, “*hyposmia*”, “*neurodegenerative disease*”, “*cognition*” e “*dementia*”. Foram selecionados artigos nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa, sem qualquer limitação temporal, embora se tenha dado preferência a artigos mais recentes. Adicionalmente, recorreu-se a livros considerados de referência na área da Neurologia, em suporte informático na *Internet*.

Por forma a limitar o extenso número de artigos encontrados, aqueles utilizados neste trabalho foram selecionados com base no seu Fator de Impacto (FI) bem como no seu Número de Citações, permitindo dessa forma restringir a triagem aos artigos mais relevantes na área abordada.

Capítulo 4

Sistema Olfativo – Anatomia e Fisiologia

O processamento olfativo é um processo complexo, constituído por várias etapas. Além disso, são vários os locais do sistema olfativo suscetíveis a patologia, e onde esta pode ocorrer nas doenças neurodegenerativas. Assim, convém fazer uma breve revisão do mesmo. (Figura 1)

Os odorantes atingem o EO através das narinas ou da nasofaringe e são primeiro aprisionados no muco que envolve esse neuroepitélio e que é secretado pelas glândulas de Bowman, que por sua vez são inervadas por aferentes adrenérgicos e colinérgicos. Dos vários tipos celulares presentes no EO, as células recetoras olfativas (ORN) são as mais importantes, pois são aquelas que detetam as moléculas odorantes, e são células com capacidade regenerativa. Cada ORN envia vários cílios em direção à superfície epitelial, e um longo axónio não mielinizado através da placa cribriforme do osso etmoide, para o BO, mais especificamente para a sua região glomerular, para onde convergem também as células mitrais (excitatórias glutamatérgicas). (46) Os neurónios periglomerulares GABAérgicos e dopaminérgicos – interneurónios – inervam essas densas regiões sinápticas para modular a força do sinal de entrada, através da inibição. A atividade das células mitrais e dos interneurónios, no BO, está também sujeita a neuromodulação: o BO recebe projeções noradrenérgicas do *locus coeruleus*, projeções colinérgicas do ramo horizontal da banda diagonal de Broca e projeções serotoninérgicas dos *raphe nuclei*. Essas fibras normalmente modulam a excitabilidade das células mitrais por meio de potenciação inibitória. (1)

Cada ORN expressa um recetor acoplado à proteína G específico (GPCR) nos seus cílios apicais, embebidos na camada de muco nasal, que aprisiona os odorantes. (46) Uma vez ligado ao seu recetor, o odorante ativa a proteína G, o que, por sua vez, conduz ao aumento da síntese de 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP), que consequentemente abre um canal, resultando num influxo de iões de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) e, assim, na despolarização celular. (1) Além disso, os cílios têm sido implicados no transporte retrógrado de várias espécies de vírus (adenovírus, herpesvírus, vírus da poliomielite, influenza A e raiva) para o cérebro, podendo ser os responsáveis por uma resposta neuroinflamatória e estar assim associado ao desenvolvimento posterior de demência. (47)

Do BO, as células mitrais enviam a sua longa projeção axonal num feixe formando o TO, conectando o BO às áreas olfativas secundárias: núcleo olfativo

anterior (NOA), tubérculo olfativo, córtex piriforme (CP), amígdala (AMG), córtex entorrinal (CE). A maioria destas estruturas secundárias envia também fibras diretas ao BO. O TO divide-se num ponto de bifurcação, o tubérculo olfativo, que faz a triagem dos axónios direcionados ao fórnice – estria medial – e também ao CP, CE e AMG – estria lateral. A maioria dos axónios do trato olfativo lateral (TOL) projeta-se para o CP, que representa um centro sensório-associativo, onde a percepção do odor é modulada, e para a AMG. A partir do CP, os aferentes monossinápticos alcançam o córtex orbitofrontal (COF), que está envolvido na aprendizagem/reconhecimento da discriminação de odores e na sua integração multissensorial. (46,48)

Os odores são processados por meio de projeções bidirecionais dos córtices olfativos de e para a estação de retransmissão tálamo-cortical, que consiste no tálamo dorsal medial (MDT) e no COF. O COF é a área neocortical sensorial primária, participando numa ampla variedade de funções olfativas complexas. (46)

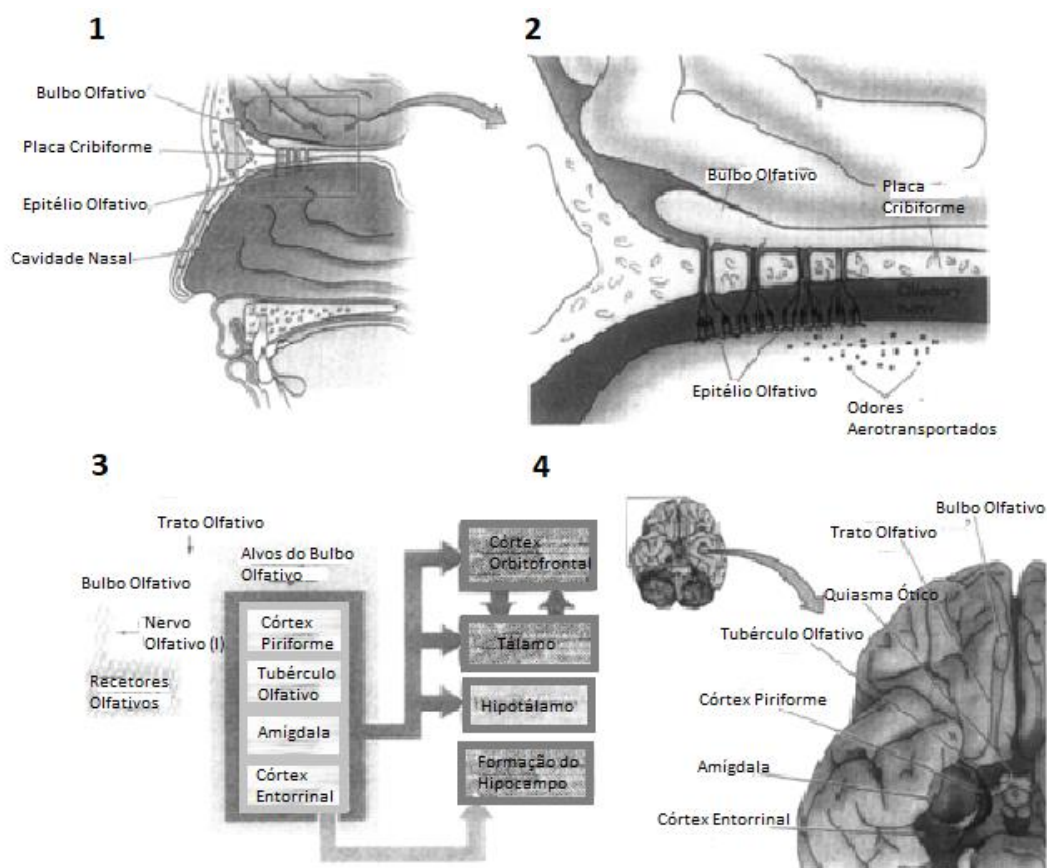


Figura 1 - Organização do Sistema Olfativo Humano. (1) Componentes periféricos e centrais da via olfativa. (2) Ampliação da região selecionada em (1) mostrando a relação entre o epitélio olfativo, contendo os neurónios recetores olfativos, e o bulbo olfativo (o alvo central dos neurónios recetores olfativos). (3) Diagrama das vias básicas de processamento da informação olfativa. (4) Componentes centrais do sistema olfativo. Adaptado de (49)

Capítulo 5

Doenças Neurodegenerativas – Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson

A DA, o tipo mais comum de demência (8,50), e descrita pela primeira vez em 1907 por Alois Alzheimer, caracteriza-se histopatologicamente por agregados extracelulares de placas A β e agregados intracelulares de emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos por microtúbulos hiperfosforilados associados à p-tau, sendo, portanto, as placas de A β e os NFTs os *hallmarks* patológicos (50). As placas A β começam por se depositar inicialmente nas regiões basal, temporal e orbitofrontal do neocórtex, e posteriormente progridem para o hipocampo, AMG, diencéfalo e gânglios basais. Estes depósitos patológicos surgem no sistema nervoso numa sequência previsível e cumulativa, com 6 estádios neuropatológicos – Estádios de Braak (50) – sendo o NOA do TO inicial e preferencialmente afetado pela patologia (3). Esta patologia contribui para a atrofia cortical que se observa nestes doentes. (34) Clinicamente, a DA caracteriza-se, nos estádios iniciais, por um défice na capacidade de codificar e armazenar novas informações / memórias, com uma deterioração progressiva da função cognitiva. (51) A DA caracteriza-se também por apresentar um longo período prodrómico, no qual a DO pode estar presente. (2,8,9,15) Apesar do tratamento sintomático oferecer um efeito modesto, e clinicamente mensurável, na cognição, há uma necessidade urgente de terapêutica modificadora da doença. Mas para que isso seja viável, há uma necessidade de desenvolver biomarcadores em estádios precoces, ou na fase pré-clínica da DA, que permitam o aumento da probabilidade de intervenção, diminuindo, dessa forma, o risco de declínio cognitivo.

A DP, a 2^a doença neurodegenerativa mais comum (52), é uma doença multissistémica, mas de manifestação predominantemente motora (33). A DP caracteriza-se neuropatologicamente por uma deposição de corpos de Lewy compostos por α -syn, bem como por uma perda seletiva dos neurónios dopaminérgicos da *substantia nigra pars compacta*, mas com envolvimento extenso de outras estruturas dos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP). Estes depósitos patológicos surgem no sistema nervoso numa sequência previsível e cumulativa, com 6 estádios neuropatológicos – Estádios de Braak (53) (Figura 2) – sendo, também, o NOA inicial e preferencialmente afetado pela patologia (3). Esses agregados ocorrem inicialmente nos neurónios colinérgicos e monoaminérgicos do tronco cerebral e em neurónios do sistema olfativo, sendo encontrados também nas regiões límbica e cortical, à medida

que a doença progride. (53) O diagnóstico clínico é baseado nos sintomas motores – bradicinesia, rigidez, tremor, instabilidade postural – que se manifestam, geralmente, unilateral e assimetricamente. (33) A maioria dos sintomas motores da DP apenas se torna aparente após extensa morte celular, com perda de > 80% dos neurónios dopaminérgicos estriatais. (54) O diagnóstico diferencial entre DP e síndromes parkinsónicas atípicas pode ser um desafio, mas o grau de gravidade da hiposmia pode ser útil na sua diferenciação. (24–26) Em 1975, Ansari e Johnson reportaram pela primeira vez a DO em doentes com DP e, atualmente, a hiposmia é amplamente aceite como um sintoma pré-clínico precoce (5), que pode ocorrer vários anos antes do aparecimento dos sintomas motores (4–7,10) e que está presente em até 90% dos casos de DP idiopática (41). O tratamento convencional da DP baseia-se em precursores dopaminérgicos, e em outros agentes para o alívio sintomático. (55) Tal como acontece com a DA, apesar do tratamento sintomático oferecer alívio sintomático mensurável, existe uma necessidade urgente de terapêutica modificadora da doença. Dada a sua alta prevalência, aliada à sua precocidade no curso da doença e facilidade de avaliação, a hiposmia é considerada um potencial biomarcador de DP. Isto é extremamente importante, dado o impacto que, tanto a hiposmia como a DP (11,40), podem ter na QoL dos doentes, na previsão de progressão do declínio cognitivo (12,13,36), bem como no risco de mortalidade (40).

Apesar de, nos últimos anos, os estudos científicos terem contribuído de forma extraordinária para o melhor conhecimento acerca das doenças neurodegenerativas, a realidade é que os diagnósticos continuam a ser demasiado tardios, quando os tratamentos já se destinam apenas ao alívio sintomático destes doentes. Desta forma, torna-se extremamente importante que sejam desenvolvidos métodos de diagnóstico que permitam que este seja realizado num estadio patológico mais precoce, permitindo uma atuação mais rápida, e, talvez, permitindo mesmo proceder à prevenção da doença se possível, ou à diminuição da velocidade de progressão da doença neurodegenerativa.

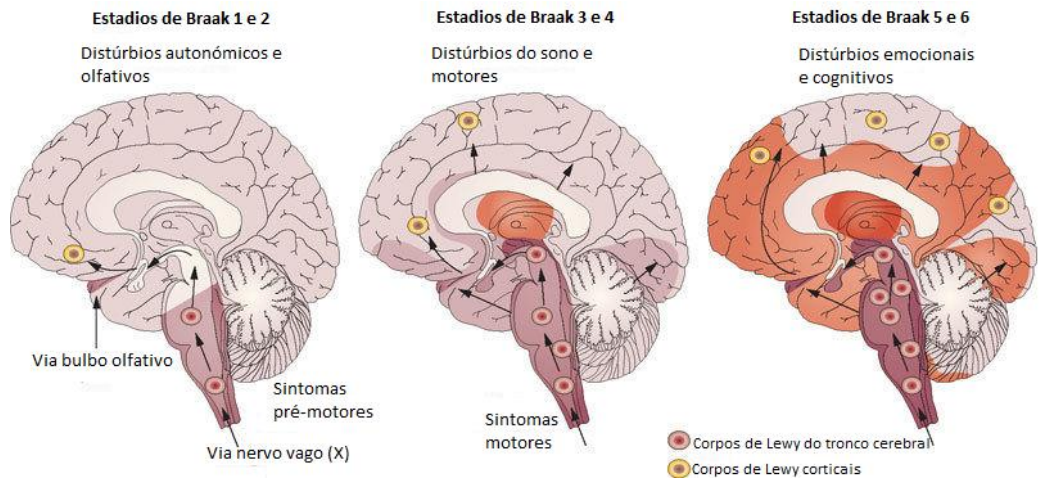


Figura 2 - Ilustração do Estadiamento de Braak na Doença de Parkinson. De acordo com esse sistema, a patologia relacionada à α -sinucleína aparece primeiro nas regiões do bulbo olfativo e do tronco cerebral. À medida que a doença progride, a patologia espalha-se para o mesencéfalo e para o prosencéfalo basal, antes de finalmente chegar ao córtex. Este modelo sugere que a progressão característica dos sintomas da DP corresponde às regiões infiltradas com a patologia de Lewy. Adaptado de (56)

Capítulo 6

Avaliação Olfativa

Vários métodos estão disponíveis para o diagnóstico da hiposmia. Entre eles destacam-se os métodos de imagem (57), a avaliação do LCR (5,39) e os testes psicofísicos (58), sendo estes últimos os mais utilizados em meio clínico.

Os métodos de imagem incluem a RMN, a RMNf, a PET, a SPECT e o DaTscan. A RMN permite obter imagem de alta-definição através da utilização de ondas de radiofrequência e de um campo magnético, com alta capacidade de diferenciação dos tecidos moles – aspecto morfológico. A RMNf é utilizada para mapear a atividade cerebral, através da visualização do cérebro em pleno funcionamento, com base em pequenas variações do fluxo sanguíneo em resposta à atividade neural – aspecto funcional. A PET e a SPECT utilizam radionuclídeos (moléculas com componente radioativo) que, quando administrados, detetam e localizam reações bioquímicas, fornecendo informação acerca da função (taxa metabólica) do tecido – avaliação fisiológica. O DaTscan é um subtipo específico de SPECT indicado para a visualização do transportador de dopamina estriatal. (57)

Uma outra forma de avaliação da função olfativa é a análise do LCR através do estudo de parâmetros como a quantificação das proteínas A β , tau e α -syn. (5,39)

Nos testes psicofísicos, os mais usados pela sua facilidade, rapidez e praticidade, mede-se a capacidade de um indivíduo detetar, identificar e/ou discriminar um determinado odor. A tarefa de identificação olfativa, que é a medida mais usada, consiste na identificação correta do odor de entre um conjunto de hipóteses; a tarefa de limiar de deteção olfativa consiste na concentração mínima de odor necessária à sua perceção; e a tarefa de discriminação olfativa consiste na identificação do odor diferente dos restantes, perante um conjunto de odores. Entre os testes psicofísicos, o mais utilizado é o *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT). Existe ainda, para o mesmo fim, o *Sniffin' Sticks Test*. (58)

No entanto, verifica-se que vários dos odores utilizados nestes testes de avaliação olfativa não são universalmente conhecidos pela população, pelo que se torna necessária uma adaptação da forma de avaliar o olfato. Ou seja, apesar de testes como o UPSIT serem tão sensíveis, além de mais baratos e convenientes do que outras técnicas (como o DaTscan), apresentam uma baixa especificidade, o que acaba por limitar a sua utilização e validade.

Surtem, assim, meios psicofísicos de avaliação adaptados à cultura, para que as diferenças culturais não possam ser responsáveis por vieses nos resultados obtidos nos diferentes estudos.

Apesar de a avaliação olfativa não permitir distinguir entre a DP e a DA, permite o diagnóstico diferencial entre DP idiopática e outros tipos de parkinsonismo atípico e de tremor essencial (TE), podendo ter uma grande utilidade diagnóstica. (24–26)

Independentemente da sua utilidade inquestionável, os testes psicofísicos apresentam várias limitações ao seu uso na prática clínica: capacidade prejudicada de inalação inerente à própria doença, sobrestimação subjetiva da capacidade olfativa (41), não deteção da DO devido à sua redução paulatina, dependência da colaboração do doente (59), ocorrência de DO em várias doenças (41), alterações olfativas inerentes ao envelhecimento, ao tabagismo (60) e a diferenças de género (61). Assim, torna-se necessário o ajuste das pontuações dos vários testes, de acordo com estes fatores que podem interferir nos respetivos resultados. Além disso, a combinação de testes de avaliação olfativa com outros marcadores pré-clínicos da doença pode melhorar o valor preditivo positivo do diagnóstico. (62)

Capítulo 7

Disfunção Olfativa no Envelhecimento

Estudos epidemiológicos têm mostrado que tanto a prevalência como a gravidade da DO aumentam com a idade. (1,25) Geralmente, na hiposmia relacionada ao envelhecimento, os homens são mais gravemente afetados quando comparados ao sexo feminino. (1) As alterações do sistema olfativo, relacionadas ao envelhecimento, podem ocorrer em vários níveis (periférico e central), todas elas contribuindo para a presbiosmia.

Estudos de RMNf mostram que a ativação em estruturas relacionadas ao olfato, como o CP, a AMG, o CE e regiões cerebelares, está diminuída nos indivíduos idosos. (63)

Além disso, verifica-se também uma substituição gradual do EO por epitélio respiratório, dado que à medida que se envelhece, a capacidade de regeneração das células progenitoras basais, para substituição dos ORN que vão morrendo, diminui, conduzindo à diminuição da espessura e da função do epitélio. (1)

À medida que a idade progride, há também mudanças na expressão de ORN (1) e os ORN senescentes passam a apresentar uma transdução de sinal cAMP deteriorada.

A oclusão dos forames da placa cribiforme é outro processo fisiológico que ocorre com o envelhecimento, o que interrompe a transmissão do sinal olfativo do ORN para o BO, afetando o olfato. (1)

O volume do BO também reduz com o envelhecimento, refletindo atrofia generalizada e perda de elementos neuronais, secundário ao dano no EO. (1) Já foi mostrado que 86% dos idosos saudáveis apresentam NFTs no BO, e que 1/3 dos idosos saudáveis apresenta placas senis de A β . (64) Em indivíduos idosos cognitivamente normais, pior capacidade de identificação olfativa correlaciona-se com aumento do amiloide cortical e com patologia neurofibrilar no CE e no hipocampo. (1) Outra alteração visível ao nível do BO é o facto das fibras no nervo olfativo penetrarem mais profundamente no mesmo, formando glomérulos ectópicos, isto é, fora da camada glomerular. (64)

Adicionalmente, alterações relacionadas ao envelhecimento incluem uma redução do volume do hipocampo, da AMG, do CP e do NOA, confirmando-se o envelhecimento como um fator crítico na deterioração olfativa funcional. Assim, verifica-se que a capacidade olfativa pode ser um indicador válido da integridade do cérebro envelhecido. (1)

Uma observação pertinente é o facto de o prejuízo da identificação olfativa se correlacionar com maior risco de mortalidade, entre a população idosa. (1) Esta associação poderá ser devida ao facto da DO proporcionar maior risco de acidentes domésticos, como a inalação de fumo e/ou gás, ou ao facto deste declínio olfativo se poder também correlacionar com o declínio cognitivo. (45)

Estudos indicam ainda que défices na capacidade de identificação olfativa podem-se associar a declínio cognitivo futuro. (12,13,15,36,65)

Assim, a idade associa-se, de modo inverso, à capacidade olfativa e, portanto, às pontuações nos testes de identificação olfativa. Isto significa que os resultados absolutos dos testes olfativos não podem ser usados para definir “anormalidade” e que, por esse motivo, é outro dos parâmetros aos quais se deve ajustar as pontuações obtidas nos testes de avaliação olfativa realizados.

Capítulo 8

Disfunção Olfativa na Doença de Parkinson e na Doença de Alzheimer

Como já referido previamente, os diagnósticos das doenças de Alzheimer e de Parkinson são clínicos. A precocidade do diagnóstico é importante, não apenas para permitir um planeamento de cuidados a longo-prazo, mas também para permitir o desenvolvimento e aplicação de novas terapêuticas que permitam retardar, ou mesmo eliminar, a doença. Assim, marcadores precoces, como é o caso da DO, são extremamente importantes tanto para o médico como para o doente, uma vez que uma das primeiras regiões cerebrais afetadas pela patologia é de facto o sistema olfativo, sendo, portanto, a DO um sintoma inicial, além de extremamente comum, da doença. Acredita-se que esta disfunção nas doenças neurodegenerativas relacione défices periféricos e centrais. Além disso, alterações causadas por mudanças dos níveis de neurotransmissores no sistema olfativo podem também estar envolvidas nesta complexa fisiopatologia.

Surgimento Precoce e Alta Prevalência da Disfunção Olfativa

A DO (hiposmia ou anosmia) é uma característica comum das doenças neurodegenerativas. (5) No caso da DP idiopática, a grande maioria dos casos, com estudos apontando para > 95% (41), apresentam DO ao diagnóstico (10–14), sendo que anosmia ocorre apenas numa minoria dos casos (41). Já no caso da DA, estudos apontam para percentagens na ordem dos 90%. (2,8)

Além de comum, a DO é também precoce, precedendo vários anos o surgimento dos sintomas motores relacionados com o défice de dopamina na DP (4–7,10) e dos sintomas cognitivos na DA (2,8,9,15).

Esperar que os sintomas motores/cognitivos se desenvolvam para consultar um neurologista pode ser demasiado tardio, considerando o mau prognóstico destas entidades. Assim, um simples teste olfativo pode contribuir para identificar doentes em risco de declínio acelerado da cognição global, memória verbal e velocidade de processamento nos anos seguintes ao diagnóstico de DP (6,10,44,66) e DA

(8,9,15,16,34,43,67,68), tendo, portanto, um enorme potencial de contribuir para a QoL destes doentes.

Quantificação Subjetiva da Disfunção Olfativa

Sabe-se que a avaliação subjetiva de um determinado sintoma nem sempre corresponde ao grau real e objetivo do mesmo. E, na verdade, nem a DO escapa a este fenómeno, pois apesar da altíssima prevalência nestas doenças, a maioria dos sujeitos com DP (5,41,52) e DA (2,65) desconhece o seu défice, o que pode, pelo menos em parte, ser explicado pela sua deterioração lenta. No caso específico da DA, apenas 6% dos doentes se queixam de hiposmia/anosmia, enquanto 90% dos doentes demonstram efetivamente comprometimento significativo quando submetidos à avaliação olfativa. (2) Por esta razão, em doentes com DCL, os défices de identificação olfativa, particularmente naqueles com falta de consciência do défice, podem ter utilidade clínica como um marcador diagnóstico precoce para doença neurodegenerativa.

Estadiamento de Braak e Marcadores Neuropatológicos

A proposta inicial para o estadiamento das doenças neurodegenerativas é, na maioria dos casos, reproduzível, cumulativa e previsível, seguindo uma sequência de regiões neuronais conectadas que combinam perfeitamente com a ideia de uma disseminação de proteinopatia *prion-like*. (64,69,70) A este sistema deu-se o nome de Estadiamento de Braak. (50,53)

De acordo com esta proposta de estadiamento, na DP, a patologia de Lewy inicia-se no BO e no núcleo motor dorsal do nervo vago (NC X), consistente com o início precoce da DO (71), apresentando-se as estruturas afetadas nos primeiros estadios, nomeadamente o BO, e particularmente o NOA, potenciais centros de disseminação centrípeta da α -syn (70). No BO verifica-se que a patologia de Lewy (α -syn) se encontra sobretudo ao nível das células granulares e nos glomérulos, tanto nos casos sintomáticos como nos assintomáticos. (72) Sinais de patologia p-tau também foram detetados no NOA destes doentes, no entanto, nos casos de Degeneração Corticobasal (DCB) e de Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), distúrbios parkinsonianos com pouca afetação olfativa, não se demonstra a presença de p-tau. (18) Não obstante, verifica-se que a patologia α -syn no BO é a mais prevalente, presente em 90.4% dos doentes, enquanto a patologia p-tau apenas se verifica em 85.7%. (3) Assim,

a patologia p-tau pode, especificamente, contribuir para o comprometimento olfativo no Parkinson, apresentando um papel essencial no auxílio ao diagnóstico diferencial.

Já na DA, esta proposta apresenta uma possível difusão de p-tau desde o *locus coeruleus* até ao córtex transentorrinal, uma vez que se podem observar pré-emaranhados dentro de neurónios cerúleos noradrenérgicos aquando ainda da ausência de qualquer patologia no lobo temporal medial. (69) No entanto, o que caracteriza a DO é a proteinopatia gradual, constituída sobretudo por NFTs, que evolui desde o BO (20) e que afeta toda a via olfativa (21), apresentando-se logo nos estadios iniciais de Braak. A presença de NFTs limitados ao NOA, acompanhados de perda celular (73), e a presença de placas A β em várias camadas do BO (64), permite concluir que no BO dos doentes de Alzheimer existe tanto patologia amiloide como tau, sendo, contudo, estes agregados patológicos mais significativos ao nível do NOA (21), correlacionando-se assim com o estadiamento de Braak em que os centros olfativos são afetados logo nos momentos iniciais de doença, antes do seu desenvolvimento a nível cortical (22). No entanto, verifica-se que o número de NFTs, ao nível do BO, é significativamente maior quando comparado ao número de placas senis de A β (64) e o seu desenvolvimento é mais precoce também (22) – com 98.3% dos doentes com patologia tau, e apenas 51.7% com patologia A β (3) – e, portanto, os défices olfativos na DA, estarão diretamente relacionados à carga de NFTs, e não de A β (23). Além do BO, o estadiamento de Braak também indica presença de patologia de Alzheimer ao nível do CP (74), CE e hipocampo (23), havendo mesmo uma correlação entre a patologia de Alzheimer no sistema olfativo e a nível cortical (3,22).

Desta forma, é possível concluir que o NOA é, tanto na DA como na DP, o local do sistema olfativo mais precoce e significativamente afetado, havendo uma correlação entre a patologia neste local e a nível cortical.

Diagnóstico Clínico da Hiposmia / Performance nos Testes Olfativos

A avaliação olfativa é uma ferramenta de diagnóstico precoce confiável, barata, não invasiva e de execução fácil e rápida. A DO associada às doenças neurodegenerativas envolve vários domínios da perceção do odor, sejam eles centrais ou periféricos. Assim, a sua avaliação pode fornecer informação importante no auxílio da tomada de decisão, quando um médico se depara perante um possível diagnóstico destes, sobretudo numa fase ainda algo precoce.

Os doentes com Parkinson, quando avaliados, apresentam menores pontuações globais no *Sniffin' Sticks Test* (52) e no UPSIT (7,36). Nestes doentes, além da tarefa do

limiar de deteção, que requer um nível mais baixo de processamento perceptivo, também as tarefas de discriminação e de identificação olfativas, consideradas mais dependentes de processamento central, se encontram prejudicadas. (11,29) Apesar da tarefa de identificação ser aquela que se encontra mais comprometida nestes doentes (41), sendo também aquela que se considera como fator diagnóstico mais preciso permitindo a distinção fiável entre doentes e controlos saudáveis (24), independentemente do estado cognitivo dos doentes (75), quando se procede à comparação destes casos com doentes de Alzheimer, verifica-se que os doentes com Parkinson apresentam distúrbio mais significativo nos limiares de deteção, sugerindo que estes são mais prejudicados nas tarefas de perceção olfativa de baixo nível, enquanto os doentes com Alzheimer são mais prejudicados nas tarefas olfativas de ordem superior, que envolvem processos cognitivos específicos (76). No entanto, e apesar da utilidade inquestionável dos testes de identificação olfativa no auxílio ao diagnóstico de DP, é necessário ter em conta que as pontuações da *performance* olfativa diminuem com a idade, são mais baixos no sexo masculino e que os *scores* mais baixos se associam a maior proporção de DCL e conversão para demência. (14) Alguns estudos defendem que, na DP, poderá existir uma hiposmia seletiva. Num desses trabalhos, é demonstrado, através do UPSIT, que o conjunto de odores de banana, alcaçuz e pickles é aquele que melhor diferencia doentes com Parkinson de controlos saudáveis. (7) No entanto, outros estudos identificam também um conjunto de odores que melhor avalia a DO na sua coorte. (7) Na maioria das vezes, verifica-se que os conjuntos de odores utilizados são diferentes, em distintas populações. Isso provavelmente reflete que a identificação do odor é fortemente influenciada pela exposição anterior e pela variação populacional nos alelos de recetor olfativo, pelo que poder-se-á concluir que não existe, de facto, uma hiposmia seletiva na DP e que as diferenças culturais podem ser o único fator responsável pela seletividade olfativa. (77)

Na DA, à semelhança dos casos de Parkinson, os doentes apresentam pontuações consideravelmente mais baixas nos testes olfativos, exemplo do UPSIT (67), quando comparados a indivíduos saudáveis, e mesmo quando comparados a indivíduos com DCL, sendo estes resultados confirmados pelos potenciais relacionados ao evento olfativo (78). Tal como acontece na DP, há comprometimento das tarefas de limiar de deteção (2), e de perfil de reconhecimento olfativo (79), com o primeiro aumentado e o segundo diminuído, embora numa fase mais tardia da doença, quando comparado à DP. Além destas tarefas, também as de identificação, discriminação e memória de longo-prazo se encontram comprometidas no Alzheimer, pelo que, à semelhança do que acontece no Parkinson, o comprometimento olfativo se verifica em todos os níveis do olfato. (80) A tarefa de identificação olfativa, nestes indivíduos, tem-

se mostrado a mais robusta na diferenciação entre doentes com Alzheimer e com DCL (16) ou controlos saudáveis (2,81). Adicionalmente, tem-se mostrado haver uma correlação entre pontuações mais baixas nas tarefas de identificação olfativa e níveis mais elevados de patologia nas estruturas olfativas centrais (82) e marcadores de neurodegeneração (76), o que sugere, tal como já referido, que doentes com Alzheimer são significativamente mais afetados em tarefas olfativas de ordem superior e que quanto mais grave o distúrbio cognitivo, pior a função olfativa (34). Também na DA existem estudos que indicam uma possível hiposmia seletiva (81) com dificuldade na identificação de um subconjunto específico de odores, sendo, num desses estudos, os odores de uva e chocolate aqueles apontados como o conjunto que os doentes com Alzheimer menos identificam acertadamente (67). No entanto, entram novamente em questão as diferenças culturais e a possibilidade destas variações serem justamente dependentes dessas.

Assim, verifica-se a necessidade de adaptar esses testes às variações culturais e recomenda-se que a interpretação dos mesmos tenha em consideração essas variáveis.

Diagnóstico Paraclínico da Hiposmia

Existem vários meios complementares de diagnóstico que permitem o estudo e a identificação de certos achados que podem auxiliar no diagnóstico destas doenças, nomeadamente no que à DO diz respeito, através da avaliação e deteção pré-sintomática da mesma.

Estudos de RMN mostram que a DO na DP se relaciona a regiões específicas do olfato, nomeadamente o BO, a AMG, o CP e o COF. No que ao BO diz respeito, verifica-se que existe uma redução progressiva do seu volume à medida que evolui a DP. (28) No entanto, a diferença no volume entre os grupos de doentes com Parkinson e controlos saudáveis não é estatisticamente significativa, nem o volume se correlaciona com o grau de DO, no grupo de doentes. Além disso, estudos subsequentes obtiveram resultados mistos, com alguns descrevendo diminuição significativa do volume nos casos de Parkinson e correlação com os *scores* olfativos (29) sugerindo que as anomalias morfológicas do BO podem contribuir para a DO nesta doença, e outros mostrando ausência de diferença significativa no volume entre doentes e controlos, bem como ausência de correlação entre o volume e as características da doença (83). Não obstante, o volume do BO tem vindo a ser apontado como possível marcador de diferenciação entre Parkinson e outros distúrbios parkinsonicos, dado o volume significativamente menor do BO nos doentes com Parkinson quando comparados aos restantes parkinsonismos. (30) Relativamente à AMG e ao CP, os estudos de imagem

relatam uma diminuição significativa dos volumes, com uma correlação inversa com o déficit olfativo. (10,17,27) Curiosamente, a AMG não é afetada de forma homogênea nestes doentes, sendo que núcleos específicos são afetados de forma distinta, com o núcleo cortical proeminentemente afetado. (17) Outra estrutura que apresenta atrofia relevante, na DP, é o COF (31), sendo esta reservada aos doentes com Parkinson e comprometimento olfativo (19). O grau de atrofia nestas estruturas, responsáveis pela percepção olfativa, correlaciona-se com a gravidade da DO, pelo que a avaliação da atrofia pode ser um marcador de DP, dada a estreita relação entre hiposmia/anosmia e evolução para a doença motora. (27)

Também na DA, estudos de RMN verificam atrofia e redução progressiva do volume do BO, desde o estadio de DCL em diante. Adicionalmente, quando comparados casos de Alzheimer com indivíduos saudáveis da mesma idade, verifica-se atrofia mais grave nos primeiros. (32) Assim, e sendo esta já detetável nos casos de DCL, estes achados vêm corroborar a hipótese de um envolvimento precoce do sistema olfativo nesta patologia. Além do BO, também a AMG (84), o lobo temporal medial (32), o CP e o hipocampo (31) apresentam sinais de atrofia, correlacionando-se esta com a pontuação obtida no UPSIT (34).

Perante estudos de RMNf, verifica-se, nos casos de Parkinson, que a atividade neuronal na AMG e no hipocampo se encontra reduzida (28), e que a ativação cerebral induzida por estímulos olfativos é significativamente reduzida (35), quando comparado aos controlos saudáveis. Com este método de avaliação, a redução metabólica nos doentes com Parkinson foi visualizada em várias áreas, incluindo o córtex pré-frontal medial, o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex occipital medial e a área parieto-temporo-occipital lateral, sendo que doentes com Parkinson e hiposmia grave apresentam ainda hipometabolismo occipital mais amplo. (4)

Também nos casos de Alzheimer, os estudos de RMNf demonstram atividade funcional significativamente reduzida, quando comparados aos controlos saudáveis, havendo ainda uma correlação entre esta atividade e as pontuações no *Mini-Mental State Examination* e no UPSIT. (34)

Uma outra forma de avaliação da DO nestes doentes, é a PET. Num estudo que envolveu doentes com Parkinson submetidos a PET, a desnervação colinérgica do arquicórtex límbico foi considerada como determinante mais robusto de hiposmia do que a desnervação dopaminérgica nigrostriatal, ilustrando a potencialidade do papel da acetilcolina (Ach) no mecanismo da perda olfativa associada à doença. (36)

Já na DA, através dos estudos PET foi possível concluir que o acúmulo elevado de p-tau no COF se correlaciona positivamente com a sua atrofia, enquanto a patologia

A β não mostrou interação significativa, o que permite concluir, mais uma vez, que a atrofia se associa preferencialmente à patologia tau. (85)

No caso da DP existe ainda uma outra técnica de imagem, a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único de Transportador de Dopamina (DAT-SPECT ou DaTscan) que permite a avaliação da hiposmia. Através desta técnica, mostrou-se que o défice no DaTscan precede, em vários anos, o diagnóstico de Parkinson. (37) Nesta linha, existe um estudo que corrobora esta conclusão: num seguimento de 5 anos com familiares de primeiro grau de doentes de Parkinson, verificou-se que os indivíduos hipósomícos mas clinicamente assintomáticos que desenvolveram Parkinson nesse período apresentavam um DaTscan basal já anómalo. (38) Além disso, existe ainda outro estudo que demonstra correlação estreita entre as pontuações obtidas nos testes olfativos e o DaTscan na *substantia nigra*, corpo estriado e hipocampo. (7) O DaTscan permitiu ainda associar a DO mais grave à perda de neurónios dopaminérgicos estriatais mais pronunciada ao nível dos núcleos caudado e putamen. (12)

Um outro método utilizado na avaliação destes doentes foi a análise do LCR. Na comparação entre doentes com Parkinson com e sem DO, verificou-se que os níveis de A β são mais elevados no subgrupo com DO, mas sem diferença significativa, e que os níveis totais de proteína tau são menores no mesmo subgrupo, estes últimos correlacionando-se com os *scores* de discriminação olfativa. No entanto, não existem diferenças significativas relativamente aos níveis de p-tau. Além disso, nos doentes com DO, os níveis de α -syn são mais elevados e correlacionam-se negativamente com a função olfativa global. (5) Já na DA, verificou-se que pontuações mais baixas nas tarefas de identificação se correlacionam com níveis totais mais elevados de proteína tau, e não tanto com os níveis diminuídos de A β . (39)

No que diz respeito às alterações nas redes dos neurotransmissores, verifica-se que, tanto no Parkinson como no Alzheimer, existe um aumento dos neurónios dopaminérgicos periglomerulares, sugerindo um possível desequilíbrio da rede excitatória-inibitória na patogénese da DO, uma vez que estes interneurónios modulam a atividade olfativa, por disfunção das sinapses glomerulares secundária aos depósitos patológicos, ou um mecanismo compensatório criado pela degeneração de outros sistemas neurotransmissores. (18) O aumento compensatório dos interneurónios dopaminérgicos ao nível do BO, apesar da redução dos neurónios dopaminérgicos estriatais, poderá ser responsável pela hiposmia nestes doentes. No caso específico da DP, verifica-se que este aumento é mais pronunciado no sexo masculino. (61) No entanto, existe um estudo que concluiu que o número de interneurónios dopaminérgicos não apresenta diferenças significativas entre grupo de doentes e grupo

de controlos. (86) Além disso, o olfato não responde ao tratamento dopaminérgico da DP. (12) Assim, outros neurotransmissores podem ter um papel essencial na contribuição para a disfunção olfativa na DP: a correlação entre as pontuações do UPSIT e a atividade da acetilcolinesterase, nos doentes com Parkinson, ilustra a possível associação entre a Ach e a perda olfativa. Além disso, também se demonstrou uma correlação entre o declínio funcional da Ach na AMG e no hipocampo com a hiposmia. (36) No entanto, este dano aos núcleos basais de Meynert, produtores de Ach, ocorre também noutras doenças neurodegenerativas, não sendo por isso específico de DP. Os núcleos da Rafe, produtores de serotonina e que enviam projeções ao BO, são também altamente afetados pela patologia de Lewy, verificando-se uma depleção deste neurotransmissor ao nível do BO e outras áreas do sistema olfativo, que poderá ser, pelo menos em parte, responsável pelo défice olfativo nestes doentes. (87) Também no caso específico da DA, existem alterações da inervação colinérgica (88), serotoninérgica (89) e noradrenérgica (90), ao nível do BO, tendo já sido demonstrado que a resposta ao tratamento do inibidor da colinesterase, Donepezilo, foi associada a uma melhoria na função olfativa destes doentes (9).

Assim, verifica-se que tanto os sinais de atrofia e de hipometabolismo corticais, como alterações nos níveis de neurotransmissores e nas propriedades do LCR podem ser sinais precoces de doença neurodegenerativa, quando associados à presença de hiposmia, podendo auxiliar no diagnóstico precoce da entidade.

Risco de doença neurodegenerativa, progressão da doença e de declínio cognitivo em doentes com hiposmia

A possibilidade de a hiposmia se apresentar como marcador precoce de doença neurodegenerativa abriu caminho a vários estudos que avaliaram esta possível relação, bem como a probabilidade da evolução para um estadió de demência, tendo em conta o défice basal. E, de facto, vários estudos demonstraram efetivamente que doentes com hiposmia apresentam um maior risco global de desenvolvimento de DP e de DA, num curto período de tempo.

Num estudo prospetivo, mostrou-se que familiares de primeiro grau de doentes com Parkinson apresentam maior risco de desenvolvimento da doença num período de 5 anos, sendo esta relação mais evidente naqueles que apresentavam pior *performance* olfativa basal, sobretudo no que diz respeito às tarefas de discriminação olfativa. (66) Já num outro estudo, evidenciou-se que 10% dos familiares hipósímicos, e ainda sem sintomas motores, dos doentes com DP idiopática desenvolveram também a DP, num período de 2 anos. (6) É, também, possível afirmar-se que o declínio cognitivo é comum

no Parkinson e mais acelerado nos doentes hipósímicos ao diagnóstico (44), tendo já sido provado que: ser-se normósímico ao diagnóstico é um preditor de estabilidade cognitiva por um período de até 10 anos (13) sobretudo entre os indivíduos com cognição intacta (10); que piores pontuações nos testes olfativos se correlacionam com pior função cognitiva global (4,12,14,36); e que entre os casos de Parkinson, os doentes com hiposmia grave são aqueles com maior risco de evolução para um estadió clínico de demência num período de 3 anos (10), embora outro estudo afirme que a DO *per se* (independentemente do seu grau, da função cognitiva basal, do sexo, da idade e da gravidade / declínio dos sintomas motores) aumenta o risco de demência (13,14). A análise destes estudos permite supor a existência de patologia extranigral mais extensa nos doentes com hiposmia, associando-se a um declínio cognitivo mais grave como resultado de um envolvimento cortical precoce. (42) Numa coorte de autopsias, quando considerada a demência clínica, apenas se mostrou correlação com a pontuação de proteína tau do BO. (3) Além disso, há também uma associação entre hiposmia grave e um padrão específico de declínio metabólico cerebral, que foi idêntico aos achados observados na demência de Parkinson. (13) Adicionalmente, e como já referido, a análise volumétrica demonstrou relações estreitas entre a DO e atrofia de estruturas cerebrais focais, incluindo a AMG e outras estruturas límbicas. Assim, conclui-se que as regiões do cérebro relacionadas à função olfativa estão intimamente associadas ao declínio cognitivo e que a hiposmia grave é uma característica clínica proeminente que prediz o desenvolvimento subsequente de demência, entre os doentes com Parkinson. (4) Na DP, o défice olfativo poderá ainda ser um bom marcador de progressão da doença, no que aos sintomas motores diz respeito. Embora os primeiros estudos nesta área sugerissem que a DO no Parkinson era estável ao longo do tempo, independente da gravidade, duração (4,7), progressão dos défices motores (14) e sem relação com o DaTscan (41), o facto é que estudos longitudinais posteriores demonstram que existe uma correlação negativa entre as pontuações obtidas na avaliação olfativa e nos *scores* de gravidade dos sintomas motores (11–13) e que, apesar do distúrbio olfativo não deteriorar de forma linear, o seu comprometimento não é estável, mostrando ainda que alterações significativas nas tarefas de discriminação e limiar olfativos se correlacionam com a progressão mais rápida da doença (91) e com os achados ao DaTscan (62). Paralelamente, além de ser um indicador de risco de demência, a hiposmia presente no momento do diagnóstico de Parkinson é também um indicador de deterioração acelerada dos sintomas motores. (10) Estes achados poder-nos-ão levar a concluir que os casos de Parkinson que se apresentam já hipósímicos ao diagnóstico apresentarão um curso clínico pior, muito embora a hiposmia não seja um marcador fiável dos sintomas motores.

O déficit olfativo, sobretudo na tarefa de identificação olfativa em idosos, infere também um risco acrescido de conversão para DA (15), de declínio cognitivo e de demência a ela associada (9,16), sendo ainda um bom fator preditivo de declínio cognitivo acelerado nos sujeitos já diagnosticados com DCL ou com demência de Alzheimer (43). Poder-se-á, então, concluir que os défices de identificação se associam ao declínio cognitivo destes doentes, estando a função olfativa tanto mais prejudicada quanto pior a função cognitiva. (8,34,67) Ou seja, os sujeitos com DCL, que por si só já é um risco acrescido de DA, e com déficit olfativo são mais propensos a progredir para DA, sendo esta relação mais evidente entre os indivíduos que não estão conscientes do seu déficit olfativo. (65) Segundo um trabalho que estudou esta relação entre hiposmia, declínio cognitivo e desenvolvimento de Alzheimer, 47% dos doentes hiposmicos e com DCL desenvolveram DA num período de 2 anos. (68) Assim, os défices de identificação olfativa poderão ser úteis na identificação precoce de Alzheimer entre indivíduos de alto risco (43), com todos os benefícios que daí poderão advir, uma vez que a deterioração da *performance* olfativa precede a deterioração cognitiva (82), tendo esta relação já sido estudada e corroborada por vários trabalhos.

Com estes dados, é possível dizer-se que a DO é efetivamente um marcador preditivo precoce de doença neurodegenerativa e que, por isso mesmo, a avaliação olfativa pode ser uma ferramenta de rastreio muito útil na deteção de indivíduos de alto risco de desenvolvimento de DP e de DA, bem como da evolução destes casos para um estadio de demência, permitindo uma intervenção preventiva e/ou terapêutica precoce. Torna-se, assim, evidente a importância da DO nas doenças neurodegenerativas, e sobretudo da sua caracterização.

Correlação da hiposmia com sintomas não motores da doença de Parkinson e com Distúrbio Comportamental do Sono REM

A hiposmia é apenas um dos vários sintomas não motores aos quais DP está frequentemente associada. Apatia, fadiga (11), problemas de sono (12), obstipação (52) e depressão (29) são apenas alguns dos outros sintomas não motores comumente presentes. Tem-se vindo a verificar que, embora a hiposmia não seja um marcador fiável da gravidade dos sintomas motores de DP, pode sê-lo no que diz respeito à gravidade dos sintomas não motores, sendo que os doentes hiposmicos apresentam sintomas não motores mais exacerbados, sobretudo no que ao humor (12,52) e obstipação diz respeito (52) e que doentes anósmicos apresentam piores marcadores clínico-fisiológicos de disfunção autonómica e outros sintomas não motores, quando

comparados a hipósmicos leves-moderados (92). Estes vários achados permitem a inferência de que a função olfativa se correlaciona com várias medidas não motoras da gravidade da DP e, portanto, podem ter grande influência na QoL do doente, pelo que a sua deteção e intervenção precoces podem ser de grande importância.

Além da DO, também o distúrbio comportamental do sono REM tem vindo a mostrar-se útil na estimativa da probabilidade de DP incidente. (93) Sendo este distúrbio um conhecido potencial precursor para o desenvolvimento de uma α -sinucleinopatia, e havendo uma associação significativa entre pior função olfativa e este distúrbio, a deteção de indivíduos com ambas as características num estadio prodrómico pode ser de grande importância, permitindo uma intervenção precoce e potencialização da QoL do doente, dado o prognóstico da DP. (94) Assim, esta patologia, sobretudo quando associada a hiposmia/anosmia, pode ser um bom e fiável preditor de parkinsonismo.

Hiposmia no Diagnóstico Diferencial da Doença de Parkinson

Muitas vezes há dificuldade na diferenciação entre DP e as suas formas atípicas, nomeadamente a Atrofia Multissistémica (AMS), a PSP e a DCB. Também a diferenciação com TE pode, por vezes, ser ambígua. Neste âmbito, vários estudos foram os que avaliaram a utilidade da avaliação olfativa nestas doenças, e na sua diferenciação. Concluiu-se, então, que a função olfativa se encontra praticamente normal nos casos de PSP (25), DCB (25) e TE (26), e que se encontra apenas ligeiramente alterada nos casos de AMS (24), quando comparada à DO que ocorre na DP. Ou seja, o défice olfativo mais grave e consistente dos distúrbios parkinsónicos ocorre na DP idiopática, e o menos grave na PSP, na DCB e no TE, sendo que na AMS se encontra numa posição intermédia. Curiosamente, os casos de DCB e de PSP não demonstram patologia tau no NOA, o que sugere que esta patologia pode contribuir, apenas, para o comprometimento olfativo do Parkinson. (18) No entanto, recomenda-se que este diagnóstico diferencial seja suportado por métodos de imagem, permitindo, assim, uma distinção mais fidedigna entre distúrbios cuja apresentação inicial se sobrepõe à DP. Nestes métodos observa-se que é na DP que se encontram os BO mais atrofícos, pelo que a pior *performance* olfativa associada a um BO mais atrofiado permite, com alguma segurança, diferenciar a DP das síndromes parkinsónicas atípicas. (30)

Relação Entre Hiposmia, Qualidade de Vida e Mortalidade

À primeira vista, a perda do olfato pode não parecer ser fatal, embora na verdade haja uma associação estatística entre acuidade olfativa e mortalidade quer na DP (40) quer na DA (45), sendo que nesta última o risco de mortalidade se correlaciona positivamente com a gravidade do comprometimento na tarefa de identificação olfativa. Este risco poderá estar associado à incapacidade de perceber odores tóxicos e, conseqüentemente, maior risco de intoxicações fatais.

A DO afeta também negativamente a QoL dos indivíduos com Parkinson (40) e com Alzheimer (8), uma vez que, a título exemplificativo, a perturbação do olfato pode-se associar a disgeusia/ageusia, impossibilitando o indivíduo a desfrutar de refeições, com conseqüente perda de peso, e, possivelmente, afetando o estado nutricional.

Tudo isto em conjunto, aliado à facilidade e custo-efetividade da avaliação olfativa, vem enfatizar ainda mais o seu papel na avaliação de doença neurodegenerativa, pelo que deve ser um método a implementar na prática clínica, sobretudo perante casos de maior risco de desenvolvimento destas doenças.

Utilidade do Diagnóstico Precoce da Hiposmia

As doenças de Alzheimer e de Parkinson são as doenças neurodegenerativas mais comuns, e, com o envelhecimento populacional, tender-se-ão a tornar cada vez mais frequentes. Assim, conhecer e perceber a fisiopatologia, as relações entre os sinais e os sintomas e, sobretudo, o desenvolvimento de formas de diagnóstico precoces e eficazes são matérias cada vez mais relevantes. Desta forma, entender a relação entre a hiposmia, que tem já vindo a ser usada como marcador pré-clínico, e os restantes sintomas motores e não motores é de extrema relevância, dada a potencialidade deste sintoma como biomarcador precoce, que poderá indicar não apenas a predição da doença mas também a sua progressão, além da possibilidade de pensar em novas estratégias terapêuticas precoces e eficazes que poderão contribuir para a melhoria da QoL destes doentes, e conseqüente redução da mortalidade.

Capítulo 9

Conclusão e Perspetivas Futuras

As doenças neurodegenerativas são responsáveis por uma alta prevalência de DO, quer a nível da capacidade de limiar de deteção, quer a nível das capacidades de identificação e discriminação. A prevalência destes casos de hiposmia/anosmia implica que o estudo olfativo seja fundamental durante a avaliação de doença neurodegenerativa, ou mesmo antes (nos indivíduos de risco acrescido), dadas as suas consequências a nível de segurança e socialização, ou seja, a nível de QoL e mortalidade. Dada a elevada prevalência de DO na DA e DP, um diagnóstico de uma destas doenças num doente que se apresente com função olfativa normal deverá suscitar suspeita quanto ao grau de certeza do diagnóstico e instigar a procura de outras causas para a mesma. Assim, é inegável o interesse, bem como a necessidade de maior estudo no futuro, da importância da avaliação olfativa na prática clínica como critério de diagnóstico das doenças neurodegenerativas, como critério de diagnóstico diferencial da DP e como critério de avaliação da evolução destas doenças, nomeadamente para um estadio de demência, apontando para a necessidade de conhecimento médico das modalidades de avaliação olfativa e sua aplicabilidade na prática clínica diária. Dada a precocidade da DO nestas entidades nosológicas, a sua presença pode servir de sinal precoce de DA ou DP, pelo que a sua avaliação, que não é invasiva, e que é fácil e custo-efetiva, pode ter um papel fundamental no rastreio de um quadro de suscetibilidade destas doenças, com implicações clínicas muito relevantes, sobretudo no que diz respeito à QoL do doente e mortalidade. Desta forma, é crucial que os clínicos estejam atentos a esta possibilidade e passem a integrar na sua prática a utilização de testes simples de avaliação olfativa, que, apesar de ainda necessitarem de modificações para que sejam totalmente fidedignos (nomeadamente adaptando-os às variáveis culturais) e seja melhorada a especificidade e sensibilidade, podem ser associados à realização doutros tipos de avaliação, como a neuroimagem, aumentando a precisão diagnóstica. Adicionalmente, a avaliação objetiva que mostre hiposmia/anosmia em idosos ou indivíduos de risco acrescido para doença neurodegenerativa quando estes se queixam de DO deverá incentivar o clínico à pesquisa cuidadosa de outros sinais e sintomas motores e/ou cognitivos subtis o mais rápido possível, permitindo uma atuação precoce na doença e possivelmente o atraso na progressão da mesma, contribuindo para a QoL do doente. Importante também é o facto que o reconhecimento precoce destas doenças permitirá uma alocação mais

antecipada dos doentes em ensaios clínicos, que poderá ser determinante para o estudo da progressão destas entidades, bem como para o desenvolvimento de fármacos modificadores da doença, e ainda para um estudo mais aprofundado acerca dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DO nas doenças neurodegenerativas. Além disso, esta identificação precoce da doença num estadio pré-sintomático permitirá a adoção de estratégias preventivas, com o objetivo de atrasar o declínio cognitivo inerente e, assim, promover uma melhor QoL para os doentes em questão, não esquecendo o positivo impacto socioeconómico que isso acarretaria.

Bibliografia

1. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a mini-review. Vol. 61, Gerontology. S. Karger AG; 2015. p. 485–90.
2. Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in alzheimer's disease. Brain Res Bull. 1987;18(5).
3. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. Vol. 127, Acta Neuropathologica. 2014.
4. Baba T, Takeda A, Kikuchi A, Nishio Y, Hosokai Y, Hirayama K, et al. Association of olfactory dysfunction and brain. Metabolism in Parkinson's disease. Mov Disord. 2011;26(4).
5. Guo P, Wang RD, Lian TH, Ding DY, Zhang YN, Zhang WJ, et al. Olfactory dysfunction and its association with neuropathologic proteins in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson disease. Front Aging Neurosci. 2020;12.
6. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. Ann Neurol. 2008;63(2).
7. Bohnen NI, Gedela S, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Studenski SA, et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. J Neurol. 2007;254(1).
8. Yu Q, Guo P, Li D, Zuo L, Lian T, Yu S, et al. Olfactory dysfunction and its relationship with clinical symptoms of Alzheimer disease. Aging Dis. 2018;9(6).
9. Velayudhan L, Pritchard M, Powell JF, Proitsi P, Lovestone S. Smell identification function as a severity and progression marker in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatrics. 2013;25(7).
10. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. Brain. 2012;135(1).
11. Masala C, Solla P, Liscia A, Defazio G, Saba L, Cannas A, et al. Correlation among olfactory function, motors' symptoms, cognitive impairment, apathy, and fatigue in patients with Parkinson's disease. J Neurol. 2018;265(8).
12. Roos DS, Twisk JWR, Raijmakers PGHM, Doty RL, Berendse HW. Hyposmia as a marker of (non-)motor disease severity in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2019;126(11).
13. Domellöf ME, Lundin KF, Edström M, Forsgren L. Olfactory dysfunction and dementia in newly diagnosed patients with Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2017;38.
14. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Association between

- olfactory deficit and motor and cognitive function in parkinson's disease. *J Mov Disord.* 2020;13(2).
15. Roberts RO, Christianson TJH, Kremers WK, Mielke MM, Machulda MM, Vassilaki M, et al. Association between olfactory dysfunction and amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia. *JAMA Neurol.* 2016;73(1).
 16. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H. Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2008;29(5).
 17. Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2002;125(11).
 18. Mundiñano IC, Caballero MC, Ordóñez C, Hernandez M, DiCaudo C, Marcilla I, et al. Increased dopaminergic cells and protein aggregates in the olfactory bulb of patients with neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol.* 2011;122(1).
 19. Wu X, Yu C, Fan F, Zhang K, Zhu C, Wu T, et al. Correlation between progressive changes in piriform cortex and olfactory performance in early Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 2011;66(2).
 20. Bathini P, Mottas A, Jaquet M, Brai E, Alberi L. Progressive signaling changes in the olfactory nerve of patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2019;76.
 21. Murray HC, Dieriks BV, Swanson MEV, Anekal PV, Turner C, Faull RLM, et al. The unfolded protein response is activated in the olfactory system in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1).
 22. Attems J, Jellinger KA. Olfactory tau pathology in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Clin Neuropathol.* 2006;25(6).
 23. Risacher SL, Tallman EF, West JD, Yoder KK, Hutchins GD, Fletcher JW, et al. Olfactory identification in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: association with tau but not amyloid positron emission tomography. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2017;9.
 24. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: a matched case-control study. *Eur J Neurol.* 2008;15(7).
 25. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petruckevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1995;91(4).
 26. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC. Olfactory function in

- essential tremor. *Neurology*. 1992;42(8).
27. Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2009;29(49).
 28. Hummel T, Witt M, Reichmann H, Welge-Luessen A, Haehner A. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1–2).
 29. Tremblay C, Mei J, Frasnelli J. Olfactory bulb surroundings can help to distinguish Parkinson's disease from non-parkinsonian olfactory dysfunction. *NeuroImage Clin*. 2020;28.
 30. Sengoku R, Matsushima S, Bono K, Sakuta K, Yamazaki M, Miyagawa S, et al. Olfactory function combined with morphology distinguishes Parkinson's disease. *Park Relat Disord*. 2015;21(7).
 31. Murphy C, Jernigan TL, Fennema-Notestine C. Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: A structural MRI study. Vol. 9, *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003.
 32. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, Toro P, Essig M, Schröder J. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2009;17(1).
 33. Alafuzoff I, Hartikainen P. Alpha-synucleinopathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. 2018.
 34. Lu J, Yang QX, Zhang H, Eslinger PJ, Zhang X, Wu S, et al. Disruptions of the olfactory and default mode networks in Alzheimer's disease. *Brain Behav*. 2019;9(7).
 35. Takeda A, Saito N, Baba T, Kikuchi A, Sugeno N, Kobayashi M, et al. Functional imaging studies of hyposmia in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010;289(1–2).
 36. Bohnen NI, Müller MLTM, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*. 2010;133(6).
 37. Sierra M, Sánchez-Juan P, Martínez-Rodríguez MI, González-Aramburu I, García-Gorostiaga I, Quirce MR, et al. Olfaction and imaging biomarkers in premotor LRRK2 G2019S-associated parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(7).
 38. Ponsen MM, Stoffers D, Wolters EC, Booij J, Berendse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4).

39. Reijls BLR, Ramakers IHGB, Elias-Sonnenschein L, Teunissen CE, Koel-Simmelink M, Tsolaki M, et al. Relation of odor identification with Alzheimer's disease markers in cerebrospinal fluid and cognition. *J Alzheimer's Dis.* 2017;60(3).
40. Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(1–2).
41. Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology.* 1988;38(8).
42. Fullard ME, Tran B, Xie SX, Toledo JB, Scordia C, Linder C, et al. Olfactory impairment predicts cognitive decline in early Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2016;25.
43. Lafaille-Magnan ME, Poirier J, Etienne P, Tremblay-Mercier J, Frenette J, Rosa-Neto P, et al. Odor identification as a biomarker of preclinical AD in older adults at risk. *Neurology.* 2017;89(4).
44. Gjerde KV, Müller B, Skeie GO, Assmus J, Alves G, Tysnes OB. Hyposmia in a simple smell test is associated with accelerated cognitive decline in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(6).
45. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A, et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol.* 2015;78(3).
46. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2019.
47. Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? Vol. 63, *Annals of Neurology.* 2008.
48. Cleland TA, Linster C. Central olfactory structures. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2019.
49. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2001;22(6).
50. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. In: *Handbook of Clinical Neurology.* 2019.
51. López OL, DeKosky ST. Clinical symptoms in Alzheimer's disease. Vol. 89, *Handbook of Clinical Neurology.* 2008.
52. Zhou Y, He R, Zhao Y, He Y, Hu Y, Sun Q, et al. Olfactory dysfunction and its relationship with clinical features of Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2020;11.
53. Perl DP. The neuropathology of parkinsonism. Vol. 83, *Handbook of Clinical*

- Neurology. 2007.
54. Rao J. Neurochemistry of Parkinson's disease. Vol. 83, Handbook of Clinical Neurology. 2007.
 55. Hälbig TD, Koller WC. Levodopa. In: Handbook of Clinical Neurology. 2007.
 56. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease: clinical and pathologic features. Vol. 26, Movement Disorders. 2011.
 57. Olofsson JK, Freiherr J. Neuroimaging of smell and taste. In: Handbook of Clinical Neurology. 2019.
 58. Doty RL. Psychophysical testing of smell and taste function. In: Handbook of Clinical Neurology. 2019.
 59. Iannilli E, Stephan L, Hummel T, Reichmann H, Haehner A. Olfactory impairment in Parkinson's disease is a consequence of central nervous system decline. *J Neurol.* 2017;264(6).
 60. Sharer JD, Leon-Sarmiento FE, Morley JF, Weintraub D, Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: positive effect of cigarette smoking. *Mov Disord.* 2015;30(6).
 61. Huisman E, Uylings HBM, Hoogland P V. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2008;23(10).
 62. Berendse HW, Ponsen MM. Diagnosing premotor Parkinson's disease using a two-step approach combining olfactory testing and DAT SPECT imaging. *Park Relat Disord.* 2009;15(SUPPL. 3).
 63. Cerf-Ducastel B, Murphy C. fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res.* 2003;986(1–2).
 64. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL. β -amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1999;25(6).
 65. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9).
 66. Ponsen MM, Stoffers D, Twisk JWR, Wolters EC, Berendse HW. Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord.* 2009;24(7).
 67. Sedghizadeh MJ, Hojjati H, Ezzatdoost K, Aghajan H, Vahabi Z, Tarighatnia H. Olfactory response as a marker for Alzheimer's disease: evidence from perceptual and frontal lobe oscillation coherence deficit. *PLoS One.* 2020;15(12 December).

68. Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, et al. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28(5).
69. Braak H, Del Tredici K. Potential pathways of abnormal tau and α -synuclein dissemination in sporadic Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(11).
70. Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, De La Rosa-Prieto C, Martinez-Marcos A. α -synuclein in the olfactory system in Parkinson's disease: role of neural connections on spreading pathology. Vol. 219, *Brain Structure and Function*. 2014.
71. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2).
72. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, et al. Neuropathologic analysis of Lewy-related α -synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology*. 2013;33(1).
73. Esiri MM, Wilcock GK. The olfactory bulbs in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(1).
74. Saiz-Sanchez D, De la Rosa-Prieto C, Ubeda-Banon I, Martinez-Marcos A. Interneurons, tau and amyloid- β in the piriform cortex in Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct*. 2015;220(4).
75. Doty RL, Riklan M, Deems DA, Reynolds C, Stellar S. The olfactory and cognitive deficits of parkinson's disease: evidence for independence. *Ann Neurol*. 1989;25(2).
76. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer's disease and Parkinson's disease on olfaction: a meta-analysis. *Behav Brain Res*. 2012;231(1).
77. Hähner A, Maboshe W, Baptista RB, Storch A, Reichmann H, Hummel T. Selective hyposmia in Parkinson's disease? *J Neurol*. 2013;260(12):3158–60.
78. Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, Lötsch J, Skarke C, Frölich L. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11).
79. Knupfer L, Spiegel R. Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1986;1(1).
80. Murphy C, Gilmore MM, Seery CS, Salmon DP, Lasker BR. Olfactory thresholds

- are associated with degree of dementia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1990;11(4).
81. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005;58(1).
 82. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009.
 83. Paschen L, Schmidt N, Wolff S, Cnyrim C, van Eimeren T, Zeuner KE, et al. The olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(7).
 84. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2011;194(1).
 85. Gordon BA, McCullough A, Mishra S, Blazey TM, Su Y, Christensen J, et al. Cross-sectional and longitudinal atrophy is preferentially associated with tau rather than amyloid β positron emission tomography pathology. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2018;10.
 86. Huisman E, Uylings HBM, Hoogland P V. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(6).
 87. Braak E, Sandmann-Keil D, Rüb U, Gai WP, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, et al. α -synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brain stem nuclei. *Acta Neuropathol*. 2001;101(3).
 88. Dierckx RAJO, Leenders KL, De Vries EFJ, Van Waarde A. PET and SPECT in neurology. *Pet and Spect in Neurology*. 2014.
 89. Mössner R, Schmitt A, Syagailo Y, Gerlach M, Riederer P, Lesch KP. The serotonin transporter in Alzheimer's and Parkinson's disease. In: *Journal of Neural Transmission, Supplement*. 2000.
 90. Grudzien A, Shaw P, Weintraub S, Bigio E, Mash DC, Mesulam MM. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007;28(3).
 91. Cavaco S, Gonçalves A, Mendes A, Vila-Chã N, Moreira I, Fernandes J, et al. Abnormal olfaction in Parkinson's disease is related to faster disease progression. *Behav Neurol*. 2015;2015.
 92. Goldstein DS, Sewell L, Holmes C. Association of anosmia with autonomic failure in Parkinson disease. *Neurology*. 2010;74(3).

93. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019;142(3).
94. Nomura T, Nomura Y, Oguri M, Hirooka Y, Hanajima R. Olfactory function deteriorates in patients with Parkinson's disease complicated with REM sleep behavior disorder. *eNeurologicalSci*. 2020;20.