

후각과 알츠하이머병

조선대학교 의과대학 이비인후과학교실

이 지 은

Olfaction and Alzheimer Disease

Ji-Eun Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Olfactory deficits have been reported to be associated with neurological disorders such as Alzheimer's disease (AD), idiopathic Parkinson's disease and several other types of dementia. There has been increasing interest in early and severe olfactory impairment related to neurodegenerative disorders. AD is the most common type of dementia, accounting for approximately 60–80% of cases. The purpose of this study was to analyze the relationship between olfactory and cognitive dysfunction in AD and to explore whether olfactory testing, as part of a neurocognitive evaluation, could be a useful screening and prognostic tool for AD.

KEY WORDS: Alzheimer disease · Olfaction disorder · Dementia.

서 론

알츠하이머 병(Alzheimer's disease, AD)은 전체 치매의 약 60~80%를 차지하는 가장 흔한 형태의 치매질환이다. AD는 임상증상이 나타나기 수년 전부터 이미 조직학적 병리현상이 진행되는 것으로 알려져 있고, 이 시기에는 뚜렷한 임상증상이 없어 병의 시작을 명확히 구분하기 어려운 점이 있다. 이에 따라 뇌척수액 표지자(biomarker), magnetic resonance image(MRI) 표지자, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(FDG-PET)상의 저대사량, amyloid PET, single-photon emission computed tomography상의 저 혈류량과 같은 AD질환 관련 생체 표지자 발굴을 위한 많은 노력과 발전이 있어왔고, 현재에도 비용, 효과 면에서 간단하고 저렴한 검사를 찾기 위한 노력은 계속되고 있다.

말초성 혹은 중추성 후각 신경 세포 계통의 결함이 다양한

내과적 그리고 신경과적 질환과 관련되어 있음이 밝혀진 것은 약 40여년 전 일이다. 근래 신경퇴행성 질환과 관련된 후각 장애에 관심이 증가하고 이와 관련된 많은 연구가 진행되어 AD, 특발성 파킨슨 병(idiopathic Parkinson's disease),¹⁾²⁾ 헌팅톤 병(Huntington disease)³⁾⁴⁾과 픽 병(Pick disease),⁵⁾ 코사코프 증후군(Korsakoff syndrome),⁶⁾⁷⁾ Parkinsonism-dementia complex of Guam,⁸⁾ 그리고 루이 소체(Lewy bodies) 치매⁹⁾와 같은 신경퇴행성 질환에서 중증의 후각 장애(severe olfactory system dysfunction)가 동반 된다는 것이 알려졌다. 일부 저자들은 AD 환자에서 비교적 후각장애가 뚜렷하게 나타나는 현상을 관찰하고, 후각 기능 이상을 AD를 조기 진단하기 위한 표지자로써 사용할 것을 제안하기도 하였다.¹⁰⁾¹¹⁾

본 종설에서는 후각 이상을 AD 환자의 조기 선별 및 진단을 위한 지표로서 사용 가능한지 관련된 연구들을 통해 알아보고자 한다.

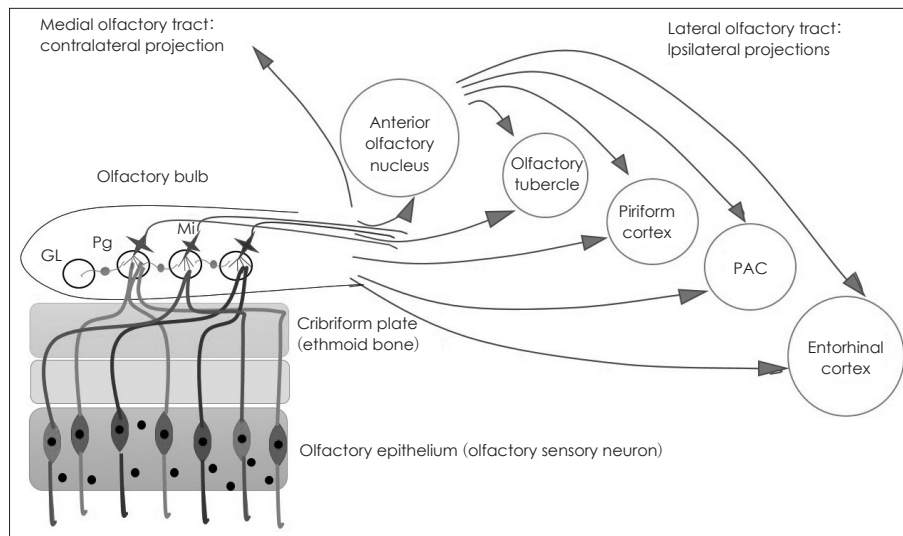


Fig. 1. Human olfactory system. GL: glomerular layer, Mi: mitral cell, PAC: periamygdaloid complex, Pg: periglomerular cell (adapted from reference #13). The human olfactory system includes peripheral sensory neurons in the olfactory epithelium; these send their axons across the cribriform plate of the ethmoid bone to the olfactory bulbs. In the glomerular layer of the olfactory bulbs their axons synapse with dendrites of the mitral and tufted cells which in turn project to the main olfactory cortex in the basal forebrain.

후각신경계

후각 신경계는 후각 상피에 존재하는 말초 감각 신경 섬유로부터 시작되며, 이들은 사상판(cribriform plate of ethmoid bone)을 가로지르는 축삭을 뚫어 후구(olfactory bulb)에 닿는다. 이 축삭은 후구의 사구체층(glomerular layer)에서 승모세포 및 속모세포(mitral and tufted cell)의 수상돌기(dendrite)와 신경연접을 이루고, 이들은 기저 전뇌(basal forebrain)의 주후각 피질로 투사를 하게 된다. 인간의 후각 신경계는 일차 및 이차 피질부위가 서로 연결된 복잡한 회로로 구성되어 있다. 내후각 피질(entorhinal cortex)은 후구로부터 외측 후각(lateral olfactory tract)을 통해 후각 정보를 받아들이는 부위이며, 해마(hippocampus)뿐 아니라 안와전두 피질(orbital frontal cortex)로 투사하며 후각기능에 중요한 전두 피질(frontal cortex)과 편도체(amygdala)로부터 정보를 받아들인다(Fig. 1).¹²⁾¹³⁾

후각 저하의 기전

AD에서 나타나는 대표적인 두 단백질병증(proteinopathy) 중 하나는 아밀로이드전구체(amyloid precursor protein)에서 만들어진 베타 아밀로이드 펩타이드(β -amyloid peptide) 응집체가 세포밖 공간에 축적되어 노인성 반점(senile plaques)을 형성하는 것으로, 이 노인성 반점은 시냅스 독성, 신경독성, 산소 스트레스 및 저산소 환경을 일으킨다고 알려져 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 다른 한가지 단백질 병증은 타우(tau)단백으로, 이것은 세포질 내에 축적되어 세포골격의 구조를 불안정하게 만들어 세포사를 일으킨다. 타우 단백질은 정상적으로 신경세포의

축삭돌기에 주로 발현되는 미세소관 결합 단백질(microtubule-associated protein)로서 미세소관을 안정화 시키는 역할을 하는데, 타우 단백질의 과인산화(hyperphosphorylation) 현상은 미세소관 결합을 약화시켜 신경세포의 축삭이동(axonal transport)의 이상을 가져와 퇴행을 일으킨다. 또한 미세소관으로부터 분리된 과인산화된 타우 단백질은 독성기능을 갖게 되어, 비정상적 구조 변화를 일으켜 응집현상을 유발하고 결국 섬유화 형태의 엉킴으로 신경원 섬유 덩굴(neurofibrillary tangles, NFT)을 형성한다.¹⁷⁾¹⁸⁾

AD의 진행은 뇌의 병리조직상 NFT의 축적의 범위에 따라 총 6단계로 설명하는데, I, II단계는 NFT가 횡단 내후각 피질(transentorhinal region)에 국한되어 있는 경우; III, IV단계는 해마 등의 대뇌 변연부(limbic region)를 침범한 경우; 단계 V, VI는 기저 전뇌, 내후각 피질 후반부, 편도체 주위 피질(periamygdaloid cortex)를 지나 후결절(olfactory tubercle), 전 후각 핵(anterior olfactory nucleus) 및 후구까지 광범위하게 퍼진 경우로 분류한다.¹⁹⁾

AD에서 후각장애가 발생하는 기전에 대해서, Nagy 등은 AD의 진행초기에 내후각 피질과 해마가 초기 침범되는 것이 후각 저하의 원인이라고 하였는데, 이는 내측 측두엽(medial temporal lobe)이 후각정보의 처리 과정에 중요할 뿐만 아니라 메모리 기능에도 중요한 구조물이기 때문이다.²⁰⁾

그렇다면 AD 환자에서 모든 후각 관련 능력(performance)이 동시에 같이 저하될까? 그렇지 않다. 단순히 냄새가 존재하는지 안 하는지 감지하는 것과 같은 저 차원의 후각 작업 능력(odour detection, low-order olfactory task)은 병의 후반기까지 유지되나, 냄새를 인지하고 식별하는 고차원의 후각 능력(odour discrimination/identification, high-order olfac-

tory task)의 결합은 병 초기에서부터 뚜렷히 나타나는 것으로 보고 되었다.²¹⁾²²⁾ Braak은 이와 같은 현상에 대해서, 내후각-후각 내후각 피질의 병변이 해마와의 신경 연결성을 끊어 메모리 기능에 중요한 정보 전달을 막고, 측두엽과의 연결구조가 끊어짐으로써 후각 정보 전달 및 처리구조에 영향을 미쳐 후각 인지와 후각 기억과 같은 고차원의 후각 능력이 저하되는 것이라고 설명하였다.²³⁾²⁴⁾

후각 기능 검사

기존의 문헌에서 후각 검사는 인지, 역치, 식별검사, 후각 기억검사, 그림 식별검사 등의 다양한 조합으로 시행되었고, 사용된 냄새 향의 종류도 나라별로 약간씩의 차이가 있다. 그 중 가장 많이 사용된 후각 검사는 The University of Pennsylvania Smell Identification Test(UPSIT, Sensonics, Haddon Heights, NJ, USA)이다. UPSIT은 40개의 냄새 향이 작은 캡슐(microcapsule)에 담겨 붙어 있고, 검사자가 피검사자에게 혹은 피검사자 스스로 향이 있는 부위를 펜으로 긁어 냄새를 맡은 후 4개의 보기 중에 정답을 고르게 하는 검사이다.²⁵⁾ 그러나 노인에서 40개의 향을 모두 검사하는 것은 다소 번거롭고 시간이 오래 걸리는 작업이기에 효율성 및 경제적인 면을 고려하여 몇몇 연구에서는 정상 대조군, 경증 인지 장애(mild cognitive impairment, MCI) 및 AD 환자를 감별해 내기 위한 최적의 조건으로 향을 조합하려는 노력이 있었다. 한 연구에서는, 40개 향 중에서 bubble gum, root beer, watermelon, grass 및 rose의 5개 향이 AD 환자와 대조군을 유의하게 구분해 주는 향으로 나타났다.²⁶⁾ 또 다른 연구에서는 세 집단에서 UPSIT을 시행하고, AD 위험도와 관련된 최적의 선별된 10개의 향(mentol, clove, leather, strawberry, lilac, pineapple, smoke, soap, natural gas, lemon)을 골라내었다. 이를 가지고 다시 세 군에서 검사를 시행했을 때, 선별된 10개의 향이 환자와 정상군을 분류할 수 있을 뿐 아니라, MCI환자에서 AD로 전환되는 것을 예측 가능하고, UPSIT의 모든 향으로 검사를 시행했을 때와 상응하는 결과를 얻을 수 있었다고 하였다.²⁷⁾

AD와 관련된 후각 기능에 관한 문헌들을 메타 분석한 결과 모든 AD 환자군은 대조군 비해 후각 인지 기능의 저하가 있었다.²⁸⁾ 상당한 후각인지 기능의 결함이 AD에서 나타나고, 이러한 결함은 병이 진행될수록 더욱 증가하며, UPSIT 점수는 간이 정신 상태 검사 점수와(mini mental state score) 상관 관계가 있는 것으로 나타났다.²²⁾ 뿐만 아니라 AD 환자는 냄새를 기억해서 분별해 내는 능력(recall and recognition

memory)과, 냄새를 식별하는 능력, 냄새 이름 맞추기(naming and matching) 등의 능력도 저하된다.²⁹⁾³⁰⁾

많은 수에서 후각 인지 기능 저하가 동반되므로 오래 전부터 후각 인지 기능 저하를 AD의 조기 예측 인자로 사용하고 자 하는 노력이 있어 왔다. 그러나, AD에서 동반된 후각 인지 저하가 다른 임상 증상 발현 전에 나타나는지, 동시에 혹은 임상 증상 발현 후에 나타나는지 시간에 따른 자연경과가 알려진 바가 없어 AD 조기 예측 인자로 사용하는데 한계가 있었다. 현재는 인지력 장애가 임상적으로 나타나기 전 후각 인식 기능의 장애가 발생하는 것으로 널리 인식 되고 있고, AD 뿐만 아니라 바로 전단계인 MCI 단계의 후각기능에 대해서도 활발한 연구가 진행중이다.

후각 인지 검사의 MCI에서 AD로의 전환 예측 가능성

MCI 는 정상 노화 과정과 치매의 중간 이행 단계의 상태를 일컫는 일종의 스펙트럼 진단으로 인지 증후군이라고 정의한다. MCI에 해당하는 사람은 일반인보다 치매로 발전할 위험도가 더 높다고 알려져 있기 때문에 조기에 MCI를 발견하는 것은 중요하다.³¹⁾ 148명의 MCI 환자를 3년간 추적 관찰한 연구에서 5개의 요소, 즉, 기능에 대한 평가 보고(informant report of functioning), UPSIT 점수, 언어기억력, 해마의 부피, 내후각 피질의 부피를 조합하였을 때, 90% 민감도와 85.2%의 특이도로 MCI에서 AD로 진행되는 것을 예상할 수 있었다고 한다.³²⁾ 또한, MCI 혹은 AD의 임상 증상이 나타나지 않은 471명의 노인에서 매년 후각 식별 검사를 포함한 임상 평가를 시행하고, 이를 사후 뇌조직 검사와 비교한 연구 결과, 생전에 발생한 후각 저하가 사후 시행한 뇌 병리조직 검사에서 확인된 AD 병리와 관련이 있는 것으로 판명되었고, AD 증상 발현의 위험성 증가와도 관련이 있는 것으로 나타났다.³³⁾

최근 발표된 연구에서는 후각기능이 정상인 35명의 MCI 환자[culturally adapted smell identification test(CA-SIT) ≥ 24]와 후각기능이 저하된 MCI환자(CA-SIT < 24) 53명을 비교하였을 때, 2년 뒤 전자의 11% 및 후자의 47%의 환자가 AD로 진행되는 것이 확인되었는데, 초기(baseline) 후각 인지 검사의 점수가 낮은 MCI 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 약 5배의 위험도를 갖는 것으로 나타났다(OR; 5.13, 95% CI; 1.16-22.60, $p=0.03$)(Table 1).³⁴⁾

Devanand 등은 후각 기능 저하에 대한 스스로의 자각(insight)이 없는 것이 MCI에서 AD로의 전환에 가장 중요한

요소라고 하였다.³⁵⁾ MCI 환자를 4년간 추적 관찰 했을 때, Fig. 2에서 보듯이 후각기능 저하의 자각이 있는 경우와 그렇지 않은 경우에 AD 발생의 누적 발생률이 그래프와 같이 확연히 차이가 나는 것을 알 수 있다. 즉 후각 인지 기능의 저하를 모르고 지내는 경증 인지 장애의 환자가 수년 후 AD로의 발전할 위험성이 높으므로, MCI 단계에서 여러 위험요소를 고려하여 조기 개입을 통해 병의 진행을 막는 것이 중요하다고 하겠다.

뇌영상 이미지와 후각 기능 이상 연구

후각 정보처리 과정 및 AD의 신경병리에 가장 중요한 영

Table 1. Risk of progression to dementia after 2-year follow up in a sample of 84 MCI patients (adapted from reference #34)

	OR	95% CI	p-value
Age, years	1.02	0.90–1.15	.80
Smell identification (pathological)	5.13	1.16–22.60	.03
MMSE	1.93	1.23–3.01	.00
IADL, lost functions	1.53	0.49–4.76	.46
BADL, lost functions	4.67	0.87–25.07	.07
Short story	0.28	0.06–1.29	.10
Raven's colored matrices	0.05	0.00–1.73	.10
Trail making test B	0.84	0.20–3.52	.81
Rey's figure recall	1.18	0.27–5.09	.82

MMSE: Mini-Mental State Examination (0–30), BADL: Basic Activities of Daily Living (0–6), IADL: Instrumental Activities of Daily Living (0–8)

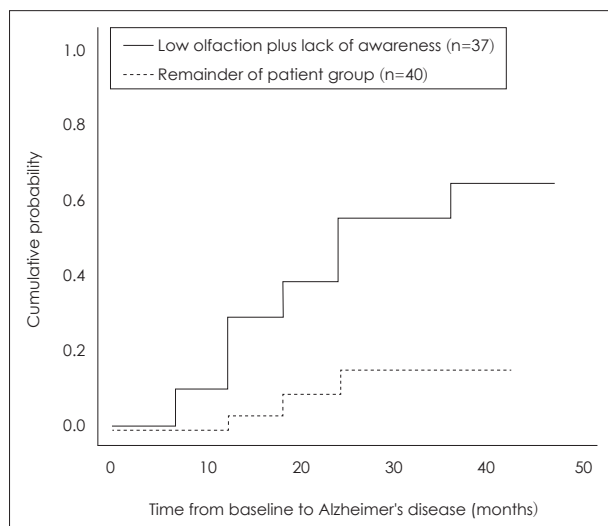


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve of probability of developing Alzheimer's disease over 4 years in subjects with mild cognitive impairment at baseline, by presense or absence of baseline olfactory deficit plus lack of awareness of deficit (adapted from reference #35).

역인 내 측두엽 부위에 관한 영상이미지 연구가 많이 진행되어 왔다. AD 환자에서 좌측 해마 부위의 부피 손실이 후각 인식 기능 저하와 밀접한 관련이 있음이 밝혀졌는데,³⁶⁾ 후각 인식 기능 저하가 동반된 MCI 및 AD 환자 군에서 후각 인식 기능 저하가 동반되지 않은 MCI 및 AD 환자 군에 비해 유의하게 해마 부위의 부피가 감소 되어 있는 것을 확인할 수 있었다.³⁷⁾

기능적(functional, f) MRI를 이용한 연구에서는, 초기 AD 환자와 대조군에게 3단계의 라벤더 오일 향을 맡게 하고 UPSIT 검사를 시행하였을 때, 일차 후각 피질에서 혈류내 산소 의존 신호(blood oxygen level dependent signal)가 AD 환자에서 대조군보다 약하게 나타났고, 라벤더 향의 농도가 높아질수록 신호가 강하게 나타났다. 반면, 대조군에서는 신호 강도의 변화가 관찰되지 않아, 후각 fMRI가 AD 환자의 후각 및 인지 기능 감소의 발견에 민감한 검사 방법이라고 하였다.³⁸⁾ fMRI를 이용한 또 다른 연구에서, 노인 및 AD환자에서 안와 전두 피질과 내 측두엽의 연결성 절단 및 전체적으로 활성도가 낮게 나타나는 것은 전두-측두 부위의 연결성이 파괴되었음을 시사하는 것이라고 하였고, 이는 나이와 관련된 후각 처리 과정에의 변화 및 AD 환자에서 나타나는 후각 처리 과정의 차이를 반영하는 것이라고 하였다.³⁹⁾

Foster 등은 18f FDG-PET을 이용하여, 24명의 AD환자와 28명의 대조군에서 후각 인지, 식별, 역치 검사를 시행하여 후각 저하와 관련한 기능적 대사 지도를 그렸는데, 후각 인지 점수가 우측 상부 두정엽(right superior parietal lobule), 방추상 회(fusiform gyrus), 하부 전두 회(inferior frontal gyrus), 췌기앞 소엽(precuneus) 부위의 FDG 섭취율이 군집(cluster)되어 최고치를 나타내는 것과 관련이 있었고, 후각 식별 점수는 좌측 후부 중앙 피질(left posterior central cortex)에서 나타나는 단독 군집과, 후각 역치 점수는 우측 시상(right thalamus), 소뇌(cerebellum)에 나타나는 군집과 관련되어 있다고 하였으며, 후각 계통이 조직화 되어 있다는 이론을 지지하였다.⁴⁰⁾

후각과 콜린성 신경

내후각 피질과 후구에는 AD와 연관된 신경전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine, ACh)이 풍부하며, 특히 후구는 기저 전뇌에서 많은 콜린성 자극(cholinergic input)을 받는다. AD환자에서 마이네르트 핵(Nucleus of Meynert)의 콜린성 신경(cholinergic neuron) 소실 현상이 관찰되는 것이 신경병리연구에서 밝혀졌고, 콜린성 신경은 특히 베타 아밀로이

드에 취약해서 이 것의 축적은 콜린의 흡수 감소, ACh 합성의 방해, ACh의 유출 방해, G 단백질(G protein)의 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)활성화 작용 방해 및 콜린성 신경 전달 방해를 야기 하는 것으로 알려졌다.⁴¹⁻⁴³⁾ 콜린 에스테라아제 억제제(Cholinesterase inhibitor)인 donepezil을 투여하면 AD 환자에서 전반적인 기능의 향상을 기대할 수 있는데, 특히 후각 인지 능력이 좋아지는 현상은 이러한 배경을 뒷받침 해주는 연구 결과라고 할 수 있다.⁴⁴⁾ 이러한 이론에 근거하여, Schofield 는 정상대조군, MCI 및 AD 환자 군에서 먼저 20개의 향으로 UPSIT을 시행하고, 좌측 비강 내에 아트로핀(atropine, anti-cholinergic agent)을 스프레이 한 후 45분 뒤에 나머지 20개의 냄새로 UPSIT을 시행한 후 스프레이 전 · 후의 점수차이를 “아트로핀 효과”라고 명명한 후 세 군의 점수를 비교하였다.⁴⁵⁾

아트로핀 효과가 <0인 경우는 정상군에서 31%, MCI 군 92%, AD군에서 86%로 나타나, MCI와 AD군에서는 아트로핀 분무 후 냄새 인지검사의 점수가 낮아지는 분율이 정상보다 유의하게 많았고, 이는 좌측 해마의 부피가 작을수록 더욱 차이가 많이 나오는 것으로 나타났다($r=0.53$, $p=0.0001$). 상기와 같은 UPSIT을 이용한 “후각 스트레스 검사”(olfactory stress test)는 비용이 많이 들지 않고, 이용이 간편하므로 MCI의 조기 발견을 위한 선별 검사로써 유용성, 효율성, 경제성 등에 관한 연구가 시행될 필요가 있겠다.

Apolipoprotein E4와 후각 이상

아포지단백질(apolipoprotein, ApoE)은 지질을 운반하여 대사시키는 지단백의 구성인자 중 하나로, 사람의 ApoE 유전자는 19번 염색체에 위치한다. 이 유전자는 세 개의 흔한 대립 유전자(allele) $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 로 구성되어 있는데, 6종류의 표현형, $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ 의 표현형으로 나타날 수 있다. 이중 ApoE3가 정상적인 단백질이며, 현재까지 보고된 바로는 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 이 가장 흔한 형태이다.^{46/47)} ApoE4와 $\epsilon 4$ 대립유전자는 AD 환자에서 가장 흔하게 나타나는 유전적 위험요소로, AD 환자의 50% 이상에서 발현된다고 알려져 있다.⁴⁷⁾ 초기 AD환자의 MRI에서 ApoE $\epsilon 4$ 가 내후각 피질의 위축 정도(degree of atrophy)와 연관되어 있는 것으로 나타났고, 무후각증과 ApoE $\epsilon 4$ 를 동시에 가진 사람은 AD로 발전할 확률이 5배 증가하는 것으로 확인되었다.^{48/49)} 적어도 한 개 이상의 ApoE $\epsilon 4$ 대립유전자를 가지고 있는 사람과 전혀 가지고 있지 않는 정상 사람에서 후각기능을 4년간격으로 비교하였을 때, 전자에서 후각인지능력이 더 빠르

게 감소하는 것으로 나타났으나, 양측 모두에서 후각 역지 능력이나 그림 식별 검사능력, 그리고 치매 척도 점수에는 변화가 없었다. 이러한 연구 결과는 ApoE 보인자에서 인지 기능 변화 등의 임상증상이 나타나기 전에 후각인지기능의 저하가 AD로의 전환을 조기에 진단할 수 있는 수단으로서의 가능성을 제시하는 결과라고 하겠다.

결론

AD의 임상증상이 나타나기 전에 후각 인지 기능에 이상 소견이 나타나는 것은 AD의 초기 신경병리적인 변화가 일차 후각 신호 전달 과정에 중요한 기능을 하는 내후각-황단 내후각 피질에 일어나기 때문이다. 인지기능의 미세한 변화는 조기에 감지하기 힘들고, 가시적인 인지기능 저하가 나타나기까지는 상당량의 NFT와 아밀로이드 플라크가 오랜 시간 축적되어야 하기 때문에 후각기능검사가 이를 대신할 수 있는 가능성을 가지고 있는 것은 매우 반가운 일일 것이다. 초기 AD 및 MCI를 선별할 수 있는 최적의 후각 기능검사를 조합하고, 다른 여러 위험 인자와의 회귀 모델을 통하여 AD의 조기 진단을 위한 생체 표지자를 발굴하고, 초기 치료에의 진입을 촉진시키기 위해 후각 분야가 선도적인 역할을 할 수 있도록 노력하는 것이 이비인후과의 의사로서의 역할일 것이다.

중심 단어 : 알츠하이머병 · 후각질환 · 치매.

Acknowledgments

This article is supported by Chosun University (2014).

REFERENCES

- 1) Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 2012;46:527-52.
- 2) Mesholam RI, Moeberg PJ, Mahar RN, Doty RL. Olfaction in neurodegenerative disease. A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55:84-90.
- 3) Barrios FA, Gonzalez L, Favila R, Alonso ME, Salgado PM, Diaz R, et al. Olfaction and neurodegeneration in HD. *Neuro Report* 2007; 18:73-6.
- 4) Pirogovsky E, Gilbert PE, Jacobson M, Peavy G, Wetter S, Goldstein J, et al. Impairments in source memory for olfactory and visual stimuli in preclinical and clinical stages of Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007;29:395-404.
- 5) Hovakimyan M, Meyer A, Lukas J, Luo J, Gudziol V, Hummel T, et al. Olfactory deficits in Niemann-Pick type C1 (NPC1) disease. *PLoS One* 2013;8(12):e82216.
- 6) Gregson RA, Free ML, Abbott MW. Olfaction in Korsakoffs, alcoholics and normals. *Br J ClinPsychol* 1981;20:3-10.

- 7) Hulshoff Pol HE, Hijman R, Tulleken CA, Heeren TJ, Schneider N, van Ree JM. Odor discrimination in patients with frontal lobe damage and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychologia* 2002;40:888-91.
- 8) Kisby G, Palmer V, Lasarev M, Fry R, Iordanov M, Magun E, et al. Does the cycad genotoxin MAM implicated in Guam ALS-PDC induce disease-relevant changes in mouse brain that includes olfaction? *Commun Integr Biol* 2011;4:731-4.
- 9) McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, King E, Joachim C, Sullivan N, et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:739-43.
- 10) Bahar-Fuchs A, Moss S, Rowe C, Savage G. Awareness of olfactory deficits in healthy aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2011;23:1097-106.
- 11) Devanand DP, Tabert MH, Cuasay K, Manly JJ, Schupf N, Brickman AM, et al. Olfactory identification deficits and MCI in a multi-ethnic elderly community sample. *Neurobiol Aging* 2010;31:1593-600.
- 12) Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994;346:403-34.
- 13) Saiz-Sánchez D, De la Rosa-Prieto C, Úbeda-Bañón I, Martínez-Marcos A. Neural Basis of Hyposmia in Alzheimer's Disease. In: Suzanne editor. *The Clinical Spectrum of Alzheimer's Disease-The Charge Toward Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Strategies: Croatia*; in Tech;2011. p.347-8.
- 14) Peers C, Dallas ML, Boycott HE, Scragg JL, Pearson HA, Boyle JP. Hypoxia and neurodegeneration. *Ann N Y AcadSci* 2009;1177:169-77.
- 15) Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741-66.
- 16) Selkoe DJ. Biochemistry and Molecular Biology of Amyloid beta-Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease. *Handb Clin Neurol* 2008;89:245-60.
- 17) Hernandez F, Avila J. Tau aggregates and tau pathology. *J Alzheimers Dis* 2008;14:449-52.
- 18) Drechsel DN, Hyman AA, Cobb MH, Kirschner MW. Modulation of the dynamic instability of tubulin assembly by the microtubule-associated protein Tau. *Mol Biol Cell* 1992;3:1141-54.
- 19) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
- 20) Nagy Z, Jobst KA, Esiri MM, Morris JH, King EM, MacDonald B, et al. Hippocampal pathology reflects memory deficit and brain imaging measurements in Alzheimer's disease: clinicopathologic correlations using three sets of pathologic diagnostic criteria. *Dementia* 1996;7:76-81.
- 21) Koss E, Weiffenbach JM, Haxby JV, Friedland RP. Olfactory detection and identification performance are dissociated in early Alzheimer's disease. *Neurology* 1988;38:1228-32.
- 22) Serby M, Larson P, Kallkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991;148:357-60.
- 23) Murphy C. Loss of olfactory function in dementing disease. *Physiol Behav* 1999;66:177-82.
- 24) Braak H, Braak E. Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging* 1994;15:355-6.
- 25) Doty RL, Newhouse MG, Azzalina JD. Internal consistency and short-term test-retest reliability of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chemical Senses* 1985;10:297-300.
- 26) Bacon Moore AS, Paulsen JS, Murphy C. A test of odor fluency in patients with Alzheimer's and Huntington's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1999;21:341-51.
- 27) 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;58:155-60.
- 28) 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;231:60-74.
- 29) Gilbert PE, Barr PJ, Murphy C. Differences in olfactory and visual memory in patients with pathologically confirmed Alzheimer's disease and the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:835-42.
- 30) Luzzi SI, Snowden JS, Neary D, Coccia M, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007;45:1823-31.
- 31) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
- 32) Devanand DP, Liu X, Tabert MH, Pradhaban G, Cuasay K, Bell K, et al. Combining early markers strongly predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2008;64:871-79.
- 33) Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y AcadSci* 2009;1170:730-5.
- 34) 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 8:391-9.
- 35) 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;157:1399-405.
- 36) 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. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:459-71.
- 37) Kjelvik G, Saltvedt I, White LR, Stenumgård P, Sletvold O, Engedal K, et al. The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014;14:168.
- 38) Wang J, Eslinger PJ, Doty RL, Zimmerman EK, Grunfeld R, Sun X, et al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Res* 2010;1357:184-94.
- 39) Murphy C, Cerf-Ducastel B, Calhoun-Haney R, Gilbert PE, Ferdon S. ERP, fMRI and functional connectivity studies of brain response to odor in normal aging and Alzheimer's disease. *Chem Senses* 2005; 30 (Suppl 1), i170-1.
- 40) Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, Yakushev I, Mustafa M, la Fougère C, et al. Functional representation of olfactory impairment in early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010;22:581-91.
- 41) Mesulam MM, Geula C. Acetylcholinesterase-rich pyramidal neurons in the human neocortex and hippocampus: absence at birth, development during the life span, and dissolution in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:765-73.
- 42) Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn Mem* 2004;11:43-9.
- 43) Yan Z, Feng J. Alzheimer's disease: interactions between cholinergic functions and Beta- amyloid. *Curr Alzheimer Res* 2004;1:241-8.
- 44) Velayudhan L, Lovestone S. Smell identification test as a treatment response marker in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:387-90.
- 45) Schofield PW, Ebrahimi H, Jones AL, Bateman GA, Murray SR. An olfactory 'stress test' may detect preclinical Alzheimer's disease.

- BMC Neurol 2012;12:24.
- 46) Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 2014;72 Pt A:3-12.
- 47) Michaelson DM. ApoE4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:861-8.
- 48) Graves AB, Bowen JD, Rajaram L, McCormick WC, McCurry SM, Schellenberg GD, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: interaction with apolipoprotein E epsilon4 status. *Neurology* 1999;53:1480-7.
- 49) Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18,364-2.