

Podstawy neuroanatomiczne i neurofizjologiczne ludzkiego układu węchowego

Neuroanatomical and neurophysiological foundations of the human olfactory system

Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska, Krzysztof Śmigórski

Centrum Neuropsychologii „Neurona” w Wołowie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2016; 11, 4: 125–134

Adres do korespondencji:

mgr Agnieszka Mydlikowska-Śmigórska
Centrum Neuropsychologii „Neurona”
ul. Browarna 5, 56-100 Wołów
e-mail: a.smigorska@gmail.com

Streszczenie

Celem artykułu jest przegląd wiedzy na temat obwodowych i ośrodkowych struktur neuroanatomicznych tworzących ludzki system węchowy. Autorzy przedstawiają drogę, jaką pokonują wrażenia chemosensoryczne odbierane przez receptory w jamie nosowej i transmitowane do struktur mózgowych, oraz pośredniczące ośrodki przetwarzające. Opisano pasaż powietrza przez struktury nosa, następnie proces przekazywania pobudzenia chemosensorycznego z nabłonka nosowego do opuszki węchowej. Opuszka węchowa jest ośrodkiem tworzącym mapy węchowe przekazywane do dalszych ośrodków mózgowych celem przetworzenia. Według niektórych koncepcji stanowi ona jedno z pierwszych miejsc, gdzie rozpoczyna się proces odkładania złogów amyloidowych w przebiegu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona z ciałkami Lewy'ego. Opuszka łączy się z rozszanymi strukturami korowymi i podkorowymi konstytuującymi pierwszorzędową korę węchową. Głównym elementem kory pierwszorzędowej jest kora gruszkowata. Ważną rolę odgrywa przednie jądro węchowe, łączące opuszkę węchową z pierwszorzędową korą węchową, a także homologiczne ośrodki obu półkul mózgowych. Dziewięć spośród 22 ośrodków drugorzędowej kory węchowej otrzymuje bezpośrednie połączenia z pierwszorzędową kory węchowej z pominięciem wzgórza, które odgrywa pewną rolę w przetwarzaniu informacji węchowej, jednakże nie tak wyraźną jak w przypadku innych modalności zmysłowych. Uwagę poświęcono również strukturze nerwu trójdzielnego oraz jego roli w przewodzeniu informacji somatosensorycznej. Omówiono także strukturę i funkcję trzeciorzędowej kory węchowej, w tym szczególnie płatów skroniowych, wyspy i kory oczodołowo-zołowej, oraz lateralizację obwodowych i ośrodkowych ośrodków węchowych.

Słowa kluczowe: węch, funkcjonowanie węchowe, percepcja olfaktoryczna.

Abstract

The aim of this review is to provide an overview of the knowledge concerning the neuroanatomical and neurophysiological foundations of the human olfactory system. The authors describe the neuroanatomical route via which chemosensations received by receptors located in the nasal cavity are transmitted to brain structures along with a description of the processing sites. Air passage through nasal structures and subsequent transmission of the chemosensory activation from the olfactory epithelium to the olfactory bulb are described. The olfactory bulb is a structure creating olfactory maps which are transmitted to other brain centers for further processing purposes. According to some neurodegenerative disease conceptions, it is one of the first locations in the brain where the process of accumulation of amyloid plaques and Lewy bodies starts in the course of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The olfactory bulb is connected with the diffused cortical and sub-cortical structures constituting the primary olfactory cortex. The piriform cortex is the main component of the primary olfactory cortex. The anterior olfactory nucleus plays an important role, as it connects the olfactory bulb with the primary olfactory cortex and the homologous centers of the brain hemispheres with each other. Nine out of 22 centers of the secondary olfactory cortex are directly connected with the primary olfactory cortex without involvement of the thalamus, which is engaged in olfactory information processing, but not to such a degree as in the case of other sensory modalities. Attention is paid to the structure of the trigeminus and the role in transmission of somatosensory information. Another section of this paper depicts the tertiary olfactory cortex structure and role, with special focus on the temporal lobes, insula, and orbitofrontal cortex. A discussion on peripheral and central olfactory centers' lateralization closes the article.

Key words: smell, olfactory function, olfactory perception.

Wstęp

Z filogenetycznego punktu widzenia węch oraz smak są prawdopodobnie najstarszymi zmysłami. Znajduje to odzwierciedlenie w umiejscowieniu struktur mózgowych związanych z przetwarzaniem informacji węchowych. Struktury podkorowe mózgu, nazywane obecnie układem limbicznym zaangażowanym w najbardziej podstawowe zachowania, takie jak głód, pragnienie, popęd płciowy, homeostaza i agresja, dawniej określane były łacińskim mianem *rhinencephalon*, oznaczającym węchomózgowie. Jedną z niezwykle cich systemu węchowego jest jego zdolność do regeneracji neuronów czuciowych nabłonka węchowego (*olfactory epithelium* – OE). Neurogeneza zachodzi zarówno w OE, jak i w opuszce węchowej (*olfactory bulb* – OB), a nowo powstałe neurony mogą migrować do obszarów peryferyjnych, stając się interneuronami, ziarnami (*granule*) i komórkami glomerularnymi (Yuan 2010). Szacuje się, że receptory węchu i smaku regenerują się co sześćdziesiąt dni (Doetsch i wsp. 1997).

W wymiarze czasowym wykrycie zapachu zajmuje między 50 ms a 250 ms na poziomie receptorowym. Badania metodą potencjałów wywołanych (*event-related potentials* – ERP) wykazują szczyt aktywności mózgu między 250 ms a 450 ms. Reakcje behawioralne zależą od koncentracji zapachu, ale zazwyczaj występują między 600 ms a 1200 ms (dla porównania – reakcje na bodźce wzrokowe, słuchowe i dotykowe zachodzą po ok. 200 ms; Croy i wsp. 2015). Engen (1982) stwierdził, że wykrycie nowej woni zajmuje ludziom maksymalnie do trzech sekund, jeśli woń ta znajduje się w przestrzeni 1–2 m od nich.

Struktury obwodowe – nabłonek węchowy

Każdy cykl przetwarzania węchowego zaczyna się od wdechu – powietrze wraz z zawieszonymi w nim molekułami przechodzi przez dwie jamy nosowe przedzielone przegrodą nosową (*nasal septum*). W trakcie pasaży przez nos powietrze zostaje ogrzane i przefiltrowane. Średnica jam nosowych może ulegać zwężeniu lub rozszerzeniu w zależności od potrzeb, a mechanizm ten jest prawdopodobnie kontrolowany przez podwzgórze. Wdychanie nosem (*sniffing*) umożliwia mózgowi regulację ilości wdychanego powietrza, co może zwiększać lub zmniejszać siłę reakcji systemu węchowego. Wdechy przez nos są modulowane w reakcji na zawartość zapachową – im większa jest koncentracja zapachu, tym wdech ma mniejszą objętość. Wdech przez

nos to podstawowy mechanizm motoryczny systemu węchowego (Johnson i wsp. 2003). Częstotliwość wdechów przez nos wynosi 0,5 Hz (dla porównania – częstotliwość ruchów oczu to 30 Hz; Croy i wsp. 2015). Co ciekawe, jedynie 10–15% wdychanego powietrza dociera do szczeliny węchowej (*olfactory cleft*).

Z punktu widzenia funkcjonowania węchowego ważne jest rozróżnienie między dwoma typami oddychania: ortonasalnym i retronasalnym (*orthonasal* i *retronasal*). W trakcie wdechu ortonasalnego powietrze wpada do jamy nosowej przez przednie, zewnętrzne otwory nosowe i jest transportowane do aparatu węchowego położonego w górnej części jamy nosowej, a stamtąd odpowiednie pobudzenie jest przekazywane do ośrodków mózgowych związanych z przetwarzaniem informacji węchowej. W przypadku oddychania retronasalnego powietrze jest wdychane przez jamę ustną, gdzie cząsteczki zapachowe stymulują tylne, wewnętrzne obszary nozdrzy i gardła (receptory tam zlokalizowane przekazują pobudzenie dwóm nerwom czaszkowym, które nie mają charakteru olfaktorycznego) i przemieszczają się do aparatu węchowego w górnej części nosa. Innymi słowy – powietrze dociera do nabłonka węchowego od strony przeciwnej niż w trybie ortonasalnym. Dzięki oddychaniu retronasalnemu ludzie potrafią odczuwać smak, który, wbrew powszechnie panującemu przekonaniu, opiera się w głównej mierze na danych węchowych, a nie smakowych (aczkolwiek bardzo ważne są interakcje z danymi zebranymi przez zmysł smaku). Z tego powodu katar, który blokuje możliwość korzystania z trybu retronasalnego, wiąże się z utratą smaku. Stwierdzono, iż oddychanie retronasalne wzmacnia odczuwaną intensywność smaku, natomiast nie zaobserwowano takiego efektu przy oddychaniu ortonasalnym (Wilson i Stevenson 2006).

Warto w tym miejscu pokrótce omówić zjawisko cyklu nosowego (*nasal cycle*), które odnosi się do zmian prędkości przepływu powietrza w obu nozdrzach w ciągu dnia. Stwierdzono, że pojedynczy cykl wzmożonej prędkości przepływu powietrza w danym nozdrzu trwa od 1 do 8 godzin, przy czym cykliczność procesu waha się pomiędzy 50 minutami a 4 godzinami (u królików i szczurów). Szacuje się, że u ludzi występują przeciętnie ok. dwie, trzy zmiany prędkości przepływu powietrza (Mirza i wsp. 1997). Zmiany zachodzą w sposób niezauważalny i tłumaczone są jako wynik zróżnicowanego pobudzenia z układu sympatycznego i parasympatycznego – jeśli inercja sympatyczna błony śluzowej dominuje w jednym nozdrzu, dochodzi

tam do zwężenia światła i obkurczenia naczyń krwionośnych, co daje efekt opuchnięcia w jamie nosowej. Kiedy w drugim nozdrzu wzmaga się aktywacja parasympatyczna, obserwuje się jego przekrwienie.

Przyczyny zachodzenia cyklu mogą mieć, przynajmniej w części, charakter funkcjonalny związany z właściwościami cząsteczek substancji zapachowych. Sobel i wsp. (1999) stwierdzili, że cykl nosowy umożliwia regulowanie wrażliwości nozdrzy na cząsteczki o różnych parametrach sorpcji. Cząsteczki o wysokiej sorpcji (dużej łatwości przenikania błony śluzowej) wzbudzają słabsze reakcje przy niskich prędkościach i silniejsze przy większych prędkościach przepływu powietrza przez nozdrza. W przypadku molekuł o niskiej sorpcji (małej łatwości przenikania przez błonę śluzową) obserwuje się zależności odwrotne. Sobel tłumaczy te prawidłowości tym, że przy niskich prędkościach przepływu powietrza wysoko sorpcyjne cząsteczki wnikają do błony śluzowej już na samym początku pasażu przez jamę nosową, przez co pokrywają małą powierzchnię błony śluzowej. Gdy prędkość ruchu powietrza jest duża, cząsteczki pokrywają większy obszar błony śluzowej, co prowadzi do stymulacji większej liczby receptorów węchowych. Z kolei nisko sorpcyjne cząsteczki w przypadku wysokiej prędkości przepływu powietrza nie będą się zatrzymywać w błonie śluzowej, tylko przelatują przez nią, co będzie się wiązać z niskim pobudzeniem receptorów nabłonka węchowego. Warto wspomnieć, że przeciętnie absorpcja zapachu przez wydzielinę nosa i wiązanie z białkami receptorowymi zajmuje ok. 150 ms – wzrokowe i słuchowe odpowiedniki tego procesu trwają odpowiednio 15 ms i 25 ms (Johnson i wsp. 2003).

Powierzchnia wewnętrzna jam nosowych jest pofalowana, a na jej wierzchu znajduje się błona śluzowa wydzielana przez gruczoły Bowmana i komórki kubkowe (*goblet cells*) o grubości ok. 150 μm . Jest to odcinek o największym współczynnikiem oporu powietrza spośród wszystkich części traktu węchowego. Ponadto u ssaków każde nozdrze jest nastawione na trochę inne wartości sorpcji, dzięki czemu mózg otrzymuje dwa niewiele różniące się obrazy węchowe (Silva Teixeira i wsp. 2016). Błona śluzowa zawiera dwa typy komórek – oddechowe (*respiratory cells*) i sensoryczne. Neurony sensoryczne są zgrupowane w małej części rejonu węchowego (*area olfactoria*), która zawiera nabłonek węchowy (*olfactory epithelium*). Jest on umiejscowiony ok. 7 cm wzdłuż jam nosowych i zajmuje 1,5–2,5 cm^2 (dla porównania – u psów jest to ok. 50 cm^2).

Lokalizacja OE jest zmienna intra- i interindywidualnie i zależna od wieku, utraty neuronów węchowych oraz rozrostu nabłonka oddechowego. Szacuje się, że człowiek ma 20–50 mln neuronów węchowych zlokalizowanych w nabłonku węchowym, a ponadto taką samą ilość aksonów pozbawionych osłonki mielinowej tworzących projekcje sięgające ośrodkowego układu nerwowego (dla porównania – psy mają 220 milionów receptorów węchowych, a obszar mózgu odpowiedzialny za przetwarzanie bodźców węchowych jest u nich 40% większy niż u ludzi; Castillo 2014). Zaskakujące mogą się wydać wyniki badań porównawczych wskazujące, że ludzkie receptory mają niższe progi detekcji i są bardziej wrażliwe niż receptory gryzoni lub naczelnych (Patel i Pinto 2014). Neurony węchowe tworzą wiązki, które – otoczone komórkami Schwanna – tworzą nerwy węchowe (tzw. nerwy czaszkowe I). Pozostałą, większą część błony śluzowej zajmuje nabłonek oddechowy (*respiratory epithelium*). Komórki sensoryczne są zgrupowane w wiązках, które przechodzą dwustronnie przez płytkę kostną zwaną blaszką sitową (*cribriform plate*), znajdującą się w dole czaszki przednim (*anterior cranial fossa*). Ich aksony sięgają obu opuszek węchowych położonych pod płatami czołowymi, a dokładnie pod bruzdą węchową, która oddziela zakręt prosty (*gyrus rectus*) od środkowego zakrętu okołoooczodołowo-czołowego (*medial orbitofrontal gyrus*) w obu półkulach mózgowych. Unikalną cechą neuronów węchowych jest to, że jako jedyne są wystawione na bezpośredni kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Wiąże się to z ich wysoką podatnością na uszkodzenie.

Nabłonek węchowy (OE) składa się z kilku warstw zawierających sześć typów komórek: węchowe neurony receptorowe (*olfactory receptor neurons*), komórki mikrokosmkowe (*microvillar cells*), nieneuronalne komórki podporowe (*non-neuronal sustentacular cells*), komórki przewodzące (*duct cells*), komórki bazalne (*basal cells*) i gruczoły Bowmana. Komórki bazowe są komórkami macierzystymi, zaangażowanymi w neurogenezę postnatalną oraz regenerację uszkodzonych neuronów. Komórki mikrokosmkowe regulują skład błony śluzowej. Jej kluczowe składniki to tzw. białka opiekuńcze (*chaperone proteins*), których zadaniem jest facylitacja oddziaływań na linii receptor – zapach. W błonie śluzowej znajdują się ponadto glikoproteiny, które wiążą duże ilości wody oraz stanowią ochronę fizyczną i chemiczną przed czynnikami zewnętrznymi. Ten obszar nabłonka węchowego nazywany jest peryreceptorowym.

Najważniejszymi elementami nabłonka węchowego są receptory węchowe mieszczące się w dwubiegunowych neuronach, które mają krótkie rzęski peryferyjne (dendryty) oraz długi akson. Receptory (ich liczba u ludzi szacowana jest na 10–20 mln, a liczba typów na 350–400; Silva Teixeira i wsp. 2016) są miejscem, w którym zachodzi detekcja zapachu w OE, gdyż są ośrodkami przewodzenia zmysłowego poprzez stymulację wytwarzania cykazy adenylowej oraz w efekcie – cyklicznej adenozyliny monofosforanowej (cAMP), której duże stężenie prowadzi do depolaryzacji neuronów węchowych. Ligandami receptorów węchowych przeważnie nie są całe cząsteczki substancji zapachowej, lecz ich submolekularne komponenty lub określone właściwości (Wilson i Stevenson 2006). W nabłonku węchowym znajdują się również zakończenia gałęzi nerwu trójdzielnego.

Warto w tym miejscu wspomnieć, że brak świadomości zaburzeń węchowych odróżnia osoby tracące węch na skutek patologii peryferyjnej (np. uszkodzenie nosa, katar, zapalenie zatok) od osób ze zmianami wskutek patologii centralnej (np. w przebiegu procesu otępiennego). Wykazali to Landis i wsp. (2003), którzy porównali dwie populacje cierpiące na zaburzenia węchowe – osoby z zapaleniem zatok i chorobą Alzheimera. Na podstawie swoich badań autorzy stwierdzili, że charakterystyczny dla osób z chorobą Alzheimera jest brak świadomości – w przeciwieństwie do osób chorujących na zapalenie zatok – obniżenia sprawności węchowej.

Kovacs (2004) wymienia szereg zmian neuroanatomicznych, które najprawdopodobniej leżą u podstaw spadku sprawności węchowej postępującej wraz z wiekiem: 1) zmniejsza się powierzchnia *epithelium* węchowego, 2) zmniejsza się gęstość i złożoność połączeń adrenergicznych w *lamina propria*, 3) zmniejsza się liczba komórek mitralnych w opuszcze węchowej (od 60 000 w 25. roku życia do 14 500 w 95. roku życia), 4) włókna nerwów węchowych wkraczają w głębsze partie opuszki węchowej i formują glomerule poza normalnym dla nich obszarem warstwy glomerularnej (takie zmiany są widziane również w chorobie Alzheimera).

Opuszka węchowa

W świecie zwierząt wyróżnia się cztery kanały transmisji informacji węchowej – poprzez nerw węchowy (*olfactory nerve*), nerw trójdzielny (*trigeminal nerve*, tzw. nerw czaszkowy V), dodatkowy nerw węchowy (*accessory olfactory nerve*) i nerw końcowy (*terminal nerve*). Dodatkowy

nerw węchowy wydaje się pełnić u zwierząt funkcję wykrywania bodźców niewęchowych i nietlonych, aczkolwiek jego rola u ludzi jest nieznana (Stockhorst i Pietrowsky 2004). Nerw końcowy, zwany również organem womeronasalnym lub narządem Jacobsona, odgrywa prawdopodobnie podobną rolę związaną z reprodukcją, aczkolwiek jego obecność i funkcja u ludzi są wciąż dyskutowane.

Pierwszą stacją szlaku węchowego jest opuszka węchowa (*olfactory bulb* – OB). Opuszki węchowe są małe i delikatne (przeciętna długość: 6–14 mm, przeciętna szerokość: 3,7 mm). Opuszki łączą się ipsilateralnie z nerwami węchowymi – na tej samej, ipsilateralnej zasadzie wysyłane są projekcje nerwowe z opuszek węchowych do kolejnych, ośrodkowych struktur mózgowych. W OB występują pierwsze połączenia synaptyczne neuronów węchowych. Warto wspomnieć, że charakterystyczną właściwością omawianego systemu sensorycznego jest zasadniczo ubóstwo takich połączeń. Występują one w jednej z siedmiu warstw opuszki i tylko ze specyficznymi komórkami.

U kręgowców opuszka węchowa składa się z siedmiu warstw. Warstwa zewnętrzna (nerwu węchowego, *olfactory nerve layer*) zawiera neurony receptorowe i komórki glejowe. Aksony tych neuronów mają projekcje do jednej z najgłębszych warstw OB, tzw. warstwy kłębuszkowej (*glomerular layer*). W warstwie zewnętrznej oraz w warstwie granularnej kończy się większość synaps wejściowych. Najgłębszą warstwą OB jest warstwa podwyściółkowa (*subependymal*). Około 25 tys. neuronów receptorowych łączy się synaptycznie ze zgrupowaniami komórek zwanych kłębuszkami (glomerulami). Dokładna liczba kłębuszków u ludzi jest nieznana, szacuje się ją na ok. 90.

Każdy kłębuszek jest zbudowany z komórek mitralnych i kępkowych (*tufted cells*) i wypuszcza projekcje neuronalne do rejonu nazywanego bocznym pasmem węchowym (*lateral olfactory tract*). Neurony węchowe tworzą wzbudzające połączenia z dendrytami komórek periglomerularnych mających z kolei działanie hamujące, poprzez sekrecję neurotransmitera, kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Oprócz GABA, OB wydziela glutaminian (podobnie jak drugorzędowa kora węchowa), ale jego rola w neurotransmisji olfaktorycznej jest na razie mało rozumiana. Drugim neurotransmiterem wzbudzającym zaangażowanym na tym etapie jest dopamina. Boczne pasmo węchowe wysyła projekcje aksonów komórek mitralnych do kory poprzez szypułkę węchową. Owe projekcje

umożliwiają wystąpienie percepcji węchowej. Nazwano to etapem amplifikacji, ponieważ badania na szczurach wskazują, że 5 tys. aksonów neuronów węchowych zbiega się w jeden kłębuszek (*glomerulus*) (Wilson i Mainen 2006).

Uważa się, że pobudzenie receptorów węchowych przez cząsteczki zapachowe jest przekształcane w opuszcze węchowej w mapy węchowe. Pojęcie „mapy” ma tutaj charakter abstrakcyjny, gdyż odnosi się do czasowego wzorca ciągów iglic elektrycznych (*spikes*), które są odczytywane przez ośrodki położone bardziej centralnie. Proces ten jest lokalizowany konkretnie w warstwie kłębuszkowej (glomerularnej), która synaptycznie ekstrahuje cechy molekuł zapachowych. Substancje zapachowe poprzez nabłonek węchowy stymulują glomerule, które z kolei są uważane za źródło kodu przestrzennego w układzie węchowym, zgodnie z którym aktywność komórek mitralnych jest rozproszona przestrzennie. Aktywacja różnych grup glomeruli odbywa się na zasadzie chemicznej, np. ketony stymulują podobne obszary, kwaśne alkohole – inne. Ten etap jest uznawany za równorzędny z wczesnymi etapami przetwarzania w układzie wzrokowym.

Zgodnie z aktualnymi ustaleniami cząsteczki podobne strukturalnie aktywują te same lub podobne obszary kłębuszków i ta aktywacja rozpościera się na całą opuszkę. Kłębuszki analizują i przekształcają dane wejściowe w strumienie informacyjne, ustanawiając w ten sposób mapy zapachowe w OB. Przemawia to za chemiczną organizacją opuszki węchowej, w której komórki mitralne uważane są za detektory cech substancji zapachowych (Mackay-Sim i Royet 2006).

Opuszka węchowa jest rejonem, gdzie pojawiają się jedne z najwcześniejszych zmian neuropatologicznych związanych z chorobą Alzheimera i chorobą Parkinsona. Jej uszkodzenie jest powszechne w tych chorobach. Mówiąc o zmianach neuropatologicznych w węchowych strukturach obwodowych, warto odnotować, że nie zaobserwowano złożeń amyloidowych w nabłonku węchowym, aczkolwiek obserwuje się podwyższoną immunoreaktywność na białka τ i ubikwitynę w wydzielinie nabłonka (Lehrner i wsp. 1997; Devanand i wsp. 2000; Tabert i wsp. 2002). Hawkes i wsp. (2007) podają, że ciała Lewy’ego pojawiają się najpierw w opuszcze węchowej i w żołądku. Uszkodzenie opuszki węchowej i związane z tym pojawienie się złożeń amyloidowych występuje również u ludzi i psów żyjących w środowiskach, gdzie jest zatrute powietrze (Wilson i Stevenson 2006). Z historycznego punktu widzenia można wspomnieć,

że już w II w. n.e. zauważono, że czynniki obce mogą się dostawać do mózgu z jam nosowych (Doty 2008).

Według Doty’ego (2008) – który w swoim artykule rozważa argumenty „za” i „przeciw” hipotezie, że choroba Alzheimera i choroba Parkinsona są powodowane lub katalizowane przez infekcje zaczynające się od obwodowych struktur węchowych – środowiskowe czynniki ryzyka choroby Alzheimera i choroby Parkinsona to wirusy, aerozolowane metale i toksyny. Autor stwierdza, że prawdopodobnie czynnikiem inicjującym neurodegenerację w tych chorobach jest uszkodzenie systemu węchowego, a nie samo wejście patogenu. Swoje rozważania Doty kończy stwierdzeniem, że hipoteza genezy choroby Alzheimera i choroby Parkinsona przez infekcję drogą węchową nie jest jeszcze potwierdzona. Istnieją interesujące przesłanki, aczkolwiek nie są one wystarczające, by jednoznacznie potwierdzić lub odrzucić tę hipotezę.

Pierwszorzędowa kora węchowa

Następnym przystankiem na szlaku przetwarzania węchowego jest pierwszorzędowa kora węchowa (*primary olfactory cortex* – POC). Nazwa ta nie odnosi się do pojedynczego rejonu, ale obejmuje rozmaite, rozproszone przestrzennie struktury, takie jak: przednie jądro węchowe (*anterior olfactory nucleus* – AON), kora pregruszkowata (*prepiriform cortex*), kora gruszkowata (*piriform cortex*), boczna część kory zakrętu hipokampa (*lateral entorhinal cortex*), spodnie przykrycie ciała modzelowatego (*ventral tenia tecta*), jądro pasma węchowego (*nucleus of lateral olfactory tract*), bulwę węchową (*olfactory tubercle*) oraz korowe jądro ciała migdałowatego (*cortical nucleus of the amygdala*).

Miano kory pierwszorzędowej wyżej wymienione ośrodki otrzymały ze względu na największą liczbę połączeń z opuszki węchowej, które są do nich kierowane. Według niektórych badaczy obszar kory pierwszorzędowej węchowej powinien być ograniczony głównie do kory gruszkowatej, gdyż to ona otrzymuje najwięcej połączeń aferentnych z opuszki węchowej oraz projekcji z kory i podkory (Brunjes i wsp. 2005). Wyróżnia się trzy warstwy kory gruszkowatej: I – zewnętrzną, dobrze zorganizowaną; jej warstwa zewnętrzna (Ia) otrzymuje połączenia aferentne z opuszki węchowej, a warstwa pod nią (Ib) jest punktem docelowym połączeń aferentnych z kory przedczołowej (*prefrontal cortex*), przedniego jądra węchowego (*anterior olfactory nucleus* – AON) i kory zakrętu hipokampa (*en-*

torbinal cortex). Warstwa II kory gruszkowatej zawiera gęsto upakowane komórki piramidowe, natomiast warstwa III jest miejscem docelowym połączeń płynących z ciała migdałowatego (*amygdala*), kory zakrętu hipokampa i innych części kory przedczołowej. Niektórzy badacze wysuwają hipotezę, że wysoce asocjacyjna sieć neuronalna kory gruszkowatej odgrywa zasadniczą rolę w syntezie wielorakich cech zapachu, wyekstrahowanych i oczyszczonych przez systemy peryferyjne w unikalne zapachowe obiekty perceptualne (Haberly 2001).

Badania na myszach (Sosulski i wsp. 2011) wykazały, że z opuszki węchowej nie tylko wychodzą połączenia do pierwszorzędowej kory węchowej, lecz także istnieją wiązki projekcji wychodzące z indywidualnych kłębuszków, które łączą się bezpośrednio z ciałem migdałowatym, z pominięciem pierwszorzędowej kory węchowej. Sosulski i wsp. sugerują, że połączenia z ciałem migdałowatym są bardziej specyficzne i mniej rozproszone, przez co mogą generować wrodzone reakcje na zapachy.

Przednie jądro węchowe (AON) jest miejscem, które łączy opuszkę węchową z pierwszorzędową korą węchową (POC), a także homologiczne ośrodki obu półkul mózgowych. Uważa się, że odgrywa ono rolę swoistego posłańca między opuszkami a POC, a także pomiędzy obydwooma opuszkami węchowymi. Jego dokładna funkcja nie jest jednak znana.

Drugorzędowa kora węchowa

Drugorzędowa kora węchowa (*secondary olfactory cortex* – SOC) jest zbiorem rozproszonych struktur korowych i podkorowych, które otrzymują połączenia z pierwszorzędowej kory węchowej. W skład SOC wchodzi na poziomie podkorowym: ciało migdałowate (*amygdala*), jądro grzbietowo-przyśrodkowe wzgórza (*dorsal-medial nucleus of the thalamus*), skorupa brzuszna (*ventral putamen*), podwzgórze (*hypothalamus*), środkowa część wzgórza (*medial thalamus*), jądro podstawne Meynerta (*nucleus basalis of Meynert*), hipokamp (*hippocampus*), pole przegrodowe (*septal region*), wyspa (*insula*) oraz twór siatkowaty (*reticular activating system*). Na poziomie korowym składnikiem SOC jest kora węchowa (*olfactory cortex* – OFC). Warto zwrócić uwagę, że 9 spośród 22 ośrodków kory węchowej otrzymuje bezpośrednie połączenia z pierwszorzędowej kory węchowej z pominięciem wzgórza (Mackay-Sim i Royet 2006). Z kolei liczba połączeń synaptycznych między opuszką węchową a zakrętem zębatym hipokampa (*dentate gyrus*) wynosi dokładnie dwa.

Wzgórze (*thalamus*) na pierwszy rzut oka nie wydaje się odgrywać specjalnej roli w funkcjonowaniu układu węchowego w przeciwieństwie do innych modalności. Istnieją jednak doniesienia z literatury neuropsychologicznej, które wskazują, że wzgórze jest bardziej zaangażowane w przetwarzanie danych węchowych, niż się wydaje. Na przykład badania na zwierzętach wskazują, że lezje wzgórza upośledzają detekcję (ale nie rozróżnianie) zapachów (Kawagoe i wsp. 2007). Rousseaux i wsp. (1996) opisali przypadek pacjenta z bilateralnymi lezjami w okolicy grzbietowo-środkowej (*dorsomedial*) wzgórza, który przejawiał deficyty węchowe. Podobnie Asai i wsp. (2008) zaobserwowali przejściowe zaburzenia zmysłu powonienia i smaku u pacjenta, który z powodu udaru niedokrwiennego doznał uszkodzeń lewego obszaru grzbietowo-środkowego wzgórza oraz jąder: prawego brzuszno-tylnego (*right ventral posterior nucleus*) i brzuszno-bocznego (*ventral lateral nucleus*). Pacjent miał mdłości w reakcji na zapach jedzenia, które przeminęły po dwóch tygodniach. Martin (2013) przytacza wyniki badań, zgodnie z którymi lezje prawych rejonów wzgórza wiążą się z redukcją ocen stopnia przyjemności dla przyjemnych zapachów, a uszkodzenia obszarów grzbietowo-przyśrodkowych – z zaburzeniami uwagi skupianej na zapachach.

Rola V nerwu czaszkowego (*trigeminus*)

Największy spośród nerwów czaszkowych – piąty, zwany również trójdzielny, pośredniczy w przekazywaniu danych chemosensorycznych i jest pobudzany przez cząsteczki zapachowe, aczkolwiek jego funkcja nie ma charakteru węchowego. Za każdym razem, gdy człowiek ma poczucie, że wdycha drażniący, gryzący zapach, spożywa ostro przyprawioną żywność lub czuje chłód w ustach w trakcie żucia gumy miętowej, dowiaduje się o tym dzięki aktywności nerwu trójdzielnego, którego końcówki mieszczące się w nabłonku węchowym zostały poddane stymulacji przez wdychane zapachy o wyżej wymienionych właściwościach, tzn. gryzących, kłujących, swędzących, chłodzących lub wywołujących ból (jednym z lepiej znanych stymulantów nerwu trójdzielnego jest kapsaicyna, która jest produkowana przez ostre papryczki chilli i wywołuje uczucie pieczenia oraz palenia).

W XIX w. nerw ten nazywano „wspólnym zmysłem chemicznym” (*common chemical sense*), aby odróżnić go od nerwów węchowych. Z biegiem czasu odkryto jednak, że jest on stymulowany przez niemal wszystkie zapachy pobudzające

nerw węchowy. Ponadto jest wrażliwy na rozmaite właściwości chemiczne wdychanych substancji – ich temperaturę, wilgotność itp. Na przykład poczucie przepływu powietrza w drogach nosowych jest związane z aktywnością nerwu trójdzielnego. Dlatego np. mentol daje poczucie większej drożności, mimo iż nic się nie zmienia w fizycznych właściwościach nozdrzy (Landis i wsp. 2003). Zasadniczo funkcja nerwu trójdzielnego ma charakter somatosensoryczny, przy czym niektóre jego odgałęzienia w twarzy mają działanie nocycceptywne, przekazują doświadczenia bólowe. Poprzez działanie *trigeminus* ludzie łzawią przy obieraniu cebuli lub przy wężaniu stężonego amoniaku (tzw. reakcja lachrymalna, łzowa).

Jądro sensoryczne nerwu trójdzielnego wyłania się z rdzenia kręgowego i śródmózgowia. Tutaj i do innych jąder trójdzielnych dochodzą projekcje włókien bólowych. Ponadto istnieją połączenia między V nerwem czaszkowym a ciałem migdałowatym poprzez kompleks jądra okołoramieniowego (*parabrachial nucleus*). Wiadomo również, że stymulacja trigeminalna aktywuje ośrodki pierwszo- i drugorzędowej kory somatosensorycznej. W przeciwieństwie do włókien nerwowych pasma węchowego połączenia nerwu trójdzielnego są kontralateralne. Nie jest jasne, gdzie dokonuje się integracja wrażeń sensorycznych przekazywanych przez nerw węchowy i nerw trójdzielny – najprawdopodobniej w środkowo-grzbietowym jądrze wzgórza (*mediodorsal nucleus of the thalamus*; Guarneros i wsp. 2009). Co szczególnie istotne dla metodologii badań nad węchem – są zapachy, które nie pobudzają nerwu trójdzielnego (np. alkohol fenylo-etylowy czy siarkowodór; Croy i wsp. 2015), oraz takie, które działają na niego silnie (np. pirydyna, amoniak, mięta pieprzowa; Larsson i wsp. 2004). Z tego względu, przyjmując za podstawę efekty neurofizjologiczne, badacze wyróżniają trzy grupy zapachów: 1) „czyste zapachy”, które stymulują wyłącznie nerw węchowy, 2) „substancje zapachowe stymulujące nerw trójdzielny (*trigeminal odorants*)” oraz 3) „zapachy bimodalne”, które pobudzają oba połączenia nerwowe (Martin 2013).

Trzeciorzędowe ośrodki przetwarzania informacji węchowej

O ile wiadomo stosunkowo dużo o peryferyjnych strukturach układu węchowego, neurofizjologia i przetwarzanie informacji zachodzące w trzeciorzędowej korze węchowej nadal są owiane tajemnicą. O tym, że płaty skroniowe odgrywają rolę w uszkodzeniu funkcjonowania

węchowego, informował już wybitny neurofizjolog John Hughlings Jackson w latach 90. XIX w. (Martin 2013). Dziś wiadomo, że ten rejon mózgu zawiera znaczące części pierwszorzędowej kory węchowej: przednie jądro węchowe, korę gruszkowatą, jądro pasma węchowego ciała migdałowatego i korę zakrętu hipokampa. Ponadto występują gęste połączenia między płatem skroniowym a opuszką węchową. Jako ciekawostkę można wspomnieć, że Henry Gustav Molaison, powszechnie znany jako pacjent „H.M.”, ofiara lobektomii, zgłaszał problemy z rozróżnianiem i identyfikowaniem zapachów (Rolls 2011).

Rola struktur skroniowych w przetwarzaniu informacji węchowych związana jest bardziej z pamięcią zapachów niż z samą ich percepcją. Badania z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej pokazują wyraźny wzrost aktywności neuronów kory gruszkowatej w obu półkulach mózgu w trakcie wykonywania zadania rozpoznawania zapachów. W omawianym eksperymencie (Dade i wsp. 2002) badani mieli nauczyć się sześciu zapachów, po czym je rozpoznać. Stwierdzono, że kora gruszkowata nie wykazywała wzmożonej aktywności w trakcie nauki i kodowania zapachów.

Warto wspomnieć, że badania nad osobami starszymi wskazują, że często obserwowana utrata zdolności rozpoznawania i identyfikacji zapachów nie może być tłumaczona wyłącznie przez deficyty sensoryczne (Larsson 1997). Larsson i Bäckman (1993, 1997) stwierdzili, że najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na sprawność rozpoznawania zapachów i jej różnice związane z wiekiem jest wiedza semantyczna dotycząca zapachów. Drugim czynnikiem był rodzaj nazwy zapachu – wpływało to na pamięć zapachu. Analizy regresji wykazały, że wiek chronologiczny i sprawność nazywania zapachów były najsilniejszymi zmiennymi wpływającymi na pamięć epizodyczną zapachów. Autorka podaje trzy potencjalne wytłumaczenia spadku zdolności nazywania zapachów, która jest kluczowa dla sprawności zachowania ich w pamięci epizodycznej: 1) błędna percepcja zapachu, 2) uszkodzona pamięć semantyczna dotycząca zapachu (np. uszkodzenie pojęcia denotującego obiekt będący źródłem zapachu), 3) związane z wiekiem zaburzenia dostępu leksykalnego – osoba ma dostęp do wiedzy semantycznej, aczkolwiek nie może wydobyć etykiety werbalnej.

Kora oczodołowo-czołowa i wyspa

Rola kory oczodołowo-czołowej (*orbitofrontal cortex* – OFC) w funkcjonowaniu węchowym

była znana już w I połowie XX w. Jak podaje Martin (2013), Elsberg i wsp. w 1938 i 1942 r. ogłosili wyniki przesiewowych badań onkologicznych wykorzystujących testy węchowe z udziałem 1000 pacjentów, na podstawie których stwierdził, że wrażliwość węchowa była obniżona u pacjentów z lezjami zlokalizowanymi w obrębie płatów czołowych i ich okolic. Badania na psach prowadzone w tym samym okresie przez Allena dowodziły, że usunięcie płatów czołowych wiąże się ze spowolnieniem nauki reakcji warunkowanych zapachowo i zaburza zdolność do rozróżniania pozytywnie i negatywnie wzmacnianych zapachów. Na podstawie badań z wykorzystaniem neuroobrazowania funkcjonalnego stwierdza się, że OFC integruje dane sensoryczne ze znaczeniem i wartością nagradzającą (Wilson i Stevenson 2006).

Obszar OFC jest zróżnicowany cytoarchitektonicznie – obszary wyróżnione przez Brodmanna dzielone są na dalsze podobszary itd. Obecnie wyróżnia się 9 rejonów OFC, które otrzymują aferentne połączenia z POC, włączając: przednią i tylną korę gruszkowatą (*anterior/posterior piriform cortex*), przednie jądro węchowe, czołową część kory zakrętu hipokampa oraz korę okolicy ciała migdałowatego (*periamygdaloid cortex*).

W latach 90. XX w. Carmichael i Price (1994) stwierdzili, że pierwszorzędowa kora węchowa wysyła projekcje do następujących rejonów kory OFC: 5 rejonów warstwy ziarnistej wyspy, obszarów 13a, 13b, 14c przyśrodkowej OFC oraz wewnętrznego przyśrodkowego obszaru BA25. Połączenia o największej gęstości kierowane są do rejonów 1am i 1apm wyspy, a następnie do BA13a. Sama wyspa jest silnie połączona z 6 warstwami kory mózgowej za pomocą połączeń dwukierunkowych. Ziarnista warstwa wyspy oraz tylna OFC (*posterior OFC* – POFC) łączą się ze środkowo-grzbietowym rejonem wzgórza (*mediodorsal thalamus*), które z kolei przyjmuje połączenia aferentne z POC. Dwustronne połączenia istnieją między przednio-środkowym obszarem OFC (*anterior-medial OFC*) a przednio-środkowym obszarem POC (*anterior-medial POC*) oraz między POFC i POC. Ogólnie, im dalej od POC położone są struktury OFC, tym mniej jest połączeń.

Wyspa niezziarnista (*agranular insula*) wraz z tylną OFC jest zaangażowana w procesy decyzyjne związane z oceną stopnia przyjemności zapachu (tzw. wartościowanie hedoniczne) oraz w sytuacjach, gdy zapach w jakiś sposób wchodzi w interakcję z inną modalnością zmysłową (de Araujo i wsp. 2003). Zasadniczo wyspa i kora oczodołowo-czołowa są obszarami, których za-

angażowanie w procesy percepcji węchowej jest potwierdzane w rozmaitych badaniach z wykorzystaniem technik neuroobrazowania. Wyspa jest obszarem zaangażowanym w wiele funkcji związanych z węchem, percepcją smaku, bólu oraz szeregiem zachowań związanych z połykaniem. Penfield w swoich słynnych badaniach nad stymulacją struktur mózgu z 1955 r. (Walsh i Darby 2008) stwierdził, że pobudzenie wyspy powoduje liczne doznania gastryczno-jelitowe, takie jak mdłości, wystąpienie reakcji przeżuwania i połykania. Pacjenci z lezjami wyspy wykazują obniżoną zdolność rozpoznawania emocji obrzydzenia. Wyspa jest również zaangażowana w przetwarzanie językowe i słuchowe oraz wydaje się wysoce pobudzona w stanach lęku i uzależnienia od narkotyków. Jak podsumowuje Martin (2013), rola wyspy ma zakres szerszy niż samo tylko reagowanie na zapach i smak, gdyż obejmuje także funkcje związane z emocjonalną oceną bodźców oraz odzwierciedlaniem odczuć i wrażeń somatycznych. Najprawdopodobniej wyspa integruje oraz interpretuje informacje o stanach somatycznych, sensorycznych i poznawczych, tworząc w ten sposób jednolite odczucie wynikające z interakcji tych trzech kanałów, co przez ludzi jest odczuwane jako globalny stan emocjonalny w danym momencie.

Lateralizacja w obwodowym i ośrodkowym układzie węchowym

W związku z ipsilateralnym charakterem szlaku węchowego istotne znaczenie w percepcji węchowej ma potencjalna asymetria nozdrzy. Rozważania na ten temat były przedmiotem zainteresowania naukowców, od kiedy Toulouse i Vaschilde w 1900 r. wykazali przewagę lewego nozdrza w wykrywaniu zapachu kamfory u 87% badanych i przewagę prawego nozdrza u kobiet w wykrywaniu zapachu amoniaku. Kolejne badania nie przyniosły jednak rozstrzygających wyników, wręcz odwrotnie – zdobyte dane uczyniły obraz bardziej niejednoznacznym, gdyż niektóre badania wskazywały na większą czułość prawego nozdrza (Youngentob i wsp. 1982) lub nie stwierdzały różnic (Zatorre i Jones-Gotman 1991).

Zaobserwowano następujące przykłady asymetrii na korzyść prawego nozdrza: większa wrażliwość na zapachy u praworęcznych kobiet, większa zdolność rozróżniania zapachów (Thesen i Murphy 2001), lepsze rozróżnianie nieznanymi zapachów, symetria dla zapachów znanych (Savic i Berglund 2000); postrzeganie zapachów neutralnych jako bardziej przyjemnych (Herz

i wsp. 1999). Lewe nozdrze jest z kolei wyraźnie lepsze w zadaniach nazywania zapachów (Herz i wsp. 1999). Youngentob i wsp. (1982) wzięli pod uwagę ręczność i stwierdzili, że osoby praworęczne miały bardziej czułe prawe nozdrze, a osoby leworęczne – bardziej czułe lewe nozdrze.

Lateralizacja ośrodkowej części układu węchowego jest również niejednoznaczna. Wiedza na ten temat pochodzi ze studiów nad lezjami. Zasadniczo większość badań potwierdza ogólne pogorszenie sprawności funkcjonowania węchowego u osób z leżą prawopółkulową, w szczególności w okolicy prawego płata skroniowego, przy czym nie stwierdza się zmian w zakresie progów detekcji (Martin 2013). Do zaobserwowanych deficytów zalicza się: obniżenie sprawności dopasowywania zapachów do obiektów, zaburzenie identyfikacji zapachów, obniżenie sprawności pamięci nazywalnych zapachów. Uszkodzenia lewej półkuli zazwyczaj nie wywołują wyraźnego pogorszenia.

Zatorre i Jones-Gotman (1991) przeprowadzili ciekawe badania dotyczące efektów ipsi- i kontralateralności lezji. Potwierdzili, że jednostronne uszkodzenie płata skroniowego powoduje zaburzenia zdolności rozróżniania zapachów w ipsilateralnym nozdrzu przy nienaruszonym progu detekcji. Stwierdzili ponadto, iż lezje płatów czołowych były związane z bardziej skomplikowanym obrazem klinicznym. Mianowicie uszkodzenie prawego płata czołowego powoduje, podobnie jak w przypadku lezji płata skroniowego, zaburzenia rozróżniania zapachów w ipsilateralnym, prawym nozdrzu. Jednakże w przypadku uszkodzenia lewego płata czołowego zamiast oczekiwanej ipsilateralności efektów zaburzenia rozróżniania zapachów występują w kontralateralnym, prawym nozdrzu. Nie jest zaskoczeniem, że lokalizacja lezji w obrębie płata czołowego ma również znaczenie dla obrazu klinicznego zaburzeń węchowych – jeśli uszkodzenie omija obszar kory oczodołowo-czołowej, OFC, występują opisane powyżej ipsilateralne (lub kontralateralne) zaburzenia rozróżniania zapachów. Jeśli jednak lezja dotyczy również OFC, zaburzenia węchowe dotyczą obu nozdrzy, nawet jeśli uszkodzenie jest unilateralne i zlokalizowane w prawej półkuli.

Podsumowanie

Obecnie znana jest zasadnicza struktura ludzkiego układu węchowego. Badania neurofizjologiczne i neuroanatomiczne nie przyniosły jednak na razie jednoznacznych rozstrzygnięć dotyczących różnic strukturalnych lub funk-

cjonalnych w budowie mózgu, które mogłyby wyjaśnić na przykład rozmaite różnice indywidualne dotyczące sprawności węchowej. Nie uważa się jednak tego faktu za argument na rzecz braku istnienia różnic, lecz tłumaczy się go niewystarczającą czułością technologii na subtelne różnice odpowiadające za węchową zmienność u ludzi. Obecnie trwają intensywne badania nad związkami taupatii i zaburzeń układu węchowego. Poziom sprawności węchowej ludzi w wieku starszym może być istotnym markerem rozwijającej się neuropatologii typu alzheimerowskiego lub parkinsonowskiego. Zaburzenia węchu w postaci podwyższenia progów detekcji, trudności z rozpoznaniem i rozróżnianiem zapachów dotyczą ponad połowę osób w wieku powyżej 65 lat. Zaburzenia sprawności olfaktorycznej można traktować jako objaw prodromalny procesu otępiennego. Znajomość rodzaju zaburzeń, głębokości i tempa progresji może być istotnym elementem diagnozy różniującej taupatii.

Piśmiennictwo

- Asai H, Uda K, Hirano M, Ueno S. Odor abnormalities caused by bilateral thalamic infarction. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 500-501.
- Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Res Rev* 2005; 50: 305-335.
- Carmichael ST, Price JL. Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the Macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994; 346: 366-402.
- Castillo M. The Complicated Equation of Smell, Flavor, and Taste. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1243-1245.
- Croy I, Krone F, Walker S, Hummel T. Olfactory processing: detection of rapid changes. *Chem Senses* 2015; 40: 351-355.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brainimaging studies in humans. *Brain* 2002; 125: 86-101.
- de Araujo IE, Rolls ET, Kringelbach ML, et al. Taste-olfactory convergence and the representation of the pleasantness of flavour in the human brain. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2059-2068.
- Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with Mild Cognitive Impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.
- Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J Neurosci* 1997; 17: 5046-5061.
- Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *Ann Neurol* 2008; 63: 7-15.
- Engen T. *The perception of odors*. Academic Press, New York 1982.
- Guarneros M, Hummel T, Martínez-Gómez M, Hudson R. Mexico City air pollution adversely affects olfactory function and intranasal trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 2009; 34: 819-826.

13. Haberly LB. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses* 2001; 26: 551-576.
14. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; 33: 599-614.
15. Herz RS, McCall C, Cahill L. Hemispheric lateralization in the processing of odor pleasantness versus odor names. *Chem Senses* 1999; 24: 691-669.
16. Johnson BN, Mainland JD, Sobel N. Rapid olfactory processing implicates subcortical control of an olfactomotor system. *J Neurophysiol* 2003; 90: 1084-1094.
17. Kawagoe T, Tamura R, Uwano T, et al. Neural correlates of stimulus-reward association in the rat mediodorsal thalamus. *Neuroreport* 2007; 18: 683-688.
18. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 215-232.
19. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, et al. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 2003; 28: 691-694.
20. Larsson M, Bäckman L. Semantic activation and episodic odor recognition in young and older adults. *Psychol Aging* 1993; 8: 582-588.
21. Larsson M, Bäckman L. Age-related differences in episodic odor recognition: the role of access to specific odor names. *Memory* 1997; 5: 361-378.
22. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 2004; 29: 547-554.
23. Lehrner JP, Brücke T, Dal-Bianco P, et al. Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Chem Senses* 1997; 22: 105-110.
24. Mackay-Sim A, Royet JP. Structure and function of the olfactory system. W: Brewer W, Castle D, Pantelis C (red.). *Olfaction and the Brain*. Cambridge University Press, Cambridge 2006.
25. Martin GN. *The Neuropsychology of Smell and Taste*. Psychology Press, New York 2013.
26. Mirza N, Kroger H, Doty RL. Influence of age on the nasal cycle. *Laryngoscope* 1997; 107: 62-66.
27. Ongür D, Ferry AT, Price JL. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003; 460: 425-449.
28. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat* 2014; 27: 54-60.
29. Rousseaux M, Muller P, Gahide I, et al. Disorders of smell, taste and food intake in a patient with a dorsomedial thalamic infarct. *Stroke* 1996; 27: 2328-2330.
30. Rolls G. *Najciekawsze przypadki w psychologii*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2011.
31. Savic I, Berglund H. Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses* 2000; 25: 517-523.
32. Silva Teixeira CS, Cerqueira NM, Silva Ferreira AC. Unravelling the olfactory sense: From the gene to odor perception. *Chem Senses* 2016; 41: 105-121.
33. Sobel N, Khan RM, Saltman A, et al. The world smells different to each nostril. *Nature* 1999; 402: 35.
34. Sosulski DL, Bloom ML, Cutforth T, et al. Distinct representations olfactory information in different cortical centres. *Nature* 2011; 472: 213-216.
35. Stockhorst U, Pietrowsky R. Olfactory perception, communication, and the nose-to-brain pathway. *Physiol Behav* 2004; 83: 3-11.
36. Tabert MH, Albert SM, Borukhova-Milov L, et al. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology* 2002; 58: 758-764.
37. Thesen T, Murphy C. Age-related changes in olfactory processing detected with olfactory event-related brain potentials using velopharyngeal closure and natural breathing. *Int J Psychophysiol* 2001; 40: 119-127.
38. Walsh K, Darby D. *Neuropsychologia kliniczna*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Sopot 2008.
39. Wilson DA, Stevenson RJ. *Learning to Smell. Olfactory Perception from Neurobiology to Behavior*. The John Hopkins University Press, Baltimore 2006.
40. Wilson RI, Mainen ZF. Early events in olfactory processing. W: Brewer W, Castle D, Pantelis C (red.). *Olfaction and the Brain*. Cambridge University Press, Cambridge 2006.
41. Youngentob SL, Kurtz DB, Leopold DA, et al. Olfactory sensitivity: is there laterality? *Chem Senses* 1982; 7: 11-21.
42. Yuan T-F. Smell with new neurons. *Cell Tissue Res* 2010; 340: 211-240.
43. Zatorre RJ, Jones-Gotman M. Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain* 1991; 114: 71-84.