

AFECTACIÓN DEL OLFATO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Dr. Malco Rossi, Dr. Marcelo Merello

SECCIÓN MOVIMIENTOS ANORMALES, DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES NEUROLÓGICAS RAÚL CARREA. FLENI

DIRECCIÓN: FLENI, MONTAÑESES 2325 C1428AQK BUENOS AIRES. // EMAIL DE CONTACTO: mmerello@fleni.org.ar

RESUMEN

La afectación del olfato es una de las manifestaciones no motoras más frecuentes de la enfermedad de Parkinson (EP) y precedería en varios años al desarrollo de los signos motores. En el presente artículo se revisa la anatomía funcional del sistema olfatorio, los cambios patológicos observados en pacientes con EP, las características principales de la disfunción olfativa en esta enfermedad, las pruebas más utilizadas para su valoración y su importancia para el diagnóstico diferencial con otros síndromes parkinsonianos.

Palabras claves: *Enfermedad de Parkinson; Manifestaciones no motoras; Olfato; Hiposmia; Estadio premotor*

ABSTRACT

Olfactory dysfunction is among the most frequent non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD) and possibly precedes the motor features by several years. In this article we review the functional anatomy of the olfactory system, the pathological changes found in PD, the main olfactory dysfunction characteristics of this disease and its helpfulness for the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. In addition, a description of the most frequently used olfactory tests is provided.

Key words: *Parkinson's disease; Non-motor symptoms; Olfaction; Hyposmia; Premotor stage*

INTRODUCCIÓN

“De entre los cinco sentidos, el olfato es incuestionablemente el que mejor transmite la idea de inmortalidad” – Salvador Dalí (1904-1989)

Históricamente, el sentido del olfato ha recibido en las ciencias médicas una menor atención en comparación con otras modalidades sensoriales, a pesar de su importancia en la vida cotidiana. El olfato es probablemente el sentido que más se relaciona con la evocación de recuerdos y con las emociones. Además, cumple un importante rol en el disfrutar de los aspectos sociales y culturales que la diversidad de gustos y olores tienen, como por ejemplo, las flores, los perfumes, la comida, el vino, etc. Más importante aún, la pérdida del olfato incrementa el riesgo de estar expuesto a peligros ambientales, como gases tóxicos o alimentos en mal estado¹.

En las últimas décadas se obtuvo un mejor conocimiento del sentido del olfato en todos sus aspectos, especialmente en lo genético. Tal es así, que el descubrimiento de una numerosa familia de genes que codifican para los distintos receptores olfativos les valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina del año 2004 a los investigadores Linda

Buck y Richard Axel².

La valoración de la función olfativa generó asimismo un creciente interés al encontrarse afectada en algunas enfermedades neurodegenerativas³. En 1975, Ansari y Johnson describieron por primera vez que los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentaban una reducción de la percepción olfativa⁴. Años más tarde, comenzó a establecerse la posibilidad, que la afectación del olfato pudiera preceder al desarrollo de las manifestaciones motoras y que tuviera un rol importante en el diagnóstico diferencial con otros síndromes parkinsonianos. La disfunción olfativa es una de las manifestaciones no motoras más frecuentes en la EP, estando presente en el 70-90% de los pacientes⁵⁻⁹. Esta prevalencia elevada podría deberse al compromiso del sistema olfatorio en estadios iniciales de la EP¹⁰, lo que podría convertir a la evaluación de la función olfativa en una herramienta útil para el diagnóstico temprano de la EP.

ANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA OLFATORIO

La mucosa olfatoria se encuentra en la cavidad nasal y está constituida principalmente por las neuronas sensoriales olfatorias (ONS), las cuales son células bipolares que emiten dendritas periféricas para la detección de partículas odoríferas¹¹. Las ONS tienen distintas sensibilidades para la detección de las diversas partículas odoríferas, debido a la existencia de numerosos receptores diferentes. El número de ONS que responden a un olor determinado varía también según la concentración del estímulo olfatorio. Concentraciones elevadas estimulan a un mayor número de ONS, lo que explicaría que un olor presentado a distintas concentraciones pueda ser percibido como un olor distinto^{2,11}. Las prolongaciones axonales de las ONS forman el nervio olfatorio, que atraviesa la lámina cribiforme del hueso etmoides y penetra en el bulbo olfatorio, donde contacta con las células mitrales. Desde el bulbo olfatorio surge el tracto olfatorio que proyecta hacia el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio, la corteza prepiriforme, la corteza periamigdalina y la corteza entorrinal rostral. Desde estas áreas se proyecta luego hacia otras partes de la corteza entorrinal, la corteza orbitofrontal, la ínsula, el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo y los ganglios de la base^{12,13}. Aunque es aún controvertido, el cerebelo partici-

paría también en el procesamiento olfativo al estar involucrado, tanto en la aferencia sensorial del estímulo olfatorio, como también en la eferencia motora (grado de vigorosidad del olfato)^{14,15}. La percepción olfativa consciente tendría lugar principalmente en la corteza orbitofrontal, la cual estaría involucrada también en la discriminación entre los distintos olores, la familiaridad de los mismos y la integración multimodal con los otros sentidos sensoriales. Por otro lado, la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo cumplirían un rol en los aspectos emocionales y mnésicos evocados por los olores y compartirían con la corteza orbitofrontal las funciones relacionadas con el aprendizaje asociativo y motivacional^{11,12}.

CAMBIOS PATOLÓGICOS DEL SISTEMA OLFATORIO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como se comentará más adelante, el bulbo olfatorio es una de las primeras estructuras afectadas en la EP, precediendo a la degeneración de la sustancia *nigra pars compacta* (SNPc)¹⁶. El bulbo olfatorio de los pacientes con EP, al igual que otras partes del cerebro, contiene la proteína α -sinucleína^{10,16}. Su función normal se desconoce, aunque se cree que cumpliría el rol de chaperona. Un cambio conformacional de hélice- α a una lámina- β facilita su conversión en agregados insolubles patológicos denominados cuerpos de Lewy; característicos de la EP¹⁷. Recientemente, se demostró que los cuerpos de Lewy presentes en el bulbo olfatorio predicen con un 95% de sensibilidad y un 91% de especificidad la presencia de dichas inclusiones patológicas en otras regiones del sistema nervioso central en los pacientes con EP, lo que le otorgaría a la biopsia del bulbo olfatorio un posible rol en el diagnóstico de la EP¹⁸. No obstante, en un estudio post-mortem se observó que la disfunción olfativa en personas sanas que no tuvieron en vida manifestaciones motoras de EP, se asoció a la presencia de cuerpos de Lewy¹⁹. Por otro lado, las ratas transgénicas que expresan α -sinucleína en exceso presentan una considerable pérdida del olfato²⁰. Otro cambio patológico observado en el bulbo olfatorio de los pacientes con EP es la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I), involucrado en el crecimiento y la diferenciación celular²¹. En esta estructura se encontró además un incremento del 100% de neuronas dopaminérgicas en los pa-

cientes con EP, en comparación con los controles normales²². La disfunción olfativa en la EP podría, en parte, deberse a este aumento de las neuronas dopaminérgicas, debido a que son inhibitoras de la transmisión del estímulo olfatorio a nivel de los receptores D2 presentes en las células mitrales del bulbo olfatorio²³. Esto también explicaría, como se mencionará más adelante, la ineficacia de la terapia de reemplazo dopaminérgica (DRT) para el tratamiento de la afectación del olfato en la EP. Sin embargo, esta hipótesis del exceso dopaminérgico en el bulbo olfatorio no sería suficiente para explicar el desarrollo de la disfunción olfativa en la EP, dado que en un estudio reciente con una muestra de pacientes mayor, se observó que la diferencia en el número de neuronas dopaminérgicas ocurría únicamente en las mujeres con EP, mientras que los hombres con EP presentaban un número similar de neuronas que los controles sanos²⁴. Asimismo, el aumento de neuronas dopaminérgicas observado en monos expuestos crónicamente a MPTP (toxina que produce parkinsonismo) podría no afectar a la percepción olfativa, dado que la intoxicación con dicha toxina no genera disfunción olfativa en los seres humanos^{25,26}.

El aumento de las neuronas dopaminérgicas en el bulbo olfatorio es un hecho llamativo, ya que la EP se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, principalmente aquellas que se encuentran presentes en la SNPc. Sin embargo, en el putamen y en el área tegmental ventral (VTA) también se halló un incremento de dichas neuronas, siendo en el VTA selectivo para las neuronas que no contienen neuromelanina (las melanizadas degeneran, aunque en menor medida que las de la SNPc)^{27,28}. Asimismo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo se observó una preservación de las neuronas dopaminérgicas²⁹. La carencia de neuromelanina en algunas de estas neuronas dopaminérgicas presentes en el bulbo olfatorio, putamen, hipotálamo y VTA las haría más resistentes al daño oxidativo^{30,31}, lo que explicaría su incremento en número.

Otras estructuras del sistema olfatorio también se encuentran afectadas en la EP, como por ejemplo, el núcleo olfatorio anterior, el tubérculo olfatorio y las cortezas prepiriforme, periamigdalina y entorrinal^{10,16,32}. Resulta interesante destacar la ausencia de cambios patológicos en las ONS de los pacientes con EP³³, lo que resulta llamativo si se tiene en cuenta que, como se verá posteriormente, la vía nasal sería una puerta de entrada de pató-

genos neurotrópicos que originarían los cambios degenerativos de la EP.

EVALUACIÓN DEL OLFATO

Escapa al propósito de esta revisión describir de manera detallada las distintas pruebas que existen para la evaluación de la función olfativa, remitiendo al lector a la revisión completa de Doty³⁴. En general, las pruebas de olfato permiten valorar el umbral, la discriminación y la identificación de olores. La estimación del umbral consiste en determinar cuál es la menor concentración de un estímulo olfativo necesaria para la percepción del olor. Generalmente se utilizan diluciones crecientes de alcohol fenil-etílico para evitar la estimulación del nervio trigémino. La discriminación de olores mide la capacidad de diferenciar entre distintos olores independientemente de su reconocimiento, mientras que la identificación consiste en reconocer y nombrar un determinado olor (por ejemplo: menta, limón, pescado, etc...). El test más usado para evaluar la identificación es el *University of Pennsylvania Smell Identification Test* (UPSIT)³⁵, que contiene 40 olores microencapsulados en tiras de papel y que son liberados al ser raspados con un lápiz. Este test ha sido validado y se dispone de valores de referencia según edad y sexo para una población originaria de EEUU³⁶. El 12-item *Cross-Cultural Smell Identification Test* es otra prueba que fue desarrollada y validada para superar las dificultades encontradas en la implementación del UPSIT en otros países debido a que no todos los olores son conocidos en las distintas culturas³⁷. Otra prueba utilizada ampliamente es el 'Sniffin' Sticks'^{38,39}, que permite la valoración del umbral, la discriminación y la identificación de olores por medio de dispositivos con forma de lápiz y de la que existen valores normativos obtenidos de la evaluación a más de tres mil personas⁴⁰. Al momento no existen escalas o tests específicos para la evaluación del olfato en pacientes parkinsonianos y desafortunadamente en la nueva versión de la *Movement Disorders Society – UPDRS*, recientemente publicada, su valoración no fue incluida⁴¹.

LA AFECTACIÓN DEL OLFATO COMO POSIBLE PREDICTOR DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Braak et al. propusieron que el proceso neurodegenerativo en la EP tendría una secuencia predecible en estadios, comenzando en el bulbo olfatorio, el núcleo olfatorio anterior, el núcleo motor dorsal del nervio vago y el plexo entérico. En un segundo estadio se afectarían el locus coeruleus, los núcleos del rafe y el núcleo pedunculopontino, mientras que recién en el estadio 3 se produciría la degeneración de la SNPc, con la consiguiente manifestación clínica de los signos motores de la EP. En los estadios 4 a 6 se afectarían distintas áreas de la corteza cerebral^{16,42,43}. Según este concepto, la EP tendría un período “premotor” caracterizado por la manifestación clínica de las estructuras afectadas en los estadios 1 y 2, como por ejemplo: disfunción olfativa, constipación y el trastorno del comportamiento del sueño REM⁴⁴⁻⁴⁶.

Según la hipótesis del “doble golpe”, diversos patógenos neurotrópicos (probablemente virales o tóxicos) ingresarían al sistema nervioso central por medio de dos vías de acceso: la nasal (afectando por transporte anterógrado al bulbo olfatorio y al núcleo olfatorio anterior) y la entérica (comprometiendo al plexo entérico y por transporte retrógrado al núcleo motor dorsal del nervio vago)⁴⁷⁻⁴⁹. Estos patógenos producirían una degeneración neuronal per se o induciendo un cambio conformacional en la α -sinucleína (de hélice- α a lámina- β), asemejándose al mecanismo infectante de los priones⁴⁹.

La implementación de una batería de pruebas que permita predecir con alta probabilidad el riesgo de desarrollar las manifestaciones motoras de la EP sería de gran utilidad para la aplicación de posibles drogas con efecto neuroprotector. Se ha visto que en ausencia de un tratamiento neuroprotector disponible, un 60% de los pacientes con EP estarían interesados en participar en estudios de investigación que incluyan estas baterías de pruebas; porcentaje que asciende al 90% en presencia de dicha posibilidad terapéutica⁵⁰.

Montgomery et al. diseñaron una batería de pruebas, que incluyó una evaluación de la función motora, del estado de ánimo y del olfato, para la detección de probables pacientes con EP de comienzo reciente. La combinación de estas pruebas permitió diferenciar a los pacientes con EP de los

controles sanos con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 88%⁵¹. En un estudio subsiguiente, los mismos autores realizaron un seguimiento a personas que recientemente desarrollaron manifestaciones motoras sugestivas de EP pero que no cumplían aún con los criterios diagnósticos establecidos por el Banco de Cerebros de la Sociedad de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDBB) y obtuvieron con la misma batería una sensibilidad del 68% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de EP. La utilización de la prueba de olfato sin considerar las otras pruebas logró aumentar la sensibilidad a un 82% pero con la desventaja de disminuir la especificidad a un 81%, debido posiblemente a la detección de personas sanas con pérdida olfativa a causa de la edad avanzada⁵².

En otro estudio reciente que incluyó una batería de pruebas constituida por evaluaciones de la percepción olfativa, depresión, ansiedad y función motora (bradiquinesa, temblor y postura) se encontró que el test de olfato fue el que mejor logró diferenciar a los pacientes con EP de los controles sanos con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 93%⁵³. Estos estudios indican que las pruebas utilizadas serían aún insuficientes debido a que no lograron identificar correctamente a aproximadamente un 20-30% de los pacientes y detectaron incorrectamente a un 10%.

La batería de pruebas diseñada por Montgomery et al. se usó también para evaluar a familiares de primer grado de pacientes con EP que no presentaban manifestaciones motoras sugestivas de parkinsonismo. Un 22.5% de los familiares obtuvieron valores anormales, en comparación con un 9% de los controles sanos; diferencia que fue significativa⁵⁴. Teniendo en cuenta que la prevalencia de EP en familiares de primer grado varía del 2% al 16%^{55,56}, probablemente la batería de pruebas haya identificado a algunos familiares en un estadio asintomático o premotor de la EP y que posiblemente nunca en su vida hubieran desarrollado las manifestaciones motoras de la enfermedad. En otros tres estudios de familias con miembros con la EP, se observó que 11% a 42% de los familiares que no presentaban manifestaciones motoras tenían disfunción olfativa, algunos de los cuales evidenciaron una reducción de la función dopaminérgica nigroestriatal, evaluada con tomografía por emisión de fotón único (SPECT)⁵⁷⁻⁵⁹. El uso de neuroimágenes como SPECT o la ecografía transcraneal podría ser útil para identificar a

aquellas personas con pérdida del olfato idiopática con riesgo de desarrollar EP, el cuál va del 7% al 10%⁵⁹⁻⁶¹. Sin embargo, no todos los estudios que evaluaron a familiares de pacientes con EP evidenciaron una afectación del olfato en estos. Marras et al. observaron en una muestra de 26 hermanos mellizos de pacientes con EP que la función olfativa en éstos estaba conservada y que no fue de utilidad para predecir el desarrollo de EP en dos de ellos⁶². En concordancia con los estudios que proponen que la afectación del olfato precedería en varios años a las manifestaciones motoras⁴⁴⁻⁴⁶, se observó que los pacientes con EP de reciente comienzo y que aún no iniciaron tratamiento con terapia de reemplazo dopaminérgica (“de novo”) presentan una disminución de la percepción olfativa⁶³. Si bien la afectación del olfato ocurriría antes que el desarrollo de las manifestaciones motoras, no se puede aún descartar la posible existencia de una afectación motora leve que sea indetectable con los métodos objetivos disponibles en la actualidad. Esto concuerda con la observación que las personas ancianas con signos parkinsonianos leves pero sin cumplir aún con los criterios para EP, presentan afectación del olfato^{52,64}.

CARACTERÍSTICAS DE LA AFECTACIÓN DEL OLFATO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Si bien la percepción olfativa declina con la edad⁴⁰, los pacientes con EP tienen una mayor pérdida del olfato que las personas sanas de la misma edad⁵⁻⁹. Los pacientes con EP tienen generalmente hiposmia (capacidad reducida de percibir olores), siendo menos frecuente la presencia de anosmia (pérdida total del olfato)^{6,65}. La disfunción olfativa sería, aparentemente, independiente de la severidad y duración de la EP, siendo bilateral aún en los casos en que las manifestaciones motoras son unilaterales. Asimismo, no varía entre los estados de “on” y “off” en los pacientes que reciben terapia de reemplazo dopaminérgica, la que a su vez es totalmente ineficaz para su tratamiento^{6,7,66,67}. Si bien en dos estudios se observó que la discriminación de olores disminuye a mayor severidad⁶³ y a mayor duración⁶⁸ de la EP, es difícil poder establecer con certeza si se debe a una real progresión de la afectación de la discriminación olfativa a medida que aumenta la severidad o la duración de la EP o si se relaciona con una alteración en la ca-

pacidad de olfatear^{69,70}. Esta aparente falta de correlación entre la pérdida del olfato y la duración o severidad de la EP coincide con los estudios que indican que la afectación del olfato precedería al desarrollo de las manifestaciones motoras, ya que el olfato estaría marcadamente alterado al momento de la aparición de la disfunción motora. Por otro lado, la capacidad olfativa sería igual en pacientes con EP que presentan temblor como manifestación motora predominante y en aquellos con la variante aquineto-rígida⁷¹, aunque aparentemente podría ser mejor (pero siempre por debajo de los niveles normales) en las mujeres con EP que tienen temblor⁷².

La afectación del olfato en la EP también podría deberse, en parte, a la presencia de rinorrea que, aparentemente, surgiría previo al desarrollo de las manifestaciones motoras. Aunque se haya observado una correlación positiva entre el reporte subjetivo de rinorrea y la afectación de la función olfativa, hacen falta estudios objetivos que confirmen esta presunción^{73,74}. Si bien la disfunción olfativa podría afectar el sentido del gusto, en un estudio reciente se encontró que solamente un 27% de los pacientes con EP presentaron alteración del mismo⁷⁵, siendo considerablemente menor al 70-90% de afectación olfativa reportada en otros estudios⁵⁻⁹.

Numerosos estudios en una población amplia de pacientes con EP demostraron que la afectación del olfato comprende las modalidades de umbral, discriminación e identificación^{5,6,53,63,65,68,76,77}, excepto un estudio que no encontró déficit en la discriminación de olores⁷⁸. Curiosamente, diversos estudios hallaron un déficit selectivo de los siguientes tipos de olores: nafta, banana, ananá, humo de cigarrillo, pepinos en vinagre, licor y canela^{79,80}. La valoración combinada de las modalidades olfativas (umbral, discriminación e identificación) permite diferenciar a los pacientes con EP de los controles sanos con una sensibilidad y especificidad mayor al 90%, siendo superior a la utilización de cada una de estas modalidades por separado^{65,81}.

La presencia de alteraciones cualitativas del olfato como la parosmia (distorsión de la percepción de olores existentes) y la fantosmia (percepción de olores inexistentes) es rara en la EP, habiéndose descrito hasta el momento únicamente 2 casos de fantosmia. Es interesante mencionar que en ambos casos la fantosmia precedió (y hasta

desapareció) al desarrollo de las manifestaciones motoras de la EP⁸².

El efecto de la estimulación del núcleo subtalámico en la capacidad de mejorar la percepción olfativa arrojó resultados contradictorios en dos estudios. En uno se observó una mejoría de la identificación pero no de la discriminación⁸³, mientras que en el otro se obtuvo una mejoría de la identificación pero no del umbral (no se evaluó en este estudio la discriminación)⁸⁴.

Estudios de neuroimágenes demostraron en los pacientes con EP de reciente comienzo que la afectación del olfato está asociada a una disminución de la función dopaminérgica en el núcleo estriado evaluada con SPECT⁷⁷. Además, con RMN (técnica de difusión) se halló una disrupción del tracto olfatorio en los pacientes con EP de reciente comienzo⁸⁵. Sin embargo, en otro estudio no se encontraron diferencias en la profundidad del surco olfatorio entre los pacientes con EP y los controles sanos⁸⁶. La distinta profundidad del surco olfatorio refleja la presencia o ausencia del tracto olfatorio, habiéndose observado que las personas con anosmia idiopática tienen la profundidad del surco disminuida⁸⁷. En cuanto a las áreas involucradas en la percepción olfativa, en los pacientes con EP existe una menor activación de la amígdala, del hipocampo y de la corteza orbitofrontal^{88,89}. Finalmente, la disfunción olfativa selectiva para determinados olores (banana, licor y pepinos) en pacientes con EP correlaciona con el compromiso del sistema dopaminérgico nigroestriatal y mesolímbico evaluado con tomografía por emisión de positrones (PET)^{79,90}.

UTILIDAD DE LA VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN OLFATIVA PARA DIFERENCIAR A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON DE OTROS PARKINSONISMOS

En líneas generales, la función olfativa está alterada en los síndromes parkinsonianos clasificados como α -sinucleinopatías, mientras que en las tauopatías se encuentra conservada^{3,91-93}. En la tabla 1 se muestra el grado de disfunción olfativa en los distintos síndromes que presentan afectación del movimiento.

En las atrofas multisistémicas (MSA) se ob-

servaron inclusiones citoplasmáticas en las células gliales del bulbo olfatorio y pérdida neuronal⁹⁴. Diferentes estudios demostraron un leve déficit olfativo en MSA, siendo menor al encontrado en la EP^{92,93,95}. En la demencia con cuerpos de Lewy (LBD) también se ha observado una afectación del olfato^{96,97}, lo que no sorprende si se consideran las semejanzas en el aspecto clínico y patológico que comparte con la EP con demencia^{98,99}. Tanto MSA como LBD pertenecen a las denominadas α -sinucleinopatías.

Tal como se mencionó en el apartado de anatomía funcional del sistema olfatorio, el cerebelo participaría en el procesamiento olfativo. En estudios que evaluaron a pacientes con ataxia cerebelosa idiopática⁹⁵ y con ataxias espinocerebelosas¹⁰⁰, se encontró un compromiso del olfato en dichas entidades. En pacientes con temblor esencial no se halló en un primer estudio algún déficit olfativo¹⁰¹. Sin embargo, en dos estudios posteriores que incluyeron muestras mayores se determinó una afectación del olfato, independiente de la duración o la gravedad del temblor y de un posible deterioro cognitivo mínimo^{102,103}. En otro estudio se observó que los pacientes con temblor esencial que tienen temblor de reposo obtuvieron un desempeño similar en una prueba de olfato que aquellos pacientes con temblor esencial sin temblor de reposo. Teniendo en cuenta que el déficit olfativo en la EP es marcadamente mayor que en el temblor esencial, se sugiere que los pacientes con temblor esencial que presentan temblor de reposo no tendrían un comienzo reciente de la EP¹⁰⁴.

Por otro lado, el parkinsonismo inducido por antipsicóticos presenta déficit olfativo que se correlaciona positivamente con la severidad de las manifestaciones motoras¹⁰⁵. No se sabe aún si los pacientes con este tipo de parkinsonismo están predispuestos o no a desarrollar EP en un futuro. Asimismo, los pacientes con enfermedad de Wilson tienen también un déficit olfativo asociado con la severidad de la enfermedad pero sin relación con el tratamiento con penicilamina ni con lesiones visibles por RMN en los ganglios basales o cambios en el metabolismo evaluado con PET¹⁰⁶. Los pacientes con enfermedad de Huntington tienen déficit olfativo que, sin embargo, no se encuentra en los portadores asintomáticos de la mutación genética que causa la enfermedad, lo que sugiere que, a diferencia de lo que ocurre en la EP, la evaluación de la percepción olfativa no tendría valor para el diagnóstico presintomático.

co de la enfermedad^{107,108}.

No se encontraron alteraciones de la función olfativa en la parálisis supranuclear progresiva^{92,93,109} y en la degeneración corticobasal^{92,93}, lo que refleja la ausencia de tauopatía en el bulbo olfatorio y en el núcleo olfatorio anterior¹¹⁰. Asimismo, no se observó déficit olfativo en un síndrome parkinsoniano de causa monogénica (gen PARKIN)¹¹¹, en el parkinsonismo de causa vascular¹¹², en el parkinsonismo secundario a intoxicación con MPTP²⁶, ni en el síndrome de piernas inquietas idiopático¹¹³.

De estos estudios se puede concluir que las pruebas que evalúan la percepción olfativa podrían ser útiles para el diagnóstico diferencial entre los síndromes parkinsonianos, ya que la posibilidad de estar frente a un paciente con EP idiopática aumenta en presencia de una marcada pérdida del olfato, mientras que disminuye si el olfato se encuentra preservado. Por ejemplo, un valor de 25 sobre 40 en el test UPSIT (a mayor valor, mejor olfato) tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 85% para diferenciar la EP de aquellos síndromes parkinsonianos que se caracterizan por la preservación del olfato⁹³. Sin embargo, la especificidad cae al 62% para la diferenciación entre EP y MSA, haciendo insuficiente la evaluación del olfato como herramienta única para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades¹¹⁴.

UN BREVE COMENTARIO SOBRE EL USO DE STEM CELLS DEL BULBO OLFATORIO COMO FUENTE AUTÓLOGA PARA EL TRATAMIENTO RESTAURATIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El trasplante de células mesencefálicas fetales no ha mostrado hasta el momento resultados satisfactorios en los pacientes con EP, con el agravante del desarrollo de disquinesias en la mayoría de ellos¹¹⁵⁻¹¹⁷. Se cree que las mismas podrían deberse, en parte, a una reinervación parcial e incompleta del núcleo estriado¹¹⁸. Una solución posible sería el agregado de células gliales del bulbo olfatorio al injerto de neuronas dopaminérgicas fetales, que en ratas demostró mejorar sustancialmente la reinervación del núcleo estriado¹¹⁹.

Sin embargo, a pesar de que posiblemente en los próximos años se desarrollen mejoras en esta técnica, el uso de células mesencefálicas fetales a gran escala está limitado por las dificultades en la obtención de dichas células y fundamentalmente por motivos éticos. El trasplante autólogo surge entonces como una alternativa válida y prometedora. Una fuente autóloga para el trasplante de neuronas dopaminérgicas en pacientes con EP podrían ser las células progenitoras del bulbo olfatorio que migran desde la zona subventricular anterior o que inclusive se generan en el mismo bulbo olfatorio durante la vida adulta y que poseen la capacidad de diferenciarse de las neuronas dopaminérgicas¹²⁰⁻¹²³. Sus ventajas radican en que se utilizarían células propias de cada paciente, en el acceso relativamente sencillo mediante una biopsia de la mucosa olfatoria y en la ausencia de limitaciones éticas.

CONCLUSIONES

La disfunción olfativa tiene una alta prevalencia en la EP y genera un impacto negativo en algunas actividades de la vida diaria. La presencia de hiposmia es característica siendo menos frecuente la anosmia, la parosmia y la fantosmia. La afectación del olfato comprende las modalidades de umbral, discriminación e identificación y aparentemente sería independiente de los estados de "on" y "off", la severidad y/o la duración de la EP y también de la terapia de reemplazo dopaminérgica. La menor capacidad de olfatear y la rinorrea serían posibles determinantes de su afectación. Finalmente, la valoración de la percepción olfativa adquiriría relevancia para el diagnóstico temprano de la EP y para el diagnóstico diferencial con otros síndromes parkinsonianos.

TABLA 1

| Déficit olfativo en los distintos síndromes con afectación del movimiento | |
|---|--------------------------------|
| Entidad clínica | Grado de afectación del olfato |
| Enfermedad de Parkinson | +++++ |
| Demencia con cuerpos de Lewy | ++++ |
| Atrofas multisistémicas | +++ |
| Ataxias cerebelosas | +++ |
| Enfermedad de Huntington | ++ |
| Temblor esencial | + |
| Parkinsonismo inducido por antipsicóticos | + |
| Enfermedad de Wilson | + |
| Parálisis supranuclear progresiva | 0 |
| Degeneración corticobasal | 0 |
| Parkinsonismo por mutación en el gen PARKIN | 0 |
| Parkinsonismo de causa vascular | 0 |
| Parkinsonismo secundario a intoxicación con MPTP | 0 |
| Síndrome de piernas inquietas idiopático | 0 |

Pérdida olfativa severa (+++++), moderada (+++), leve (+) y nula (0).

REFERENCIAS

- Schiffman SS. Taste and smell in disease (first of two parts). *N Engl J Med* 1983;308:1275-1279.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991;65:175-187.
- Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.
- Ansari KA, Johnson A. Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 1975;28:493-497.
- Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:436-446.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 1988;38:1237-1244.
- Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;55:138-142.
- Hachner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease - A multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;[En prensa] :
- Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:956-958.
- Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol*

2002;61:413-426.

11. Kandel ER. Principles of Neural Science. 4th ed. McGraw-Hill, New York.2000;

12. Gottfried JA. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 2006;63:44-69.

13. Leiguarda R. Neurología. 1a ed. Editorial El Ateneo, Buenos Aires.2005;

14. Mainland JD, Johnson BN, Khan R, Ivry RB, Sobel N. Olfactory impairments in patients with unilateral cerebellar lesions are selective to inputs from the contralesional nostril. *J Neurosci* 2005;25:6362-6371.

15. Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, et al. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 1998;18:8990-9001.

16. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.

17. Maries E, Dass B, Collier TJ, Kordower JH, Steece-Collier K. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:727-738.

18. Beach TG, White CL 3rd, Hladik CK, et al. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2008;En prensa:

19. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 2006;21:2062-2067.

20. Fleming SM, Tetreault NA, Mulligan CK, Hutson CB, Masliah E, Chesselet MF. Olfactory deficits in mice overexpressing human wildtype alpha-synuclein. *Eur J Neurosci* 2008;28:247-256.

21. Federico G, Maremmani C, Cinquanta L, Baroncelli GI, Fattori B, Saggese G. Mucus of the human olfactory epithelium contains the insulin-like growth factor-I system which is altered in some neurodegenerative diseases. *Brain Res* 1999;835:306-314.

22. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:687-692.

23. Hsia AY, Vincent JD, Lledo PM. Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb. *J Neurophysiol* 1999;82:1082-1085.

24. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. Gender-related changes in increase of dopaminergic neurons in the olfactory bulb of Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2008;23:1407-1413.

25. Belzunegui S, San Sebastián W, Garrido-Gil P, et al. The number of dopaminergic cells is increased in the olfactory bulb of monkeys chronically exposed to MPTP. *Synapse* 2007;61:1006-1012.

26. Doty RL, Singh A, Tetrud J, Langston JW. Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism. *Ann Neurol* 1992;32:97-100.

27. Porritt MJ, Batchelor PE, Hughes AJ, Kalnins R, Donnan GA, Howells DW. New dopaminergic neurons in Parkinson's disease striatum. *Lancet* 2000;356:44-45.

28. Tong ZY, Kingsbury AE, Foster OJ. Up-regulation of tyrosine hydroxylase mRNA in a sub-population of A10 dopamine neurons in Parkinson's disease. *Brain Res Mol Brain Res* 2000;79:45-54.

29. Purba JS, Hofman MA, Swaab DF. Decreased number of oxytocin-immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:84-89.

30. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988;334:345-348.

31. Jenner P. Oxidative mechanisms in nigral cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:24-34.

32. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:283-287.

33. Duda JE, Shah U, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ. The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 1999;160:515-522.

34. Doty RL. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol* 2007;21:460-473.

35. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.

36. Doty RL, Bromley SM, Stern MB. Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration* 1995;4:93-97.

37. Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* 1996;106:353-356.
38. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997;22:39-52.
39. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222-226.
40. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:237-243.
41. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-2170.
42. Braak H, Bohl JR, Müller CM, R, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051.
43. Braak H, Del Tredici K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:1916-1925.
44. Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008;255:33-38.
45. Siderowf A, Stern MB. Preclinical diagnosis of Parkinson's disease: are we there yet? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:295-301.
46. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:
47. Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol* 2008;63:7-15.
48. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:599-614.
49. Lerner A, Bagic A. Olfactory pathogenesis of idiopathic Parkinson disease revisited. *Mov Disord* 2008;23:1076-1084.
50. Dahodwala N, Connolly J, Farmer J, Stern MB, Jennings D, Siderowf A. Interest in predictive testing for Parkinson's disease: impact of neuroprotective therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:495-499.
51. Montgomery EB Jr, Koller WC, LaMantia TJ, et al. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: I. Development of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000;15:467-473.
52. Montgomery EB Jr, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 2000;15:474-478.
53. 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;15:685-691.
54. Montgomery EB Jr, Baker KB, Lyons K, Koller WC. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999;52:757-762.
55. Marder K, Tang MX, Mejia H, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology* 1996;47:155-160.
56. Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994;36:659-661.
57. Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, et al. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 1997;49:1262-1267.
58. Berendse HW, Booij J, Francot CM, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
59. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-181.
60. Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004;19:1196-1202.
61. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:839-842.
62. Marras C, Goldman S, Smith A, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:687-693.
63. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et

- al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001;16:41-46.
64. Louis ED, Marder K, Tabert MH, Devanand DP. Mild Parkinsonian signs are associated with lower olfactory test scores in the community-dwelling elderly. *Mov Disord* 2008;23:524-530.
65. Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses* 2008;33:17-21.
66. Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:88-89.
67. Verbaan D, Boesveldt S, van Rooden SM, et al. Is olfactory impairment in Parkinson disease related to phenotypic or genotypic characteristics? *Neurology* 2008;71:1877-1882.
68. Boesveldt S, Verbaan D, Knol DL, et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1984-1990.
69. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* 1998;392:282-286.
70. Sobel N, Thomason ME, Stappen I, et al. An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4154-4159.
71. Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005;20:471-475.
72. Stern MB, Doty RL, Dotti M, et al. Olfactory function in Parkinson's disease subtypes. *Neurology* 1994;44:266-268.
73. Friedman JH, Amick MM, Chou KL. Rhinorrhea and olfaction in Parkinson disease. *Neurology* 2008;70:487-489.
74. Friedman JH, Amick MM. Rhinorrhea is increased in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:452-454.
75. Shah M, Deeb J, Fernando M, et al. Abnormality of taste and smell in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;En prensa:
76. Mesholam RI, Moberg PJ, Mahr 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.
77. Siderowf A, Newberg A, Chou KL, et al. [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:1716-1720.
78. Potagas C, Dellatolas G, Ziegler M, et al. Clinical assessment of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:394-399.
79. Bohnen NI, Gedela S, Kuwabara H, et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol* 2007;254:84-90.
80. Double KL, Rowe DB, Hayes M, et al. Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 2003;60:545-549.
81. Boesveldt S, de Muinck Keizer RJ, Knol DL, Wolters EC, Berendse HW. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;En prensa:
82. Landis BN, Burkhard PR. Phantosmias and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65:1237-1239.
83. Guo X, Gao G, Wang X, et al. Effects of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on olfactory function in Parkinson's disease patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86:237-244.
84. Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Mueller A. Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 2005;112:669-676.
85. Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:538-542.
86. Kim JY, Lee WY, Chung EJ, Dhong HJ. Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1563-1566.
87. Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink KB, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:157-164.
88. Masaoka Y, Yoshimura N, Inoue M, Kawamura M, Homma I. Impairment of odor recognition in Parkinson's disease caused by weak activations of the orbitofrontal cortex. *Neurosci Lett* 2007;412:45-50.
89. Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory

system in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:19-24.

90. Bohnen NI, Gedela S, Herath P, Constantine GM, Moore RY. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neurosci Lett* 2008;447:12-16.

91. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:417-423.

92. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002;9:521-524.

93. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees AJ, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91:247-250.

94. Kovács T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:938-942.

95. Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wüllner U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003;250:1453-1455.

96. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:739-743.

97. Westervelt HJ, Stern RA, Tremont G. Odor identification deficits in diffuse lewy body disease. *Cogn Behav Neurol* 2003;16:93-99.

98. McKeith I. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol* 2007;7:374-382.

99. Richard IH, Papka M, Rubio A, Kurlan R. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: one disease or two? *Mov Disord* 2002;17:1161-1165.

100. Connelly T, Farmer JM, Lynch DR, Doty RL. Olfactory dysfunction in degenerative ataxias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1435-1437.

101. Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC. Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992;42:1631-1632.

102. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:399-402.

103. Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, Watner D. Olfactory dysfunction in essential tremor:

a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002;59:1631-1633.

104. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Mov Disord* 2003;18:1387-1389.

105. Krüger S, Haehner A, Thiem C, Hummel T. Neuroleptic-induced parkinsonism is associated with olfactory dysfunction. *J Neurol* 2008;255:1574-1579.

106. Mueller A, Reuner U, Landis B, Kitzler H, Reichmann H, Hummel T. Extrapyrmidal symptoms in Wilson's disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord* 2006;21:1311-1316.

107. Bylsma FW, Moberg PJ, Doty RL, Brandt J. Odor identification in Huntington's disease patients and asymptomatic gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:598-600.

108. Nordin S, Paulsen JS, Murphy C. Sensory- and memory-mediated olfactory dysfunction in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1995;1:281-290.

109. Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, Stern MB, Lehrach CM, Crawford D. Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:962-965.

110. Tsuboi Y, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Cookson N, Dickson DW. Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon4. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:503-510.

111. Khan NL, Katzenschlager R, Watt H, et al. Olfaction differentiates parkin disease from early-onset parkinsonism and Parkinson disease. *Neurology* 2004;62:1224-1226.

112. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1749-1752.

113. Adler CH, Gwinn KA, Newman S. Olfactory function in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:563-565.

114. McKinnon JH, Demaerschalk BM, Caviness JN, Wellik KE, Adler CH, Wingerchuk DM. Sniffing out Parkinson disease: can olfactory testing differentiate parkinsonian disorders? *Neurologist* 2007;13:382-385.

115. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710-719.

116. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-414.
117. Olanow CW, Gracies JM, Goetz CG, et al. Clinical pattern and risk factors for dyskinesias following fetal nigral transplantation in Parkinson's disease: A double blind video-based analysis. *Mov Disord* 2008;En prensa:
118. Snyder BJ, Olanow CW. Stem cell treatment for Parkinson's disease: an update for 2005. *Curr Opin Neurol* 2005;18:376-385.
119. Johansson S, Lee IH, Olson L, Spenger C. Olfactory ensheathing glial co-grafts improve functional recovery in rats with 6-OHDA lesions. *Brain* 2005;128:2961-1976.
120. Baker H, Liu N, Chun HS, et al. Phenotypic differentiation during migration of dopaminergic progenitor cells to the olfactory bulb. *J Neurosci* 2001;21:8505-8513.
121. Gritti A, Bonfanti L, Doetsch F, et al. Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents. *J Neurosci* 2002;22:437-445.
122. Luskin MB. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron* 1993;11:173-189.
123. Murrell W, Wetzig A, Donnellan M, et al. Olfactory mucosa is a potential source for autologous stem cell therapy for Parkinson's disease. *Stem Cells* 2008;26:2183-2192.