

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.858-06:616.214-008.1

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Н. С. Алексеева, С. Н. Иллариошкин, Т. А. Пономарева, Е. Ю. Федотова, И. А. Иванова-Смоленская

*Научный центр неврологии РАМН; ЦКБ № 1 ОАО РЖД, Москва

Одним из ранних и значимых не двигательных нарушений при болезни Паркинсона (БП) является ольфакторная дисфункция. Нами обследованы 89 пациентов с БП (44 мужчины и 45 женщин в возрасте $57,8 \pm 10,5$ года) и 20 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Всем пациентам было проведено полное отоневрологическое обследование, включающее обонятельный полуколичественный тест — тест Сниффин Стикс, состоящий из трех испытаний. По всем трем испытаниям результаты тестирования у больных с БП достоверно отличались от таковых в контрольной группе: показатель порогового теста в клинической группе составил $2,5 \pm 2,5$ (в контроле $6,4 \pm 2,4$; $p < 0,00001$); показатель дискриминационного теста — $8,6 \pm 4,5$ и $12,7 \pm 2,1$ соответственно ($p < 0,0001$); показатель идентификационного теста — $8,0 \pm 4,5$ и $13,9 \pm 1,8$ соответственно ($p < 0,00001$). Таким образом, у 89% пациентов с БП обоняние было нарушено, в том числе у 57% оно было снижено по всем трем показателям, у 16% — по одному показателю. При оценке отдельных параметров обонятельного теста идентификация была нарушена у 79% пациентов, порог — у 71%, дискриминация — у 60%. Половина пациентов с БП отмечали нарушение обоняния до проведения теста. Таким образом, в диагностике заболеваний, сопровождающихся паркинсонизмом и другими двигательными расстройствами, значимое место должно принадлежать оценке обоняния.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, обонятельные нарушения, тест Сниффин Стикс, порог, дискриминация, идентификация

One of the early and significant non-motor disturbances in Parkinson's disease (pD) is olfactory dysfunction. We examined 89 patients with PD (44 men and 45 women, mean age 57.8 ± 10.5 years) and 20 healthy age- and sex-matched individuals. All the patients underwent complete otoneurological examination including olfactory semi-quantitative Sniffin 'Sticks test, which consists of three parts. All three parts showed that the results of PD patients significantly differed from the controls' results: the threshold test value in the clinical group was 2.5 ± 2.5 compared to 6.4 ± 2.4 in the control group ($p < 0.00001$), discrimination test value — 8.6 ± 4.5 and 12.7 ± 2.1 respectively ($p < 0.0001$); identification test value — 8.0 ± 4.5 and 13.9 ± 1.8 respectively ($p < 0.00001$). Thus, olfaction was abnormal in 89% of PD patients, 57% of whom demonstrated olfaction deficit in all three parts of the test and 16% of patients had defect only in one test. The assessment of distinct parameters of olfactory test showed that the identification was abnormal in 79% of patients, the threshold was decreased in 71%, and the discrimination was affected in 60%. The half of PD patients complained on olfaction before the investigation. Therefore the assessment of olfactory functions must be on the prominent place in the diagnosis of parkinsonian diseases and other movement disorders.

Key words: Parkinson's disease, olfactory disturbances, Sniffin 'Sticks test, threshold, discrimination, identification

На протяжении последних десятилетий в связи с постарением населения в развитых странах мира и возрастанием доли лиц пожилого возраста [4, 5, 8, 10] закономерно увеличилась распространенность нейродегенеративных заболеваний. При этом по распространенности болезнь Паркинсона (БП) занимает второе место после болезни Альцгеймера и встреча-

ется с частотой 100—250 случаев на 100 000 населения. Если рассматривать население старше 65 лет, то БП встречается у 2—4%. Согласно данным ВОЗ, в мире общее число пациентов с БП составляет около 3,7 млн, а ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев заболевания [2].

Приведенные цифры свидетельствуют об исключительной актуальности изучения данной проблемы, особенно в аспекте ранней диагностики БП. Сегодня активно исследуются возможности различных лабораторно-инструментальных методов, идет поиск информативных биомаркеров, специфичных для БП. Однако, несмотря на многочисленные исследования, в арсенале неврологов до сих пор нет какого-то одного универсального, доступного и общепризнанного диагностического маркера этого заболевания [7, 28].

Известно, что БП имеет длительный латентный период от момента начала нейродегенеративного процесса до появления двигательных нарушений. Патоморфологические исследования мозга показы-

*Россия, Москва, 125367, Волоколамское ш., 80.

Russia, Moscow, 125367, Volokolamskoye sch., 80.

Сведения об авторах:

Алексеева Наталья Степановна — д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отдела НЦН РАМН; Иллариошкин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе и руководитель отдела исследований мозга НЦН РАМН; e-mail: sni@neurology.ru; Пономарева Татьяна Анатольевна — врач ЛОР-отделения ЦКБ № 1 ОАО РЖД; Федотова Екатерина Юрьевна — канд. мед. наук, науч. сотр. в неврологического отделения НЦН РАМН; Иванова-Смоленская Ирина Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. в неврологическим отделением НЦН РАМН.

вают, что данное заболевание развивается по стадиям, сначала в каудальных отделах ствола и обонятельных луковицах. Лишь спустя несколько лет после начала заболевания происходит вовлечение в патологический процесс нейронов черной субстанции, что обуславливает появление двигательных нарушений [15]. Исходя из этих данных, в настоящее время БП рассматривается не как сугубо локальное, а как системное заболевание.

В свете изложенной выше концепции развития БП значительно возрос интерес к обонятельным нарушениям при этом заболевании. Подобные сенсорные нарушения выявляются у 70—90% пациентов с БП [27]. Нарушение обоняния при БП впервые было документировано в 1975 г. [12]. При использовании специальных обонятельных тестов установлено, что большинство пациентов с БП имеют четкую ольфакторную дисфункцию в виде ухудшения дифференциации и идентификации запахов. Было показано, что наиболее значимым для диагностики является нарушение идентификации запахов [13]. По данным литературы последних лет [21, 28], с помощью количественной оценки нарушений обоняния возможно выявление лиц, находящихся в премоторной стадии развития заболевания.

Считается, что дисфункция обоняния может выявляться за 2—7 лет до двигательных проявлений БП. Показано, что среди неврологически здоровых лиц с выявленным обонятельным дефицитом как минимум у 10—13% в будущем развивается БП [21]. Таким образом, нарушения обоняния являются достаточно важным и ранним премоторным маркером БП, а исследование обоняния может стать одним из ключевых скрининговых тестов для выявления лиц, имеющих высокий риск развития БП.

Единичные работы указывают на то, что на развернутых стадиях заболевания количественные оценки дефицита обоняния не коррелируют с тяжестью состояния, длительностью заболевания и проводимой терапией [14]. Кроме того, по данным литературы [13], результаты исследования обонятельных нарушений могут успешно использоваться в дифференциальной диагностике БП с другими заболеваниями, в том числе с эссенциальным тремором и синдромом паркинсонизма при других нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях. Важно также определить взаимосвязь и вклад периферических и центральных нарушений обоняния при БП, выявить частоту риногенной патологии у больных с БП. Исследований по данной проблеме в нашей стране пока нет.

До последнего времени для изучения обонятельных расстройств в России использовали субъективный качественный метод Бернштейна, при котором невозможно провести количественную оценку и выявить особенности обонятельных нарушений. В последнее десятилетие в мире стали использовать обонятельные тесты трех категорий: психофизический, электрофизиологический и психофизиологический. В психофизических тестах стимулы могут быть раз-

личны по концентрации или по качеству, и пациент обязан указывать, воспринят ли стимул, изменяется ли он по интенсивности. Электрофизиологические тесты позволяют оценить биоэлектрическую активность, связанную с процессингом обонятельного сигнала, с поверхности обонятельного эпителия или черепа (в последнем случае проводится запись обонятельных вызванных потенциалов мозга). Эти тесты требуют сложного оборудования для представления и регистрации обонятельного стимула. С помощью психофизиологических тестов выявляют автономный ответ нервной системы на запах в виде изменения таких показателей, как уровень кровяного давления, частота сердечных сокращений и дыхания, пупиллярный рефлекс, гальванический ответ с поверхности кожи. Учитывая их ненадежность и зависимость в некоторых случаях от необонятельного сенсорного ответа (например, активация тройничного нерва), психофизиологические тесты используются редко.

Во всем мире в последние десятилетия активно используют так называемые субъективные тесты, относящиеся к категории психофизических. На европейском континенте предпочитают тест Сниффин Стикс, а в американских клиниках пользуются Пенсильванским тестом (UPSIT). В России работ по оценке обонятельной дисфункции с помощью этих тестов у больных с БП не проводилось.

В данной статье представлены собственные результаты изучения обонятельных нарушений у больных с БП с помощью теста Сниффин Стикс. Сопоставление результатов исследования в группе с БП и в контрольной группе позволило нам установить тест-критерии наибольшей значимости в диагностике БП.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены пациенты с БП, проходившие стационарное и амбулаторное лечение в V неврологическом отделении НЦН РАМН с диагнозом БП (в соответствии с международными критериями Британского банка мозга).

Критериями исключения из исследования были наличие острого процесса или обострения хронического воспаления слизистой оболочки носа и пазух, наличие в анамнезе операции на структурах полости носа и придаточных пазухах, черепно-мозговая травма в анамнезе, прием нейролептиков, токсическое воздействие на слизистую оболочку носа и организм в целом, курение.

В итоге скрининга в исследование были отобраны 89 человек: 44 мужчины и 45 женщин, средний возраст $57,8 \pm 10,5$ года, длительность заболевания от 1 года до 35 лет (в среднем 7,5 года), стадии заболевания по шкале Hoehn-Yahr — $2,5 \pm 0,9$. Контрольную группу составили 20 человек, не отмечавших снижение обоняния, не имевших признаков нейродегенеративных заболеваний, выраженного сосудистого поражения мозга, психических расстройств, анамнестических данных о хроническом воспалительном процессе слизистой оболочки полости носа и пазух, черепно-мозговых травмах, не курящих, достоверно

Основные параметры обоняния в группах обследованных пациентов (по данным теста Сниффин Стикс)

Показатель	Контроль	БП	<i>p</i>	Норма	Минимальные показатели	Максимальные показатели
Число больных	20	89				
Соотношение мужчин и женщин	6/14	44/45				
Возраст, годы	48,8 ± 15,8	57,8 ± 10,5				
Порог*	6,4 ± 2,4	2,5 ± 2,5	< 0,00001	4—8,8	0	9,5
Дискриминация*	12,7 ± 2,1	8,6 ± 4,5	< 0,0001	10,6—14,8	0	16
Идентификация*	13,9 ± 1,8	8,0 ± 4,5	< 0,00001	12,1—15,7	0	16

Примечание. * — указано количество правильно выполненных заданий.

не отличавшихся по полу и возрасту от включенных в основную группу пациентов.

Комплекс обследований включал: обонятельный тест — расширенный тест Сниффин Стикс (фирма "Бюрхард", Гамбург, Германия) с определением трех параметров (порог, идентификация и дискриминация), стандартный ЛОР-осмотр больного с оценкой соответствующего анамнеза, отоневрологическое обследование. При вестибулометрии оценивали: спонтанный нистагм, оптокинетический и экспериментальный нистагм (поствращательный и калорический). При необходимости проводили аудиометрию, рентгенографию или КТ придаточных пазух носа.

Тест Сниффин Стикс состоял из трех испытаний.

1. Определение порога обоняния. Порог — это та минимальная концентрация запаха, которую ощущает пациент. В 16 пронумерованных карандашах находится *n*-бутанол в разных концентрациях по убыванию интенсивности запаха. В триплет входят один карандаш с запахом и два без запаха. Тест начинается с того, что испытуемому предлагают определить, чувствует ли он запах в карандаше № 1 с самой высокой концентрацией *n*-бутанола. Затем подносят карандаши № 16, 14, 12, 10 и т. д. до правильного определения карандаша с запахом. Карандаши в триплете меняют местами и проводят контроль. Положительным считается результат, когда оба раза правильно определен карандаш с запахом. Следующая попытка проводится с большим номером карандаша, в котором находится запах меньшей концентрации. При успешном определении перемешивают карандаши, проводят контроль — и так до неправильного определения стимула. Следующую попытку начинают с меньшего на один номера карандаша. В тесте должно быть 7 максимальных ответов, по последним четырем выводят среднее значение.

2. Дискриминационный тест: способность выбрать два одинаковых запаха из трех предлагаемых. Тест состоит из 16 пронумерованных триплетов. Каждый карандаш в триплете дается 1 раз. Сумма положительных ответов является количественным результатом исследования.

3. Идентификационный тест: способность определить запах по предложенным четырем наимено-

ваниям. Пациенту подносят по одному карандашу для вдыхания запаха, перед глазами он имеет 4 названия запахов, одно из которых должен выбрать. Из суммы положительных ответов складывается результат.

Тестирование проводилось в хорошо проветренном помещении в спокойной обстановке. Пациент надевал темные очки, проводящий обследование надевал перчатки. Соблюдались следующие условия:

пациент не должен был принимать пищу и курить за 45 мин до исследования. Как пациент, так и проводивший испытание врач не должны были пользоваться парфюмерией. Проводящий исследование четко произносил номера карандашей и подносил их на расстояние 2 см от носа, последовательно к каждой ноздре на 2—3 с. Пациент должен был втягивать носом воздух активнее, чем при простом дыхании. Соблюдались перерывы в исследовании: между карандашами в триплете 20 с, перерыв между триплетами 30 с, перерыв между испытаниями 10 мин. Надо отметить, что при сильном треморе, вовлекающем в осцилляции голову, а также у некоторых пациентов с выраженными мнестическими проблемами проведение исследований было затруднено. Они проводились с удлиненными перерывами.

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет Statistica 6,0.

Результаты

Нарушение обоняния было нами отмечено у большинства пациентов с БП — у 79 (89%). Количественные результаты по каждому обонятельному испытанию (порог, дискриминация, идентификация) в группе пациентов с БП были статистически значимо хуже, чем в контроле. Результаты отражены в таблице.

Из 89 больных только у 10 (11%) был нормальный уровень обоняния по трем показателям; столько же пациентов (11%) имеют нулевой уровень по всем трем показателям, т. е. anosmia. Более чем у половины больных с БП обоняние снижено по всем исследованным показателям — в 47 (57%) случаях. При сравнительном анализе по порогу выявлено у 67 (71%) пациентов, по дискриминации — у 54 (60%), по идентификации — у 70 (79%). Из всех трех тестов идентификация нарушена у большего процента пациентов, а разница в средних значениях по этому тесту между БП и контролем также больше, чем по другим тестам.

По нашим данным, у 14 (16%) пациентов был нарушен только один из трех показателей. Например, снижение порога при нормальных значениях дискриминации и идентификации наблюдалось у 6 (7%)

пациентов. Идентификация при нормальном значении порога и дискриминации снижена у 8 (9%) пациентов, а снижение дискриминации при сохранном пороге и идентификации не выявлено ни у одного больного. Снижение обоняния по двум показателям отмечено у 18 (21%) больных с БП. Дискриминация и идентификация были одновременно снижены у 4 (5%) больных с БП. Дискриминация и идентификация были одновременно снижены у 4 (5%) больных, порог и дискриминация — у 3 (3%), у 11 (12%) пациентов были снижены порог и идентификация.

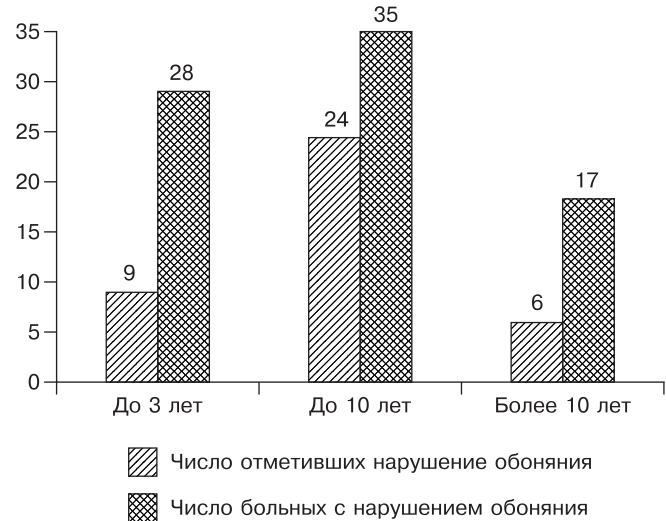
Из 79 пациентов со сниженным обонянием 39 (49%) больных отмечали эти нарушения еще до проведения теста. 20 (25%) пациентов с объективными признаками гипосмии субъективно находили свой уровень обоняния нормальным, а 3 человека отмечали "обострение" обоняния после манифестации БП (что, однако, не подтвердилось тестированием). У небольшой группы пациентов (6 человек) наряду со снижением обоняния имелись обонятельные галлюцинации.

Нами была проанализирована взаимосвязь между субъективной и объективной оценкой уровня обоняния и длительностью заболевания (см. рисунок). Как видно на рисунке, при длительности моторных нарушений 3 года и менее отметили снижение обоняния 9 человек (5 мужчин, 4 женщины), при длительности БП от 3 до 10 лет — 24 (14 мужчин и 10 женщин), при длительности БП более 10 лет — 6 (4 мужчины и 2 женщины). Еще меньше пациентов отметили нарушения обоняния до появления моторных нарушений — 10 человек (8 мужчин и 2 женщины).

Обсуждение

В настоящей работе для диагностики обонятельных нарушений был использован специальный количественный тест Сниффин Стикс. Применение этого метода позволило определить детальный характер особенностей обонятельных нарушений при БП. Суммарно объективные признаки гипосмии выявлены у 89% пациентов с БП, что соответствует данным литературы (по сведениям разных авторов, 70—90% больных). В нашем исследовании мы впервые провели измерение дискриминации, идентификации и порога, что дает более полную картину обонятельных нарушений. В результате было показано, что у большинства обследованных происходит снижение обоняния по всем трем параметрам. При оценке нарушения обоняния в зависимости от пола выявлено, что у мужчин обоняние снижено сильнее, затруднение вызывают многие запахи в идентификационном тесте. При сравнительной оценке тяжести двигательных нарушений и уровня гипосмии прямой зависимости не выявлено. У 4 (5%) пациентов с выраженными двигательными нарушениями был нормальный уровень обоняния, а у 11 (13%) — снижение только по 1 тесту.

При анализе результатов каждого теста в отдельности оказалось, что идентификация запахов при БП страдает больше, чем остальные показатели — в 79% случаев (тогда как порог и дискриминация —



Корреляция нарушений обоняния с длительностью заболевания.

По оси абсцисс — длительность заболевания, годы; по оси ординат — число больных.

в 71 и 60% случаев соответственно). Кроме того, идентификационный тест более четко дифференцирует пациентов с БП от контроля. По нашим данным, снижение обоняния достовернее диагностируется по двум показателям — сумме порога и идентификации, что совпадает с выводами S. Voesveldt и соавт. [13], сделанными при сравнительном исследовании одиночных и сочетанных испытаний с использованием тестов Пенсильванского и Сниффин Стикс. По данным зарубежных исследователей [28], 72% пациентов до обследования не знают о снижении обоняния; по нашим данным, эти цифры ниже — 51%.

Анализ взаимосвязи между длительностью БП, возрастом и уровнем гипосмии показал, что у молодых длительно болеющих пациентов (от 7 до 17 лет) с медленно прогрессирующим течением заболевания обоняние снижено в меньшей степени, а у больных старше 70 лет даже при 5-летнем стаже уровень обоняния значительно ниже. Объяснение этому факту можно найти в возрастных дегенеративных изменениях обонятельных нейронов, что неоднократно было описано в литературе [23, 28]. Нарушение обоняния и его прогрессирование связаны с гибелью клеток в переднем обонятельном ядре (AON) [23] и увеличением стадии БП по классификации H. Braak и соавт. [15].

Мы попытались анамнестически проанализировать частоту нарушений обоняния, возникающих до появления двигательных нарушений. Нами выявлены 39 (49%) пациентов, у которых обонятельные нарушения появились раньше двигательных. Небольшая группа испытуемых — 6 (7%) человек — указала на извращение обоняния в виде галлюцинаций: 3 пациента отмечали навязчивый запах "гари", у 2 пациентов периодически появлялось ощущение гнилостного запаха, один пациент при вдыхании запаха цветов отмечал, что все они пахнут сиренью, в то время как сирени среди них не было. Очевидно, что реальный процент больных с БП, у которых гипосмия имела место еще до появления двигательных

расстройств, существенно выше, но многие пациенты не знают о проблемах с обонянием до проведения объективного тестирования.

Можно заключить, что тест Сниффин Стикс эффективен в диагностике обонятельных нарушений при БП; детальная оценка функции обоняния с помощью этого теста может и должна проводиться по трем количественным показателям: порогу, дискриминации, идентификации. Из одиночных тестов наиболее чувствительным является идентификационный, однако именно сочетание показателей порога и идентификации имеет наибольшую диагностическую ценность. Предложенная методика может быть использована в диагностике БП и в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся развитием синдрома паркинсонизма.

Работа поддержана грантом РФФИ № 10-04-01818а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Н. С., Федотова Е. Ю., Пономарева Т. А., Иллариошкин С. Н. Значение отоневрологического обследования в диагностике аносмии при болезни Паркинсона // Национальный конгресс "Болезнь Паркинсона и расстройства движений". М, 2008. — С. 259.
2. Артемьев Д. В., Обухова А. В. Современные подходы к лечению ранних стадий болезни Паркинсона // Consilium Medicum. — 2008. — № 10. — С. 89—92.
3. Благовещенская Н. С. Отоневрологические симптомы и синдромы. — М.: Медицина, 1990.
4. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Синдром умеренно когнитивных расстройств в пожилом и старческом возрасте // Рус. мед. журн. — 2004. — № 7. — С. 573—576.
5. Захаров В. В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии когнитивных расстройств в пожилом возрасте ("Прометей") // Неврол. журн. — 2006. — № 2. — С. 27—32.
6. Иллариошкин С. Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона // Атмосфера. Невр. бол. — 2004. — № 4. — С. 14—21.
7. Иллариошкин С. Н. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы // Consilium Medicum. — 2009. — № 1. — С. 12—15.
8. Левин О. С., Федорова Н. В. Болезнь Паркинсона. — М., 2006.
9. Яхно Н. Н., Дамулин И. В., Преображенская И. С., Мхитарян Э. А. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // Рус. мед. журн. — 2003. — № 1. — С. 100.
10. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локишина А. Б. и др. Деменция. — М., 2010.
11. Abele M., Riet A., Hummel T. et al. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy // J. Neurol. — 2003. — Vol. 250. — P. 1453—1455.
12. Ansari A., Johnson A. Olfactory function in patients with PD // J. Chron. Dis. — 1975. — Vol. 28. — P. 493—497.
13. Boesveldt S., Verbaan D., Knol D. et al. A comparative study of odor identification and odor discrimination deficits in Parkinson disease // Mov. Disord. — 2008. — Vol. 23, N 14. — P. 1984—1990.
14. Boesveldt S., Verbaan D. Extended testing across, not within, tasks raises diagnostic accuracy of smell testing in Parkinson's disease // Mov. Disord. — 2009. — Vol. 24, N 1. — P. 85—90.
15. Braak H., Del Tredici K., Rub U. et al. Staging of brain pathology related to sporadic PD // Neurobiol. Aging. — 2003. — Vol. 24. — P. 197—211.
16. Daniel S. E., Hawkes C. H. Preliminary diagnosis of PD using olfactory bulb pathology // Lancet Neurol. — 1992. — Vol. 3, N 4. — P. 186, 340.
17. Doty R., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function // Physiol. Behav. — 1984. — Vol. 32. — P. 489—502.
18. Doty R., Stern M., Pfeiffer Ch. et al. Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. — 1992. — Vol. 55. — P. 138—142.
19. Doty R. L., Shaman P., Kimmelman Ch. P., Dann M. S. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic // Laryngoscope. — 1994. — P. 176—178.
20. Eibenstein A., Fioretti A. B., Lena C. et al. Modern psychophysical tests to assess olfactory function // J. Neurol. Sci. — 2005. — Vol. 26, N 1. — P. 147—155.
21. Haehner A., Hummel T., Hummel C. et al. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic PD // Mov. Disord. — 2007. — Vol. 22. — P. 839—842.
22. Hawkes C. H., Shephard B. C. Selective anosmia in Parkinson's disease // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 435—436.
23. Hawkes C., Doty R. The Neurology of Olfaction. — Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
24. Hering B., Hummel T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic PD // J. Neurol. — 2008. — Vol. 255. — P. 367—370.
25. Huisman E., Uylings H. B. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb // Mov. Disord. — 1987. — Vol. 19. — P. 687—692.
26. Kobal G., Hummel T., Sekinger B. et al. "Sniffin Sticks": screening of olfactory performance // Rhinology. — 1996. — Vol. 34. — P. 222—226.
27. Ponsen M. M., Stoffers D., Booi J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease // Ann. Neurol. — 2004. — Vol. 56. — P. 173—181.
28. Sommer U., Hummel T., Cormann K. et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: Combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 10.