



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Ανοσμία: Παθοφυσιολογία και Αντιμετώπιση

Πτυχιακή εργασία

Μυρίντζου Νίκη

Αθήνα, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παπανικολάου Γεώργιος (Επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής στην Παθοφυσιολογία – Γενετική του Ανθρώπου

Τέντα Ρωξάνη

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής και Μεταβολισμού

Η Νίκη Μυρίντζου

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

**Λίγη παρατήρηση και πολλή ανάλυση οδηγούν σε λάθη.
Πολλή παρατήρηση και λίγη ανάλυση οδηγούν στην αλήθεια.**

~ Alexis Carrel , Γάλλος ερευνητής ιατρικής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Γεώργιο Παπανικολάου για την εμπιστοσύνη της ανάθεσης της πτυχιακής εργασίας καθώς και για την υποστήριξη, την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του που οδήγησαν στην εκπόνηση της.

Με τη λήξη των σπουδών μου θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που στάθηκαν δίπλα μου σε όποιες δυσκολίες παρουσιάστηκαν.

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	6
Περίληψη στα Ελληνικά.....	7
Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά.....	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	9
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Οσφρητικό σύστημα.....	12
1.1 Ανατομία και ιστολογία.....	12
1.2 Φυσιολογία της όσφρησης.....	17
1.3 Εμβρυολογία.....	19
Κεφάλαιο 2: Διαταραχές της όσφρησης.....	20
2.1 Είδη διαταραχών όσφρησης.....	20
2.2 Είδη Ανοσμίας.....	21
2.3 Διάγνωση Ανοσμίας.....	23
Κεφάλαιο 3: Γενετική ανοσμία.....	25
3.1 Σύνδρομο Kallman.....	25
3.2 Σύνδρομο CHARGE.....	27
3.3 Ιδιοπαθής συγγενής ανοσμία (ICA).....	29
3.4 Συγγενής αναισθησία στον πόνο.....	31
Κεφάλαιο 4: Νευροεκφυλιστικές νόσοι και ανοσμία.....	31
4.1 Νόσος Alzheimer (AD).....	32
4.2 Νόσος Parkinson (PD).....	33
4.3 Άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.....	36
Κεφάλαιο 5: Επίκτητη ανοσμία.....	37
5.1 Ανοσμία από μόλυνση ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.....	37
5.2 Ανοσμία στη νόσο του κορονοϊού.....	38
5.3 Αλλεργική ρινίτιδα και χρόνια ρινοκολπίτιδα.....	40
5.4 Τραύμα κεφαλής και φαρμακευτική αγωγή.....	41
Κεφάλαιο 6: Ψυχολογικές επιπτώσεις.....	42
6.1 Λήψη τροφής:.....	43
6.2 Αποφυγή κινδύνων:.....	44
6.3 Κοινωνική ζωή:.....	46
6.4 Ποιότητα ζωής:.....	47
Κεφάλαιο 7: Θεραπεία και εκπαίδευση.....	49
7.1 Στεροειδή και Βιταμίνη Α.....	49
7.2 Χειρουργική επέμβαση και εκπαίδευση.....	50
7.3 Εξειδικευμένες θεραπείες.....	52
Συμπεράσματα.....	55
Βιβλιογραφία.....	58

Περίληψη στα Ελληνικά

Οσμογόνα μόρια εντοπίζονται στον αέρα, εισπνέονται μέσω της μύτης και διοχετεύονται μέσα στη ρινική κοιλότητα στο οσφρητικό επιθήλιο. Αυτό το σύμπλεγμα κυττάρων, καλύπτεται με μικροσκοπικές τρίχες και ένα λεπτό στρώμα βλέννας. Κάθε κύτταρο συνδέεται με έναν οσφρητικό νευρώνα. Οι βλεφαρίδες παγιδεύουν τα εισπνεόμενα οσμογόνα. Οι πληροφορίες για τα μόρια μεταδίδονται στους οσφρητικούς νευρώνες και στη συνέχεια μεταφέρονται μέσω του νευρικού συστήματος στον εγκέφαλο, όπου η μυρωδιά επεξεργάζεται αναγνωρίζεται από τον άνθρωπο. Η ανοσμία χαρακτηρίζεται από ολοκληρωτική έλλειψη της αίσθησης της όσφρησης. Η ανοσμία μπορεί να είναι παροδική ή χρόνια και οφείλεται σε μία μεγάλη ομάδα αιτιολογιών, που υπάρχουν από τη γέννηση ή αποκτώνται κατά τη διάρκεια της ζωής. Μια μόνιμη απώλεια μπορεί να προκληθεί από τον θάνατο των νευρώνων των οσφρητικών υποδοχέων στη μύτη ή από εγκεφαλική βλάβη ή βλάβη στις περιοχές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται τη μυρωδιά. Πολλές φορές η ανοσμία μπορεί να είναι ένα πρώιμο σημάδι μιας εκφυλιστικής νόσου του εγκεφάλου όπως η νόσος του Parkinson και η νόσος του Alzheimer. Η συγγενής ανοσμία, εμφανίζεται όταν υπάρχει κληρονομική γενετική διαταραχή ή ανώμαλη ανάπτυξη του οσφρητικού συστήματος που συμβαίνει κατά την εμβρυϊκή ηλικία. Υπάρχουν έγκυρα ιατρικά μέσα για τη διάγνωση της διαταραγμένης όσφρησης και διερεύνησης της αιτίας εμφάνισης της νόσου με στόχο τη θεραπεία. Η μελέτη γύρω από τη θεραπεία της ανοσμίας έχει θετικά αποτελέσματα αν και βρίσκονται σε πρώιμα στάδια. Η αίσθηση της όσφρησης είναι σημαντική για τη συνολική υγεία και διατροφή, καθώς η μειωμένη αίσθηση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένες διατροφικές συνήθειες, ειδικά στους ηλικιωμένους. Μια αλλοιωμένη αίσθηση της όσφρησης μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα στην καθημερινότητα, τη ποιότητα ζωής και την υγεία του ανθρώπου.

Λέξεις κλειδιά: [ανοσμία, γενετική ανοσμία, επίκτητη ανοσμία, θεραπεία ανοσμίας]

Abstract ή Περίληψη στα Αγγλικά

Osmogenic molecules are located in the air, inhaled through the nose and channeled into the nasal cavity into the olfactory epithelium. This cell complex is covered with tiny hairs and a thin layer of mucus. Each cell is connected to an olfactory neuron. The lashes trap the inhaled osmogens. The information about the molecules is transmitted to the olfactory neurons and then transmitted through the nervous system to the brain, where the smell is processed and recognized by humans. Anosmia is characterized by a complete lack of sense of smell. Anosmia can be transient or chronic and is due to a wide range of etiologies, which exist from birth or are acquired during life. A permanent loss of smell can be caused by the death of the olfactory receptor neurons in the nose or damage to the areas of the brain that process the smell. Many times, anosmia can be an early sign of a degenerative brain disease such as Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Congenital anosmia occurs when there is an inherited genetic disorder or abnormal development of the olfactory system that occurs during fetal age. There are valid medical tools for diagnosing olfactory dysfunction and investigating the cause of the disease for treatment. Research around the treatment of anosmia has positive results although they are in the early stages. The sense of smell is important for overall health and nutrition, as diminished sensation can lead to disturbed eating habits, especially in the elderly. A distorted sense of smell can create problems in everyday life, quality of life and human health.

Keywords: [anosmia, genetic anosmia, acquired anosmia, treatment of anosmia]

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 Εξωτερική μύτη	14
Εικόνα 2 Οσφρητικό νεύρο	16
Εικόνα 3 Οσφρητικό επιθήλιο.....	18
Εικόνα 4 Καταρράκτης μεταγωγής οσφρητικών σημάτων(Kang and Koo, 2012)	20
Εικόνα 5 Φυσιολογικός OB	26
Εικόνα 6 Απουσία OB.....	26
Εικόνα 7 Μεταφορά ντοπαμίνης από τομογράφο μονού φωτονίου.....	40

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

OB	Οσφρητικός Βολβός
cAMP	Κυκλική Μονοφωσφορική Αδενοσίνη
ICA	Ιδιοπαθής Γενετική Ανοσμία
AD	Νόσος Alzheimer
LB	Σωματία Lewy
PD	Νόσος Parkinson
FTD	Μετωποκροταφική Άνοια
CJD	Νόσος Creutzfeldt- Jacob
AR	Αλλεργική ρινίτιδα
CRS	Χρόνια Ρινοκολπίτιδα
TDI	Σκορ διαχωρισμού αναγνώρισης και οριακών οσμών
HBC	Οριζόντια βασικά κύτταρα
GBC	Βασικά κύτταρα σφαιρίνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η όσφρηση είναι η χημική αίσθηση αέριων που αναφέρονται ως οσμές. Το οσφρητικό νεύρο σε συντονισμό με άλλες νευροανατομικές δομές στις ρινικές διόδους, νευροδιαβιβαστές και τον εγκεφαλικό φλοιό ευθύνεται για τη διεξαγωγή αυτής της περίπλοκης χημειοαισθητικής διαδικασίας. Η οσμή γίνεται αισθητή όταν ορισμένες χημικές ουσίες διαλύονται στο λεπτό στρώμα υγρού που καλύπτει την επιφάνεια του βλεννογόνου και έτσι έρχονται σε επαφή με τις οσφρητικές τρίχες. Τα κύτταρα του υποδοχέα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις ευαισθησίες τους σε διάφορες οσμές.

Η όσφρηση συνδέεται στενά με άλλες πολύπλοκες λειτουργίες, όπως η γεύση και η ακούσια δημιουργία μνήμης. Εξελικτικά, η αίσθηση της όσφρησης είναι κρίσιμη για την αξιολόγηση της ασφάλειας των ουσιών, την εκτίμηση του επικείμενου κινδύνου και την αναγνώριση των κοινωνικών σχέσεων. Η ικανότητα αντίληψης και ανίχνευσης εντολών τείνει να μειώνεται με την γήρανση. Οι αλλαγές στην όσφρηση μπορεί να αντιπροσωπεύουν την έναρξη κάποιας υποκείμενης παθολογίας και να απαιτούν ενδελεχή ιατρική αξιολόγηση.

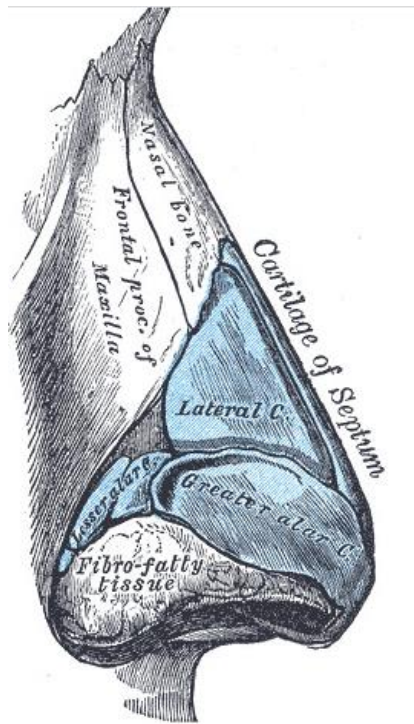
Η παθοφυσιολογία των οσφρητικών διαταραχών μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή με τον πρώτο προσδιορισμό του είδους της δυσλειτουργίας. Η ανοσμία κυμαίνεται από πλήρη έλλειψη όσφρησης έως μειωμένη ικανότητα ή υποσμία (μερική ανοσμία). Επιπλέον, ως διαταραχή μπορεί να παρουσιαστεί η αδυναμία διάκρισης των οσμών, γνωστή ως οσφρητική παροσμία. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί αυθόρμητη εμπειρία οσμής, απουσία οσφρητικού ερεθίσματος. Αυτές οι χημειοαισθητικές ψευδαισθήσεις ονομάζονται φαντοσμίες. Αλλαγές στην ικανότητα όσφρησης μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαδικασιών ασθένειας, περιβαλλοντικής έκθεσης ή απλώς προϊόν φυσιολογικής γήρανσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: Οσφρητικό σύστημα

1.1 Ανατομία και ιστολογία

Το οσφρητικό σύστημα, αποτελείται από τις ρινικές κοιλότητες και τη μύτη, που στα άνω τμήματα στηρίζουν την οσφρητική βλεννογόνο μεμβράνη για την αίσθηση της όσφρησης και στα κάτω τμήματά τους λειτουργούν ως αναπνευστικοί δίαυλοι. Η μύτη (ρίνα) αποτελεί τη μοίρα του αναπνευστικού σωλήνα πάνω από την σκληρά υπερώα και περιέχει το περιφερικό όργανο της όσφρησης. Περιλαμβάνει την έξω μύτη και την ρινική κοιλότητα.

Η εξωτερική μύτη είναι μία ορατή μοίρα που προβάλλει από το πρόσωπο, με χόνδρινο σκελετό. Οι μύτες ποικίλουν σημαντικά σε μέγεθος και σχήμα κυρίως λόγω των διαφορών στο χόνδρο. Η ράχη της εκτείνεται από τη ρίζα έως την κορυφή της. Η κάτω επιφάνεια καταλήγει σε δύο οπές, τα ρουθούνια (εικόνα 1). Το δέρμα πάνω από τη χόνδρινη μοίρα καλύπτεται από παχύτερο που περιέχει πολλούς σμηγματογόνους αδένες. Το δέρμα μέσα στη μύτη έχει ποικίλο αριθμό σκληρών τριχών συνήθως υγρές που φιλτράρουν τα σωματίδια της σκόνης από τον αέρα που εισέρχεται στη ρινική κοιλότητα (Moore κ, 2014). Έτσι, στο πρόσθιο τμήμα κάθε ρουθουνιού υπάρχει ο ρινικός προθάλαμος, μια χόνδρινη δομή επενδεδυμένη με πλακώδες επιθήλιο και μικρές τρίχες που φιλτράρουν τη σκόνη και άλλα σωματίδια από τον εισπνεόμενο αέρα (Stoddard, Pallanch and Hamilton, 2015)



Εικόνα 1 Εξωτερική μύτη

(Galarza-Paez, Marston and Downs, 2021)

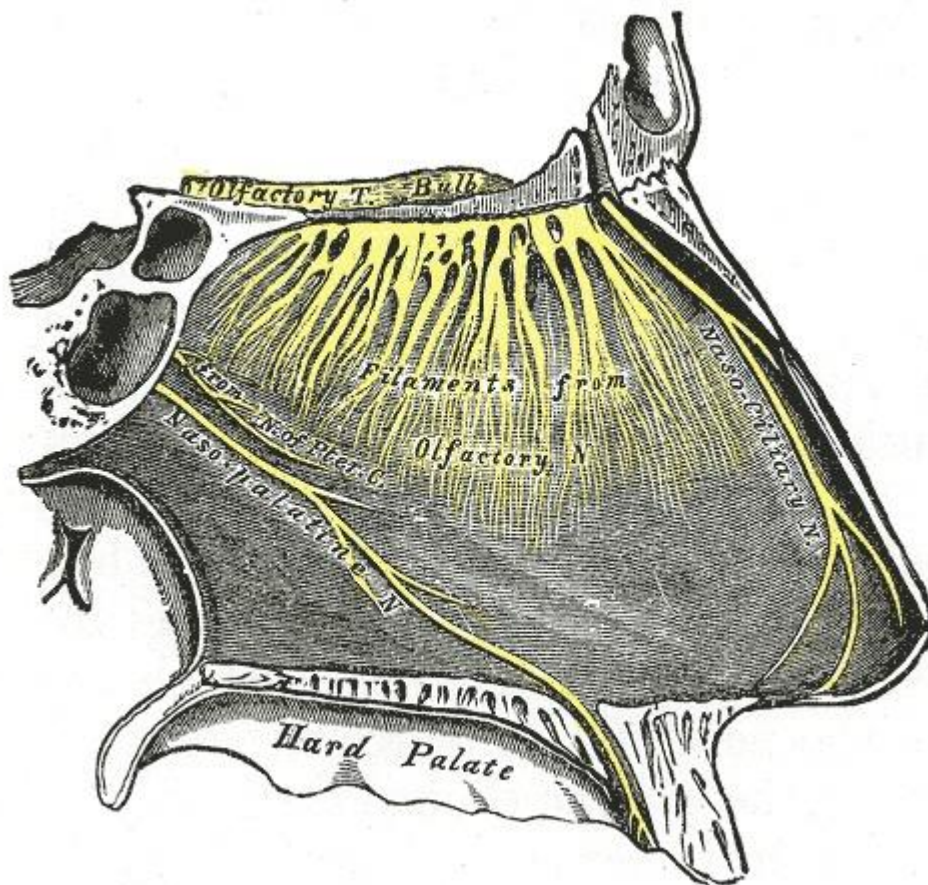
Υπάρχουν δύο ρινικές κοιλότητες, που εντοπίζονται στο ανώτατο τμήμα της αναπνευστικής οδού και περιέχουν οσφρητικούς υποδοχείς. Είναι σφηνοειδείς χώροι, όπου τα πρόσθια στόμια είναι οι ρώθωνες που εντοπίζονται στο κάτω μέρος της μύτης και τα οπίσθια στόμια αποτελούνται από τις χοανές που οδηγούν στον ρινοφάρυγγα. Οι ρινικές κοιλότητες χωρίζονται μεταξύ τους από το ρινικό διάφραγμα, από τη στοματική κοιλότητα με τη σκληρή υπερώα και από τη κρανιακή κοιλότητα με τμήματα μετωποιαίου, ηθμοειδούς και σφηνοειδούς οστού (Drake R. et al., 2006).

Η καθεμία από τις ρινικές κοιλότητες διαχωρίζεται σε τρεις περιοχές. Τον πρόδρομο χώρο, που είναι μικρός χώρος που είναι επιστρωμένος με δέρμα και εντοπίζονται θύλακες τριχών. Η αναπνευστική περιοχή, αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της ρινικής κοιλότητας και είναι επενδυμένο από το αναπνευστικό επιθήλιο, που διαθέτει κροσσωτά και βλεννογόνα κύτταρα. Τελευταία είναι η οσφρητική περιοχή, που αποτελεί το μικρότερο μέρος, εντοπίζεται

στην κορυφή ρινικών κοιλοτήτων. Η περιοχή αυτή, επαλείφεται από το οσφρητικό επιθήλιο και τους οσφρητικούς υποδοχείς (Drake R. et al., 2006).

Τα περιφερειακά μέρη του οσφρητικού συστήματος είναι οι οσφρητικοί αισθητήριοι νευρώνες, τα νεύρα, ο οσφρητικός βολβός και οι σωλήνες, είναι οργανωμένες δομές στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κεντρική επεξεργασία της χημειοαισθητικής εισόδου εντός διαφόρων δομών του εγκεφάλου είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία. (Branigan and Tadi, 2020)

Η νεύρωση των ρινικών κοιλοτήτων γίνεται από τρία κρανιακά νεύρα. Το τρίδυμο νεύρο είναι υπεύθυνο για τη γενική αισθητικότητα, οι παρασυμπαθητικές ίνες του προσωπικού νεύρου νευρώνει όλους τους αδένες και το οσφρητικό νεύρο που είναι υπεύθυνο για την όσφρηση. Το οσφρητικό νεύρο περιέχει μόνο αισθητικές κενρομόλες ίνες, αποτελεί το συντομότερο κρανιακό νεύρο και δεν μυελώνεται από κύτταρα Schwann (Helwany and Bordoni, 2021). Οι αισθητικοί νευρώνες του οσφρητικού νεύρου χωρίζονται σε περιφερικές αποφυάδες, που είναι υποδοχείς στο ρινικό βλεννογόνο και τους νευράξονες που μεταφέρουν πληροφορίες στον εγκέφαλο. Δεσμίδες οσφρητικών ινών δημιουργούν τα οσφρητικά νημάτια (Drake R. et al., 2006).



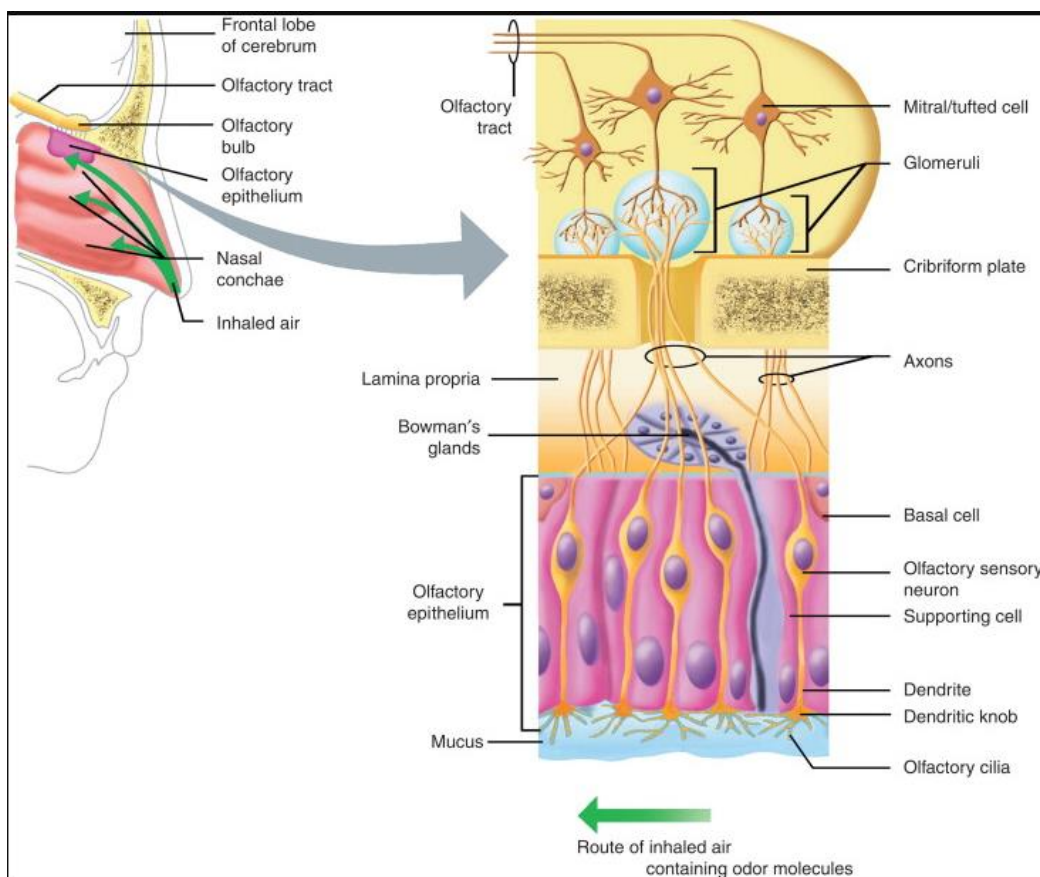
Εικόνα 2 Οσφρητικό νεύρο
(Helwany and Bordonni, 2021)

Κάθε οσφρητικό νεύρο περιλαμβάνει τον οσφρητικό βολβό (OB). Εντοπίζεται στην κάτω επιφάνεια του μετωπιαίου λοβού, στην πρόσθια μοίρα της οσφρητικής αύλακας. Στην επιφάνεια του καταλήγουν τα οσφρητικά νημάτια. Ο OB, αποτελείται από διάφορα νευρικά κύτταρα. Το μιτροειδές κύτταρο που είναι το μεγαλύτερο, τα κοκκοειδή κύτταρα, και τα θυσανωτά. Τα δύο τελευταία συνάπτονται με τα μιτροειδή κύτταρα. Ιστολογικά, αποτελείται από τρεις στιβάδες. Τη στιβάδα των μιτροειδών κυττάρων όπου οι νευρίτες τους καταλήγουν στον πρωτογενή οσφρητικό φλοιό, τη στιβάδα των κοκκωδών κυττάρων και τη στιβάδα των σπειραμάτων. Τα σπειράματα είναι στρόγγυλα σωματίδια που σχηματίζονται από τη σύναψη των οσφρητικών νηματίων με τα μιτροειδή κύτταρα (López-Elizalde *et al.*, 2017).

Οι μετασυναπτικές ίνες των αισθητικών νευρώνων που ξεκινούν από τον οσφρητικό βολβό σχηματίζουν την οσφρητική ταινία και το οσφρητικό τρίγωνο. Η πλειονότητα των νευραξόνων της οσφρητικής ταινίας φέρονται στην έξω οσφρητική χορδή και τελικά στον έξω οσφρητικό

φλοιό. Περιέχει τους κεντρικούς άξονες των μιτροειδών κυττάρων, τους κεντρικούς άξονες των θυσανωτών κυττάρων, τις φυγόκεντρες ίνες από τον αντίπλευρο οσφρητικό βολβό και νευρίτες των κυττάρων της διαγώνιας ταινίας του Broca, μια λεπτή ταινία μεταξύ της οπτικής ταινίας και της πρόσθιας διάτρητης ουσίας. Η οσφρητική ταινία διαχωρίζεται στην έσω και έξω οσφρητική χορδή. Η έσω οσφρητική χορδή, φέρει τις ίνες στον αντίπλευρο οσφρητικό βολβό, η έξω οσφρητική ταινία φέρει τις ίνες στην οσφρητική χώρα του εγκεφαλικού φλοιού. Το οσφρητικό τρίγωνο αποτελεί τη συνέχεια της οσφρητικής ταινίας και αποτελείται από μία βάση, την πρόσθια διάτρητη ουσία και δύο πλευρές, τις οσφρητικές χορδές. Η πρόσθια διάτρητη ουσία έχει σχήμα πετάλου και απαρτίζεται από φαιά ουσία. (Purves *et al.*, 2001).

Τα οσφρητικά νεύρα προέρχονται από τα κυτταρικά σώματα των διπολικών οσφρητικών νευρώνων στο οσφρητικό επιθήλιο, έναν εξειδικευμένο επιθηλιακό ιστό που βρίσκεται στο οπίσθιο ανώτερο τμήμα κάθε ρινικής κοιλότητας (Helwany and Bordonì, 2021).



Εικόνα 3 Οσφρητικό επιθήλιο

(Moon, Jun Yoo and Soo Han, 2014)

Το οσφρητικό επιθήλιο (εικόνα 3) εντοπίζεται στην οροφή της ρινικής κοιλότητας και εκτείνεται επί των άνω ρινικών κογχών και επί του ρινικού διαφράγματος (Choi and Goldstein, 2018). Εντοπίζονται σε αυτό τρία είδη κυττάρων. Τα ειδικά οσφρητικά κύτταρα υποδοχείς εντοπίζονται στα 2/3 του επιθηλίου. Το κάθε ένα, έχει μοναδικό δενδρίτη που καταλήγει στην επιφάνεια του επιθηλίου. Το δεύτερο είδος κυττάρων είναι τα βασικά κύτταρα, προέρχονται από άωρες μορφές των κυττάρων υποδοχέων και εντοπίζονται στη βασική στοιβάδα του επιθηλίου. Το τρίτο είδος είναι τα στηρικτικά, τα οποία είναι κυλινδρικά με μικρολάχνες στην επιφάνειά τους και πυρήνες που βρίσκονται στην επιφανειακή μοίρα του επιθηλίου. Στο οσφρητικό επιθήλιο, εντοπίζονται και οι αδένες Bowman, οι οποίοι είναι αυτοί που παράγουν τη βλέννη που επενδύει το επιθήλιο (Chen *et al.*, 2014).

1.2 Φυσιολογία της όσφρησης

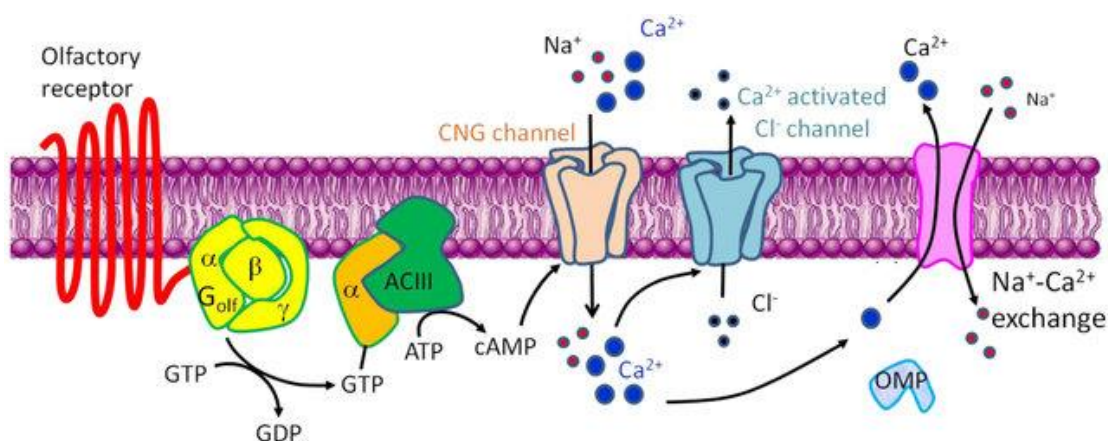
Οι κύριες λειτουργίες της ρινός είναι η αναπνοή, η όσφρηση, ο σχηματισμός διαφόρων αντανakλαστικών του οργανισμού, η συμβολή στην ανοσοβιολογική αντίσταση του οργανισμού και σε συνδυασμό με τους παραρρίνιους κόλπους η διαμόρφωση του χρωματισμού της φωνής.

Στη δημιουργία της αίσθησης της όσφρησης συμβάλλουν δύο παράγοντες. Ο οσφρητικός βλεννογόνο που εντοπίζεται στην οσφρητική σχισμή και τα μόρια των διαφόρων οσμογόνων ουσιών που αιωρούνται στον εισπνεόμενο αέρα. Τα οσμογόνα είναι μικρές οργανικές ενώσεις και μεταφέρονται ως αέρια στη μύτη (Stryer L. *et al.*, 2015). Τα οσμογόνα, πρώτα συναντούν τα αισθητήρια κύτταρα στο οσφρητικό επιθήλιο μέσω της διάχυσης τους στον αέρα. Στη συνέχεια διαλύονται στη βλέννα που καλύπτει το επιθήλιο και στη συνέχεια συνδέονται στα τριχίδια που διαθέτουν πρωτεϊνικούς υποδοχείς (Vander *et al.*, 2001).

Οι πρωτεΐνες των υποδοχέων, είναι κατά 30 έως 60% ταυτόσημες μεταξύ τους στην αλληλουχία των αμινοξέων τους. Η περιοχή που διαφοροποιείται είναι η κεντρική περιοχή, που δείχνει πως αυτή αποτελεί τη περιοχή δέσμευσης του οσμογόνου. Είναι σημαντικό, πως

κάθε οσφρητικός νευρώνας εκφράζει ένα συγκεκριμένο γονίδιο οσφρητικού υποδοχέα, ενώ υπάρχει μεγάλος αριθμός τέτοιων γονιδίων. Η επιλογή της έκφρασης γονιδίου είναι κυρίως τυχαία. Υπάρχει ανατροφοδοτικός μηχανισμός, ο οποίος ενεργοποιείται μετά την έκφραση του γονιδίου και τη μεταγραφή του στην πρωτεΐνη υποδοχέα (Stryer L. et al., 2015).

Η διαδικασία της όσφρησης περιλαμβάνει τη μετατροπή της οσμής, σε ένα ηλεκτρικό σήμα που αποστέλλεται στον εγκέφαλο για ερμηνεία. Αυτός ο μηχανισμός ξεκινά μετά την αποπόλωση των οσφρητικών αισθητήριων νευρώνων ως απόκριση στη σύνδεση ενός οσμογόνου με υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G, η οποία αρχικά είναι συνδεδεμένη με GDP. Στη συνέχεια γίνεται διαχωρισμός δεσμεύοντας GTP με ταυτόχρονη απελευθέρωση δύο υπομονάδων της πρωτεΐνης. Η διαχωρισμένη πρωτεΐνη G ενεργοποιεί έναν ενδοκυτταρικό καταρράκτη μέσω αδενυλυλοκυκλάσης που παράγει ένα μόριο κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που δεσμεύει και ανοίγει κανάλια κατιόντων μέσα στην πλασματική μεμβράνη του νευρώνα. Στη συνέχεια, αρχίζει μία εισροή ιόντων νατρίου και ασβεστίου και εκροή ιόντων χλωρίου. Η νευρωνική αποπόλωση συνεχίζεται έως ότου εμφανιστεί το δυναμικό κατωφλίου, εκτοξεύοντας το προκύπτον δυναμικό ενέργειας, όπου οδηγείται μέσα από τα οσφρητικά νεύρα προς τα σπειράματα στον οσφρητικό βολβό (Stryer L. et al., 2015; Branigan and Tadi, 2020).



Εικόνα 4 Καταρράκτης μεταγωγής οσφρητικών σημάτων(Kang and Koo, 2012)

Τα σπειράματα προβάλλονται σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου όπου συμβαίνει επεξεργασία, διαμόρφωση και ερμηνεία υψηλότερου επιπέδου. Μια πολύπλοκη διαδικασία μεταφοράς και κωδικοποίησης σύνθετων σημάτων συμβαίνει στον οσφρητικό βολβό πριν από την επεξεργασία πληροφοριών και την αποστολή τους σε άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται με τη βοήθεια των μιτροειδών κυττάρων, των οποίων η κύρια λειτουργία είναι η μετάδοση οσφρητικών σημάτων από τους αισθητήρες σε περιοχές του εγκεφάλου. Σε αυτά τα υψηλά κέντρα επεξεργασίας παρουσιάζονται ορισμένα χαρακτηριστικά οσμής, όπως η ένταση της οσμής, το ηδονικό σθένος (Vander et al., 2001; Grabe and Sachse, 2018).

Η μετάδοση του σήματος από τους υποδοχείς προς τα μιτροειδή πραγματοποιείται στο OB. Εκεί υπάρχουν ανασταλτικοί νευρώνες όπως τα κοκκιώδη κύτταρα, που αλλάζουν και ελέγχουν τη διάδοση των οσφρητικών μηνυμάτων στα υπόλοιπα μέρη του OB, και επηρεάζονται από σεροτινεργικές και νοραδενεργικές ίνες (Vander et al., 2001). Οι πληροφορίες στη συνέχεια μεταδίδονται στον οσφρητικό φλοιό. Αποτελεί μέρος του εγκεφάλου και του μεταιχμιακού συστήματος. Η μετάδοση του σήματος γίνεται με δενδρίτες μιτροειδών και πυραμιδικών νευρώνων, με απελευθέρωση γλουταμίνης ως νευροδιαβιβαστή. Η απελευθέρωση γλουταμίνης δημιουργεί ένα διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό, τα οποία οφείλονται στην ενεργοποίηση συνάψεων στο εγγύς μισό του κορυφαίου δενδρίτη. Μέσω αυτών των διαδικασιών, η κάθε οσμή δημιουργεί διαφορετικά δυναμικά ενέργειας και έτσι αναγνωρίζονται οι διαφορετικές οσμές (Wilson, 2008).

1.3 Εμβρυολογία

Την 3^η εβδομάδα της ενδομήτριας ανάπτυξης, εμφανίζονται δύο ρινικές κοιλότητες στην κάτω πλευρά του μπροστινού μέρους της κεφαλής. Πρόκειται για την πρώτη εμφάνιση της οσφρητικής περιοχής της μύτης και μερικά από τα επιθηλιακά κύτταρα εκπέμπουν νευράξονες που επενδύουν τους δενδρίτες των κυττάρων του οσφρητικού λοβού του εγκεφάλου και σχηματίζουν τα οσφρητικά νεύρα. Μεταξύ των ρινικών κοιλοτήτων, αναπτύσσεται η ευρεία

μέση μετωπιαία για να σχηματίσει το ραχιαίο οστό της μύτης και το πρόσθιο τμήμα του ρινικού διαφράγματος, ενώ οι πλευρικές ρινικές διεργασίες αναπτύσσονται προς τα κάτω και συναντούν τις διαδικασίες της γνάθου από το πρώτο visceral arch. Έτσι, σχηματίζονται οι ρινικές κοιλότητες, που χωρίζονται από το στόμα με μια λεπτή μεμβράνη η οποία τελικά διασπάται. Στην συνέχεια το στόμα και η μύτη είναι μία κοιλότητα μέχρι τον σχηματισμό της υπερώας τον τρίτο μήνα. Τον 3^ο μήνα δημιουργείται το όργανο του Jacobson, ένας χημειοϋποδοχέας, που χρησιμοποιείται για την ανίχνευση χημικών ουσιών, των φερομονών. Κατά τη γέννηση, οι ρινικές κοιλότητες είναι ρηχές από πάνω προς τα κάτω, αλλά βαθαίνουν γρήγορα μέχρι την ηλικία της εφηβείας (Treloar *et al.*, 2010).

Στοιχεία της όσφρησης φαίνονται στα έμβρυα την 30^η εβδομάδα κύησης και χαρακτηρίζονται από διακριτικές αποκρίσεις σε μυρωδικά μόρια στο αμνιακό υγρό (Sarnat, Flores-Sarnat and Wei, 2017). Επίσης, σε αυτή την ηλικία κύησης οι οσφρητικοί βολβοί είναι ορατοί στην μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι οσφρητικοί βολβοί συνεχίζουν να υφίστανται και ωριμάζουν μέχρι την ηλικία των δύο ετών περίπου (Schneider and Floemer, 2009).

Κεφάλαιο 2: Διαταραχές της όσφρησης

2.1 Είδη διαταραχών όσφρησης

Η παθοφυσιολογία των οσφρητικών διαταραχών μπορεί να γίνει καλύτερα κατανοητή με τον πρώτο προσδιορισμό του είδους της δυσλειτουργίας. Σε αυτές τις διαταραχές συμπεριλαμβάνονται, η ανοσμία, υποσμία, υπεροσμία, παροσμία, φαντοσμία και κακοσμία.

Η υποσμία αναφέρεται σε μειωμένη ικανότητα όσφρησης και υπεροσμία σε αυξημένη ικανότητα όσφρησης. Οι περιπτώσεις υποσμίας είναι συχνές, ενώ η υπεροσμία είναι αρκετά σπάνια, η εμφάνισή τους σχετίζεται με την έκθεση σε τοξικά αέρια και συνοδεύονται με ημικρανίες (Hummel, Landis and Hüttenbrink, 2012). Ο επιπολασμός της υποσμίας φαίνεται να αγγίζει το 13,3% του γενικού πληθυσμού. Η εμφάνιση της σχετίζεται με μολύνσεις του

ανώτερου αναπνευστικού, μετά από νευρόχειρουργική με τραυματισμό των νευρώνων του οσφρητικού επιθηλίου και από ενδοκρινικές νόσους όπως υποθυρεοειδισμό (Syed and Philpott, 2015). Η υπεροσμία δεν είναι γνωστό αν οφείλεται σε γενετική αιτιολογία ή επίκτητη. Είναι συχνή σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και σε νευρολογικές παθήσεις, που μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η εμφάνιση της οφείλεται στη νευρωτική κατάσταση του ασθενούς (Seydell, 1932).

Επιπλέον, ως διαταραχή μπορεί να παρουσιαστεί η αδυναμία διάκρισης των οσμών, γνωστή ως οσφρητική αγνωσία. Μπορεί να προκύψουν παθολογικές αλλοιώσεις στην αντίληψη, που συνολικά αναφέρονται ως δυσοσμίες. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί αυθόρμητη οσμή, απουσία οσφρητικού ερεθίσματος. Αυτές οι χημειοαισθητικές ψευδαισθήσεις ονομάζονται φαντοσμίες. Υπάρχουν αναφορές για παρουσία φαντοσμιών έως και 55% σε παροδική επιληπτική αμνησία (Savage *et al.*, 2017). Κλινικά, είναι απαραίτητο να διακριθεί η πλευρικότητα (μονομερής ή διμερής) κάθε φορά που παρατηρείται ανωμαλία στην όσφρηση για να διερευνηθεί περαιτέρω η υποκείμενη αιτία (Doty, 2009). Η κακοσμία, τέλος, είναι η διαταραχή όπου διάφορες οσμές θεωρούνται δυσάρεστες (Seydell, 1932).

Η ανοσμία αποτελεί διαταραχή της όσφρησης και χαρακτηρίζεται από ολική απώλεια της όσφρησης. Υπολογίζεται ότι περίπου το 3-20% του γενικού πληθυσμού έχει προβλήματα στην όσφρηση, (Boesveldt *et al.*, 2017) ενώ το 2,5-5% πάσχει από ανοσμία. (Croy *et al.*, 2012) Η οσφρητική δυσλειτουργία αυξάνει σε συχνότητα σε γηριατρικούς ασθενείς και είναι ικανός δείκτης πρόβλεψης θνητότητας. Αντιθέτως, σε παιδιατρικούς ασθενείς ο επιπολασμός είναι σε χαμηλά επίπεδα. Η παρουσία ανοσμίας δεν συμπίπτει με απώλεια κάθε χημειοαισθητηριακής λειτουργίας, οι περισσότεροι ασθενείς είναι ικανοί να αντιληφθούν τις τριδυματικές αισθήσεις. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021)

2.2 Είδη Ανοσμίας

Η οσφρητική δυσλειτουργία μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κατηγορίες, τη ποσοτική και ποιοτική. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021) Στη ποσοτική δυσλειτουργία το 3,6-5,8%

χαρακτηρίζεται από πλήρη ανοσμία, γνωστή ως λειτουργική ανοσμία, με αυτόν τον όρο αναφέρεται ως μία σημαντικά μειωμένη δυνατότητα όσφρησης χωρίς όμως να απουσιάζει πλήρως. (Hummel, Landis and Hüttenbrink, 2012) Το πιο σύνηθες είδος ποσοτικής δυσλειτουργίας είναι η ειδική ανοσμία όπου υπάρχει αδυναμία ανίχνευσης συγκεκριμένων οσμών, χωρίς να αποτελεί παθολογικό φαινόμενο. Σε αυτή τη κατηγορία μπορεί να ενταχθεί και η υποσμία, που αποτελεί τη μειωμένη λειτουργία της όσφρησης. Τέλος ποσοτική διαταραχή είναι και η παροσμία, στην οποία ορισμένες οσμές παρουσιάζονται διαστρεβλωμένες και επηρεάζει το 3,9% του γενικού πληθυσμού. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021)

Η ποιοτική οσφρητική δυσλειτουργία μπορεί να είναι είτε επίκτητη είτε συγγενής. Η επίκτητη περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες. Την απώλεια μεταφοράς, αισθητηριονευρική και κεντρική δυσλειτουργία, αν και συχνά δεν μπορεί να αποδοθεί σε μία μόνο αιτία και οι μηχανισμοί που προκαλούν τη δυσλειτουργία αλληλοκαλύπτονται. Οι πιο συχνές αιτίες επίκτητης οσφρητικής απώλειας είναι η ρινική νόσος (30%), η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού (25%) σε αυτή τη κατηγορία ανήκει και η μόλυνση από covid-19, το τραύμα του εγκεφάλου (14%) , άγνωστες αιτίες ή ιδιοπάθειες (12%) όπως νευροεκφυλιστικές διαταραχές ή τοξίνες. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η συχνότητα αλλάζει ανάλογα με την ηλικία. Σε γηραιότερους ασθενείς οι πιθανότητες εμφάνισης ανοσμίας λόγω λοιμώξεων του αναπνευστικού και ιδιοπαθών αιτιών αυξάνεται. Αντιστρόφως, σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι αναγκαία η προσοχή σε περιπτώσεις αυτισμού και τραυματισμού κεφαλής, καθώς μπορεί να συνυπάρχουν με οσφρητική δυσλειτουργία. Απεικονιστικά στον εγκέφαλο φαίνεται πως υπάρχει μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας σε δευτερεύουσες οσφρητικές δομές. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021)

Η ποιοτική ανοσμία που χαρακτηρίζεται ως συγγενής ανοσμία επηρεάζει το 0,01-0,02% του γενικού πληθυσμού. Σε αυτό το είδος υπάρχει εκτίμηση πως ο ασθενής πάσχει από ανοσμία εκ γενετής. Η συγγενής ανοσμία μπορεί να υπάρχει με παρουσία ή όχι κάποιας νόσου με τη πιο συχνή να είναι το σύνδρομο Kallman. Αν και δεν είναι γνωστά τα αίτια υπάρχουν θεωρίες πως μπορεί να οφείλεται σε κάποια μόλυνση ή άγχος κατά την εγκυμοσύνη ή αμέσως μετά τη γέννα και ταυτοχρόνως παρατηρούνται νευροπαθολογικές μορφολογικές αλλαγές. Αυτές

περιλαμβάνουν μειωμένο βάθος οσφρητικού αύλακα καθώς και υποπλασία ή απλασία στο OB. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021) Στους ασθενείς αυτούς καθυστερεί η διάγνωση κατά μέσο όρο τα 13 έτη, χωρίς να επηρεάζεται η ανάπτυξη τους, προκαλώντας προβλήματα στη καθημερινότητα. (Croy, Nordin and Hummel, 2014)

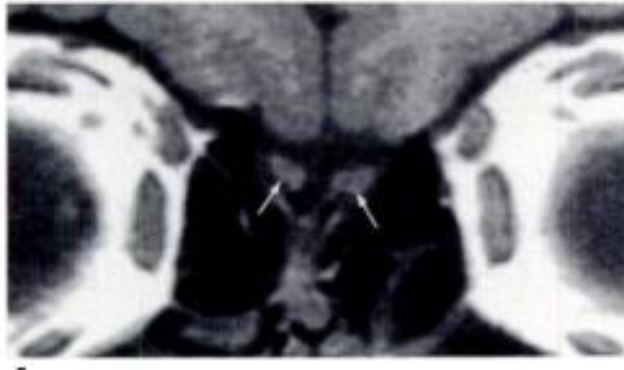
2.3 Διάγνωση Ανοσμίας

Η όσφρηση είναι μια χαρακτηριστική λειτουργία του ανθρώπου, όμως, σε περιπτώσεις σταδιακής μείωσης της δεν γίνεται αντιληπτό το πρόβλημα. Οι ασθενείς με οσφρητική δυσλειτουργία φαίνεται πως η διάγνωσή τους καθυστερεί να πραγματοποιηθεί και υπερεκτιμάται ανεξάρτητα της ηλικίας των ασθενών. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021) Πιο συγκεκριμένα, σε μία μελέτη με συμμετοχή 9139 ατόμων, τα οποία δήλωσαν πως διαθέτουν φυσιολογική οσφρητική λειτουργία, αποδείχθηκε μέσα από μία σειρά εξετάσεων ότι, 3,4% των συμμετεχόντων διέθεταν λειτουργική ανοσμία. Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπήρχε στις γηραιότερες ηλικίες, ενώ σημαντικός ήταν και ο αριθμός των μεσήλικων. (Oleszkiewicz and Hummel, 2019) Εν κατακλείδι, φαίνεται ότι οι περισσότεροι που πάσχουν από κάποια οσφρητική δυσλειτουργία υπερεκτιμούν την οσφρητική τους λειτουργία και για αυτό δεν αναζητούν βοήθεια.

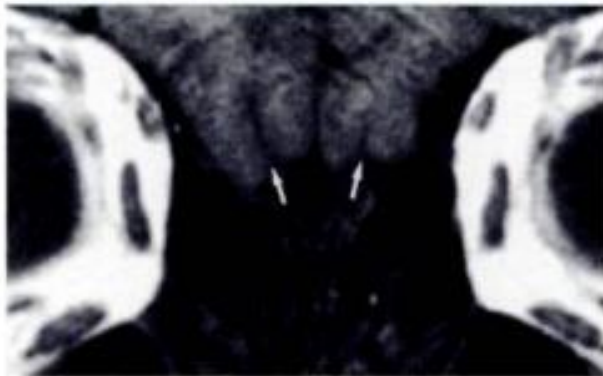
Υπάρχουν διάφορα στάδια για τη διάγνωση ατόμων με οσφρητική δυσλειτουργία. Το πρώτο αποτελεί τη λήψη ιατρικού ιστορικού με επικέντρωση στον εντοπισμό της περιόδου που εμφανίστηκε το πρόβλημα και τη λήψη φαρμάκων προκειμένου να εντοπισθεί η αιτία. Πλήρης έλεγχος από ωτορινολαρυγγολόγο με ρινική ενδοσκόπηση για απεικόνιση της ρινικής σχισμής ώστε να αποκλεισθεί ο ενδεχόμενο παθολογικής αιτίας. (Boesveldt *et al.*, 2017) Η πραγματοποίηση ψυχοφυσικής εξέτασης με τη χρήση κάποιου τυποποιημένου και επικυρωμένου test, με το πιο διαδεδομένο να είναι το Sniffin test.

Αυτό το διαγνωστικό εργαλείο αποτελεί μία ψυχοφυσική δοκιμασία που επιτρέπει την ημι-αντικειμενική αξιολόγηση της οσφρητικής λειτουργίας. Διαθέτει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία περίπου 84%. Βασίζεται σε τέσσερις παραμέτρους, υπάρχουν βαθμολογίες για αναγνώριση οσμής, διάκριση της, κατώφλι T και παγκόσμια βαθμολογία όσφρησης TDI. Τα αποτελέσματα κατατάσσονται ανάλογα με το φύλο, λόγω ορμονικών και συγγενών παραγόντων, και την ηλικία. (Rumeau, Nguyen and Janowski, 2016) Φαίνεται πως για ηλικίες άνω των 55 ετών η οσφρητική ικανότητα μειώνεται. Για βαθμολογίες στο TDI φαίνεται πως κάτω από 30,3 υπάρχει υποσμία, ενώ για τιμές μικρότερες το 16,5 λειτουργική ανοσμία, όπου υπάρχει μικρό ποσοστό οσφρητικής λειτουργίας.

Η ηλεκτροφυσιολογική εξέταση αποτελεί ένα εργαλείο όπου πραγματοποιείται ερεθισμός του τρίδυμο νεύρου με τη χρήση διοξειδίου του άνθρακα και καταγράφεται η δυνατότητα όσφρησης των ασθενών. Χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της οσφρητικής λειτουργίας είναι και η χημειοαισθητηριακή ρινική διέγερση. Αυτή προκαλείται από διεγερτικά όργανα όπως Olfactometer OMS2 και όργανα Burghart. Μέσα από αυτά τα όργανα επιτρέπεται η χορήγηση χημικών ερεθισμάτων χωρίς τη πρόκληση χημικών και θερμικών αισθήσεων. (Croy *et al.*, 2012) Υπάρχουν περιπτώσεις που χρειάζονται περαιτέρω απεικονιστικές εξετάσεις όπως μαγνητική τομογραφία. Ο όγκος του οσφρητικού βολβού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη πρόγνωση της οσφρητικής δυσλειτουργίας.(Boesveldt *et al.*, 2017) Τα άτομα με ανοσμία έχουν πλήρη απουσία οσφρητικού βολβού ενώ μπορεί να αντιδρούν σε ερεθίσματα του τρίδυμου νεύρου. (Croy *et al.*, 2012)



Εικόνα 5 Φυσιολογικός OB



Εικόνα 6 Απουσία OB
(Yousem *et al.*, 1996)

Κεφάλαιο 3: Γενετική ανοσμία

3.1 Σύνδρομο Kallman

Το σύνδρομο Kallman είναι μία γενετική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπογοναδισμό και διαταραχές στην ανάπτυξη. Τα συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκειας έκκρισης της εκλυτικής ορμόνης γοναδοτροπινών (GnRH) ή της μη φυσιολογικής δράσης της. Το σύνδρομο Kallman είναι σπάνιο και ο επιπολασμός του υπολογίζεται σε 1 στους 10 000 άνδρες και 1 στις 40.000 – 50.000 γυναίκες. Το σύνδρομο συνοδεύεται από ανοσμία (Rohayem, Zitzmann and Nieschlag, 2015). Η διάγνωση του γίνεται συνήθως σε άτομα τα οποία βρίσκονται στην εφηβεία, καθώς σε αυτή την ηλικία, το άτομο παρουσιάζει ατελή σεξουαλική

ανάπτυξη ενώ στην περίπτωση των γυναικών, δεν υπάρχει ακόμα η έμμηνος ρήση. Το σύνδρομο μπορεί να διαγνωστεί λόγω των χαμηλών γοναδοτροπινών στον ορό και τα στεροειδή των γονάδων στα οποία ως ένα βαθμό οφείλεται η μειωμένη αίσθηση της όσφρησης (Sonne and Lopez-Ojeda, 2021).

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζονται ως σποραδικές περιπτώσεις, πολλές περιπτώσεις είναι σαφώς οικογενείς με τρεις τρόπους κληρονομικότητας να αναφέρονται. Υπολειπόμενη X- φυλοσύνδετη (KAL1), αυτοσωμική επικρατούσα (KAL2) και αυτοσωμική υπολειπόμενη. Στην αυτοσωματική επικρατούσα μορφή, έχει τονιστεί η ατελής διείσδυση.

Η λειτουργία της αναπαραγωγής στον άνθρωπο ελέγχεται από νευρώνες GnRH. Από την εμβρυϊκή περίοδο, μη ώριμα μόρια GnRH οδηγούνται από το οσφρητικό επιθήλιο στον OB και στη συνέχεια μέσω του πρόσθιου εγκεφάλου καταλήγουν στον υποθάλαμο. Η απελευθέρωση GnRH, από τους νευρώνες αυτούς ξεκινά κατά την εφηβεία και διεγείρουν τη παραγωγή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) στην υπόφυση. Αυτός ο μηχανισμός οδηγεί στη μη φυσιολογική εφηβική ανάπτυξη που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Kallman (Stamou and Georgopoulos, 2018).

Φαινοτυπικά στο σύνδρομο Kallman παρουσιάζεται υποπλασία ή απλασία του OB. Αυτό εν μέρει οφείλεται στη μη σωστή μετανάστευση των νευρώνων GnRH και συσσώρευσης τους στην άνω ρινική περιοχή. Ακόμη μπορεί να οφείλεται σε αποτυχία της επιμήκυνσης των οσφρητικών αξόνων, ένα πρωτογενές μορφογενετικό ελάττωμα των οσφρητικών βολβών και ένα μεταγενέστερο ελάττωμα στην αξονική διακλάδωση των νευρώνων εξόδου του οσφρητικού βολβού (Dodé and Hardelin, 2009).

Έχουν συσχετιστεί δεκαπέντε γονίδια με την εμφάνιση του συνδρόμου Kallman. Τέσσερα από αυτά φαίνεται να συνδέονται με την ανοσμία. Το KAL-1 εντοπίζεται στο X χρωμόσωμα και κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη ανοσμίνη-1, και μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη του OB. Το PROK2 εκφράζεται σε διάφορα μέρη του εγκεφάλου, ενώ το PROKR2 στην οσφρητική κοιλία και στην υποκοιλιακή περιοχή της πλευρικής κοιλίας. Τα δύο αυτά γονίδια συνδέονται με γένεση νευρώνων στον OB και στη μετακίνηση οσφρητικών νευρικών κυττάρων. Διαγραφή στα δύο

άκρα του SEMA3A και μετάλλαξη στη σεμορφίνη οδηγούν σε μη φυσιολογική ανάπτυξη του περιφερειακού οσφρητικού συστήματος. Καταληκτικά, το γονίδιο CHD7 εκφράζεται στον OB και επηρεάζει τα γονίδια που εμπλέκονται στη καθοδήγηση των νευρικών κυττάρων (Stamou and Georgopoulos, 2018).

Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην εμφάνιση της νόσου, γεγονός το οποίο υποδηλώνει πως οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου οφείλονται και σε μη γονιδιακούς παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες πιθανώς περιλαμβάνουν επιγενετικούς παράγοντες και τροποποιητικά γονίδια, τα οποία δεν έχουν ακόμη εντοπιστεί. Ορισμένα γενικά χαρακτηριστικά επηρεάζονται από τις διαφορετικές γενετικές μορφές του συνδρόμου. Για παράδειγμα, μεγαλύτερη διακύμανση του βαθμού υπογοναδισμού έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις σε FGFR1, FGF8, PROKR2 ή PROK2, παρά σε ασθενείς με KAL1. Από την άλλη πλευρά, η απώλεια ρινικού χόνδρου, έχει αναφερθεί μόνο σε ασθενείς με FGFR1 (Dodé and Hardelin, 2009).

Η ετερογένεια, ωστόσο, δεν περιορίζεται μόνο λόγω γενετικής ετερογένειας αλλά και ανάμεσα στα δύο φύλλα. Στις γυναίκες εντοπίζονται κυρίως σημαντικές μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR1. Έχουν ταυτοποιηθεί εννέα είδη μεταλλάξεων στο γονίδιο, όλες σε διαφορετικές περιοχές του υποδοχέα. Στους άντρες, είναι πιο συχνή η εμφάνιση μεταλλάξεων στο KAL-1 με απώλεια λειτουργίας anosmin-1 (Laitinen *et al.*, 2011).

3.2 Σύνδρομο CHARGE

Το σύνδρομο Charge αποτελεί ένα ακρωνύμιο που σημαίνει κολόβωμα στο μάτι δηλαδή ρωγμή στο πίσω μέρος του ματιού, καρδιακά ελαττώματα οποιουδήποτε τύπου, ατρήσια ρινικών χοανών, η επιβράδυνση ανάπτυξης, γεννητική ανωμαλία, ανωμαλία στο αυτί. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται όταν υπάρχουν τέσσερα από αυτά τα χαρακτηριστικά. Συνοδεύεται από ανοσμία ή υποσμία, και περιλαμβάνει κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου

Kallman. Το σύνδρομο CHARGE εμφανίζεται σε περίπου 1 στις 8.500 έως 12.000 γεννήσεις παγκοσμίως (Pinto *et al.*, 2005).

Ένα γονίδιο σχετίζεται με το σύνδρομο CHARGE, εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8 και περιλαμβάνει μεταλλάξεις του γονιδίου CHD7. Οι μεταλλάξεις γονιδίων CHD7 κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις προέρχονται από νέες μεταλλάξεις και το βρέφος είναι συνήθως το μόνο παιδί με το σύνδρομο στην οικογένεια (Bergman *et al.*, 2011). Το CHD7 είναι απαραίτητο για το σχηματισμό πολυδύναμης μεταναστευτικής νευρικής κορυφής, το οποίο αναπρογραμματίζεται ώστε αυτά τα κύτταρα να διαφοροποιηθούν και να μεταναστεύσουν σε όλο το σώμα, συνδράμοντας στη δημιουργία κρανιοπροσωπικών οστών και χόνδρων, το περιφερικό νευρικό σύστημα, μελάγχρωση και καρδιακές δομές (Bajrai *et al.*, 2010). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CHD7 εντοπίζονται κυρίως στα εξώνια του και συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της μετάφρασης του, οδηγώντας στην φαινοτυπική έκφραση του συνδρόμου (Lalani *et al.*, 2006).

Στην περίπτωση του συνδρόμου Charge το 90% των περιπτώσεων παρουσιάζει απώλεια ή μερική μείωση της όσφρησης (Xu *et al.*, 2018). Η ατρησία των χοανών, είναι η στένωση ή απόφραξη των οδών ανάμεσα στη ρινική κοιλότητα και τον ρινοφάρυγγα. Αυτή η στένωση μπορεί να είναι μεμβρανώδης ή οστική, διμερής ή μονομερής. Σε περιπτώσεις που η ατρησία εντοπίζεται και στις δύο πλευρές των ρινικών κοιλοτήτων υπάρχει αυξημένη θνησιμότητα σε νεογνά, όμως, μπορεί να εντοπιστεί κατά την εγκυμοσύνη αυξάνοντας το ποσοστό επιβίωσης (Blake and Prasad, 2006).

Ακόμη, στο σύνδρομο επηρεάζεται η λειτουργία των κρανιακών νεύρων, συμπεριλαμβάνοντας και το κρανιακό νεύρο I το οποίο είναι μέρος της λειτουργίας της όσφρησης. Σε ασθενείς βρέθηκαν δυσπλασίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγεί σε αγένεση του οσφρητικού βολβού και οσφρητικών διόδων (Blake *et al.*, 2008). Πράγματι, οι Pinto *et al.*, 2005 απέδειξαν πως σε ασθενείς με σύνδρομο CHARGE η απεικόνιση του OB με τη χρήση μαγνητικού

τομογράφου, απέφερε μη φυσιολογικά αποτελέσματα σε όλους τους συμμετέχοντες. Εντοπίστηκε απουσία OB ή υποπλασία ή ασυμμετρία, δηλαδή υποπλαστικοί από τη μία πλευρά και απόντες από την άλλη, προκαλώντας έτσι ανοσμία ή υποσμία στους ασθενείς.

3.3 Ιδιοπαθής συγγενής ανοσμία (ICA)

Από τον πληθυσμό ο οποίος παρουσιάζει ανοσμία, υπάρχει μία ακόμα μικρότερη μειοψηφία η οποία ταξινομείται ως μεμονωμένη συγγενής ανοσμία η οποία πρόκειται για μία διάγνωση αποκλεισμού σύμφωνα με την οποία το άτομο έχει έλλειψη όσφρησης από τη γέννηση του χωρίς τη παρουσία άλλης νόσου (Vivekananda, Khandanpou and Omer, 2016). Ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 1 περιστατικό στους 5.000-10.000. Τα κύρια χαρακτηριστικά είναι απλασία ή υποπλασία του OB και ρηχή οσφρητική αύλακα (Croy *et al.*, 2012).

Η πάθηση εντοπίστηκε αρχικά το 1918 σε μία οικογένεια τριών γενεών που παρουσίαζε συγγενή ανοσμία και από όπου εικάστηκε ότι πρόκειται για μία ασθένεια η οποία είναι κληρονομική, διότι παρατηρήθηκε μοτίβο επικρατούς κληρονομικότητας (Karstensen and Tommerup, 2012). Υπάρχουν περιπτώσεις που η κληρονομικότητα μπορεί να είναι X-φυλοσύνδετη. Η νόσος παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια και μπορεί να οφείλονται μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια ανά περίπτωση (Sailani *et al.*, 2017).

Λίγα υποψήφια γονίδια έχουν αναγνωριστεί ως πιθανά αιτιολογικά γονίδια για εμφάνιση ICA στους ανθρώπους. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία δύο γονίδια το CNGA2 και το TENM1, τα οποία εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X. Σε μία έρευνα παρατήρησης μίας οικογένειας με πέντε μέλη να πάσχουν από ανοσμία, έγινε έλεγχος του εξονίου 6 του γονιδίου CNGA2 που θεωρείται υπεύθυνο για τη νόσο και βρέθηκε πως τα πέντε ανοσμικά άτομα ήταν ετεροζυγώτες ως προς το αλληλόμορφο αναφοράς. Το γονίδιο συμμετέχει στην έκφραση υπομονάδων των υποδοχέων πρωτεΐνης G που παίζουν ρόλο στη διαδικασία της όσφρησης.

Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο μπορεί να αποτελούν μία από τις αιτίες εμφάνισης ιδιοπαθούς συγγενούς ανοσμίας (Sailani *et al.*, 2017).

Το γονίδιο TENM1 είναι υπεύθυνο για την έκφραση διαμεμβρανικών πρωτεϊνών. Σε μία οικογένεια με τρία παιδιά με παρουσία ανοσμίας έγινε απομόνωση και μελέτη του γονιδίου και παρατηρήθηκε μία παρανοηματική μετάλλαξη, δηλαδή μία αλλαγή ενός κωδικονίου που οδηγεί στην έκφραση διαφορετικού αμινοξέος. Η ίδια μετάλλαξη εντοπίστηκε στη μητέρα από όπου κληρονομήθηκε. Η μητέρα όμως δεν εμφάνιζε φαινότυπο γεγονός που αποδόθηκε, στην απενεργοποίηση του ενός X χρωμοσώματος που συμβαίνει στις γυναίκες. Το γονίδιο, σε πληθυσμό ποντικών εκφράζεται στο οσφρητικό επιθήλιο και τον βολβό, υπόθεση που επιβεβαιώθηκε και σε ανθρώπινο δείγμα, έτσι η μετάλλαξη του μπορεί να προκαλέσει ανοσμία (Alkelai *et al.*, 2016).

Η συγγενής ανοσμία μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις βασικές κατηγορίες, την κατηγορία της ελαττωματικής μεταφοράς οσμών, τη διαταραγμένη μεταγωγή σήματος και τη δυσπλασία των περιοχών του εγκεφάλου. Η παρεμπόδιση της ροής αέρα από τις οσφρητικές σχισμές, μπορεί να οφείλεται σε δυσπλασία των σχισμών ή των χοανών και οδηγεί σε ανοσμία (Qu *et al.*, 2010). Υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων με ICA που έγινε λήψη με βιοψία, δείγματος του οσφρητικού τους επιθηλίου. Σε κάποιες περιπτώσεις δεν βρέθηκαν οσφρητικά κύτταρα, παρά μόνο κύτταρα του αναπνευστικού επιθηλίου προκαλώντας ανοσμία (Karstensen and Tommerup, 2012).

Στην ICA, στις μαγνητικές τομογραφίες αξιολογείται η ανατομία των οσφρητικών οργάνων και διαπιστώνεται ότι υπάρχει απλασία ή ακόμα και υποπλασία του οσφρητικού βολβού ενώ, υπάρχουν περιπτώσεις με πλήρη απουσία οσφρητικού βολβού (Tunsuriyawong *et al.*, 2017). Εκτός από τον ΟΒ, φαίνεται να επηρεάζονται και άλλα μέρη του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνα για την οσφρητική επεξεργασία. Παρατηρήθηκε πάχυνση του κογχομετωπιαίου

φλοιού αμφίπλευρα, που είναι μία περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, με μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας που συσχετίστηκε με μειωμένη δυνατότητα όσφρησης (Frasnelli *et al.*, 2013).

3.4 Συγγενής αναισθησία στον πόνο

Σε ασθενείς με συγγενή αναισθησία στον πόνο παρατηρείται ανοσμία. Η ασθένεια είναι γενετική και μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η μετάλλαξη του γονιδίου που οφείλεται για τη νόσο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2. Σε αυτό το χρωμόσωμα εντοπίζεται το γονίδιο SCN9A που κωδικοποιεί τη α - υπομονάδα των διαύλων νατρίου, στους νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για την υποδοχή του αισθήματος του πόνου (Cox *et al.*, 2006).

Η ανοσμία στους ασθενείς με συγγενή αναισθησία στον πόνο είναι συχνό σύμπτωμα. Η ανοσμία συνδέεται με τη μετάλλαξη και τη διαταραγμένη έκφραση του καναλιού ιόντων νατρίου που συμμετέχει στη σωστή λειτουργία του οσφρητικού επιθηλίου. Από την άλλη πλευρά, μπορεί επίσης να υποδηλώνει ότι η μη ευαισθησία που σχετίζεται με την καναλοπάθεια στον φαινότυπο του πόνου είναι αποτέλεσμα ελαττώματος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από τον δίαυλο νατρίου (Nilsen *et al.*, 2009). Ακόμη, η ανοσμία σε ασθενείς με μεταλλάξεις SCN9A θα μπορούσε να αποδοθεί σε αποτυχία συναπτικής σηματοδότησης στον κύριο αισθητηριακό άξονα και παρέσχε μια σύνδεση μεταξύ πόνου και οσφρητικών λειτουργιών. Φάνηκε πως λόγω της μετάλλαξης παρατηρείται μη εφικτή εκκίνηση συναπτικής σηματοδότησής στους προσαγωγούς νευρώνες του OB (Weiss *et al.*, 2011).

Κεφάλαιο 4: Νευροεκφυλιστικές νόσοι και ανοσμία

Η οσφρητική ικανότητα με τη πάροδο της ηλικίας φθίνει. Έχει παρατηρηθεί μείωση της επιφάνειας του οσφρητικού επιθηλίου, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την αδρενεργική νεύρωση στο χορίο του βλεννογόνου. Σε γηραιότερους ασθενείς βρέθηκε πως η πρωτεΐνη καλβινδίνη- D28k μειώνεται. Αυτή η πρωτεΐνη δεσμεύει ασβέστιο, και η μείωση της οδηγεί σε

αυξημένη ευαισθησία κυτταρικού θανάτου των νευρώνων λόγω της αυξημένης ελεύθερης συγκέντρωσης ασβεστίου. Τέλος, τα μητροειδή κύτταρα που υπάρχουν στον OB μειώνονται αισθητά με τη πάροδο της ηλικίας. Στα 25 έτη υπάρχουν 60.000 κύτταρα, ενώ στα 95 έτη μόλις 14.500 κύτταρα, λεπταίνοντας και τον OB (Kovács, 2004).

4.1 Νόσος Alzheimer (AD)

Η AD χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση της μνήμης σε συνδυασμό με γνωσιακές και λειτουργικές δυσλειτουργίες (Savonenko *et al.*, 2015). Σύμφωνα με τον Braak υπάρχει κλίμακα έξι σταδίων για να χαρακτηρίσει τη πορεία και το στάδιο της νόσου. Η απώλεια της όσφρησης στη νόσο εμφανίζεται στα αρχικά της στάδια, στο 0-1 της κλίμακας Braak. Η υπόθεση αυτή στηρίχτηκε από μία μελέτη με ομάδα ελέγχου δεκαπέντε ατόμων που έπασχαν από AD. Μέσα από εργαστηριακές εξετάσεις αξιολογήθηκε η παθολογία του οσφρητικού φλοιού και η ύπαρξη βλάβης στον OB και συγκρίθηκαν τα ευρήματα με τα στάδια Braak. Από αυτά βρέθηκε πως η ανοσμία υπάρχει στα αρχικά στάδια της νόσου και οφείλεται κυρίως στη βλάβη του OB (Kovács, Cairns and Lantos, 2001).

Κατά την εξέλιξη της νόσου υπάρχουν παθολογικά χαρακτηριστικά στον εγκέφαλο με τα πιο σημαντικά τις πλάκες αμυλοειδούς και τα νευροϊνιδώδη νημάτια (NFT). Οι πλάκες είναι ανώμαλα εξωκυττάρια συσσωματώματα με βάση ένα πεπτίδιο αμυλοειδούς, το β-αμυλοειδές, και μπορούν να διακριθούν σε δύο είδη, τις νευριτικές πλάκες και τις διάχυτες πλάκες. Οι νευριτικές πλάκες συνίστανται από συσσωματώματα εκφυλισμένων νευραξόνων, δενδριτών και γλοιακών κυττάρων, τις νευροπληματικές ίνες, που περιβάλλουν έναν κεντρικό πυκνό πυρήνα αποθέσεων β-αμυλοειδούς. Οι διάχυτες πλάκες είναι πιο διάσπαρτες αποθέσεις του β-αμυλοειδούς, στερούνται νευροπληματικών ινών και ανευρίσκονται σε εγκεφαλικές περιοχές ασθενών οι οποίες δεν εμπλέκονται στη νόσο αλλά και σε εγκεφάλους υγιών γηρασμένων ατόμων (Savonenko *et al.*, 2015). Τα νευροϊνιδιακά νημάτια είναι ενδοκυττάρια μάζες που σχηματίζονται στο κυτταρόπλασμα των νευρικών κυττάρων των προσβεβλημένων εγκεφαλικών περιοχών και συνίστανται από ανώμαλα, μη διαλυτά συσσωματώματα που περιέχουν μία υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη, την τ (τάφ) πρωτεΐνη, η οποία φυσιολογικά

συνδέεται με τους μικροσωληνίσκους. Τα NFT εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στον πρόσθιο οσφρητικό πυρήνα (Kovacs, Cairns, and Lantos, 1999).

Σε περιπτώσεις άνοιας, στον εγκέφαλο εντοπίζονται σωμάτια Lewy (LB) τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικά ευρήματα στη νόσο Parkinson (PD) και εντοπίζονται στο νεοφλοιώδες μέρος του εγκεφάλου (Mukaetova-Ladinska *et al.*, 2009). Η ύπαρξη LB θεωρείται πως αυξάνει τις πιθανότητες ύπαρξης ανοσμίας στην άνοια, περισσότερο από τις περιπτώσεις καθαρής AD. Αυτό γίνεται λόγω παρόμοιας νευροπαθολογίας με τη PD, ωστόσο ο εντοπισμός ύπαρξης σωματίων Lewy κατά την διάρκεια της ζωής είναι μία δύσκολη διαδικασία που δεν πραγματοποιείται στην πρακτική των ιατρών. Μέσω νεκροψίας ασθενών με AD βρέθηκε πως τα δύο τρίτα από τους εξεταζόμενους είχαν ανοσμία παρουσία LB, και πως η ύπαρξη ανοσμίας οδηγεί σε μείωση του προσδόκιμου ζωής. Η ύπαρξη ανοσμίας με συμπτώματα άνοιας είναι ικανό να αποτελέσει δείκτη για την ανίχνευση ύπαρξης LB, ωστόσο δεν είναι ικανό να διαχωρίσει το είδος άνοιας. (Olichney *et al.*, 2005)

Η συσχέτιση παρουσίας LB με την ύπαρξη ανοσμίας σε νευροεκφυλιστική άνοια παρατηρήθηκε και στην έρευνα OPTIMA. Στο 24% των συμμετεχόντων βρέθηκαν LB στη μέλαινα ουσία και βρέθηκε πως αυτοί οι ασθενείς ήταν πιθανότερο να εμφανίσουν ανοσμία από αυτούς με καθαρή AD $p=0.029$. Στους ασθενείς AD που εξετάστηκαν δεν βρέθηκε συσχέτιση της ανοσμίας με τα στάδια Braak. Αυτό μπορεί να οφείλεται διότι η ανοσμία εμφανίζεται στα πολύ αρχικά στάδια της νόσου, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με την εμφάνιση ανοσμίας με το στάδιο AD. Η ύπαρξη LB επηρεάζει τους ντοπαμενικούς νευρώνες που μπορεί να επηρεάζουν την ανίχνευση οσμής. (McShane *et al.*, 2001)

4.2 Νόσος Parkinson (PD)

Η νόσος Parkinson είναι γνωστή για τα κινητικά προβλήματα που προκαλεί στους ασθενείς, συνοδεύεται, όμως, από αισθητηριακές δυσλειτουργίες όπως η ανοσμία (Tarakad and Jankovic, 2017). Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ανοσοδραστικών LB α-συνουκλεΐνης και απώλεια ντοπαμενικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία (Dauer and Przedborski, 2003). Η

μειωμένη δυνατότητα εντοπισμού και αναγνώρισης οσμής είναι κύριο χαρακτηριστικό της νόσου. Το 96% των ασθενών έχει κάποια οσφρητική δυσλειτουργία, ενώ πάνω από το 80% πάσχει από ανοσμία ή πολύ σοβαρή ανοσμία, χωρίς να υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα διαφορετικά είδη της νόσου (Haehner *et al.*, 2009). Η χρήση του UPSIT ως διαγνωστικό εργαλείο μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση της νόσου, που έχει ευαισθησία στην ανίχνευση της νόσου 85% (Κονάcs, 2004).

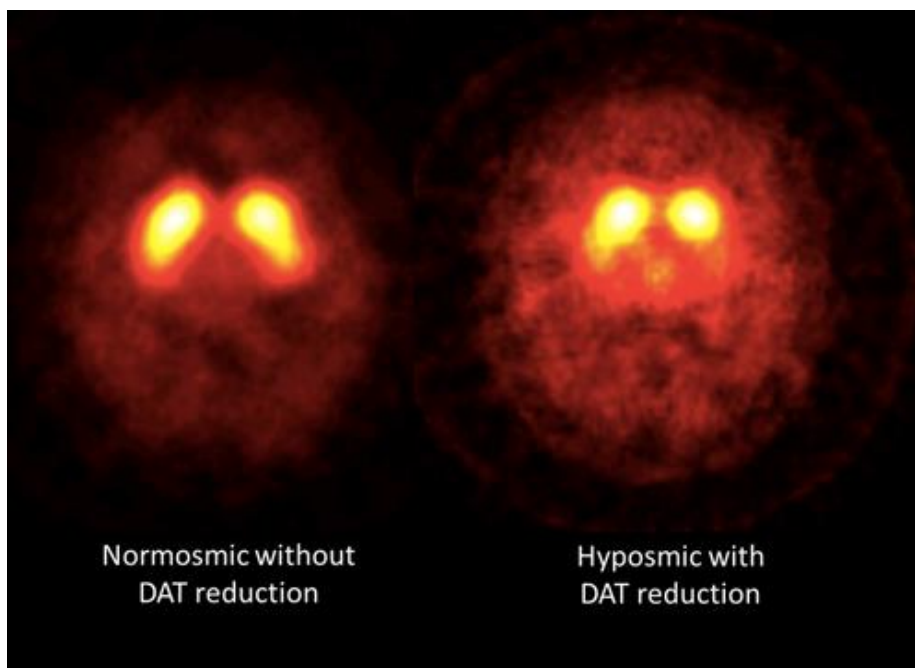
Η ανοσμία σε ασθενείς με PD μπορεί να προηγείται των κινητικών συμπτωμάτων αρκετά χρόνια. Κατά την εξέταση ωστόσο, του οσφρητικού επιθηλίου και OB μέσω μαγνητικής τομογραφίας, δεν εμφανίζονται μη φυσιολογικές απεικονίσεις (Tarakad and Jankovic, 2017). Οι εξέταση των αμυγδαλών μπορεί να συνδεθεί με τη παθολογία της ανοσμίας στη PD. Οι αμυγδαλοειδείς πυρήνες συνδέονται άμεσα με τον οσφρητικό βολβό που έχει καθοριστικό ρόλο στην όσφρηση. Μέσα από την εξέταση των αμυγδαλοειδών πυρήνων βρέθηκαν καταστροφές σε αυτές σε άτομα με PD, μη φυσιολογικές (Κονάcs, 2004).

Από τα πρώτα στάδια της νόσου φαίνεται να υπάρχει εναπόθεση α-συνουκλεΐνης στην οσφρητική οδό αλλά και στον πρόσθιο οσφρητικό πυρήνα (Braak *et al.*, 2003). Η σημασία αυτών των εναποθέσεων και κατά πόσο επηρεάζουν την νόσο δεν έχει αποδεχθεί. Είναι, όμως, γνωστό πως στο οσφρητικό σύστημα υπάρχει ντοπαμινική νεύρωση που μπορεί να επηρεαστεί από μονομερή και ολιγομερή α-συνουκλεΐνης. Τέλος, η παθολογία της ανοσμίας στη νόσο μπορεί να οφείλεται στη δυσλειτουργία νευροδιαβιβαστών που προκαλεί η ασθένεια, και πιο συγκεκριμένα το χολινεργικό σύστημα (Tarakad and Jankovic, 2017).

Η ανοσμία φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο τους άντρες από τις γυναίκες ασθενείς, ενώ δεν παρατηρούνται άλλες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Liu *et al.*, 2015). Παράλληλα, η οσφρητική δυσλειτουργία σχετίζεται με την ηλικία. Σε γηραιότερους ασθενείς είναι ευκολότερη η διάγνωση ανοσμίας, ωστόσο η ανίχνευση σε νεότερους ασθενείς ίσως αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο (Tarakad and Jankovic, 2017). Ενδιαφέρον αποτελεί η οσφρητική λειτουργία σε καπνιστές ασθενείς με PD. Σε υγιή πληθυσμό, η κατανάλωση προϊόντων καπνού έχει αρνητική επίδραση στην όσφρηση. Σε ασθενείς με PD, παρουσιάζει αντίθετα αποτελέσματα. Οι καπνιστές ασθενείς είχαν καλύτερη οσφρητική λειτουργία από την

ομάδα ελέγχου, αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$, ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν είναι ακόμα γνωστός (Sharer *et al.*, 2015).

Καταληκτικά, η οσφρητική δυσλειτουργία στη PD, μπορεί να συνδέεται με γνωσιακή δυσλειτουργία. Σε μία κλινική μελέτη σύγκρισης, φάνηκε πως η ομάδα ασθενών με λειτουργική ανοσμία στη PD, είχαν χαμηλότερα αποτελέσματα στις διαγνωστικές εξετάσεις ως προς τη μνήμη, ταχύτητα επεξεργασίας ερεθισμάτων, τη δυνατότητα εκτέλεσης οδηγιών και τέλος ως προς τη σύνθετη γλώσσα (Damholdt *et al.*, 2011). Επιπλέον, ο συνδυασμός γνωσιακής εξασθένησης και ανοσμίας συμβαδίζει με σοβαρότερο ντοπαμινεργικό έλλειμμα, όπως υποδεικνύεται από την ανώμαλη απεικόνιση μεταφορέα ντοπαμίνης (εικόνα 8) (Chahine *et al.*, 2016).



Εικόνα 7 Μεταφορά ντοπαμίνης από τομογράφο μονού φωτονίου
(Chahine *et al.*, 2016)

4.3 Άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις

Η μετωποκροταφική άνοια (FTD) είναι ένα κλινικό σύνδρομο που σχετίζεται με τη συρρίκνωση/εκφύλιση των μετωπιαίων και πρόσθιων κροταφικών λοβών του εγκεφάλου, γνωστή ως νόσος του Pick. Το FTD αντιπροσωπεύει το 10% έως 20% των περιστατικών πρόωρης άνοιας και η έναρξή του τείνει να συμβαίνει μεταξύ των ηλικιών 45 και 65 ετών. Το κύριο χαρακτηριστικό του FTD είναι αλλαγή στη συμπεριφορά, με παρορμητικές, αποτρεπτικές ή απαθείς συμπεριφορές. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έλλειψη κοινωνικών δεξιοτήτων έλλειψη ενσυναίσθησης και ψυχαναγκαστικής συμπεριφοράς, συχνές είναι οι δυσκολίες στην λεκτική επικοινωνία. Η ικανότητα της μνήμης δεν επηρεάζεται (Alves, Petrosyan and Magalhães, 2014).

Το FTD χαρακτηρίζεται κυρίως από φλοιώδη απώλεια πυραμιδικών κυττάρων. Σε λιγότερες περιπτώσεις, παρατηρούνται διογκώσεις ή εγκλείσματα νευρώνων, δηλαδή συσσώρευση πρωτεϊνών ταφ σε νευρώνες. Παρά το ότι είναι λιγότερο συχνή από ό, τι στη νόσο του Πάρκινσον, η οσφρητική δυσλειτουργία έχει αναφερθεί και στο FTD. Μία από τις πρώτες μελέτες που συνέκρινε διάφορους τύπους άνοιας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σε σύγκριση με την AD, οι ασθενείς με FTD παρουσιάζουν οσφρητική δυσλειτουργία αλλά σε μικρότερο βαθμό. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με FTD δεν έχουν μείωση στην ικανότητα διάκρισης οσμής. Σημειώθηκαν ωστόσο, δυσκολίες ονομασίας οσμών και αντιστοίχισης τους με εικόνες τροφίμων. Τέλος υπήρξε συσχέτιση της αναγνώρισης οσμής και της δυνατότητας των ασθενών να εκτελέσουν οδηγίες (Luzzi *et al.*, 2007).

Σε άλλη μελέτη οι ασθενείς με FTD παρουσίασαν διαταραχές στην αναγνώριση οσμών. Είναι σημαντικό σε περιπτώσεις με FTD είναι απαραίτητη η σημασία εκτίμησης της οσφρητικής δυσλειτουργίας, διότι υπάρχει σύγχυση και διάγνωση των ασθενών με καταθλιπτική διαταραχή (Pardini *et al.*, 2009). Η μη αναγνώριση οσμών στην FTD ίσως μπορεί να εξηγηθεί. Ένα έλλειμμα αναγνώρισης οσμής θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει μια συγκεκριμένη εξασθένηση της οσφρητικής γνώσης ή μια εξασθένηση της διασταυρούμενης αντιστοίχισης ή της λεκτικής επισήμανσης, δηλαδή εμπλοκή της μνήμης στην οσφρητική ικανότητα. Επιπλέον, οι μέγιστες απώλειες όγκου της φαιάς ουσίας στη νόσο, εντοπίζονται σε περιοχές που

εμπλέκονταν στην επεξεργασία οσφρητικών πληροφοριών υψηλότερης τάξης υποδηλώνοντας μια γνωστική επίδραση πριν από το οσφρητικό έλλειμμα (Tonacci and Billeci, 2018).

Η νόσος Creutzfeldt- Jakob (CJD) ανήκει στις μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες, που ανήκουν στις νευροεκφυλιστικές νόσους και χαρακτηρίζονται από αλλαγή στη πρωτεΐνη PrP^C στην παθολογική ισόμορφη της PrP^{Sc}. Η CJD εμφανίζεται κλινικά ως ταχύτατη άνοια με απώλεια νευρώνων, σπογγώδη αλλαγή, γλοιώση και εναπόθεση PrP^{Sc}. Η γρήγορη εξέλιξη της νόσου καθιστά δύσκολη την αξιολόγηση του ασθενούς, ωστόσο υπάρχει εμφάνιση ανοσμίας στους ασθενείς. Η PrP^{Sc} εναποτίθεται στα κύτταρα των οσφρητικών υποδοχέων, στα βασικά κύτταρα οσφρητικού επιθηλίου και στα οσφρητικά σπειράματα. Αυτές οι εναποθέσεις οδηγούν στο συμπέρασμα πως με βιοψία του οσφρητικού επιθηλίου μπορεί να γίνει διάγνωση της CJD (Κονάcs, 2004).

Κεφάλαιο 5: Επίκτητη ανοσμία

5.1 Ανοσμία από μόλυνση ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Οι οξείες ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου συστήματος, είναι η συχνότερη αιτία χρόνιας οσφρητικής δυσλειτουργίας. Οι παθογόνοι παράγοντες είναι συνήθως ιοί που οδηγούν σε κοινό κρυολόγημα ή γρίπη που εκδηλώνονται χωρίς ρινοκολπίτιδα. Αυτοί οι ιοί μπορούν να οδηγήσουν σε μετα-ική οσφρητική δυσλειτουργία, που εμφανίζεται κυρίως στη τέταρτη δεκαετία της ζωής, ενώ οι γυναίκες φαίνεται να προσβάλλονται συχνότερα (Rebholz *et al.*, 2020).

Ο τρόπος που επηρεάζει την όσφρηση ο ιός μπορεί να εξηγηθεί απλά. Μέσω της τοπικής φλεγμονής, η επένδυση των ρινικών διόδων διογκώνεται, ο βλεννογόνος καλύπτεται από ρινικές εκκρίσεις, εμποδίζοντας έτσι τα οσμογόνα να φτάσουν στους αντίστοιχους υποδοχείς και να συνδεθούν με αυτούς, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα όσφρησης. Επιπλέον, η

απόφραξη των αεραγωγών, οδηγεί σε μείωση της ροής αέρα άρα και μείωση οσμογόνων που θα εισέλθουν στην ρινική κοιλότητα (Rebholz *et al.*, 2020).

Ένας άλλος μηχανισμός περιλαμβάνει τον ιό να καταστρέφει το οσφρητικό επιθήλιο και τα περιφερικά νεύρα και κύτταρα που βρίσκονται σε αυτό. Η ακριβής τοποθεσία της βλάβης σε λοιμώξεις μετά την άνω αναπνευστική οδό δεν είναι ακόμη γνωστή και αμφισβητείται εάν οι ίδιοι οι νευρώνες των οσφρητικών υποδοχέων ή εάν άλλα κύτταρα όπως τα υποστηρικτικά κύτταρα έχουν υποστεί βλάβη στην παθολογική διαδικασία (Welge-Lüssen and Wolfensberger, 2006).

Οι ιοί, είναι ικανοί να διεισδύσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλώντας με αυτόν των τρόπο οσφρητική δυσλειτουργία. Απειλούν και επηρεάζουν τη λειτουργία σε μέρη του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην όσφρηση. Αυτά τα σημεία μπορεί να είναι ο οσφρητικός βολβός, τον οσφρητικό σωλήνα, τον οσφρητικό φλοιό. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια, χορηγήθηκε ενδοκρινικά ο ιός της γρίπης. Φάνηκε πως ο ιός της γρίπης είναι ικανός να διαπεράσει στον εγκέφαλο, μέσω οσφρητικών οδών. Η ανοσολογικές αποκρίσεις των κυττάρων φάνηκε πως εμποδίζουν την αναπαραγωγή του ιού, άρα και των επίμονων λοιμώξεων στον ΟΒ. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι σε περιπτώσεις ανοσμίας που παραμένει μετά από τη μόλυνση, οφείλεται σε νευρολογικές βλάβες (Aronsson *et al.*, 2003).

5.2 Ανοσμία στη νόσο του κορονοϊού

Ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί οξύ αναπνευστικό σύνδρομο και η εμφάνιση της νόσου χαρακτηρίζεται ως Covid-19. Έχει υψηλότερη θνησιμότητα από προηγούμενους κορονοϊούς. Ο ιός προσβάλλει όλες τις ηλικιακές ομάδες, ωστόσο άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Η μετάδοση της λοίμωξης γίνεται κυρίως από άτομο σε άτομο μέσω σταγονιδίων αναπνοής ή αερογενώς (Azer, 2020).

Μετά τη μόλυνση ο ιός απελευθερώνει το ιικό του περιεχόμενο στο εσωτερικό των κυττάρων. Το mRNA του ιού χρησιμοποιείται για τη παραγωγή πρωτεϊνών του ιού όπως η , ακίδα (S), μεμβράνη (M), περίβλημα (E) και νουκλεοκαψίδιο (N). Η πρωτεΐνη ακίδα (S), μία γλυκοπρωτεΐνη περιλαμβάνει δύο λειτουργικές υπομονάδες την S1 που είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με τον υποδοχέα κυττάρου ξενιστή και η υπομονάδα S2 για τη σύντηξη των ιικών και κυτταρικών μεμβρανών. Το ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) ταυτοποιήθηκε ως λειτουργικός υποδοχέας για τον SARS-CoV (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Το αναπνευστικό σύστημα είναι το κύριο σύστημα που επηρεάζεται στον SARS-CoV-2 και μπορεί να υπάρχουν πολλαπλές διηθήσεις και των δύο πνευμόνων. (Azer, 2020). Τα κύρια συμπτώματα εμφάνισης του κορονοϊού είναι πυρετός και βήχας (Meng *et al.*, 2020). Άλλα συμπτώματα είναι , πονόλαιμος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια και διαταραχές της όσφρησης, όπως ανοσμία και υποσμία (Meng *et al.*, 2020).

Η ανοσμία είναι από τα πρώτα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς που μολύνονται από SARS-COV-2 (Meng *et al.*, 2020). Τα διαφορετικά στελέχη του κορονοϊού, φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση ανοσμίας (Rebholz *et al.*, 2020). Η συχνότητα εμφάνισης ανοσμίας στη νόσο αγγίζει το 44,1%, ενώ παρατηρούνται διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης οσφρητικών δυσλειτουργιών, ανάμεσα στο δυτικό πολιτισμό και τον ανατολικό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αγνόηση των συμπτωμάτων στην Ασία, αλλά, μπορεί να οφείλεται σε γενετικές παραλλαγές του ιού ή του κάθε πληθυσμού (Butowt and von Bartheld, 2020).

Η αιτιολογία της οσφρητικής δυσλειτουργίας στη λοίμωξη από τον κορονοϊό εξετάστηκε από την αρχή της πανδημίας. Έχουν υπάρξει αρκετές ερμηνείες, όπως, ότι η φλεγμονή και η απόφραξη της οσφρητικής σχισμής προκάλεσαν εντοπισμένη απώλεια μεταφοράς, ότι υπήρξε τραυματισμός των υποστηρικτικών κυττάρων στήριξης στο οσφρητικό επιθήλιο ή, δεδομένης της γνωστής νευροτροπικής δυνατότητας του κορονοϊού, ότι ο ιός θα μπορούσε να εισβάλει και να βλάψει τον οσφρητικό βολβό. Όλα τα παραπάνω αντικρούστηκαν και δεν υπήρξαν αρκετά δεδομένα για να υποστηριχθούν (Saussez, Lechien and Hopkins, 2021).

Ο Chen *et al.*, 2020 μελέτησαν την ανοσολογική και χημική έκφραση του ACE-2, της πρωτεΐνης-στόχου υποδοχέα SARS-CoV 2, στο οσφρητικό επιθήλιο. Η έκφραση ACE-2 ήταν 200 έως 700 φορές μεγαλύτερη στο οσφρητικού επιθήλιο. Η πρωτεΐνη ACE-2 στη κυτταρική της μορφή, διαλύεται από μία μεταλλοπρωτεΐνη την ADAM-17, και η διαλυτή αυτή μορφή παραμένει ενζυμικά ενεργή. Τα οσφρητικά κύτταρα υποδοχέα δεν εκφράζουν ACE-2, καθώς και ένα άλλο γονίδιο που εμπλέκεται στην είσοδο SARS-CoV2 (TMPRSS2) οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η βλάβη στα κύτταρα του οσφρητικού υποδοχέα μπορεί να προκαλείται από άλλα κύτταρα. Τα υποστηρικτικά νευρικά κύτταρα που εντοπίζονται στους οσφρητικούς νευρώνες, εκφράζουν ACE-2 καθώς και TMPRSS2 και μολύνονται από τον SARS-CoV-2. Μπορούν επομένως να αντιπροσωπεύουν το σημείο εισόδου του ιού στο ρινοφάρυγγα (Rebholz *et al.*, 2020). Η πραγματική αιτία εμφάνισης ανοσμίας στη μόλυνση από SARS-COV-2 ακόμα ερευνώνται και δεν υπάρχει μία επιβεβαιωμένη θεωρία.

5.3 Αλλεργική ρινίτιδα και χρόνια ρινοκολπίτιδα

Μία αλλεργική αντίδραση, οδηγεί σε συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας (AR) η οποία αποτελεί φλεγμονή και εκδηλώνεται με αίσθημα κνησμού, φτάρνισμα, υδαρής ρινόρροια και ρινική απόφραξη (Rebholz *et al.*, 2020). Η ύπαρξη ανοσμίας στην AR μπορεί να οφείλεται στην περιορισμένη άφιξη εισπνεόμενου αέρα μέσω της αναπνοής εξ' αιτίας της ρινικής απόφραξης και κατά συνέπεια την βλάβη των οσφρητικών κυττάρων. Η ύπαρξη κάποιας οσφρητικής δυσλειτουργίας έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη επίμονης αλλεργικής ρινίτιδας (F. M. Passali *et al.*, 2021).

Σε μία μελέτη, σε ποντίκια, δημιουργήθηκε AR με την ενδοπεριτοναϊκή ευαισθητοποίηση με ωλευκωματίνη σε συνδυασμό με ενδορινική πρόκληση. Το πέρας της έρευνας έδειξε πως υπήρξε μείωση των οσφρητικών νευρώνων. Η μείωση τους, συσχετίστηκε θετικά με το πέρας του χρόνου. Σε ποντίκια με φλεγμονή για πάνω από οχτώ εβδομάδες, υπήρξε μείωση της αναγεννητικής ικανότητας των οσφρητικών νευρώνων και κατά συνέπεια μη αναστρέψιμη οσφρητική δυσλειτουργία. Ταυτόχρονα σε ποντίκια με τέσσερις εβδομάδες φλεγμονής παρατηρήθηκε μειωμένη ικανότητα του οσφρητικού επιθηλίου να ανακάμψει από τη

φλεγμονή. Η έγκαιρη διάγνωση της AR, έχει καλύτερα αποτελέσματα στην θεραπεία του ασθενούς (Liang *et al.*, 2019).

Η χρόνια ρινοκολπίτιδα (CRS), αποτελεί παρόμοια φλεγμονή με την AR, ενώ συνήθως συνυπάρχει με ρινικούς πολύποδες. Η διάγνωση του γίνεται εφ' όσον υπάρχουν δύο από τα παρακάτω συμπτώματα ρινική απόφραξη ή ρινική έκκριση, με ή χωρίς πόνο στο πρόσωπο/πίεση ή/και διαταραχή της μυρωδιάς για περίοδο που υπερβαίνει τις 12 εβδομάδες (Schwartz, Tajudeen and Kennedy, 2019). Ο μηχανισμός της παθοφυσιολογίας της νόσου ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί. Οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν οσφρητική δυσλειτουργία, η οποία αυξάνεται σε συχνότητα παρουσία πολύποδα, και μπορεί να περιλαμβάνουν εκτός από ανοσμία, και υποσμία ή κακοσμία (G. C. Passali *et al.*, 2021).

Επιπλέον, η ύπαρξη πολύποδα αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση οσφρητικής δυσλειτουργίας όπως παρατήρησαν οι Alt *et al.*, 2014 σε άτομα με οξεία ιγμορίτιδα ή CRS. Οι ασθενείς με σοβαρή ρινίτιδα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Η ύπαρξη πολλαπλών λοιμώξεων, αυξάνουν την βλάβη στο οσφρητικό επιθήλιο, οδηγώντας σε περαιτέρω δυσλειτουργία της όσφρησης (Litvack *et al.*, 2008). Ιστολογικά, σε ασθενείς με CRS εντοπίζεται ηωσινοφιλία του βλεννογόνου καθώς και πάχυνση της βασικής μεμβράνης του ηθμοειδούς βλεννογόνου (Schwartz, Tajudeen and Kennedy, 2019).

5.4 Τραύμα κεφαλής και φαρμακευτική αγωγή

Ο τραυματισμός της κεφαλής είναι μία από τις συχνότερες αιτίες εμφάνισης οσφρητικής δυσλειτουργίας. Μπορεί να εμφανιστεί οξεία οσφρητική διαταραχή που υποχωρεί μετά από τρεις μήνες ή μπορεί να είναι μόνιμη δυσλειτουργία, ανάλογα με τη βαρύτητα του τραύματος (Pellegrino *et al.*, 2021). Η σοβαρότητα της διαταραχής της όσφρησης σχετίζεται με τη βαρύτητα του τραυματισμού (Moran *et al.*, 1992).

Η αιτιολογία της οσφρητικής δυσλειτουργίας σε περιπτώσεις τραύματος οφείλεται σε καταστροφή των οσφρητικών νευρών στο ηθμοειδές οστό πριν από το οσφρητικό επιθήλιο και στον οσφρητικό βολβό. Η διάτμηση των νευρών, συμβαίνει λόγω της έντονης και βίαιης κίνησης του εγκεφάλου που συνεπάγεται με έντονο τραυματισμό. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο αριθμός των δενδριτών και των οσφρητικών κυστιδίων μειώνεται και τα λίγα οσφρητικά κυστίδια που υπάρχουν είναι συνήθως μη επαρκή για την αναγέννηση τους (Moran *et al.*, 1992).

Η όσφρηση και η γεύση, μπορεί να επηρεαστούν από ένα μεγάλο αριθμό φαρμάκων καθώς και από θεραπευτικές διαδικασίες όπως χημειοθεραπείες και ακτινοθεραπείες (Rebholz *et al.*, 2020). Φάρμακα που βρέθηκαν να επηρεάζουν την ικανότητα όσφρησης είναι ορισμένα αντιβιοτικά, αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αντικαταθλιπτικά και γαστρεντερικά φάρμακα (Schiffman, 2018). Οι φαρμακολογικές επιδράσεις μίας αγωγής μπορούν να αλλάξουν σε συνδυασμό με κάποιο άλλο φάρμακο. Φαίνεται πως περισσότερες δυσλειτουργίες των χημικών αισθήσεων έχουν ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλο αριθμό φαρμάκων (Rebholz *et al.*, 2020).

Η κατανάλωση ψυχαγωγικών ναρκωτικών μπορεί να οδηγήσει σε οσφρητικές δυσλειτουργίες. Ένα από τα κύρια ναρκωτικά είναι η κοκαΐνη, που επηρεάζει την αναπαραγωγή του οσφρητικού βλεννογόνου. Η α-ιντερφερόνη φαίνεται να επηρεάζει την αναγέννηση του οσφρητικού βλεννογόνου, εξαντλεί τα ίχνη μετάλλων. Η όσφρηση είναι εξασθενημένη μεταξύ των εργαζομένων που εκτίθενται σε αναθυμιάσεις καδμίου, όπως σε εργοστάσια παραγωγής αλκαλικών μπαταριών. Τέλος, Η νιφεδιπίνη και η διλτιαζέμη, δραστικές ουσίες που είναι ανταγωνιστές ασβεστίου, σε θεραπευτικές δοσολογίες αναφέρονται ότι προκαλούν ανοσμία. Ο μηχανισμός για αυτήν την τοξικότητα περιλαμβάνει βλάβη της μετάδοσης ώθησης που προκαλείται από ασβέστιο στον οσφρητικό βολβό από τους χημειοαισθητικούς οσφρητικούς νευρώνες (Ackerman and Kasbekar, 1997).

Κεφάλαιο 6: Ψυχολογικές επιπτώσεις

Η οσμή είναι αναγκαία για τον άνθρωπο, για εντοπισμό κινδύνων όπως χαλασμένα τρόφιμα, φωτιά και διαρροές υγραερίου και επηρεάζεται από τη χημειοαισθησία, άρα και από την ύπαρξη κάποιας διαταραχής της όσφρησης. Οι ασθενείς με ανοσμία έχουν αίσθημα ανασφάλειας, τόσο στη προσωπική υγιεινή και στις κοινωνικές σχέσεις. Ακόμη, μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα κατάθλιψης, με μεγαλύτερο ποσοστό στις γυναίκες.(Boesveldt *et al.*, 2017)

6.1 Λήψη τροφής:

Η οσμή, είναι συνδεδεμένη με την συμπεριφορά της κατανάλωσης τροφής, είναι υπεύθυνη για τη διέγερση της όρεξης και της αντίληψης της γεύσης. (Boesveldt *et al.*, 2017) Φαίνεται πως η ύπαρξη διαταραγμένης όσφρησης, οδηγεί σε προβλήματα ανίχνευσης χαλασμένων τροφίμων, σε ποσοστό που μπορεί να κυμαίνεται από 25-50%. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες δεν είναι αναγκαία η όσφρηση για ανίχνευση βρώσιμης τροφής, καθώς αυτά προσφέρονται από τις επιχειρήσεις τροφίμων, όμως ατυχήματα συνήθως συμβαίνουν στο σπίτι κατά τη προετοιμασία τροφής, για παράδειγμα, μη ώριμα φρούτα και λαχανικά, χαλασμένα γαλακτοκομικά (Stevenson, 2010). Η οργάνωση Fifth Sense πραγματοποίησε έρευνα για τη ποιότητα ζωής των ατόμων με ανοσμία με συμμετοχή 496 ατόμων, η οποία κατέληξε πως το 92% των συμμετεχόντων είχαν μειωμένη χαρά και ανυπομονησία γύρω από τη τελετουργία που συνοδεύεται με τη κατανάλωση ενός γεύματος, ενώ ταυτόχρονα το 55% δήλωσε πως αποφεύγουν την έξοδό τους σε εστιατόρια (Philpott and Boak, 2014).

Άτομα με γενετική ανοσμία, φαίνεται να μην έχουν διαφορετική διατροφική συμπεριφορά από τον γενικό πληθυσμό. Αναλυτικότερα, μία έρευνα με συμμετοχή 32 ατόμων διαγνωσμένα με γενετική ανοσμία, ηλικίας 18-46 έτη, και μία αντίστοιχη ομάδα υγείων ατόμων όπου η αξιολόγηση της πρόσληψης τροφής έγινε με ερωτηματολόγιο προτίμησης τροφίμων. Το αποτέλεσμα έδειξε πως τα άτομα με ανοσμία δεν είχαν διαφορετικές διατροφικές προτιμήσεις από τον γενικό πληθυσμό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ούτε στο δείκτη μάζας σώματος (Croy *et al.*, 2012). Αντιθέτως, οι ασθενείς με επίκτητη ανοσμία αντιλαμβάνονται ως πρώτα συμπτώματα αλλαγές στη γεύση γνωστών για εκείνους τροφίμων, οδηγώντας σε ανωμαλίες

όρεξης, προβλήματα στη προετοιμασία τροφίμων, και στην αναγνώριση χαλασμένων τροφών. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε διαταραγμένη σχέση με το φαγητό και μείωση της ευχαρίστης που προσφέρει η κατανάλωση του, που μπορεί να αγγίξει το 70%. (Schäfer, Schriever and Croy, 2021) Μελέτη με τη συμμετοχή ενήλικων ασθενών που έπασχαν από χρόνια ρινοκολπίτιδα έδειξε πως το 23% δήλωσε αίσθημα χαμηλότερης ποιότητας ζωής στη σχέση τους με το φαγητό (Rowan *et al.*, 2019).

Για άτομα με επίκτητη ανοσμία, είναι πιθανό να αλλάξουν τις διατροφικές τους συνήθειες ώστε να διατηρήσουν την ικανοποίηση προς το φαγητό. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση βάρους, και κατά συνέπεια παχυσαρκία, με πιο συχνά να συμβαίνει στις γυναίκες. Υπάρχουν ωστόσο και περιπτώσεις που δημιουργείται αποστροφή ή αδιαφορία προς το φαγητό λόγω της μειωμένης γεύσης. Σε αυτή τη περίπτωση, μπορεί ο ασθενής να υιοθετήσει ένα πιο υγιεινό διατροφικό πλάνο ή να οδηγηθεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής, οπότε και μείωση σωματικού βάρους (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Εξαιτίας των παραπάνω, είναι σημαντική η συμβολή των διαιτολόγων, με στόχο την εκτίμηση της βλάβης στις διατροφικές συμπεριφορές. Η αξιολόγηση μπορεί να γίνει με τη χρήση ερωτηματολογίων για αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και χρήση συστατικών που προσδίδουν έντονη γεύση στα γεύματα (Boesveldt *et al.*, 2017). Τέλος υπάρχουν και έτοιμα ερωτηματολόγια με στόχο την αξιολόγηση προσκόλλησης στις διαιτητικές οδηγίες.

6.2 Αποφυγή κινδύνων:

Οι οσμές, χρησιμεύουν σαν σήματα κινδύνου και θα μπορούσαν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: μη μικροβιακούς κινδύνους και μικροβιακούς κινδύνους. Στην πρώτη κατηγορία μπορούν να καταταχθούν, διαρροές αερίων, πυρκαγιές, δηλητήρια, και προκαλεί κυρίως φόβο προς τους ανοσμικούς ανθρώπους ενώ στη δεύτερη ανήκουν τα χαλασμένα τρόφιμα, κόπρανα, εμετός και οργανική αποσύνθεση, δημιουργώντας αίσθημα αποστροφής σε όποιους έρθουν σε επαφή με αυτά (Stevenson, 2010). Στην περίπτωση της ανοσμίας δημιουργείται δυσκολία ανίχνευσης κινδύνων, που μπορεί να οδηγήσει σε μολύνσεις ή και πιο επικίνδυνα περιστατικά (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Αντίθετα στη περίπτωση μικροβιακών

κινδύνων, οδηγούν τα άτομα με ανοσμία να διαθέτουν αυξημένο άγχος για τη προσωπική τους υγιεινή (Boesveldt *et al.*, 2017).

Η γενετική ανοσμία φαίνεται να συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με περισσότερα ατυχήματα. Οι ασθενείς λόγω της ύπαρξης αυτού του κινδύνου φαίνεται να παρουσιάζουν μειωμένο το αίσθημα της ασφάλειας (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Μια μελέτη κοορτής το 2004, αξιολόγησε τη συσχέτιση ανοσμίας και επαφή με κινδύνους σε τέσσερις παραμέτρους. Ατύχημα κατά τη μαγειρική (καμένα σκεύη και τροφή), ύπαρξη πυρκαγιάς που δεν έγινε αντιληπτή, διαρροή αερίου και τέλος κατάποση χαλασμένων τροφίμων και τοξικών ουσιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το 45,2% των συμμετεχόντων με ανοσμία, είχαν βιώσει έναν από τους τέσσερις κινδύνους που αναφέρθηκαν (Santos *et al.*, 2004). Τα ίδια αποτελέσματα είχε και άλλη έρευνα με σύγκριση μίας ομάδας με φυσιολογική όσφρηση και μία με άτομα που έπασχαν από γενετική ανοσμία. Σε αυτή φάνηκε πως τα ατυχήματα στο σπίτι ήταν στατιστικά σημαντικά περισσότερα από τον υγιή πληθυσμό ($p=0.001$) (Croy *et al.*, 2012).

Η συχνότητα επαφής ατόμων με έλλειψη οσμής με μικροβιακούς κινδύνους, δεν είναι πλήρως γνωστή. Θεωρείται πως είναι εύκολο να αποφευχθεί λόγω των ελέγχων στα τρόφιμα και της εξέλιξης της κοινωνίας. Σε αυτή τη περίπτωση φαίνεται πως ο φόβος των ανοσμικών είναι για την προσωπική τους υγιεινή και τις δυσωδίες του σώματός τους. Μπορεί με αυτό τον τρόπο να επηρεαστεί αρνητικά η ψυχική τους υγεία και να παρουσιάσουν συμπτώματα κατάθλιψης (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Με στόχο τη προφύλαξη τους από το κοινωνικό στίγμα, οδηγούνται σε μεγάλο βαθμό σε αντισταθμιστικές πράξεις, όπως πολλαπλές πλύσεις σώματος μέσα στην ημέρα καθώς και υπερβολική χρήση αποσμητικών και αρωμάτων. Φαίνεται πως οι γυναίκες αντιμετωπίζουν πιο έντονα αυτό το πρόβλημα σε σχέση με τους άντρες (Boesveldt *et al.*, 2017).

Οι Hufnagl, Lehrner and Deecke, 2003, κατασκεύασαν ένα ερωτηματολόγιο με δώδεκα κρίσιμες ερωτήσεις, όπου δοκιμάστηκε τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε αυτούς με οσφρητική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα αυτού, έδειξαν πως τα άτομα με προβλήματα όσφρησης δεν έχουν τη δυνατότητα να αντιληφθούν την οσμή του σώματός τους, ούτε αυτή των γύρω τους, δημιουργώντας ενδεχομένως σωματική ανασφάλεια. Σε έρευνα, ωστόσο, με συμμετοχή

αποκλειστικά ατόμων με ICA υπήρχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Σε αυτή τη περίπτωση, η ομάδα ατόμων με ICA δεν διέφερε στις συνήθειες προσωπικής υγιεινής από την ομάδα σύγκρισης, όπου άνηκε ο υγιής πληθυσμός, εύρημα στατιστικά σημαντικό $p=0.001$ (Croy *et al.*, 2012). Αυτές οι διαφορές στα ευρήματα, ίσως οφείλονται στη προσαρμοστικότητα των ατόμων με ICA τα οποία εκπαιδεύονται να βιοπορίζονται από νωρίς χωρίς όσφρηση.

6.3 Κοινωνική ζωή:

Η οσμή φαίνεται να επηρεάζει τη ζωή του ανθρώπου από την μέρα της γέννησης του. Ξεκινάει με το δέσιμο ανάμεσα στο νεογνό και τη μητέρα και φτάνει την επιλογή συντρόφου στην ενήλικη ζωή. Το οσφρητικό σύστημα αναπτύσσεται πλήρως στην εμβρυική περίοδο. Η σημαντικότητα της όσφρησης για το νεογνό είναι φανερή, καθώς αμέσως μετά τον τοκετό αναγνωρίζει τη μητέρα του από την οσμή της και η κίνηση προς το στήθος για θηλασμό φαίνεται πως συνδέεται με την οσμή (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός πως άτομα με ICA, έχουν χαμηλότερα ποσοστά θηλασμού καθώς δεν μπορούν να εντοπίσουν τη θηλή από τα οσφρητικά σήματα (Croy *et al.*, 2012).

Μία μητέρα με ανοσμία, φαίνεται να μην είναι ικανή να αναπτύξει δέσιμο με το νεογνό καθώς δεν έχει τη δυνατότητα να αντιληφθεί την οσμή του. Αυτό το γεγονός δείχνει ότι η οσμή επηρεάζει άμεσα τις οικίες σχέσεις με τον κοινωνικό περίγυρο, καθώς μέσα από αυτές μεταφέρονται πληροφορίες για τη γενετική ομοιότητα και τη φάση ανάπτυξης του ατόμου. (Milinski *et al.*, 2013) Μελέτη με στόχο τις συνέπειες της συγγενούς ανοσμίας για τον σχηματισμό του δεσμού μητέρας-βρέφους έδειξε ανάλογα αποτελέσματα. Υπήρχαν δύο ομάδες με είκοσι οκτώ μέλη η κάθε μία, μία με ICA άτομα και μία με νορμοσμικούς, στο ίδιο ηλικιακό πλαίσιο. Η αξιολόγηση και η εγκυρότητα της μελέτης βασίστηκε στη χρήση ερωτηματολογίων για τη γονική μέριμνα και για την εκτίμηση συμπτωμάτων κατάθλιψης. Μετά από στατιστική ανάλυση φάνηκε πως οι συμμετέχοντες με ICA έδειχναν λιγότερη μητρική φροντίδα. Ωστόσο, δεν υπήρξε συσχέτιση με τα συμπτώματα κατάθλιψης. Ως αποτέλεσμα φαίνεται πως, η όσφρηση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στο σχηματισμό του

δεσμού μητέρας-βρέφους και ότι η μητρικής φροντίδας μπορεί να επηρεαστεί αρνητικά στη ICA.(Martinec Novakova, Croy and Havlicek, 2010)

Η οσμή, επηρεάζει το κοινωνικό πλαίσιο του ατόμου και στη μετέπειτα ζωή. Οι οσμές σχετίζονται με την ερμηνεία κοινωνικών καταστάσεων και της κοινωνικής δεξιότητας ενός ατόμου (Lübke *et al.*, 2014). Κάποια άσχημη οσμή φαίνεται να συνδέεται με μη ευχάριστα χαρακτηριστικά. Όπως είναι φανερό ο ανοσμικός πληθυσμός δεν έχει τη δυνατότητα να αντιληφθεί τέτοια σήματα, όπως για παράδειγμα άγχος από έντονη οσμή εφίδρωσης (Schäfer, Schriever and Croy, 2021). Μελέτες απεικόνισης έδειξαν πως ως ανταπόκριση στις οσμές του σώματος υπάρχει νευρική ενεργοποίηση σε περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για κοινωνική επεξεργασία (Lübke *et al.*, 2014).

6.4 Ποιότητα ζωής:

Οι ασθενείς με δυσλειτουργίες όσφρησης συχνά δηλώνουν πως υπάρχει μείωση στη ποιότητα της ζωής τους. Οι αναφορές τους είναι κυρίως προς αρνητικά συναισθήματα όπως, απομόνωση, μοναξιά, άγχος, θλίψη και εκνευρισμός. Τα συναισθήματα αυτά θεωρούνται λογικά καθώς υπάρχει επικάλυψη ανάμεσα στους νευρώνες των συναισθημάτων και της όσφρησης. Για τον λόγο αυτό παρατηρούνται μεγαλύτερα ποσοστά καταθλιπτικών συμπτωμάτων ανάμεσα σε μη νορμοσμικούς ασθενείς.(Schäfer, Schriever and Croy, 2021) Η συσχέτιση των οσμών με τη μνήμη οφείλεται στις προεκβολές του OB στο μεταιχμιακό και παραμεταιχμιακό σύστημα.(Smeets *et al.*, 2009)

Οι Smeets *et al.* πραγματοποίησαν έρευνα με στόχο να ανακαλύψουν αν η οσφρητική δυσλειτουργία οδηγεί σε μειωμένη ποιότητα ζωής. Για τον σκοπό αυτό δημιούργησαν δύο ομάδες σύγκρισης, η πρώτη ομάδα είχε ανοσμία και κατ' επέκταση προβλήματα γεύσης, ενώ η δεύτερη είχε φυσιολογική οσμή και γεύση. Σημαντικό είναι πως οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν μόνο από ICA, αντιθέτως η ανοσμία μπορεί να οφειλόταν σε διάφορες αιτίες όπως χρόνια

βρογχίτιδα. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ερωτηματολογίων όπως το BDI-II, που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση κατάθλιψης. Ακόμη έγινε χρήση ερωτηματολογίου για τη λειτουργία της όσφρησης (QOD) ως προς τη ποιότητα ζωής, τη κοινωνική ζωή και τη παροσμία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η ομάδα με τους ανοσμικούς ασθενείς είχε χαμηλότερα ποσοστά στο QOD, κυρίως στη κατηγορία όσο αφορά τη ποιότητα ζωής, σε σχέση με την δεύτερη ομάδα. Ακόμα είχαν χαμηλότερη βαθμολογία στον τομέα υγείας με ένδειξη για περιορισμούς σε καθημερινές δραστηριότητας. Καταληκτικά, τα αποτελέσματα του BDI έδειξαν πως οι ανοσμικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερα ποσοστά κατάθλιψης από τον φυσιολογικό πληθυσμό.

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας στηρίζονται και από ευρήματα έρευνας μόνο σε ασθενείς με ICA. Πιο συγκεκριμένα με τη χρήση του ίδιου ερωτηματολογίου BDI για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων κατάθλιψης φάνηκε πως με $p=0.0018$, τα ποσοστά κατάθλιψης σε αυτούς τους ασθενείς είναι υψηλότερα από την ομάδα ελέγχου με υγιή άτομα. Από αυτά είναι δυνατό να προκύψει το συμπέρασμα ότι τα άτομα με ICA, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη κατάθλιψης.(Croy *et al.*, 2012) Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο έρευνες όπου οι συμμετέχοντες δεν έχουν μόνο ανοσμία από τη γέννησή τους αλλά και επίκτητη. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα είναι ότι ασθενείς με κατάθλιψη συχνά έχουν μειωμένη δυνατότητα όσφρησης και μικρότερο όγκο του OB. (Negoiias *et al.*, 2010)

Η οσφρητική λειτουργία επηρεάζει όπως φάνηκε την κοινωνική συμπεριφορά. Το άρωμα φαίνεται να παίζει βασικό ρόλο στην επιλογή ενός συντρόφου και βοηθά στον εντοπισμό των συναισθημάτων των άλλων ανθρώπων. (Smeets *et al.*, 2009)Γεννάται εύλογα το ερώτημα αν η έλλειψη οσμής επηρεάζει αρνητικά σεξουαλική ζωή των ατόμων αυτών. Οι Croy, Bojanowski and Hummel δημιούργησαν ένα ερωτηματολόγιο με στόχο την αξιολόγηση της κοινωνικής και σεξουαλικής ζωής των ατόμων με ICA, ενώ υπήρχε και ομάδα σύγκρισης υγιούς πληθυσμού. Η στατιστική ανάλυση χωρίστηκε στους άνδρες και τις γυναίκες, και τα αποτελέσματα για τα δύο φύλλα είναι διαφορετικά. Αρχικά και τα δύο φύλλα ανέφεραν αυξημένη κοινωνική ανασφάλεια στην ομάδα με ICA. Οι συνέπειες, όμως, ήταν διαφορετικές. Οι άνδρες που γεννήθηκαν με ICA είχαν σημαντικά μικρότερο αριθμό των σεξουαλικών επαφών, ενώ οι

γυναίκες αισθάνονται ανασφάλεια με τους συντρόφους τους. Αυτή η έρευνα δείχνει τη σημασία της όσφρησης στην ανάπτυξη κοινωνικών σχέσεων, αλλά και της οικειότητας.

Κεφάλαιο 7: Θεραπεία και εκπαίδευση

7.1 Στεροειδή και Βιταμίνη Α

Σε διάφορες ρινικές διαταραχές συστήνεται η χρήση τοπικών ή συστημικών στεροειδών. Για την αλλεργική ρινίτιδα η χρήση στεροειδών σε συνδυασμό με αντιισταμινικά είναι αποτελεσματικά. Η από του στόματος χορήγηση των στεροειδών για τις ρινικές διαταραχές είναι θετική, ωστόσο δεν είναι γνωστή η διάρκεια και η δόση χορήγησης της θεραπείας, καθώς υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης οστεονέκρωσης. Ακόμη σε παρόμοιες περιπτώσεις η χορήγηση βιταμίνης Α μέσω σταγόνων στη ρινική κοιλότητα έχουν θετικά αποτελέσματα, χρειάζονται ωστόσο περισσότερα στοιχεία. Αντιθέτως η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης Α δεν προκαλεί αλλαγές στην ανοσμία. (Boesveldt *et al.*, 2017) Τέλος, σε περιπτώσεις μετατραυματικής ανοσμίας μπορεί η χρήση στεροειδών να έχει θετικά αποτελέσματα. Οι Jiang *et al.*, κατέληξαν πως το 16,4% των συμμετεχόντων της έρευνας είχαν βελτίωση στην όσφρηση με χορήγηση υψηλής δόσης πρενδιζολόνης, και 33,3% των συμμετεχόντων είχαν βελτίωση προς το κατώφλι αναγνώρισης οσμών.

Τα αποτελέσματα της χρήσης τοπικών ή συστημικών στεροειδών προσπάθησαν να αποσαφηνιστούν με μία κλινική μελέτη με δύο ομάδες ελέγχου. Οι συμμετέχοντες είχαν οσφρητική απώλεια μετά από μολύνσεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, φλεγμονώδη νόσο και ασθενείς που έπασχαν από ανοσμία λόγω ιδιοπαθών αιτιών, και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ελέγχου. Η πρώτη λάμβανε τοπική χορήγηση στεροειδών μέσω σπρέι, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε από του στόματος χορήγηση. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της οσφρητικής τους λειτουργίας στην αρχή και στο τέλος της έρευνας. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά διαφορετικά για τις δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα η δυνατότητα αναγνώρισης οσμής είχε βελτιωθεί, ωστόσο δεν υπήρξε βελτίωση στο σύνολο της οσφρητικής λειτουργίας. Ταυτόχρονα φάνηκε πως η ηλικία το φύλλο και η αιτία της ανοσμίας δεν επηρέασε την δράση των τοπικών

στεροειδών. Στην δεύτερη ομάδα τα αποτελέσματα έδειξαν πως υπήρχε βελτίωση σε όλες τις διαγνωστικές κατηγορίες ανεξαρτήτως της αιτίας της απώλειας όσμης, στατιστικά σημαντικό με $p < 0.001$. Τέλος φαίνεται πως από αυτού του είδους θεραπεία ευνοούνται περισσότερο οι νεότεροι ασθενείς.(Heilmann, Huettenbrink and Hummel, 2004)

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η χορήγηση στεροειδών συγκεκριμένα με τη μορφή βηταμεθαζόνης, φάνηκε να μην έχει θετικό αντίκτυπο στο χρόνο ανάρρωσης από ανοσμία στον Covid-19. Ειδικότερα, μία κλινική μελέτη χώρισε τους συμμετέχοντες σε δύο ομάδες, όπου η πρώτη έλαβε σπρέι με βηταμεθαζόνη ενώ η δεύτερη έλαβε το εικονικό φάρμακο. Μετά τη στατιστική ανάλυση, καταστάλαξαν στο γεγονός πως η ηλικία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάρρωση της ανοσμίας στον κορονοϊό, καθώς οι νεότεροι συμμετέχοντες ανάκαμψαν σημαντικά γρηγορότερα, $p < 0.001$. Ταυτόχρονα προέκυψε το συμπέρασμα πως η βηταμεθαζόνη δεν επηρεάζει τον χρόνο ανάρρωσης της ανοσμίας καθώς η ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο είχε γρηγορότερη ανάκαμψη, ενώ το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά το χρόνο ανάρρωσης.(Rashid, Zgair and Al-Ani, 2021)

Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας συμφωνούν με μία ακόμα προοπτική ελεγχόμενη μελέτη όπου έγινε χορήγηση φουροϊκής μομεταζόνης σε ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με Covid-19 με συνοδεία ανοσμίας. Σε αυτή την έρευνα η μία ομάδα έλαβε κορτικοστεροειδή ενώ η δεύτερη ομάδα μόνο οσφρητική εκπαίδευση. Στο τέλος, και οι δύο ομάδες είχαν την ίδια βελτίωση η οποία ήταν στατιστικά σημαντική $p < 0.001$. Ωστόσο, η στατιστική ανάλυση ανά εβδομάδα έδειξε ότι, και στις δύο ομάδες δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της ανοσμίας. Σημαντικό είναι να σημειωθεί πως και σε αυτή τη περίπτωση η ηλικία ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας $p < 0.001$, για τη διάρκεια και τη πορεία τόσο της νόσου όσο και της ανοσμίας.(Abdelalim *et al.*, 2021)

7.2 Χειρουργική επέμβαση και εκπαίδευση

Η χειρουργική επέμβαση σε περιπτώσεις ανοσμίας μπορεί να βελτιστοποιήσει την οσφρητική ικανότητα και να μειώσει την ύπαρξη φλεγμονών. Η έκβαση και το αποτέλεσμα του

χειρουργείου, όμως, δεν είναι προκαθορισμένα (Boesveldt *et al.*, 2017). Σε μία προοπτική μελέτη κοορτής πραγματοποιήθηκε ενδοσκοπική επέμβαση στη ρινική κοιλότητα σε άτομα που είχαν διαγνωσθεί με χρόνια ρινοκολπίτιδα και έπασχαν είτε από ανοσμία είτε από υποσμία. Συμμετείχαν 111 ασθενείς που αξιολογήθηκαν στο σύνολο έως και δώδεκα μήνες μετά τη πραγματοποίηση της επέμβασης. Το 32,4% αυτών είχαν διαγνωσθεί με ανοσμία, σε αυτούς του ασθενείς τόσο στην επανεξέταση στους έξι μήνες μετά την επέμβαση όσο και στους δώδεκα μήνες υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες αξιολόγησης, $p < 0.001$, και συνολικά υπήρξε σε αυτούς τους ασθενείς βελτίωση 73,7% (Litvack, Mace and Smith, 2009).

Χειρουργική επέμβαση συστήνεται και για την ύπαρξη πολύποδα στη ρινική κοιλότητα, φαίνεται όμως η έκβαση της επέμβασης να μην είναι προκαθορισμένη. Η αφαίρεση γίνεται με ενδοσκοπική επέμβαση στη ρινική κοιλότητα. Σε μία συστηματική ανάλυση τριάντα τριών μελετών γύρω από την αφαίρεση ρινικού πολύποδα, φαίνονται οι διαφορές ανά περίπτωση. Με τη χρήση ενδοσκοπικής χειρουργικής υπήρξε βελτίωση συμπτωμάτων, όπως ανοσμία, σε 78-85%. Από την άλλη, υπήρξε επανεμφάνιση σε περιπτώσεις 28% σε μελέτη τυχαιοποιημένες μελέτες και κλινικές δοκιμές, ενώ για μεμονωμένα περιστατικά που ερευνήθηκαν η επανεμφάνιση πολύποδα κυμαινόταν σε 8-66%. Καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα πως υπάρχουν πλεονεκτήματα στην ενδοσκοπική επέμβαση για αφαίρεση πολύποδα, αλλά τα αποτελέσματα δεν έχουν πάντα τη καλύτερη δυνατή έκβαση (Dalziel *et al.*, 2003).

Η έλλειψη οσμής οδηγεί σε αλλαγές στην οργάνωση του εγκεφάλου. Το οσφρητικό σύστημα έχει μεγάλη ελαστικότητα και προσαρμοστικότητα στις αλλαγές. Με αυτό το δεδομένο προσδίδει δυνατότητα βελτίωσης αισθητηριακών λειτουργιών μέσω εκμάθησης. Η οσφρητική εκμάθηση περιλαμβάνει τέσσερις διαφορετικές οσμές, οι οποίες πρέπει να τις μυρίζει ο ασθενείς για αρκετά δευτερόλεπτα δύο φορές κάθε μέρα για περίοδο μεγαλύτερη των τεσσάρων μηνών (Boesveldt *et al.*, 2017). Η εναλλαγή των οσμών φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα και να μεγαλώνει τη περίοδο της εκπαίδευσης (Altundag *et al.*, 2015).

Η αποκατάσταση της όσφρησης μέσω της εκπαίδευσης παρέχει θετικά αποτελέσματα κυρίως σε περιστατικά με ανοσμία εξαιτίας μόλυνσης του οσφρητικού επιθηλίου ή μετά από

τραυματισμό. Το τμήμα Ωτορινολαρυγγολογίας του Αριστοτέλειου πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης πραγματοποίησε έρευνα με τη συμμετοχή ατόμων με ιστορικό τραύματος κεφαλής είτε μετά από μόλυνση του αναπνευστικού. Αποκλείστηκαν ασθενείς με χρόνια ρινίτιδα και ανοσμία λόγω νευρολογικής νόσου. Στους συμμετέχοντες αξιολογήθηκε η οσφρητική λειτουργία με χρήση της μεθόδου μπαταρίας των Sniffin sticks, όπου κατέληξαν σε ένα αποτέλεσμα μέσω της αναγνώρισης, διαχωρισμού και οριακών οσμών (TDI). Μετά τη περίοδο των δεκαέξι εβδομάδων οσφρητικής εκπαίδευσης φάνηκε ότι και στις δύο περιπτώσεις η ομάδα εκπαίδευσης είχε βελτίωση στο σκορ TDI. Μεγαλύτερα ποσοστά βελτίωσης είχαν στην ομάδα με URTI με ποσοστό 33%. (Konstantinidis *et al.*, 2013)

Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και από άλλες έρευνες κυρίως για περιπτώσεις ανοσμίας ως αποτέλεσμα URTI. Η εκπαίδευση της όσφρησης φαίνεται να είναι μία αρκετά αποδοτική μέθοδος αντιμετώπισης της ανοσμίας. Θετικό αποτελεί η ασφάλεια της μεθόδου για τον ασθενή και η ευκολία στη πραγματοποίηση. Ακόμη, η χρήση μεγαλύτερης συγκέντρωσης της οσμής έχει θετικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ανοσμίας. Ωστόσο, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ διάρκειας της νόσου και προόδου της ανοσμίας. (Damm *et al.*, 2014) Σε κάθε περίπτωση δεν υπάρχει μείωση της οσφρητικής ικανότητας στους συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου, ενώ μεγαλύτερη διαφορά στα αποτελέσματα TDI, υπάρχει στις κατηγορίες αναγνώρισης και διαχωρισμού της οσμής. (Pekala, Chandra and Turner, 2016) Τέλος, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα για τη χρήση οσφρητικής εκπαίδευσης στην ανοσμία ως απόρροια του κορονοϊού κυρίως στην αρχή της αποκατάστασης, καθώς οι αρνητικές επιπτώσεις είναι αμελητέες, είναι αναγκαίο, όμως, να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες για μεγαλύτερη ακρίβεια. (Zhang *et al.*, 2021)

7.3 Εξειδικευμένες θεραπείες

Τα οργάνια για τη ανίχνευση των οσμών βρίσκονται στους κροσσούς των οσφρητικών αισθητηριακών νευρώνων. Για τον λόγο αυτό, οι διαταραχές των κροσσών προκαλούν αισθητηριακή απώλεια. Οι κροσσοί δημιουργούνται από πρωτεΐνες, οπότε ελέγχονται από γονίδια, στα οποία μία μετάλλαξη ή διαγραφή τους είναι ικανή να οδηγήσει σε ανοσμία

(Boesveldt *et al.*, 2017). Η μη επεμβατική ενδοκρινική τοποθέτηση ιών που κωδικοποιούν γονίδια αποκατάστασης φαίνεται να έχουν θετικά αποτελέσματα για την αποκατάσταση της οσφρητικής λειτουργίας σε ποντίκια, όπου πραγματοποιήθηκε το πείραμα.

Μέσα από αυτό βρέθηκε πως το κύριο αίτιο για διαταραχή των κροσσών είναι η απώλεια αλληλόμορφων. Η χρήση αδενοίων για τη διόρθωση των μεταλλάξεων στα γονίδια που προκαλούν την ανοσμία παρέχει βελτίωση τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και σε συμπεριφορικό. Είναι, ωστόσο, σημαντικό να σημειωθεί πως η δράση αυτής της μεθόδου μπορεί να περιορίζεται στη περίοδο ζωής των υπαρχόντων νευρώνων, καθώς η περιοχή της μύτης έχει αναπλαστικές δυνατότητες (McIntyre *et al.*, 2012). Εξαιτίας των παραπάνω είναι σημαντική η έρευνα για την αποτελεσματικότητα της γενετικής θεραπείας σε άλλα κύτταρα όπως αυτά του οσφρητικού επιθηλίου, όπου τα αποτελέσματα ίσως είναι πιο μόνιμα (Boesveldt *et al.*, 2017). Η μέθοδος έχει το θετικό πως είναι μη επεμβατική, αν και η έρευνα γύρω από τη γενετική θεραπεία βρίσκεται σε αρχικά στάδια και είναι αναγκαία περισσότερα δεδομένα (McIntyre *et al.*, 2012).

Στο οσφρητικό επιθήλιο υπάρχουν βλαστοκύτταρα που προκαλούν νευρογένεση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η νευρογένεση γίνεται από προγονικά κύτταρα πολλαπλών δυνάμεων, τα οποία χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα οριζόντια βλαστικά κύτταρα (HBC), που σε σταθερές καταστάσεις δεν πολλαπλασιάζονται και τα βασικά κύτταρα σφαιρίνης (GBC), που υποστηρίζουν την αποκατάσταση αισθητηριακών νευρώνων και κυττάρων του οσφρητικού επιθηλίου. Από τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα πως μπορούν αυτά να αποτελέσουν θεραπευτικές οδούς. Με την αντικατάσταση κυττάρων είναι δυνατή η επίτευξη διόρθωσης της όσφρησης, μέσω αναγέννησης οσφρητικών αισθητηριακών κυττάρων (Boesveldt *et al.*, 2017). Καθοριστικό ρόλο έχει ο μεταγραφικός παράγοντας p63 στον έλεγχο της ωρίμανσης και αναγέννησης των κυττάρων HBC, καθώς απουσία αυτού δεν μπορεί να προχωρήσει η νευρογένεση. Μία οδός θεραπείας μπορεί να είναι η ενεργοποίηση των HBC του οργανισμού με στόχο τη διαφοροποίησή τους, με χρήση σταθερών συνθηκών για τη δράση του μεταγραφικού παράγοντα p63 (Fletcher *et al.*, 2011).

Τα πειραματικά δεδομένα που υπάρχουν για τη θεραπεία με τη χρήση οσφρητικών βλαστοκυττάρων βασίζονται σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια) καθώς βρίσκονται ακόμα σε αρχικά στάδια. Σε περιπτώσεις τραύματος κεφαλής φαίνεται πως ο εμβολιασμός ταυτοχρόνως νευρικών βλαστοκυττάρων και οσφρητικών κυττάρων δίνει βέλτιστα αποτελέσματα καθώς τα οσφρητικά κύτταρα μπορούν να δράσουν σαν στηρικτικά των βλαστοκυττάρων για των έλεγχο παραγόντων ανάπτυξης και έτσι να βοηθήσουν στην ανάπτυξή τους. Από τη μελέτη φάνηκε πως τα δύο είδη κυττάρων μετακινήθηκαν μαζί προς τον εγκέφαλο και προκάλεσαν δομική και λειτουργική αποκατάσταση στον εγκέφαλο των ποντικών (Liu *et al.*, 2014). Αντίστοιχα, έχει φανεί πως η μεταφορά νευρικών βλαστοκυττάρων του OB μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή αυξητικού παράγοντα, ο οποίος στον εγκέφαλο δημιουργεί θετικές μεταβολές στη λειτουργία της όσφρησης και κατ' επέκταση μπορεί να συντηρηθεί η ύπαρξη στων βλαστοκυττάρων στον οργανισμό. (Marei *et al.*, 2015)

Συμπεράσματα

Ο στόχος της εργασίας ήταν να συλλέξει και να αναλυθούν οι διαθέσιμες πληροφορίες για την όσφρηση και την ανοσμία. Αρχικά, είναι βασική η κατανόηση της ανατομίας του οσφρητικού συστήματος καθώς και της φυσιολογίας του. Για να κατανοηθεί ο τρόπος που προκαλούνται οι δυσλειτουργίες της όσφρησης, αναλύθηκε η διαδικασία μετατροπής μιας οσμής σε ένα ηλεκτρικό σήμα και πως αυτό μεταφράζεται στον εγκέφαλο για να την αναγνωρίσει ο άνθρωπος. Στη συνέχεια, πλαισιώνεται το είδος της οσφρητικής διαταραχής και συνοδεύεται από τους τρόπους διάγνωσης τους καθώς και τα κύρια χαρακτηριστικά που υπάρχουν στην ανοσμία. Γίνεται έτσι ο διαχωρισμός της ανοσμίας σε δύο κατηγορίες, την επίκτητη και την συγγενή, διαχωρισμός που γίνεται ανάλογα με την ηλικία εμφάνισής της.

Τα αποτελέσματα από την βιβλιογραφική έρευνα έδειξαν πως οι περιπτώσεις γενετικής ανοσμίας είναι σπάνιες στον γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η ανοσμία σε αυτές τις περιπτώσεις συνοδεύονται συνήθως από άλλες νόσους. Η μοναδική περίπτωση γενετικής ανοσμίας χωρίς την ύπαρξη άλλης ασθένειας είναι η ιδιοπαθής συγγενής ανοσμία. Είναι πολύ σπάνια, ενώ τα αίτια εμφάνισης της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστά και χρειάζεται περαιτέρω έρευνα των γονιδίων που μπορεί να οδηγούν στην ιδιοπαθή συγγενή ανοσμία. Σε κάθε περίπτωση επειδή η ανοσμία παρουσιάζεται από τη στιγμή της γέννησης τους, υπάρχει η θεωρία πως τα ποσοστά εμφάνισης των ασθενειών είναι χαμηλότερα από τα πραγματικά. Αυτό μπορεί να συμβαίνει γιατί η οσμή, σαν αίσθηση θεωρείται δευτερεύουσα και δεν παρατηρείται εύκολα, σε αντίθεση με δυσλειτουργία στην όραση που μπορεί να εντοπιστεί γρήγορα. Η παρατήρηση αυτή, ενισχύεται από το γεγονός πως οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προχωρημένη ηλικία, περίπου στην εφηβεία.

Στις νευροεκφυλιστικές νόσους, η ανοσμία αποτελεί κύριο σύνοδο νόσημα χωρίς να γίνεται αρκετά γνωστό στον γενικό πληθυσμό. Η οσμή, όπως όλες οι αισθήσεις φθίνουν με τη πάροδο της ηλικίας. Χαρακτηριστικό είναι πως στη νόσο Parkinson, το 80% πάσχει και από ανοσμία. Ακόμα σε αυτές τις ασθένειες, η οσφρητική δυσλειτουργία σε πολλές περιπτώσεις προϋπάρχει της νόσου. Θεωρητικά η εμφάνιση ανοσμίας θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη εμφάνισης κάποιας νευροεκφυλιστικής νόσου. Από τα παραπάνω, προκύπτει το συμπέρασμα πως σε αυτά τα νοσήματα είναι αρκετά συχνή η ανοσμία, και οφείλεται στις μη φυσιολογικές

εναποθέσεις και αλλαγές στον εγκέφαλο κυρίως σε περιοχές που συνδέονται με την όσφρηση και την επηρεάζουν.

Οι περιπτώσεις ανοσμίας που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της ζωής, είναι αρκετά πιο συχνές. Η μόλυνση του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ο τραυματισμός κεφαλής αποτελούν τις κύριες αιτίες επίκτητης ανοσμίας. Σε αυτές, τα αίτια της οσφρητικής διαταραχής έχουν αναλυθεί περισσότερο και σε αρκετές περιπτώσεις η παθοφυσιολογία τους είναι γνωστή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση μόλυνσης από SARS- Cov-2, όπου από την αρχή της πανδημίας, υπάρχει μεγάλη προσπάθεια για τον εντοπισμό του μηχανισμού εμφάνισης της ανοσμίας. Έχουν προταθεί διάφορες αιτιολογίες, ωστόσο καμία δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σημαντικό στις περιπτώσεις επίκτητης ανοσμίας θα ήταν, η γνώση της παθοφυσιολογίας ανά περίπτωση, καθώς και διαγνωστικά πρωτόκολλα που θα βοηθούσαν στον σωστό εντοπισμό της αιτίας εμφάνισης της ανοσμίας, με στόχο τη προσπάθεια διόρθωσης της δυσλειτουργίας.

Η ανοσμία έχει άμεσες επιπτώσεις στη ζωή όσων πάσχουν από αυτή. Διάφορες πτυχές της καθημερινότητας επηρεάζονται, ενώ τα άτομα με επίκτητη ανοσμία παρουσιάζουν διαφορές σε σχέση με αυτούς με συγγενή ανοσμία. Σε επίκτητες περιπτώσεις, υπάρχουν έντονες αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες διότι μαζί με την έλλειψη όσφρησης, υπάρχει μείωση της γευστικής αντίληψης, ενώ διαταράσσεται και η αντίληψη της όρεξης. Στο σύνολο τους οι ασθενείς, εμφανίζουν προβλήματα στη καθημερινότητα, όπως στην ανίχνευση κινδύνων, για παράδειγμα χαλασμένα τρόφιμα. Πολύ σημαντικό είναι η αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης στα άτομα με κάθε είδος ανοσμίας, ενώ σε έρευνες φάνηκε πως η κατάθλιψη συνδέεται στον γενικό πληθυσμό με μειωμένη δυνατότητα όσφρησης και μειωμένο όγκο οσφρητικού βολβού. Γενικά, οι επιπτώσεις της ανοσμίας σε ψυχολογικό επίπεδο έχουν αναλυθεί σε μεγάλο βαθμό με αποτελέσματα που συμφωνούν μεταξύ των διάφορων ερευνών.

Το τελευταίο κεφάλαιο της εργασίας, στοχεύει στη σύνοψη των θεραπευτικών προσεγγίσεων που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση της ανοσμίας, καθώς και νέων προσεγγίσεων. Είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως η ανοσμία δεν μπορεί να θεραπευτεί πλήρως με τα μέχρι τώρα δεδομένα. Καταλήγουμε έτσι στο συμπέρασμα πως, χρειάζεται παραπάνω έρευνα για τη θεραπεία της ανοσμίας. Τα καλύτερα αποτελέσματα σε θεραπεία υπάρχουν σε περιπτώσεις

χρόνιας ρινοκολπίτιδας με χειρουργική επέμβαση. Χρήσιμο εργαλείο είναι η οσφρητική εκπαίδευση με αρκετή βιβλιογραφία να υποστηρίζει τα θετικά αποτελέσματα της κυρίως σε περιπτώσεις μόλυνσης του οσφρητικού επιθηλίου και σε τραυματισμό. Υποστηρικτικά δεδομένα υπάρχουν για διορθώσεις ανωμαλιών μέσω γενετικής θεραπείας και βλαστοκυττάρων. Οι έρευνες σε σχέση με αυτές τις θεραπευτικές οδούς είναι σε αρχικό στάδιο και ενδιαφέρουσα θα ήταν περαιτέρω έρευνα των δυνατοτήτων που μπορούν να δώσουν τέτοιες θεραπείες.

Καταληκτικά, η ανοσμία είναι μία νόσος που χρειάζεται επιπλέον διερεύνηση. Τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, δεν είναι αρκετά για να καταλήξουμε σε συμπεράσματα για τη σίγουρη παθοφυσιολογία της διαταραχής της όσφρησης στις διάφορες νόσους, ούτε όμως για τη θεραπεία της. Η ανοσμία παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ανά περίπτωση, και πολλές φορές μπορεί να μην εντοπίζεται. Το ψυχολογικό αντίκτυπο της νόσου όμως, επιδειχνει την ανάγκη για καλύτερο διαγνωστικό έλεγχο σε άτομα αυξημένου κινδύνου όπως τους ηλικιωμένους, καθώς και προσπάθεια για ανεύρεση λύσεων ώστε να διευκολυνθούν στην καθημερινότητά τους.

Βιβλιογραφία

- Abdelalim, A.A. *et al.* (2021) 'Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial', *American Journal of Otolaryngology*, 42(2), p. 102884. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102884.
- Ackerman, B.H. and Kasbekar, N. (1997) 'Disturbances of Taste and Smell Induced by Drugs', *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 17(3), pp. 482–496. doi:10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x.
- Alkelai, A. *et al.* (2016) 'A role for TENM1 mutations in congenital general anosmia', *Clinical Genetics*, 90(3), pp. 211–219. doi:https://doi.org/10.1111/cge.12782.
- Alt, J.A. *et al.* (2014) 'Predictors of Olfactory Dysfunction in Rhinosinusitis Using the Brief Smell Identification Test', *The Laryngoscope*, 124(7), pp. E259–E266. doi:10.1002/lary.24587.
- Altundag, A. *et al.* (2015) 'Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss', *The Laryngoscope*, 125(8), pp. 1763–1766. doi:10.1002/lary.25245.
- Alves, J., Petrosyan, A. and Magalhães, R. (2014) 'Olfactory dysfunction in dementia', *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 2(11), pp. 661–667. doi:10.12998/wjcc.v2.i11.661.
- Aronsson, F. *et al.* (2003) 'Invasion and Persistence of the Neuroadapted Influenza Virus A/WSN/33 in the Mouse Olfactory System', *Viral Immunology*, 16(3), pp. 415–423. doi:10.1089/088282403322396208.
- Azer, S.A. (2020) 'COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics', *New Microbes and New Infections*, 37, p. 100738. doi:10.1016/j.nmni.2020.100738.
- Bajpai, R. *et al.* (2010) 'CHD7 cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation', *Nature*, 463(7283), pp. 958–962. doi:10.1038/nature08733.
- Bergman, J.E.H. *et al.* (2011) 'Anosmia Predicts Hypogonadotropic Hypogonadism in CHARGE Syndrome', *The Journal of Pediatrics*, 158(3), pp. 474–479. doi:10.1016/j.jpeds.2010.08.032.
- Blake, K.D. *et al.* (2008) 'Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome', *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(5), pp. 585–592. doi:10.1002/ajmg.a.32179.
- Blake, K.D. and Prasad, C. (2006) 'CHARGE syndrome', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1(1), p. 34. doi:10.1186/1750-1172-1-34.
- Boesveldt, S. *et al.* (2017) 'Anosmia—A Clinical Review', *Chemical Senses*, 42(7), pp. 513–523. doi:10.1093/chemse/bjx025.
- Braak, H. *et al.* (2003) 'Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease', *Neurobiology of Aging*, 24(2), pp. 197–211. doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- Branigan, B. and Tadi, P. (2020) *Physiology, Olfactory, StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542239/> (Accessed: 18 March 2021).
- Butowt, R. and von Bartheld, C.S. (2020) 'Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection', *The Neuroscientist*, p. 1073858420956905. doi:10.1177/1073858420956905.
- Chahine, L.M. *et al.* (2016) 'Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings', *Movement Disorders*, 31(1), pp. 86–94. doi:10.1002/mds.26373.

- Chen, C.R. *et al.* (2014) 'Anatomy and Cellular Constituents of the Human Olfactory Mucosa: A Review', *Journal of Neurological Surgery. Part B, Skull Base*, 75(5), pp. 293–300. doi:10.1055/s-0033-1361837.
- Chen, M. *et al.* (2020) 'Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication', *European Respiratory Journal*, 56(3), p. 2001948. doi:10.1183/13993003.01948-2020.
- Choi, R. and Goldstein, B.J. (2018) 'Olfactory epithelium: Cells, clinical disorders, and insights from an adult stem cell niche', *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 3(1), pp. 35–42. doi:10.1002/lio2.135.
- Cox, J.J. *et al.* (2006) 'An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain', *Nature*, 444(7121), pp. 894–898. doi:10.1038/nature05413.
- Croy, I. *et al.* (2012) 'Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell', *PLoS ONE*, 7(3). doi:10.1371/journal.pone.0033365.
- Croy, I., Bojanowski, V. and Hummel, T. (2013) 'Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data', *Biological Psychology*, 92(2), pp. 292–294. doi:10.1016/j.biopsycho.2012.11.008.
- Croy, I., Nordin, S. and Hummel, T. (2014) 'Olfactory disorders and quality of life--an updated review', *Chemical Senses*, 39(3), pp. 185–194. doi:10.1093/chemse/bjt072.
- Dalziel, K. *et al.* (2003) *Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK70292/> (Accessed: 8 August 2021).
- Damholdt, M.F. *et al.* (2011) 'Odor identification deficits identify Parkinson's disease patients with poor cognitive performance', *Movement Disorders*, 26(11), pp. 2045–2050. doi:10.1002/mds.23782.
- Damm, M. *et al.* (2014) 'Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study', *The Laryngoscope*, 124(4), pp. 826–831. doi:10.1002/lary.24340.
- Dauer, W. and Przedborski, S. (2003) 'Parkinson's Disease: Mechanisms and Models', *Neuron*, 39(6), pp. 889–909. doi:10.1016/S0896-6273(03)00568-3.
- Dodé, C. and Hardelin, J.-P. (2009) 'Kallmann syndrome', *European Journal of Human Genetics*, 17(2), pp. 139–146. doi:10.1038/ejhg.2008.206.
- Doty, R.L. (2009) 'The Olfactory System and Its Disorders', *Seminars in Neurology*, 29(1), pp. 74–81. doi:10.1055/s-0028-1124025.
- Drake R. *et al.* (2006) *Gray's Ανατομία*. 2η. Broken Hill.
- Fletcher, R.B. *et al.* (2011) 'p63 Regulates Olfactory Stem Cell Self-Renewal and Differentiation', *Neuron*, 72(5), pp. 748–759. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.009.
- Frasnelli, J. *et al.* (2013) 'Brain structure is changed in congenital anosmia', *NeuroImage*, 83, pp. 1074–1080. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.070.
- Galarza-Paez, L., Marston, G. and Downs, B.W. (2021) 'Anatomy, Head and Neck, Nose', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532870/> (Accessed: 7 September 2021).
- Grabe, V. and Sachse, S. (2018) 'Fundamental principles of the olfactory code', *Biosystems*, 164, pp. 94–101. doi:10.1016/j.biosystems.2017.10.010.
- Haehner, A. *et al.* (2009) 'Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study', *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), pp. 490–494. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.12.005.
- Heilmann, S., Huettnerbrink, K.-B. and Hummel, T. (2004) 'Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss', *American Journal of Rhinology*, 18(1), pp. 29–33.

- Helwany, M. and Bordoni, B. (2021) 'Neuroanatomy, Cranial Nerve 1 (Olfactory)', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556051/> (Accessed: 4 September 2021).
- Hufnagl, B., Lehrner, J. and Deecke, L. (2003) 'Development of a questionnaire for the assessment of self reported olfactory functioning', *Chem Senses*, 28, p. E27.
- Hummel, T., Landis, B.N. and Hüttenbrink, K.-B. (2012) 'Smell and taste disorders', *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 10. doi:10.3205/cto000077.
- Jiang, R.-S. *et al.* (2010) 'Steroid treatment of posttraumatic anosmia', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(10), pp. 1563–1567. doi:10.1007/s00405-010-1240-0.
- Kang, N. and Koo, J. (2012) 'Kang N, Koo J. Olfactory receptors in non-chemosensory tissues. BMB Rep 45:612-622', *BMB reports*, 45, pp. 612–22. doi:10.5483/BMBRep.2012.45.11.232.
- Karstensen, H.G. and Tommerup, N. (2012) 'Isolated and syndromic forms of congenital anosmia', *Clinical Genetics*, 81(3), pp. 210–215. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01776.x>.
- Konstantinidis, I. *et al.* (2013) 'Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction', *The Laryngoscope*, 123(12), pp. E85–E90. doi:10.1002/lary.24390.
- Kovacs, Cairns, and Lantos (1999) 'beta-Amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25(6), pp. 481–491. doi:10.1046/j.1365-2990.1999.00208.x.
- Kovács, T. (2004) 'Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders', *Ageing Research Reviews*, 3(2), pp. 215–232. doi:10.1016/j.arr.2003.10.003.
- Kovács, T., Cairns, N.J. and Lantos, P.L. (2001) 'Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages', *NeuroReport*, 12(2), pp. 285–288.
- Laitinen, E.-M. *et al.* (2011) 'Incidence, Phenotypic Features and Molecular Genetics of Kallmann Syndrome in Finland', *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, p. 41. doi:10.1186/1750-1172-6-41.
- Lalani, S.R. *et al.* (2006) 'Spectrum of CHD7 Mutations in 110 Individuals with CHARGE Syndrome and Genotype-Phenotype Correlation', *The American Journal of Human Genetics*, 78(2), pp. 303–314. doi:10.1086/500273.
- Liang, C. *et al.* (2019) 'Construction of an irreversible allergic rhinitis-induced olfactory loss mouse model', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 513(3), pp. 635–641. doi:10.1016/j.bbrc.2019.03.110.
- Litvack, J.R. *et al.* (2008) 'Predictors of Olfactory Dysfunction in Patients with Chronic Rhinosinusitis', *The Laryngoscope*, 118(12), pp. 2225–2230. doi:10.1097/MLG.0b013e318184e216.
- Litvack, J.R., Mace, J. and Smith, T.L. (2009) 'Does Olfactory Function Improve After Endoscopic Sinus Surgery?', *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(3), pp. 312–319. doi:10.1016/j.otohns.2008.12.006.
- Liu, R. *et al.* (2015) 'Potential sex differences in nonmotor symptoms in early drug-naïve Parkinson disease', *Neurology*, 84(21), pp. 2107–2115. doi:10.1212/WNL.0000000000001609.
- Liu, S.-J. *et al.* (2014) 'Co-grafting of neural stem cells with olfactory ensheathing cells promotes neuronal restoration in traumatic brain injury with an anti-inflammatory mechanism', *Journal of Neuroinflammation*, 11(1), p. 66. doi:10.1186/1742-2094-11-66.
- López-Elizalde, R. *et al.* (2017) 'Anatomy of the olfactory nerve: A comprehensive review with cadaveric dissection: Anatomy of the Olfactory Nerve', *Clinical Anatomy*, 31. doi:10.1002/ca.23003.
- Lübke, K.T. *et al.* (2014) 'Does Human Body Odor Represent a Significant and Rewarding Social Signal to Individuals High in Social Openness?', *PLOS ONE*, 9(4), p. e94314. doi:10.1371/journal.pone.0094314.

- Luzzi, S. *et al.* (2007) 'Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration', *Neuropsychologia*, 45(8), pp. 1823–1831. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008.
- Marei, H.E.S. *et al.* (2015) 'Human Olfactory Bulb Neural Stem Cells expressing hNGF Restore Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Rat Model', *Journal of Cellular Physiology*, 230(1), pp. 116–130. doi:10.1002/jcp.24688.
- Martinec Novakova, L., Croy, I. and Havlicek, J. (2010) *Congenitally anosmic adults report less maternal care than normosmics. A retrospective questionnaire study.* doi:10.13140/RG.2.2.17792.64000.
- McIntyre, J.C. *et al.* (2012) 'Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model', *Nature medicine*, 18(9), pp. 1423–1428. doi:10.1038/nm.2860.
- McShane, R. *et al.* (2001) 'Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 70(6), pp. 739–743. doi:10.1136/jnnp.70.6.739.
- Meng, X. *et al.* (2020) 'COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge', *American Journal of Otolaryngology*, 41(5), p. 102581. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102581.
- Milinski, M. *et al.* (2013) 'Major histocompatibility complex peptide ligands as olfactory cues in human body odour assessment', *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280(1755), p. 20122889. doi:10.1098/rspb.2012.2889.
- Moon, C., Jun Yoo, S. and Soo Han, H. (2014) 'Smell', in Aminoff, M.J. and Daroff, R.B. (eds) *Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition)*. Oxford: Academic Press, pp. 216–220. doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.00072-5.
- Moore k, D.A., Argur A. (2014) *Clinically Oriented Anatomy*. 8th edn. Philadelphia : Wolters Kluwer.
- Moran, D.T. *et al.* (1992) 'Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction', *Microscopy Research and Technique*, 23(2), pp. 103–110. doi:10.1002/jemt.1070230202.
- Mukaetova-Ladinska, E. *et al.* (2009) 'Lewy Body Variant of Alzheimer's Disease: Selective Neocortical Loss of t-SNARE Proteins and Loss of MAP2 and α -Synuclein in Medial Temporal Lobe', *TheScientificWorldJournal*, 9, pp. 1463–75. doi:10.1100/tsw.2009.151.
- Negoias, S. *et al.* (2010) 'Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression', *Neuroscience*, 169(1), pp. 415–421. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.05.012.
- Nilsen, K.B. *et al.* (2009) 'Two novel SCN9A mutations causing insensitivity to pain', *Pain*, 143(1), pp. 155–158. doi:10.1016/j.pain.2009.02.016.
- Oleszkiewicz, A. and Hummel, T. (2019) 'Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(6), pp. 1849–1852. doi:10.1007/s00405-019-05414-8.
- Olichney, J. *et al.* (2005) 'Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease', *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76(10), pp. 1342–1347. doi:10.1136/jnnp.2003.032003.
- Pardini, M. *et al.* (2009) 'Olfactory Function in Corticobasal Syndrome and Frontotemporal Dementia', *Archives of neurology*, 66(1), pp. 92–96. doi:10.1001/archneurol.2008.521.
- Passali, F.M. *et al.* (2021) 'Smell impairment in patients with allergic rhinitis', *International Forum of Allergy & Rhinology*, 11(6), pp. 1031–1032. doi:10.1002/alr.22786.
- Passali, G.C. *et al.* (2021) 'Smell impairment in patients with chronic rhinosinusitis: a real-life study', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* [Preprint]. doi:10.1007/s00405-021-06848-9.
- Pekala, K., Chandra, R.K. and Turner, J.H. (2016) 'Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis', *International forum of allergy & rhinology*, 6(3), pp. 299–307. doi:10.1002/alr.21669.

- Pellegrino, R. *et al.* (2021) 'Post-traumatic olfactory loss and brain response beyond olfactory cortex', *Scientific Reports*, 11(1), p. 4043. doi:10.1038/s41598-021-83621-2.
- Philpott, C.M. and Boak, D. (2014) 'The Impact of Olfactory Disorders in the United Kingdom', *Chemical Senses*, 39(8), pp. 711–718. doi:10.1093/chemse/bju043.
- Pinto, G. *et al.* (2005) 'CHARGE Syndrome Includes Hypogonadotropic Hypogonadism and Abnormal Olfactory Bulb Development', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(10), pp. 5621–5626. doi:10.1210/jc.2004-2474.
- Purves, D. *et al.* (2001) 'The Olfactory Bulb', *Neuroscience*. 2nd edition [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11158/> (Accessed: 4 September 2021).
- Qu, Q. *et al.* (2010) 'Diagnosis and clinical characteristics of congenital anosmia: case series report', *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery = Le Journal D'oto-Rhino-Laryngologie Et De Chirurgie Cervico-Faciale*, 39(6), pp. 723–731.
- Rashid, R.A., Zgair, A. and Al-Ani, R.M. (2021) 'Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study', *American Journal of Otolaryngology*, 42(5), p. 103033. doi:10.1016/j.amjoto.2021.103033.
- Rebholz, H. *et al.* (2020) 'Loss of Olfactory Function—Early Indicator for Covid-19, Other Viral Infections and Neurodegenerative Disorders', *Frontiers in Neurology*, 11, p. 569333. doi:10.3389/fneur.2020.569333.
- Rohayem, J., Zitzmann, M. and Nieschlag, E. (2015) 'Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome☆', in *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, p. B9780128012383990000. doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.98874-3.
- Rowan, N.R. *et al.* (2019) 'Impaired Eating-related Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis', *International forum of allergy & rhinology*, 9(3), pp. 240–247. doi:10.1002/alr.22242.
- Rumeau, C., Nguyen, D.T. and Jankowski, R. (2016) 'How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®', *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), pp. 203–206. doi:10.1016/j.anorl.2015.08.004.
- Sailani, M.R. *et al.* (2017) 'Isolated Congenital Anosmia and CNGA2 Mutation', *Scientific Reports*, 7(1), p. 2667. doi:10.1038/s41598-017-02947-y.
- Santos, D.V. *et al.* (2004) 'Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function', *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 130(3), pp. 317–319. doi:10.1001/archotol.130.3.317.
- Sarnat, H.B., Flores-Sarnat, L. and Wei, X.-C. (2017) 'Olfactory Development, Part 1: Function, From Fetal Perception to Adult Wine-Tasting', *Journal of Child Neurology*, 32(6), pp. 566–578. doi:10.1177/0883073817690867.
- Saussez, S., Lechien, J.R. and Hopkins, C. (2021) 'Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(7), pp. 2187–2191. doi:10.1007/s00405-020-06285-0.
- Savage, S.A. *et al.* (2017) 'On the nose: olfactory disturbances in Transient Epileptic Amnesia', *Epilepsy & behavior : E&B*, 66, pp. 113–119. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.043.
- Savonenko, A.V. *et al.* (2015) 'Alzheimer Disease', in *Neurobiology of Brain Disorders*. Elsevier, pp. 321–338. doi:10.1016/B978-0-12-398270-4.00021-5.
- Schäfer, L., Schrieffer, V.A. and Croy, I. (2021) 'Human olfactory dysfunction: causes and consequences', *Cell and Tissue Research*, 383(1), pp. 569–579. doi:10.1007/s00441-020-03381-9.
- Schiffman, S.S. (2018) 'Influence of medications on taste and smell', *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, 4(1), pp. 84–91. doi:10.1016/j.wjorl.2018.02.005.

- Schneider, J.F. and Floemer, F. (2009) 'Maturation of the olfactory bulbs: MR imaging findings', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 30(6), pp. 1149–1152. doi:10.3174/ajnr.A1501.
- Schwartz, J.S., Tajudeen, B.A. and Kennedy, D.W. (2019) 'Diseases of the nasal cavity', *Handbook of Clinical Neurology*, 164, pp. 285–302. doi:10.1016/B978-0-444-63855-7.00018-6.
- Seydell, E.M. (1932) 'OLFACTORY DISTURBANCES', *Journal of the American Medical Association*, 99(8), p. 627. doi:10.1001/jama.1932.02740600019005.
- Sharer, J.D. et al. (2015) 'Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: Positive effect of cigarette smoking', *Movement Disorders*, 30(6), pp. 859–862. doi:10.1002/mds.26126.
- Smeets, M.A.M. et al. (2009) 'Sense of smell disorder and health-related quality of life', *Rehabilitation Psychology*, 54(4), pp. 404–412. doi:10.1037/a0017502.
- Sonne, J. and Lopez-Ojeda, W. (2021) *Kallmann Syndrome*, *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538210/> (Accessed: 8 April 2021).
- Stamou, M.I. and Georgopoulos, N.A. (2018) 'Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism', *Metabolism: clinical and experimental*, 86, pp. 124–134. doi:10.1016/j.metabol.2017.10.012.
- Stevenson, R.J. (2010) 'An initial evaluation of the functions of human olfaction', *Chemical Senses*, 35(1), pp. 3–20. doi:10.1093/chemse/bjp083.
- Stoddard, D.G., Pallanch, J.F. and Hamilton, G.S. (2015) 'The Effect of Vibrissae on Subjective and Objective Measures of Nasal Obstruction', *American Journal of Rhinology & Allergy*, 29(5), pp. 373–377. doi:10.2500/ajra.2015.29.4209.
- Stryer L. et al. (2015) *Βιοχημεία*. 2η Έκδοση. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης.
- Syed, I. and Philpott, C. (2015) 'Hyposmia', *British Journal of Hospital Medicine*, 76(3), pp. C41–C45. doi:10.12968/hmed.2015.76.3.C41.
- Tarakad, A. and Jankovic, J. (2017) 'Chapter Seventeen - Anosmia and Ageusia in Parkinson's Disease', in Chaudhuri, K.R. and Titova, N. (eds) *International Review of Neurobiology*. Academic Press (Nonmotor Parkinson's: The Hidden Face), pp. 541–556. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.028.
- Tonacci, A. and Billeci, L. (2018) 'Olfactory Testing in Frontotemporal Dementia: A Literature Review', *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 33(6), pp. 342–352. doi:10.1177/1533317518775037.
- Treloar, H.B. et al. (2010) 'Development of the Olfactory System', in Menini, A. (ed.) *The Neurobiology of Olfaction*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis (Frontiers in Neuroscience). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55972/> (Accessed: 23 September 2021).
- Tunsuriyawong, P. et al. (2017) 'Olfactory bulb agenesis with normal sexual hormones', *BMJ Case Reports*, 2017, p. bcr2017221899. doi:10.1136/bcr-2017-221899.
- Vander et al. (2001) *Φυσιολογία του ανθρώπου*. 8η. Εκδόσεις Πασχαλίδη.
- Vivekananda, U., Khandanpour, N. and Omer, S. (2016) 'A case of congenital anosmia', *Neurology*, 87(22), pp. 2384–2384. doi:10.1212/WNL.0000000000003384.
- Weiss, J. et al. (2011) 'Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia', *Nature*, 472(7342), pp. 186–190. doi:10.1038/nature09975.
- Welge-Lüssen, A. and Wolfensberger, M. (2006) 'Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections', in Hummel, T. and Welge-Lüssen, A. (eds) *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. Basel: KARGER, pp. 125–132. doi:10.1159/000093758.
- Wilson, D.A. (2008) 'Olfactory Cortex', in *The Senses: A Comprehensive Reference*. Elsevier, pp. 687–706. doi:10.1016/B978-012370880-9.00119-5.

Xu, C. *et al.* (2018) 'Evaluating CHARGE syndrome in congenital hypogonadotropic hypogonadism patients harboring CHD7 variants', *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 20(8), pp. 872–881. doi:10.1038/gim.2017.197.

Yousem, D.M. *et al.* (1996) 'MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia.', *American Journal of Roentgenology*, 166(2), pp. 439–443. doi:10.2214/ajr.166.2.8553963.

Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'COVID-19 pathophysiology: A review', *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 215, p. 108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427.

Zhang, Y. *et al.* (2021) 'Smell disorders in COVID-19 patients: role of olfactory training', *Medicine*, 100(8), p. e24862. doi:10.1097/MD.00000000000024862.