

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

EVALUAREA, STADIALIZAREA ȘI TRATAMENTUL

TULBURĂRIILOR FUNCȚIEI OLFACTIVE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. CODRUȚ SARAFOLEANU

Student-doctorand:

Gabriela - Violeta PLEȘA

(căs. MELINTE)

2019

Cuprins

Lista cu lucrări științifice publicate

Listă abrevieri

Introducere	7
Capitolul I: ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA SISTEMULUI OLFACTIV	11
I.1. Epiteliul olfactiv	11
1.2. Bulbul olfactiv (BO)	12
1.3. Cortexul olfactiv primar	13
1.4. Structurile olfactive terțiare	14
1.5. Inervarea trigeminală intranasală	14
1.6. Plasticitatea bulbului olfactiv	15
Capitolul II: Tulburările olfactive - clasificare și etiologie	17
2.1. Etiologia tulburărilor olfactive	18
2.1.1. Rinosinuzita cronică	19
2.1.2. Afectarea olfactivă postvirală	20
2.1.3. Tulburările olfactive posttraumatice	22
2.1.4. Anosmia congenitală	22
Capitolul III: Metode de evaluare a funcției olfactive	24
3.1. Testarea subiectivă	25
3.2. Testele psihofizice de evaluare a tulburărilor olfactive	25
3.3. Testele electrofiziologice și de imagistică funcțională	28
Capitolul IV: Tratatamentul tulburărilor olfactive	30
CONTRIBUȚII PERSONALE	33
Capitolul V: Ipoteza de lucru și obiectivele generale	34
Capitolul VI: Metodologia generală a cercetării	35
Capitolul VII: Contribuții personale privind evaluarea tulburărilor olfactive la pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipi nazali	45
7.1. Introducere	45
7.2. Material și metode	45
7.3. Rezultate	46
7.4. Discuții	68
Capitolul VIII: Tulburările de miros postvirale și idiopatice	71
8.1. Introducere	71

8.2. Material și metode.....	71
8.3. Rezultate.....	71
8.3. Discuții	94
8.4. Concluzii	98
Capitolul IX: Contribuții personale privind olfacția și implicațiile medico - legale	99
9.1. Introducere	99
9.2. Material și metode.....	99
9.3. Rezultate.....	100
9.4. Discuții	114
9.5. Concluzii	121
Capitolul X: Contribuții personale privind anosmia congenitală	123
10.1. Introducere	123
10.3. Rezultate.....	123
10.4. Discuții	128
10.5. Concluzii	129
Capitolul XI: Concluzii și contribuții personale	131
Bibliografie	138
Anexe	

Listă lucrări științifice publicate

1. **Melinte, Violeta**, Codruț Sarafoleanu. "Olfactometric assessment-where do we stand today?." Romanian Journal of Rhinology. Vol. 6, Nr.24, Octombrie-Decembrie 2016/ISSN 2069 - 6523; p 209-216.

DOI: <https://doi.org/10.1515/rjr-2016-0025>

2. **Melinte, Gabriela-Violeta**, Codruț Sarafoleanu. "Difficulties of olfactometric evaluation in patients accusing smell disorders after head trauma." Romanian Journal of Rhinology. Vol. 8. Nr. 29. Ianuarie - Martie 2018/ ISSN 2069 - 6523; p 39-45

DOI: <https://doi.org/10.2478/rjr-2018-0005>

Introducere

Deși face parte dintre cele cinci simțuri de bază ale omului, mirosul este de multe ori neglijat atât de către pacienți, cât și de către medici. Funcția olfactivă joacă un rol important în viețile noastre datorită influenței asupra alimentației, asupra comportamentului social, dar și asupra propriei siguranțe, fiind considerată un "detector" al unui potențial pericol din mediul înconjurător (prin identificarea scurgerilor de gaz, a fumului produs în incendii etc). De aceea, este lesne de înțeles că pierderea mirosului poate avea consecințe grave asupra calității vieții, asupra sănătății prin imposibilitatea identificării unor alimente alterate înainte de a le consuma, putând duce până la depresie. (1, 2).

Pentru a sublinia importanța simțului olfactiv, au fost publicate studii în literatura de specialitate care au arătat că afectarea mirosului de cauză necunoscută este un simptom predictiv pentru diagnosticul bolilor neurodegenerative, Parkinson și Alzheimer (3, 4).

Un număr infinit de substanțe chimice volatile pot induce senzația de miros, iar un miros este senzația integrată produsă de o combinație a acestor substanțe.

Tulburările de miros sunt împărțite în două categorii: calitative și cantitative, cel mai adesea acuzate de pacienți și evaluate de către specialiști fiind cele din urmă. O pierdere parțială a simțului olfactiv este definită ca *hiposmie*, în timp ce pierderea completă este definită ca *anosmie*. Conform mai multor studii publicate (5, 6, 7), incidența tulburărilor olfactive în populația generală variază între 1-3%, în timp ce Landis (8), stabilește o incidență a anosmiei de 4.7% și a hiposmiei de 16%.

Cauzele tulburărilor de miros sunt numeroase, cel mai frecvent întâlnite fiind cele infecto-inflamatorii (de exemplu, rinosinuzitele acute sau cronice, cu sau fără polipi nazali - 72%), postvirale (11%) și traumatismele nazale sau cranio-faciale (5%) (9, 10, 11).

Evaluarea pacienților cu probleme de miros este una riguroasă, bazată pe examen clinic ORL complet, examen endoscopic nazal, culturi ale secrețiilor nazale - toate acestea având ca scop identificarea etiologiei tulburărilor olfactive. Ulterior, se evaluează funcția olfactivă prin metode subiective și obiective, pentru ca, în final, să se poată stabili un tratament, un prognostic și să se ofere consilierea adecvată pacientului.

Cele mai utilizate metode de explorare subiectivă a mirosului, la momentul actual, sunt cele psihofizice, ca de exemplu: Sniffin' Sticks Test (12), University of Pennsylvania Smell Identification Test - UPSIT (13), Snap and Sniff Test (14).

Din păcate, s-au dovedit a fi insuficiente, deoarece pot fi influențate de factori psihologici sau chiar personali (exemplu: pacienții implicați în cazuri medico-legale, al căror scop este de a-și demonstra incapacitatea de a mirosi și de a sublinia apariția acesteia după un accident rutier sau agresiune). Astfel, cercetătorii în domeniu și clinicienii au arătat un interes deosebit în a descoperi noi metode pentru obiectivarea tulburărilor olfactive. Acestea constau în înregistrarea potențialelor evocate olfactive la nivel central, dar care, din păcate, nu sunt lipsite de deficiențe. De exemplu, Hummel și Lotsch, în 2006 (15), folosind un lot de normosmici, nu au putut identifica potențiale evocate olfactive la 30% dintre aceștia. Așadar, utilizarea lor rămâne limitată în practică.

În *partea generală* a tezei de doctorat am trecut în revistă câteva informații cu privire la anatomia și fiziologia sistemului olfactiv, am sintetizat informațiile disponibile în literatura de specialitate cu privire la clasificarea și etiologia tulburărilor de miros, precum și cu privire la metodele de evaluare a funcției olfactive. În ultimul capitol al părții generale am rezumat datele referitoare la cele mai eficiente tratamente disponibile în prezent.

CONTRIBUȚII PERSONALE PRIVIND STUDIUL TULBURĂRILOR FUNCȚIEI OLFACTIVE

Capitolul V se referă la **ipoteza de lucru și obiectivele generale**. **Originalitatea** acestei teze de doctorat constă în faptul că este prima din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, cu o temă care introduce și metodele de explorare obiectivă a mirosului în evaluarea pacienților cu tulburări olfactive.

Deoarece în România nu există un protocol standard de evaluare a funcției olfactive, am fost **motivată** să identific metodele diagnostice și terapeutice utilizate în cazul pacienților cu această patologie, precum și să le implementez în practica medicală curentă.

Deoarece numărul pacienților cu tulburări ale funcției olfactive este în continuă creștere, **obiectivul** principal al studiului efectuat a fost stabilirea unui protocol de evaluare a mirosului, bazat pe examen clinic ORL complet, examene paraclinice și evaluarea funcției olfactive prin metode psihofizice și electrofiziologice.

O altă preocupare a fost să stabilim prevalența tulburărilor de miros în rândul pacienților cu patologie ORL, dar și să efectuăm o clasificare a tulburărilor de miros și să identificăm cele mai eficiente metode terapeutice adecvate fiecărei etiologii.

În prezent, Clinica ORL a Spitalului Clinic „Sfânta Maria” din București, este singurul centru din țara noastră dedicat investigării complete, prin metode obiective și psihofizice, a mirosului.

Capitolul VI a prezentat metodologia generală a cercetării. Studiul realizat în această teză de doctorat a fost unul prospectiv, derulat pe o perioadă de 4 ani, între 2015 și 2019, în care am inclus 146 de pacienți.

Criteriile de includere au fost: pacienții cu rinosinuzite cronice cu polipi nazali, cu infecții acute de căi respiratorii superioare în antecedente, care au acuzat apariția hipo- / anosmiei în urma acestor episoade virale, pacienți anosmici fără cauză identificată, pacienți cu traumatisme cranio-cerebrale.

Toți pacienții au semnat consimțământul pacientului informat pentru efectuarea investigațiilor și pentru participarea la studiu.

Nu am inclus în lotul analizat femeile însărcinate, pacienții cu tulburări psihiatrice dovedite sau pe cei care nu și-au dat acordul în acest sens.

Pentru analiza statistică a fost folosit programul R, versiunea 3.5.3 (c) R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

Am împărțit cei 146 de pacienți în **3 subloturi**, în funcție de cauza tulburărilor olfactive, după cum urmează: 62 de subiecți cu rinosinuzită cronică cu polipi nazali, 35 cu afectare a mirosului post-virală sau de cauză necunoscută și 49 de pacienți cu traumatism cranio-cerebral în antecedente. Datele obținute pentru fiecare sublot examinat au fost expuse în capitole distincte ale părții speciale.

Ultimul capitol al tezei face referire la anosmia congenitală, un diagnostic mai rar întâlnit în practica noastră. Numărul mic de pacienți (3 pacienți), nu a permis efectuarea unei analize statistice. Adresabilitatea copiilor către medicul specialist este foarte mică, atât din cauza lipsei conștientizării absenței mirosului la o vârstă fragedă, cât și a incidenței mici a etiologiei congenitale.

Toți pacienții au beneficiat de o anamneză riguroasă, consult ORL complet, investigații paraclinice (examen endoscopic nazal, recoltare secreție nazală pentru examen bacteriologic și fungic, investigații imagistice - CT/RMN cranio-facial).

CT cranio-facial a fost recomandat, în primul rând, pacienților cu suferință rinosinusală suspionată sau cunoscută, pentru confirmarea etiologiei și pentru stabilirea planului optim de tratament, dar și celor cu traumatism cranio-cerebral pentru a evidenția eventuale modificări patologice posttraumatice cranio-faciale ce ar fi putut justifica afectarea olfactivă.

RMN cranio-facial a fost recomandat cazurilor fără afecțiuni rino-sinusale, cu preponderență celor cu tulburări de miros postvirale/idiopatice și posttraumatice, pentru evaluarea bulbului olfactiv.

Pentru investigarea psihofizică a funcției olfactive am folosit Snap and Sniff Test și olfactometria dinamică cu n-Butanol realizată cu ajutorul olfactometrului TO 8, ambele pentru identificarea subiectivă a nivelului prag de miros. Testarea electrofiziologică, obiectivă, a constat în înregistrarea potențialelor evocate electrice olfactive de la nivelul bulbului olfactiv, sub control endoscopic.

Rezultatele obținute, privind evaluarea, stadializarea și tratamentul tulburărilor funcției olfactive, au fost apropiate de cele menționate în literatura de specialitate și au fost prezentate, pe larg, în conținutul părții speciale a tezei de doctorat. În continuare, am rezumat informațiile principale pentru fiecare studiu efectuat, respectând structura capitolelor din teza de doctorat.

Capitolul VII: Contribuții personale privind evaluarea tulburărilor olfactive la pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipi nazali

În acest studiu, am urmărit **62 de pacienți cu rinosinuzită cronică polipoasă**, aflați fie la prima vizită la medicul ORL-ist, fie cu minim o intervenție chirurgicală în antecedente. Toți subiecții au avut polipoză minim grad I la momentul intrării în studiu.

Evaluarea lor s-a efectuat urmărind protocolul amintit mai sus: anamneză riguroasă, examen clinic ORL completat de investigații paraclinice (examen endoscopic nazal, examene imagistice, secreție nazală pentru bacterii și fungi) și evaluarea subiectivă prin determinarea nivelului prag al mirosului (olfactometria dinamică cu n-Butanol și Snap and Sniff test).

Nu am considerat oportună completarea investigațiilor cu înregistrarea potențialelor evocate olfactive dată fiind prezența factorului obstructiv (polipi nazali).

Concluziile la care am ajuns după evaluarea tuturor pacienților din sublot și efectuarea analizei statistice a datelor obținute, sunt următoarele:

- Afectarea mirosului se produce, în principal, prin afectarea mecanică produsă de prezența polipilor nazali, însă există și o afectare neurosenzorială, prin inflamația cronică a mucoasei regiunii olfactive (mai ales în cazurile cu recidive și intervenții chirurgicale numeroase);
- Tulburările de miros apar gradual, odată cu dezvoltarea polipilor nazali și sunt fluctuante în timp, depinzând de tratamentul chirurgical și cel medicamentos cu antiinflamatorii steroidiene;
- Deși în cele mai multe cazuri, ablația chirurgicală a polipilor nazali a condus la ameliorarea afectării mirosului, am remarcat și faptul că recidivele locale ce au necesitat reintervenția chirurgicală, au condus la o evoluție nefavorabilă a tulburărilor de miros, cel mai probabil din cauza inflamației îndelungate ce favorizează eliberarea de citokine și distrugerea consecutivă a neuronilor olfactivi;
- La subiecții la care în timpul vizitelor periodice s-au remarcat recidive ale polipilor nazali însoțite de afectarea mirosului, și la care starea de sănătate a permis, s-a efectuat tratament cu antiinflamator sistemic, evoluția fiind favorabilă (diminuarea inflamației locale și ameliorarea mirosului);
- Am identificat o serie de factori de prognostic nefavorabil:

- *durata tulburării olfactive* - o lună în plus crescând cu 2% probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
- *vârsta* - un an în plus crescând cu 3% probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
- *chirurgia endoscopică de revizie* - crește de aproximativ 4 ori probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
- Lipsa tratamentului antiinflamator steroidian topic de întreținere crește de peste 3 ori riscul de evoluție nefavorabilă, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Capitolul VIII: Tulburările de miros postvirale și idiopatice

În acest capitol am analizat un lot de 35 de pacienți cu tulburări olfactive apărute după o infecție acută de căi respiratorii superioare sau a căror etiologie nu poate fi determinată (idiopatice). Evaluarea lor s-a efectuat prin examinare ORL completă clinică și paraclinică, iar examinarea funcției olfactive a presupus utilizarea metodelor subiective (olfactometrie dinamică cu n-Butanol și test Snap and Sniff, ambele pentru identificarea pragului de miros) și obiective, acolo unde am obținut consimțământul pacienților (înregistrare potențiale evocate electrice olfactive sub control endoscopic, sub sedare intravenoasă cu Propofol). Am observat influența factorilor clinici și demografici asupra evoluției acestor pacienți timp de 1 an, cu evaluare la 3 luni, 6 luni și la 1 an. Tratamentul urmat de pacienții din acest lot a fost cu antiinflamator steroidian topic nazal, neurotrofic și antrenament olfactiv.

Concluziile la care am ajuns în urma analizei statistice a rezultatelor examinării lotului evaluat, sunt următoarele:

- Între afectările de miros cantitative instalate după un episod viral sau fără cauză cunoscută, anosmia este mai frecventă decât hiposmia (71.43% anosmici versus 28.57% hiposmici)
 - După 1 an de tratament, care a inclus antrenamentul olfactiv, există o ameliorare a afectării mirosului
 - Pacienții aflați în a doua decadă a vieții au un risc mai mare de a dezvolta tulburări olfactive după un episod de infecție virală a căilor respiratorii superioare

- La pacienții vârstnici există risc mai mare de absență a recuperării mirosului după tratament, situație explicabilă prin neurodegenerarea fiziologică
- Anosmia de cauză necunoscută este de 5 ori mai predispusă la absența răspunsului la tratament, comparativ cu tulburările olfactive postvirale
- O perioadă îndelungată scursă de la instalarea afectării mirosului scade șansele de recuperare ($p < 0.05$)
- Prezența activității electrice la nivelul bulbului olfactiv este un factor predictiv pozitiv pentru recuperare funcției olfactive
- Hiposmia postvirală are evoluție mai bună decât anosmia postvirală
- Nu există un tratament specific pentru tulburările de miros și nici o metodă de explorare a funcției olfactive infailibilă
- Evaluarea imagistică (cu predilecție RMN cerebral nativ +/- substanță de contrast) este esențială în diagnosticul diferențial al pacienților cu tulburări de miros clasificate, inițial, ca idiopatice.

Capitolul IX: Contribuții personale privind olfacția și implicațiile medico - legale

Am evaluat un lot de 49 de pacienți cu anosmie aparută, afirmativ, post- traumatic, după accident rutier sau agresiune fizică. Toți pacienții au fost trimiși către clinica ORL a Spitalului Clinic "Sfânta Maria" de Institutul de Medicină Legală din București și de Servicii de Medicină Legală din țară, aceștia fiind implicați în cazuri medico - legale și procese.

Scopul evaluării acestor pacienți este obiectivarea anosmiei, pentru excluderea simulanților.

Există numeroși avocați, care pentru a crea un dosar cât mai convingător pentru instanță și, implicit, mai "profitabil" pentru clienți, le sugerează acestora să acuze și dispariția subită a mirosului după traumatismul suferit. Ei se bazează pe faptul că metodele de evaluare sunt unele subiective, rezultatele fiind absolut dependente de declarațiile pacientului, astfel neputând infirma anosmia.

De aceea, este necesară investigarea prin metode obiective a mirosului, pentru a identifica eventuala afectare a nervului olfactiv, a bulbului sau la nivel cortical.

Protocolul nostru de evaluare se bazează pe obținerea unui istoric al pacientului cât mai detaliat, examen clinic ORL complet, culturi ale secrețiilor nazale pentru bacterii și fungi (pentru a exclude o cauză infecțioasă), examen endoscopic nazal (permite observarea unei patologii nazale ce poate explica afectarea olfacției - anomalii anatomice, inflamația mucoasei olfactive, tumori intranasale etc), examen imagistic (computer tomograf sau RMN cranio-cerebral, cu focus pe regiunea bulbului olfactiv) și, nu în ultimul rând, evaluarea funcției olfactive subiectiv prin înregistrarea nivelului prag de miros (olfactometrie dinamică cu n-Butanol și testul Snap and Sniff) și obiectiv (înregistrarea potențialelor evocate electrice olfactive de la nivelul bulbului olfactiv sub control endoscopic).

Trebuie să menționăm că imagistica joacă un rol foarte important în evaluarea pacienților cu probleme de miros, deoarece poate detecta leziuni cerebrale în aria de proiecție corticală; tot ea permite verificarea existenței bulbului olfactiv și a măsurării volumului acestuia. Așa cum am menționat în partea generală a lucrării, datorită plasticității sale, bulbul olfactiv își modifică dimensiunile la pacienții hiposmici sau anosmici.

Concluziile obținute sunt următoarele:

Așadar, deși studiul funcției olfactive a înregistrat progrese remarcabile, totuși ne confruntăm cu mai multe probleme în ceea ce privește metodele de evaluare.

1. În literatura de specialitate există puține informații legate de înregistrarea potențialelor evocate electrice olfactive și interpretarea rezultatelor.
2. Metoda obiectivă folosită de noi înregistrează doar activitatea electrică până la nivelul bulbului olfactiv, fără să poată fi evaluate și ariile de proiecție centrale.
3. Nu putem stabili o relație cauză - efect între anosmie și traumatismul suferit.
4. Nu putem estima reversibilitatea simptomatologiei.
5. Pacienții pot fi necooperanți, astfel că fără consimțământul scris al acestora, nu putem completa investigațiile.

Capitolul X: Contribuții personale privind anosmia congenitală

Anosmia congenitală este o afecțiune rar întâlnită, descoperită de la naștere sau în timpul copilăriei. Poate fi izolată, anosmie congenitală fără alte manifestări asociate, sau poate fi identificată în cadrul unui sindrom endocrinologic, cum sunt sindroamele Kallman și Klinefelter.

Sindromul Kallman este cunoscut ca fiind o asociere între hipogonadismul hipogonadotrop și anosmie. Sindromul Klinefelter (47, XXY) este cea mai întâlnită malformație cromozomială a sexului masculin, afectând aproximativ 1/660 băieți nou-născuți. Acesta se întâlnește asociat sindromului Kallman (16, 17, 18, 19).

Conform literaturii de specialitate, anosmia congenitală este întâlnită mai frecvent izolată decât în cadrul unui sindrom endocrinologic (20).

Diagnosticul acestei patologii, la fel ca și în cazul celorlalte etiologii, se bazează pe o anamneză riguroasă, examinare clinică ORL completă, examen endoscopic nazal, evaluarea funcției olfactive. Însă, de elecție în diagnosticarea tulburărilor de miros congenitale, este RMN-ul cerebral cu focus pe regiunea bulbului olfactiv, a tractului olfactiv și a sulcusului olfactiv, deoarece acestea lipses parțial sau total.

În clinica ORL a Spitalului "Sfânta Maria" din București, am evaluat 3 copii anosmici, cu vârste între 6 și 14 ani, ale căror cazuri au fost prezentate în capitolul dedicat.

Am ajuns la următoarele **concluzii**:

Anosmia congenitală este o patologie rară, întâlnită cel mai frecvent la copii și persoane tinere, iar cea mai importantă metodă de diagnostic este cea imagistică, și anume, RMN-ul cerebral care evaluează bulbul și tractul olfactiv (prezența sau absența acestora, precum și volumul bulbului olfactiv în cazul identificării imagistice a acestuia), dar și adâncimea sulcusului olfactiv. La fel de importantă este priceperea medicului imagist care analizează imaginile scanate, pentru că, din experiența întâlnită în practică, nu toți au abilitatea de a remarca aceste structuri și, mai ales, de a le descrie corect.

Evaluarea endocrinologică este obligatoriu de efectuat pentru a stabili dacă suferința olfactivă este izolată sau dacă face parte dintr-un sindrom cromozomial.

Referitor la tratamentul anosmiei congenitale, din păcate, nu există nicio opțiune terapeutică în momentul de față pentru regenerarea neurosenzorială a mirosului.

Capitolul XI: Concluzii și contribuții personale

Tema acestei teze de doctorat, *"Evaluarea, stadializarea și tratamentul tulburărilor funcției olfactive"*, a constituit o provocare, fiind primul studiu din România care a îmbinat metodele de evaluare subiectivă a funcției olfactive, cu metoda obiectivă.

Provocarea a venit atât din faptul că literatura de specialitate a oferit destul de puține informații cu privire la înregistrarea potențialelor evocate electrice olfactive de la nivelul bulbului olfactiv, ceea ce subliniază originalitatea temei, cât și din faptul că pacienții nu conștientizează importanța mirosului în viața cotidiană și nu se prezintă la medic pentru investigații și tratament.

Deși tulburările de miros au fost investigate de foarte mult timp și există nenumărate studii clinice privind etiologia, clasificarea, modul de evaluare, metodele de tratament, încă există mari dezbateri, mai ales pe tema metodelor de evaluare și pe tema tratamentului.

În Europa nu există multe centre care evaluează subiectiv și obiectiv mirosul, centrul de referință fiind în Dresda, Germania, unde funcția olfactivă se evaluează prin metode psihofizice și electrofiziologice. Testele psihofizice sunt reprezentate de teste de identificare, discriminare a mirosului, determinarea nivelului-prag al acestuia și de percepția retronazală a stimulilor olfactivi (21). Testele electrofiziologice se bazează pe provocarea potențialelor evocate olfactive în timpul stimulării olfactive cu agent odorizant, cu înregistrarea modificărilor electroencefalografice. Investigațiile imagistice completează examinarea pacienților cu tulburări de miros (22, 23).

În Statele Unite ale Americii, funcția olfactivă este evaluată preponderent prin metode subiective. Richard Doty (24) stipulează într-un articol că testele electrofiziologice sunt deseori nesigure și influențate de activarea chimică a fibrelor intranazale non-olfactive (de exemplu, stimularea terminațiilor libere ale nervului trigemen poate genera potențiale evocate care pot fi confundate cu cele olfactive).

În studiul actual, am stabilit un protocol de evaluare a tulburărilor de miros, bazat pe obținerea unei anamneze complete, examen clinic ORL complet, examen endoscopic nazal, examen bacteriologic și fungic pentru secreția nazală, evaluarea subiectivă și obiectivă a funcției olfactive.

Metodele disponibile în acest moment, în clinica noastră, pentru evaluarea subiectivă sunt testul Snap and Sniff produs de Sensonic și olfactometria dinamică cu n-Butanol

obținută cu olfactometrul TO 8 produs de Olfasense. Ambele teste identifică nivelul prag al mirosului pacientului investigat.

Testarea electrofiziologică se realizează prin stimularea electrică a mucoasei olfactive sub analgo-sedare cu înregistrarea potențialelor evocate electrice de la nivelul bulbului olfactiv. Aparatul folosit în acest scop este produs de firma Natus și este utilizat pentru înregistrarea potențialelor evocate, dar și pentru electromiografii.

Lucrarea de față s-a bazat pe studiul tulburărilor olfactive produse de *cele mai frecvente trei patologii*: rinosinuzitele cronice cu polipi nazali, infecțiile virale și traumatismele cranio-cerebrale. De asemenea, pentru că în practică am diagnosticat și anosmii congenitale, care sunt cunoscute a fi foarte rare, am considerat oportun să introduc în aceasta teză de doctorat și un capitol separat, dedicat acesteia.

Am evaluat statistic un lot de 146 de pacienți, pe care i-am împărțit în 3 subloturi, astfel: 62 de pacienți cu afectare de miros produsă de rinosinuzitele cronice cu polipi nazali, 35 cu afectare a mirosului post-virală sau de cauză necunoscută (idiopatică) și 49 de pacienți cu traumatism cranio-cerebral în antecedente.

Concluziile la care am ajuns în cazul primului sublot (tulburări olfactive în cadrul rinosinuzitelor cronice cu polipi nazali) au fost următoarele:

- Afectarea mirosului se produce, în principal, prin afectarea mecanică produsă de prezența polipilor nazali, însă există și o afectare neurosenzorială, prin inflamația cronică a mucoasei regiunii olfactive (mai ales în cazurile cu recidive și intervenții chirurgicale numeroase);
- Tulburările de miros apar gradual, odată cu dezvoltarea polipilor nazali și sunt fluctuante în timp, depinzând de tratamentul chirurgical și cel medicamentos cu antiinflamatorii steroidiene;
- Deși în cele mai multe cazuri, ablația chirurgicală a polipilor nazali a condus la ameliorarea afectării mirosului, am remarcat și faptul că recidivele locale ce au necesitat reintervenția chirurgicală, au condus la o evoluție nefavorabilă a tulburărilor de miros, cel mai probabil din cauza inflamației îndelungate ce favorizează eliberarea de citokine și distrugerea consecutivă a neuronilor olfactivi;
- La subiecții la care în timpul vizitelor periodice s-au remarcat recidive ale polipilor nazali însoțite de afectarea mirosului, și la care starea de

sănătate a permis, s-a efectuat tratament cu antiinflamator sistemic, evoluția fiind favorabilă (diminuarea inflamației locale și ameliorarea mirosului);

- Am identificat o serie de factori de prognostic nefavorabil:
 - *durata tulburării olfactive* - o lună în plus crescând cu 2% probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
 - *vârsta* - un an în plus crescând cu 3% probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
 - *chirurgia endoscopică de revizie* - crește de aproximativ 4 ori probabilitatea de evoluție nefavorabilă;
- Lipsa tratamentului antiinflamator steroidian topic de întreținere crește de peste 3 ori riscul de evoluție nefavorabilă, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$).

Cel de-al doilea sublot examinat statistic a fost cel al pacienților cu tulburări olfactive postvirale sau idiopatice.

Concluziile au fost următoarele:

- Anosmia postvirală este mai frecventă decât hiposmia (71.43% anosmici versus 28.57% hiposmici);
- Așa cum ne așteptam, hiposmia postvirală are evoluție mai bună decât anosmia postvirală;
- Pacienții aflați în a doua jumătate a vieții au un risc mai mare de a dezvolta tulburări olfactive după un episod de infecție virală a căilor respiratorii superioare;
- După 1 an de tratament, care a inclus antrenamentul olfactiv, există o ameliorare a afectării mirosului, ceea ce dovedește eficacitatea antrenamentului olfactiv;
- La pacienții vârstnici există risc mai mare de absență a recuperării mirosului după tratament, situație explicabilă prin neurodegenerarea fiziologică;
- Timpul scurs de la episodul viral până la inițierea tratamentului pentru recuperarea mirosului influențează șansele de recuperare (o perioadă îndelungată scursă de la instalarea afectării mirosului scade șansele de recuperare ($p < 0.05$));
- Anosmia de cauză necunoscută este de 5 ori mai predispusă la absența răspunsului la tratament, comparativ cu tulburările olfactive postvirale;

- Prezența activității electrice la nivelul bulbului olfactiv este un factor predictiv pozitiv pentru recuperare funcției olfactive;
- Nu există un tratament specific pentru tulburările de miros și nici o metodă de explorare a funcției olfactive infailibilă;
- Evaluarea imagistică (cu predilecție RMN cerebral nativ +/- substanță de contrast) este esențială în diagnosticul diferențial al pacienților cu tulburări de miros clasificate, inițial, ca idiopatice.

Al treilea subplot a fost cel al pacienților cu afectare posttraumatică a funcției olfactive, iar *concluziile* la care am ajuns în urma analizei statistice au fost următoarele:

- Vârsta medie a pacienților evaluați în timpul studiului a fost de 36.53 ani, așadar, pacienții tineri sunt mai predispuși la producerea tulburărilor de miros prin traumatisme cranio-cerebrale;
- Vârsta medie pentru agresiune a fost de 34.33 ani, iar pentru accidente rutiere a fost 37.24 ani.
- Există o ușoară predominanță a pacienților de sex masculin (57%).
- Principalele cauze ale traumatismelor cranio-cerebrale au fost accidentele rutiere și heteroagresiunea.
- 55% dintre pacienții din studiu au fost pietoni, 20.41% pasageri în vehicule, 24.49% și-au pierdut mirosul în urma unei agresiuni fizice
- Puțin peste 1/4 dintre pacienți au efectuat și un al doilea CT, la distanță de momentul traumatismului (toți pacienții au avut examen CT efectuat la momentul traumatismului). Motivul principal pentru lipsa efectuării imagisticii de control, este cel financiar, deoarece costurile unui computer tomograf cranio-facial, dar mai ales ale unui RMN cerebral, sunt foarte ridicate, de multe ori nefiind acoperite de asigurările medicale.
- Deși peste 50% dintre pacienți, au avut activitate electrică la nivelul bulbului olfactiv, nu putem stabili o relație cauză-efect între producerea traumatismului cranio-cerebral și instalarea tulburării olfactive, deoarece nu cunoaștem starea de sănătate a pacientului înaintea evenimentului.
- Nu putem stabili cu certitudine că prezența activității electrice la nivelul bulbului olfactiv este sinonimă cu o percepție normală a mirosului,

pentru că, din cauza limitărilor tehnice actuale, nu putem identifica activitatea cerebrală din zonele de proiecție centrală a mirosului.

Originalitatea tezei constă în faptul că este prima din Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" care introduce în metodele de evaluare a funcției olfactive și investigațiile electrofiziologice.

Clinica ORL a Spitalului "Sfânta Maria" din București este singurul centru din România pentru investigarea psihofizică și electrofiziologică a tulburărilor funcției olfactive. Beneficiind de aparatura necesară, am putut efectua studiul de față, ce a permis implementarea protocolului de evaluare a pacienților cu afecțiuni ale mirosului, și, mai ales, a celor implicați în procese medico-legale.

Pe parcursul derulării studiului doctoral, m-am lovit de câteva **dificultăți**, pe care doresc să le notez.

În primul rând, am înrolat în studiu un *număr mic de pacienți*, deoarece gradul de adresabilitate către medicul specialist este unul foarte scăzut. Pacienții și chiar și unii medici, nu conștientizează importanța mirosului în viața de zi cu zi și nu consideră necesară vizita la medic pentru stabilirea gradului de afectare a mirosului, a etiologiei și pentru inițierea unui tratament în vederea vindecării sau, măcar, ameliorării afecțiunii. De asemenea, ar fi ideală urmărirea pacienților pe o perioadă mai lungă de 1 an, pentru a obține date statistice și mai

În al doilea rând, deși protocolul pe care l-am stabilit prin această cercetare presupune efectuarea **examenelor imagistice** tuturor pacienților, indiferent de etiologia tulburării de miros, acest lucru nu s-a putut realiza. Considerentul financiar a cântărit mai mult decât necesitatea efectuării unui CT/RMN cranio-facial în vederea diagnosticului diferențial, costurile acestora fiind mult mai mari decât posibilitățile financiare ale unor pacienți. Din păcate, nu toate investigațiile imagistice sunt acoperite de Casa Națională de Asigurări de Sănătate, fiecare pacient fiind limitat la o imagistică pe lună, în limita fondurilor disponibile. De asemenea, pentru a obține rezultate cât mai bune, este necesară colaborarea cu un medic imagist antrenat pe studiul elementelor anatomice ale căii olfactive pentru a fi capabil să le identifice. Noi am colaborat cu un singur medic capabil să facă acest lucru, iar acesta lucrează în sistem privat, fără contract cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

M-am lovit în tot acest timp și de **reticența pacienților** în ceea ce privește efectuarea investigațiilor, mai ales a înregistrării potențialelor evocate electrice olfactive, din cauza temerii pe care au avut-o pentru administrarea anesteziei.

Sublotul anosmicilor posttraumatici a fost cel mai dificil de administrat, din cauza faptului că a trebuit să identific simulanții. Așa cum a reieșit din studiu, toți au fost implicați în cazuri medico-legale. Pentru că până de curând nu au existat metode de obiectivare a lipsei mirosului, avocații i-au sfătuit pe clienții lor să acuze dispariția mirosului după evenimentul traumatic, pentru a crește valoarea compensațiilor bănești oferite de instanță. Astfel că, a trebuit să identific acești pacienți pentru soluționarea cazurilor medico-legale.

Nu în ultimul rând, procurorii au solicitat o serie de informații greu de oferit chiar și în condițiile actuale, de evaluare completă, psihofizică și electrofiziologică a acestor pacienți.

Astfel, aceștia ne-au solicitat menționarea existenței unei relații cauză-efect între traumatism și tulburarea de miros, aprecierea reversibilității simptomatologiei și a probabilității unei posibile șanse de recuperare a pacientului, precum și menționarea posibilității ca pacientul căruia i-am identificat activitate electrică la nivelul bulbului olfactiv să fie simulant.

Din păcate, nu se poate stabili o relație cauză - efect între traumatism și tulburarea de miros, pentru că nu știm care a fost starea de sănătate a pacientului înaintea producerii evenimentului traumatic. O excepție în acest caz o constituie leziunile cerebrale posttraumatice vizibile imagistic, care **pot fi** răspunzătoare pentru anosmie.

Nu putem estima probabilitatea posibilității de recuperare.

Am stabilit prin acest studiu că tratamentul tulburărilor de miros este strict legat de cauza acestora. În general, tratamentul cauzei aduce după sine și rezolvarea problemei olfactive, însă, conform rezultatelor obținute, dificultatea de tratament apare la pacienții cu afectare de miros postvirală, idiopatică sau posttraumatică. În aceste cazuri, antrenamentul olfactiv și-a dovedit eficacitatea.

Această teză de doctorat reprezintă pionieratul studiului obiectiv al tulburărilor funcției olfactive în România, acest domeniu fiind, încă, o nișă în țara noastră. Raportându-mă la lucrarea de referință pe tema afecțiunilor funcției olfactive (25), observ că rezultatele obținute sunt asemănătoare, însă atât acestea, cât și metodele de evaluare folosite în studiul actual pot fi îmbunătățite.

Este necesară completarea testelor psihofizice de detectare a nivelului prag al mirosului cu teste de identificare și discriminare, pentru a crește șansele de excludere a simulanților și pentru a putea identifica și parosmiile.

De asemenea, în prezent, metoda electrofiziologică de testare a funcției olfactive cu cea mai mare acuratețe existentă în Europa este analiza timp-frecvență a potențialelor evocate olfactive, care oferă o îmbunătățire a ratei semnal - zgomot pe înregistrarea electroencefalografică în timpul stimulării olfactive. Achiziționarea aparaturii necesare și efectuarea acestei investigații permite renunțarea la anestezie, creșterea confortului pacientului prin metoda mai simplă de evaluare, precum și oferirea unor soluționări care să clarifice nelamuririle procurorilor în cazurile medico-legale.

În concluzie, voi continua cercetarea în acest domeniu prin dezvoltarea și îmbunătățirea metodelor de evaluare subiective și obiective, pentru ca astfel să pot crește acuratețea rezultatele obținute.

Bibliografie selectivă

1. Hummel, Thomas, and Steven Nordin. "Olfactory disorders and their consequences for quality of life." *Acta oto-laryngologica* 125.2 (2005): 116-121.
2. Deems, Daniel A., et al. "Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center." *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 117.5 (1991): 519-528
3. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):167-73
4. Conti MZ, Vicini-Chilovi B, Riva M, Zanetti M, Liberini P, Padovani A, Rozzini L. Odor identification deficit predicts clinical conversion from mild cognitive impairment to dementia due to Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013 Aug;28(5):391-9
5. Hoffman, Howard J., Erick K. Ishii, and Robert H. Macturk. "Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among the United States adult population: results of the 1994 Disability Supplement to the National Health Interview Survey (NHIS)." *Annals of the New York Academy of Sciences* 855.1 (1998): 716-722.
6. Murphy, Claire, et al. "Prevalence of olfactory impairment in older adults." *Jama* 288.18 (2002): 2307-2312.
7. Schubert, Carla R., et al. "Olfactory impairment in older adults: Five-year incidence and risk factors." *The Laryngoscope* 121.4 (2011): 873-878.
8. Landis, B. N., C. G. Konnerth, and T. Hummel. "A study on the frequency of olfactory dysfunction." *The Laryngoscope* 114.10 (2004): 1764-1769.
9. Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, et al. Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*. 2004;52(2):112-120
10. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;50(23):1-298
11. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:10-15
12. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G, Hummel T. "Sniffin" Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52

13. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32(3):489-502
14. Richard L. Doty, Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic, *World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, Volume 1, Issue 1, 2015, Pages 28-33, ISSN 095-8811
15. Lötsch, Jörn, and Thomas Hummel. "The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function." *Behavioural brain research* 170.1 (2006): 78-83.
16. "How many people are affected by or at risk for Klinefelter syndrome (KS)?" Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. 2012-11-30. Archived from the original on 17 March 2015. Retrieved 15 March 2015
17. Hazard J, Rozenberg I, Perlemuter L, et al. Gonadotropin responses to low dose pulsatile administration of GnRH in a case of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism associated with gonadal dysgenesis 47 XXY. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:593-97
18. Dodé, C., & Hardelin, J. P. (2008). Kallmann syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*, 17(2), 139-146. doi:10.1038/ejhg.2008.206..
19. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013 Feb 15;163C(1):55-63. doi: 10.1002/ajmg.c.31349. Epub 2013 Jan 23
20. C. Huart, T. Meusel, J. Gerber, T. Duprez, P. Rombaux, T. Hummel. The Depth of the Olfactory Sulcus Is an Indicator of Congenital Anosmia *American Journal of Neuroradiology* Nov 2011, 32 (10) 1911-1914; DOI:10.3174/ajnr.A2632
21. Heilmann S., Strehle G., Rosenheim K., Damm M., Hummel T. - Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2002;128(4):414-418
22. Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42(2), 498-502
23. Rombaux P., Mouraux A., Bertrand B., Guerit J.M., Hummel T. - Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin.*, 2006;36(2):53-62. Epub 2006 Apr 19

24. Doty R.L. - Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic and workplace. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006;79(4):268–282. Epub 2006 Jan 21
25. DREXLER, Hans; GREINER, Annette. Multiple Chemical Sensitivity. *Kanerva's Occupational Dermatology*, 2018, 1-8