

BEATA PONIKOWSKA

Nowoczesne metody badania zmysłu węchu

New Methods for the Assessment of Olfactory Function

Katedra i Zakład Fizjologii AM we Wrocławiu

Streszczenie

W ostatnim okresie badania węchu u ludzi wykraczają poza ramy laboratorium naukowego i rozpowszechniają się na świecie jako uznana metoda diagnostyczna pomocna w rozpoznawaniu wczesnych stadiów chorób, zwłaszcza neurodegeneracyjnych, w których zaburzenia powonienia są pierwszym uchwytym objawem. W pracy przedstawiono stosowane obecnie w wielu krajach metody badania powonienia z uwzględnieniem ich zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej (Adv. Clin. Exp. Med. 2003, 12, 4, 525–528).

Słowa kluczowe: powonienie, olfaktometria, węchowe potencjały wywołane.

Abstract

In the recent years the assessment of olfactory function in humans has moved from the research laboratories to a clinical practice and is currently recognized as an established diagnostic method useful in the detection of early stages of diseases in which abnormal olfaction is the early sign. In this review article several new methods used for the assessment of olfactory function are presented with particular interest in their applicability for an everyday clinical practice (Adv. Clin. Exp. Med. 2003, 12, 4, 525–528).

Key words: olfactory function, olfactometry, olfactory event-related potentials.

Chociaż powonienie u człowieka nie odgrywa tak znaczącej roli jak u zwierząt, w ostatnich latach rośnie zainteresowanie tym zmysłem, tym bardziej że pojawiają się nowe możliwości badań, które mogą być przydatne w praktyce klinicznej.

Obwodową część narządu powonienia stanowi okolica węchowa – *regio olfactoria* w stropie jamy nosowej, obejmująca powierzchnię 2,5–5,0 cm², pokryta nabłonkiem zmysłowym, w którym wyróżnia się komórki podporowe i macierzyste, a wśród nich komórki receptorowe (są pobudzane przez substancje rozpuszczone uprzednio w warstwie śluzu pokrywającej nabłonek, wydzielanego przez komórki Bowmana).

Komórki zmysłowe będące I neuronem drogi węchowej mają dwie wypustki: jedna – obwodowa jest chemoreceptorem i dzieli się na 6–8 przęcików, druga – dośrodkowa przewodzi impulsy do ciała komórki. Warto zaznaczyć, że komórka węchowa jest jedyną komórką nerwową u człowieka, która styka się bezpośrednio ze światem zewnętrznym. Połączenie cząsteczki substancji zapachowej

z receptorem aktywuje cyklazę adenylową przez białko błonowe G_{olf} swoiste dla układu węchowego. W następstwie tej aktywacji wzrasta stężenie cAMP, który łączy się z białkami kanałowymi, powodując otwarcie kanałów dla jonów Na⁺, co generuje potencjał czynnościowy w receptorze i depolaryzację aksonu. Ostatnio sugeruje się, że w błonie śluzowej okolicy węchowej występuje jedno lub więcej białek wiążących związki zapachowe – OBP (odorant binding protein) i przenoszących je do receptorów [1].

Droga węchowa składa się z III neuronów, zaczyna się w komórkach dwubiegunowych, z których impulsy przez nici węchowe docierają przez blaszkę sitową do opuszki węchowej, skąd bierze początek II neuron. Są to komórki dwudzielne i kłębuszkowe, których neuryty układają się w pasmo węchowe dochodzące do istoty dziurkowanej przedniej. Tutaj pasmo dzieli się na 3 prążki: pośredni, boczny i środkowy, które rozdzielają się w trójkącie węchowym i kończą III neuronem, skąd ich aksony przekazują bodźce węchowe do

ośrodka powonienia lokalizowanego w zakręcie hipokampa i jądra migdałowego położonego w głębi płata skroniowego. Impulsy docierające do kory mózgowej warunkują świadomą percepcję węchową, ale istnieją też inne połączenia nerwowe wiodące bodźce węchowe do ośrodków autonomicznych podwzgórza, do układu limbicznego. Dlatego niektóre zapachy mogą wywoływać objawy wegetatywne, takie jak tachykardia, nudności, duszność [2].

Bodźcem dla zmysłu powonienia są substancje chemiczne zawarte we wdychanym powietrzu. Muszą być nie tylko lotne, ale i rozpuszczalne w tłuszczach lub wodzie. Wrażliwość ludzi na zapachy jest bardzo zróżnicowana, a próg pobudliwości dla różnych substancji mieści się w bardzo szerokich granicach, np. dla eteru wynosi 5,8 mg/l wdychanego powietrza, a dla kwasu masłowego 0,009 mg/l. Najniższą wartość progową uzyskano dla zapachu merkaptanu – odpowiada to stężeniu 0,4 ng/l. Chociaż doznania węchowe są odbierane za pośrednictwem nabłonka węchowego, wiele substancji może wywołać wrażenie zimna, ciepła lub podrażnienia (kichanie, łzawienie) przez zakończenia nerwów: trójdzielnego, twarzowego, językowo-gardłowego i błędnego, znajdujących się w obrębie jamy nosowej, jamy ustnej, języka i gardła. Ten drażniący składnik przewodzony przez nerw trójdzielny jest charakterystyczny dla takich zapachów, jak np. mięta czy chlor. Wiele odczuć smakowych to w rzeczywistości wrażenia węchowe, gdyż zmysły te uzupełniają się wzajemnie. Elsberg rozróżnił w substancjach zapachowych trzy składniki: O – węchowy, T – trójdzielny i G – smakowy. W zależności od zestawienia tych składników można otrzymać kliniczną klasyfikację zapachów.

Olfaktometria

Badanie powonienia u człowieka może mieć charakter jakościowy lub ilościowy.

Testy jakościowe polegają na identyfikacji wielu powszechnie znanych zapachów, a do badań ilościowych konstruowano specjalne urządzenia – olfaktometry. Pierwszy zbudował Ondi w 1900 r. Urządzenie składało się z cylindra, do którego były wkładane gaziki nasyczone stężoną substancją zapachową. Od 1927 r. znany był olfaktometr Zwaardemakera, który składał się z dwóch rurek przesuwalnych względem siebie, co pozwalało dowolnie zmieniać powierzchnię zewnętrznej rurki nasyczonej substancją. Wartości progowe dla badanych substancji określano w jednostkach zwanych olfakcjami. Przez olfakcję rozumiano najmniejszą ilość zapachu w 1 litrze powietrza odczuwaną

przez osobę z prawidłowym powonieniem. Taka osoba odczuwa podany zapach po zsunięciu rurki zewnętrznej na 1 cm przed rurkę wewnętrzną, a wtedy próba pobudliwości narządu węchu jest równa 1 olfakcji. Opisana metoda ma tę wadę, że uniemożliwia określenie ilości substancji zapachowej działającej na receptory, dlatego w 1935 r. wprowadzono tzw. metodę podmuchową Elsberga i Lewy'ego. Polega ona na podawaniu do jamy nosa, podczas chwilowego zatrzymania powietrza, odmierzonej ilości substancji wonnej. Pozwala to na określenie progu odczucia zapachu (POZ), tj. najmniejszej ilości powietrza z zapachem, która powoduje u badanego wrażenie węchowe bez możliwości nazwania zapachu oraz progu identyfikacji zapachu (PIZ), tj. najmniejszej ilości powietrza, która pozwala rozpoznać zawarty w niej zapach. Wymienione metody są subiektywne, ponieważ wymagają współpracy badanego, wcześniejszej znajomości danego zapachu, a także zależą w pewnej mierze od inteligencji i zdolności kojarzenia.

Z metod obiektywnych, ale niezbyt dokładnych i mało swoistych, można wymienić zahamowanie rytmu α pod wpływem bodźca węchowego w zapisie EEG lub też badanie odruchu nosowo-łzowego w teście Schirmera. Odruch ten polega na wydzielaniu łez pod wpływem podrażnienia błony śluzowej nosa bodźcem chemicznym. Drogą dośrodkową są włókna nerwu trójdzielnego, a substancją drażniącą – pary benzyny w strumieniu powietrza podawanego do jamy nosa. Wynik ocenia się po długości zwilżonego paska bibuły filtracyjnej umieszczonej w załamku spojówki. Istotne są różnice w wydzielaniu łez po drażnieniu prawego i lewego nerwu trójdzielnego. Pomagają one w rozpoznawaniu wczesnych uszkodzeń tego nerwu w guzach kąta mostowo-mózdkowego.

Badania przesiewowe

Jak wynika z przytoczonych przykładów, badanie powonienia u człowieka nie jest zadaniem łatwym, a co za tym idzie często wykonywanym, szczególnie w Polsce.

Od kilkudziesięciu lat zainteresowanie tą dziedziną diagnostyki nie przekroczyło ram badań naukowych. Przyczyną tego było przekonanie o konieczności rygorystycznych norm jakości, powtarzalności i obiektywności pomiarów z jednej strony, a brakiem możliwości aparaturowych z drugiej [3].

W ostatnich latach, szczególnie w Europie Zachodniej, notuje się jednak wzrost zainteresowania tym rodzajem badań, zwłaszcza w dobie popularyzacji badań potencjałów wywołanych. Coraz szerzej są stosowane standardyzowane te-

sty do psychofizjologicznego badania zaburzeń powonienia, np. UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), test rozpoznawania zapachów, w którym substancje zapachowe są zamknięte w mikrokapsułach, a zadanie badanego polega na ich identyfikacji za pomocą listy podanych pojęć [4]. Wykorzystywane są też sztyfty zapachowe, tzw. „Sniffin Sticks”, w których zapach jest uwalniany przez zdjęcie nakrętki, które umożliwiają określenie progów pobudliwości oraz różnicowania i identyfikowania zapachów. Dzięki dużej dostępności tych testów (zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych) i standaryzowanemu zastosowaniu w różnych ośrodkach, uzyskano wystarczającą porównywalność wyników [5].

W teście SOIT (Scandinavian Odor – Identification Test) wydzielono substancje pobudzające system trójdzielny, jak: mięta pieprzowa, amoniak, ocet oraz tzw. „czysto” węchowe, np. zapachy owoców, kwiatów, przypraw [6].

Zadaniem tych testów jest szybkie (10–15 min), łatwe, tanie, a także dostępne dla wszystkich lekarzy badanie, które może być pomocne w diagnostyce wielu chorób.

Węchowe potencjały wywołane

Obok opisanych wyżej testów, do dyspozycji są jeszcze inne, m.in. badanie potencjałów wywołanych olfaktorycznie (OEP – olfactory evoked potentials, CSEP – chemosensory evoked potentials) służące obiektywizacji wyników badań nad zaburzeniami powonienia. Prekursorskie badania prowadzili Herberhold [7] i Kobal [8]. Technika ta, mimo relatywnie wysokich kosztów związanych z aparaturą, jest stosowana w licznych ośrodkach obszaru niemieckojęzycznego w rutynowym postępowaniu klinicznym. Podobnie jak w przypadku testów psychologicznych, od ujednolicenia metod postępowania można oczekiwać wzrostu efektywności tych badań. W przeszłości substancje stosowane w testach nie były dokładnie opisane, a procedury badań psychofizjologicznych różniły się w zależności od ośrodka. Dlatego też powołano w Niemczech grupę roboczą „Standardisierung von Riech und Schmeckprüfungen”, której zadaniem jest ustalenie standardów postępowania w badaniach OEP w zakresie sposobów podawania bodźców, zastosowanych substancji zapachowych, konstruowania instrukcji oraz analizy OEP [9]. Używane olfaktometry muszą pozwalać na zastosowanie bodźca chemicznego w określonym czasie, koncentracji i wzrastającym stężeniu. Ponadto powietrze używane jako nośnik substancji zapachowej musi mieć stałą prędkość

przepływu, wilgotność i temperaturę. Czas podawania bodźca ustalono na około 200 ms w interwałach 30–45 s, a ogólny przepływ powietrza 7–8 l/min. Przy zastosowaniu takich wskaźników można oczekiwać minimalnej adaptacji do powtarzającego się pobudzenia. Istotnym warunkiem do wywołania OEP jest odpowiednio duża dynamika bodźca; w ciągu 20 ms powinno zostać osiągnięte około 65% oczekiwanej koncentracji bodźca. W przypadku mniejszej dynamiki lub mniejszego przepływu można wywołać jedynie późne części potencjału. Temperatura powietrza przy wyjściu powinna wynosić 36–38°C, wilgotność 70–80%. Przy niższej wilgotności lub temperaturze można wywołać podrażnienie błony śluzowej, powodujące wzmożone wydzielanie śluzu, obrzęk i bolesne odczucia u badanego [10]. Warunkiem wywołania potencjału węchowego jest brak pobudzenia mechanicznego lub termicznego, a jedynie stymulacja chemiczna. Ponadto powinny być użyte substancje, które pobudzają wybiórczo nerw węchowy lub trójdzielny [11]. Do oceny zdolności węchowych pacjenta zazwyczaj stosuje się dwie substancje, np. siarkowodor w stężeniu 2–6 ppm, wanilię (0,8 ppm) lub alkohol fenyloetylowy (100 ppm). Substancje te były wielokrotnie poddawane doświadczeniom i udowodniono ich czysto „węchowy” charakter [11]. Dodatkowo na końcu badania wprowadza się substancje pobudzające nerw trójdzielny – najczęściej jest to bezwonny tlenek węgla, który powinien być odczuwany jako kłujący i parzący [12].

Badanie wywołanych potencjałów mózgowych polega na rejestracji fali pobudzenia, pojawiającej się w drogach czuciowych w wyniku stymulacji receptorów bodźcom adekwatnym, tj. zdolnym do pobudzenia danego receptora. Poziom układu nerwowego, na którym można przeprowadzić rejestrację wszystkich rodzajów potencjałów zmysłowych to kora mózgowa, ponieważ każdy analizator ma tam swoją reprezentację. Na pozostałych poziomach możliwości rejestracji odpowiedzi wywołana zależy od budowy poszczególnych analizatorów. W przypadku potencjałów węchowych falę pobudzenia można rejestrować wyłącznie na poziomie kory węchowej, w przeciwieństwie do np. potencjałów słuchowych odbieranych także z pnia mózgu. Zapisu dokonuje się za pomocą aparatu EEG, składając 3–7 elektrod w ułożeniach standardowych.

Zwykle graficzny zapis odpowiedzi wywołanych obejmuje parę wykresów będących rejestracją fali pobudzenia uzyskaną z poszczególnych półkul mózgowych. Załamki mają standardowe oznaczenia P – dla wartości dodatnich i N – dla ujemnych. Analiza zapisu polega na pomiarze amplitudy załamków, odległości między szczytami oraz czasów latencji.

Potencjały wywołane węchowo powinny być mierzone w co najmniej trzech następujących pozycjach elektrod: przedniej (F_z), centralnej (C_z) i tylnej (P_z). Możliwa jest wtedy ocena topograficznego rozmieszczenia OEP, która odzwierciedla swoiste różnice jakościowe wywołane pobudzeniem nerwów węchowego i trójdzielnego. Zazwyczaj przy stymulacji nerwu węchowego uzyskuje się maksymalne amplitudy załamek w zapisach z części ciemieniowych, przy stymulacji nerwu trójdzielnego maksimum znajduje się natomiast w pozycji C_z .

Potencjały wywołane bodźcami chemicznymi pozwalają na obiektywne wykrywanie zaburzeń powonienia i należy mieć nadzieję, że trzymanie się określonych, ściśle ustalonych założeń doprowadzi do standaryzacji olfaktometrii, i wówczas metoda ta znajdzie zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej.

Liczba chorób, w których występują zaburzenia powonienia coraz bardziej się poszerza.

Dane z piśmiennictwa potwierdzają obecność tego objawu w schorzeniach degeneracyjnych, takich jak: choroba Parkinsona, Huntingtona czy Alzheimer, w których 50% chorych ma zaburzenia węchu w stadium przedklinicznym [14, 15]. Dlatego każdy pacjent w podeszłym wieku wykazujący objawy demencji powinien być poddany testom badającym węch. Poleca się najpierw wykonanie testów przesiewowych, np. UPSIT, następnie bardziej dokładnych z określeniem progu identyfikacji i różnicowania zapachów, a kończąc na ocenie węchowych potencjałów wywołanych. Znaczące ograniczenie zdolności węchowych obserwuje się w depresjach różnego pochodzenia oraz u chorych z zespołem Downa, u których wystąpienie takich zaburzeń może być sygnałem zagrażającej choroby Alzheimer w wieku późniejszym [16, 17].

Piśmiennictwo

- [1] **Ganong W. F.:** Fizjologia. PZWL, Warszawa 1994, 10, 228–232.
- [2] **Gołąb B. K.:** Anatomia czynnościowa ośrodkowego układu nerwowego. PZWL, Warszawa 1990, 158–162.
- [3] **Walker J. C.:** The performance of the human nose in odour measurement. *Water Sci. Technol.* 2001, 44 (9), 1–7.
- [4] **Doty R. L., Shaman P., Dann M.:** Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function (UPSIT). *Physiol. Behav.* 1984, 32, 489–502.
- [5] **Wolfensberger M., Schnieper I., Welge-Lussen A.:** Sniffin' Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol.* 2000, 120 (2), 303–306.
- [6] **Nordin S., Bramerson A., Liden E., Bende M.:** The Scandinavian Odor-Identification Test: Development, Reliability, Validity and Normative Data. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 1998, 118, 226–234.
- [7] **Herberhold C.:** Typical results of computer-olfactometry. *Rhinology* 1976, 14, 109–116.
- [8] **Kobal G., Hummel T., Sekinger B., Barz S., Roscher S., Wolf S. R.:** „Sniffin' Sticks”: Screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996, 34, 222–226.
- [9] **Hummel T., Klimek L., Welge-Lussen A., Wolfensberger G., Gudziol H., Renner B., Kobal G.:** Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 2000, 48, 481–485.
- [10] **Mohammadian P., Hummel T., Löttsch J., Kobal G.:** Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation. *Pain* 1997, 73, 407–412.
- [11] **Kobal G., Hummel T.:** Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* 1998, 108, 1033–1035.
- [12] **Kobal G., Hummel T.:** Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1988, 71, 241–250.
- [13] **Hummel T., Kobal G.:** Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1992, 84, 84–89.
- [14] **Kobal G., Stefan H.:** Diagnostic methods in the assessment of anosmia in neurologic diseases. *Nervenarzt.* 1995, 66 (12), 869–884.
- [15] **Doty R. L.:** Olfaction. *Annu. Rev. Psychol.* 2001, 52, 423–452.
- [16] **Pause B. M., Miranda A., Goder R., Aldenhoff J. B., Ferstl R.:** Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* 2001, 35, 271–277.
- [17] **Nijjar R. K., Murphy C.:** Olfactory impairment increases as a function of age in persons with Down syndrome. *Neurobiol. Aging.* 2002, 23 (1), 65–73.

Adres do korespondencji:

Beata Ponikowska
Katedra i Zakład Fizjologii AM
ul. Chałubińskiego 10
50-368 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.06.2002 r.
Po recenzji: 5.02.2003 r.
Zaakceptowano do druku: 25.02.2003 r.

Received: 27.06.2002
Revised: 5.02.2003
Accepted: 25.02.2003