

Modificazioni della funzione olfattiva in gravidanza e nel postpartum

N. OCHSENBEIN-KÖLBLE¹, R. VON MERING¹,
R. ZIMMERMANN¹, T. HUMMEL²

CHANGES IN OLFATORY FUNCTION IN
PREGNANCY AND POSTPARTUM

*N. Ochsenbein-Kölbl, R. von Mering, R. Zimmermann,
T. Hummel*

¹ *Universitäts-Frauenklinik Zürich, Svizzera*

² *Riechen und Schmecken, Universitäts-HNO Klinik, Dresden,
Germania*

*Int. J. of Gynecol. and Obstet. 97: 10-14, 2007
0020-7292/\$ - see front matter*

© 2007 International Federation of Gynecology and Obstetrics



Introduzione

Le modificazioni nella percezione degli odori durante la gravidanza sono un fenomeno ben noto, riferito dalla maggior parte delle gestanti (1-4). Le spiegazioni di queste modificazioni possono essere correlate a fattori cognitivi e ormonali (5, 6). Uno studio retrospettivo basato su un questionario ha riportato che circa il 60% delle gestanti dichiaravano che certi odori percepiti ogni giorno provocavano nausea (2). Un aumento della sensibilità olfattiva all'inizio della gravidanza è stato riportato (7), ma non confermato in studi in cui la funzione olfattoria veniva misurata (1, 3). Si è supposto che il principale meccanismo per la identificazione delle tossine sia quello olfattivo, e le modificazioni nella percezione degli odori all'inizio della gestazione sono state interpretate alla luce dell'ipotesi avanzata da Profet (8), secondo cui nausea e vomito in gravidanza hanno inizio quando l'embrione diventa vulnerabile alle tossine, e finiscono quando il fabbisogno calorico dell'embrione che cresce è superiore a questa vulnerabilità.

In uno studio basato su un questionario si è riscontrato che la disfunzione olfattiva è rara nella gravidanza avanzata e assente nel periodo del postpartum (7). Tuttavia, sulla prestazione olfattiva misurata nell'ultimo trimestre della gravidanza e nel postpartum non disponiamo praticamente di informazioni.

Per affrontare il problema, se le prestazioni olfattive cambino nel corso della gravidanza e del postpartum, questo studio è stato eseguito in gestanti e in controlli non in stato di gravidanza, con largo uso di test validati per il senso dell'odorato (9-11).

Materiali e metodi

Un totale di 63 gestanti e 59 donne di controllo non-gravide (età media \pm DS, $29 \pm 5,7$ e $32 \pm 4,7$ anni, rispettivamente) hanno risposto a un avviso dell'Ospedale Universitario di Zurigo e di medici privati esercitanti attività professionale nell'area di questa stessa città. Le donne sono state arruolate nello studio dopo avere sottoscritto il proprio consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della Facoltà medica dell'Università di Zurigo.

Le partecipanti erano tutte di lingua tedesca e prima della gravidanza avevano peso e altezza analoghi in

entrambi i gruppi (gestanti, 63 kg e 165 cm; controlli, 61 kg e 168 cm). Tra le donne che hanno preso parte allo studio, 63 sono state sottoposte ai test per la prima volta all'inizio della gravidanza (fino alla 14^a settimana); 56 hanno eseguito un secondo test a distanza di 8-12 settimane dal primo (cioè, tra la 15^a e la 23^a settimana); 45 hanno avuto un terzo test tra la 35^a e la 41^a settimana; e 44 a un quarto test 6 settimane dopo il parto. I controlli venivano testati 4 volte a intervalli di 8-12 settimane (1° test, $n = 59$; 2° test, $n = 57$; 3° test, $n = 53$; 4° test, $n = 46$) nella seconda metà del ciclo mestruale o, per quelle che assumevano contraccettivi orali, non durante le mestruazioni. Tutte le partecipanti affermavano di essere in buona salute. Esse venivano istruite ad astenersi dal fumare, dal bere alcunché al di fuori dell'acqua, e a mangiare almeno 1 h prima dei test. Criteri di esclusione erano l'abuso di droghe o di nicotina (>10 sigarette al giorno) e una disfunzione gustativa e/o olfattiva nota.

Prima di ogni seduta, le partecipanti compilavano un questionario in cui classificavano la loro sensibilità olfattiva e la loro capacità di respirare con il naso usando scale visive analogiche di 10 cm (all'estremità sinistra, "nessun senso dell'odorato/naso completamente bloccato"; all'estremità destra, "senso dell'odorato eccellente/massima pervietà nasale"). Inoltre, esse classificavano la propria capacità gustativa e riportavano ogni nausea/vomito avvertiti nel corso degli ultimi 3 giorni. Le partecipanti riempivano anche un questionario sull'umore (12) e un profilo della nausea (13, 14) (non mostrati).

Test olfattivi

La soglia olfattiva per il butanolo, la discriminazione degli odori, e la loro identificazione venivano determinate usando una penna-dispenser di odori (Sniffin' sticks; Heinrich Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Germania) (9-11).

Valutazione della soglia di percezione del butanolo. Le soglie di percezione del butanolo venivano determinate in base a una serie geometrica di diluizioni (15, 16) presentate alle partecipanti che avevano gli occhi bendati, utilizzando un compito a 3 scelte alternative obbligate (3-AFC, 3-Alternative Forced Choice). I 3 stick (triplette) venivano presentati in ordine casuale, uno contenente butanolo a una certa diluizione, e gli altri due contenenti il solvente, e il compito consisteva nell'identificare quello contenente l'odore. Gli stick venivano presentati a intervalli di 20 s, fino a quando la partecipante discriminava in maniera corretta quello contenente l'odore in 2 tentativi successivi, miranti a invertire l'ordine. Quale soglia veniva usata la media delle ultime 4 delle 7 inversioni.

Discriminazione. La discriminazione era testata usando 16 gruppi di triplete con una procedura 3-AFC, in cui le partecipanti dovevano stabilire quali dei 3 stick odorosi avevano odori differenti. Le partecipanti erano bendate per evitare che potessero identificare quali erano gli stick odorosi. Le triplete erano presentate a intervalli di 30 s e le singole penne a intervalli di circa 3 s.

Identificazione. L'identificazione è stata testata per 16 stick odorosi presentati a intervalli di almeno 30 s. Alle partecipanti veniva chiesto di identificarli in una lista di 4 descrittori (17). I risultati possono essere espressi anche come somma dei punteggi di tutti e 3 i sottogruppi ["punteggio TDI" (*Threshold, Discrimination, Identification*) (11,18,19)].

Intensità dello score edonico. Alle partecipanti veniva anche chiesto di classificare l'intensità e il tono edonico di 10 odori "naturali" (deodorante, bacon, chiodi di garofano, mozzicone di sigaretta, caffè, androsterone, acido acetico, rum, burro di arachidi, e cioccolato) su una scala visiva analogica di 10 cm (estremità sinistra, "nessun odore percepito/estremamente spiacevole"; estremità destra, "odore estremamente forte/estremamente piacevole"); una alterata percezione era attesa per questi odori naturali durante la gravidanza (1-3, 20). Si aveva cura di sostituire frequentemente questi odori "naturali".

Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono presentate come media \pm DS, a meno che non altrimenti indicato. Analisi della varianza per misure ripetute sono state impiegate per i "gruppi" (gravide, non-gravide) come fattore tra partecipanti, e per "seduta" (3 misurazioni durante la gravidanza più 1 dopo il parto) e per "test" (test per l'identificazione, la discriminazione e la soglia degli odori), ogni qual volta appropriato. Il livello α era di 0,05. Per l'analisi è stato impiegato il software SPSS 12.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Un totale di 38 gestanti e di 6 donne di controllo non-gravide hanno completato le 4 misurazioni. La maggior parte delle donne che non hanno completato le misurazioni hanno indicato, quale motivo, limitazioni di tempo. Tra le donne che hanno abbandonato prematuramente lo studio e quelle che lo hanno portato a termine non c'erano differenze di età, altezza, peso, soglia o identificazione degli odori. Tuttavia, le prime avevano punteggi più bassi nella discriminazione degli odori ($t = 2,70$; $P = 0,008$) e più alti nella scala dell'umore ($t = 2,59$; $P = 0,011$).

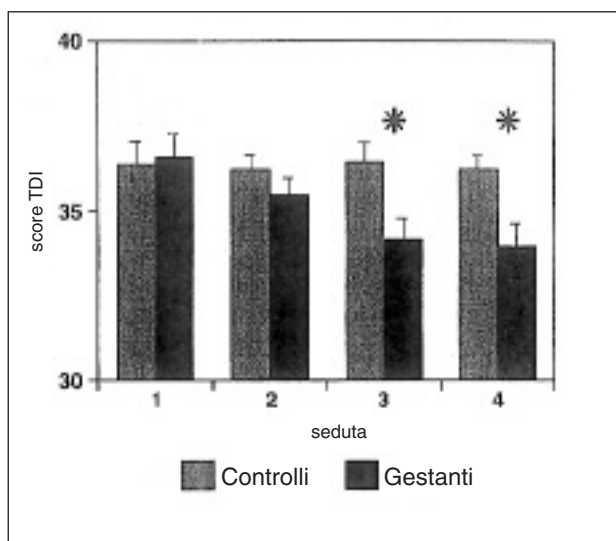


Fig. 1 - Modificazioni della funzione olfattiva, espressa quale score TDI (media ± DS) in 46 donne di controllo non-gravide e in 38 gestanti. Le misurazioni sono state eseguite in occasione delle sedute 1, 2 e 3 durante la gravidanza (in media, durante la 12^a, la 21^a e la 36^a settimana di gravidanza), e 7 settimane dopo il parto (seduta 4).

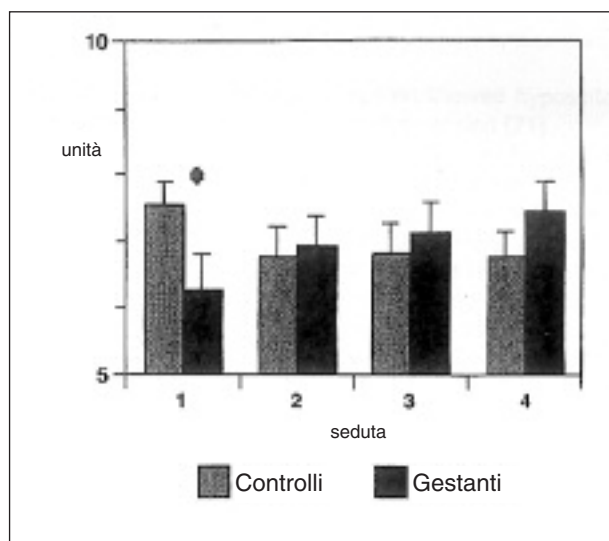


Fig. 2 - Classificazione edonica del caffè (media ± DS) in 46 donne di controllo non-gravide e in 38 gestanti. Le misurazioni sono state eseguite in occasione delle sedute 1, 2 e 3 durante la gravidanza (in media, durante la 12^a, la 21^a e la 36^a settimana di gravidanza), e 7 settimane dopo il parto (seduta 4).

Funzione olfattiva misurata

Complessivamente, i soggetti di controllo mostravano una funzione olfattiva migliore di quella delle gestanti [“gruppo”: $F(1,83) = 6,54, P = 0,012$] (Fig. 1). Mentre la funzione olfattiva si modificava in tutte e 4 le misurazioni [“seduta”: $F(3,249) = 5,35, P = 0,001$], tale cambiamento era più pronunciato nelle donne gravide, come indicato dalla interazione tra i fattori “gruppo” e “seduta” [$F(3,249) = 5,02, P = 0,002$]. Inoltre, i risultati dei tre test (soglia olfattiva, discriminazione degli odori, identificazione degli odori) differivano nei 2 gruppi [interazione “gruppo” x “seduta” x “test”: $F(6,498) = 3,69, P = 0,001$].

L'analisi separata dei 3 test olfattivi (Tab. 1) ha evidenziato differenze solo per quanto riguarda la soglia [“gruppo”: $F(1,83) = 3,98, P = 0,049$; “seduta”: $F(3,249) = 11,2, P = 0,001$], ma non nella discriminazione o identificazione degli odori. Nelle gestanti, le soglie olfattive si riducevano nel corso della gravidanza. Differenze tra i 2 gruppi erano presenti dalla 35^a alla 41^a settimana di gestazione ($t = 3,58, P = 0,001$) e dopo il parto ($t = 4,23, P = 0,001$).

Classificazioni della sensibilità olfattiva/pervietà nasale

In generale, le gestanti si classificavano come più sensibili dei controlli agli odori [“gruppo”: $F(1,83) =$

$18,7, P = 0,001$]. Questa differenza diventava significativa alle sedute 2 e 3 (alla 21^a e 36^a settimana di gestazione) e 7 settimane dopo il parto ($t > 2,53, P < 0,02$). Inoltre, la pervietà nasale era sempre classificata maggiore dalle gestanti che dai controlli [“gruppo”: $F(1,83) = 8,96, P = 0,004$]. Queste differenze tra gruppi erano significative alla seduta 3 (alla 36^a settimana di gestazione) e 7 settimane dopo il parto ($t > 2,48, P < 0,02$).

Classificazione delle impressioni odorose

Sebbene i due gruppi non differissero per quanto riguarda la classificazione dell'intensità dei 10 odori “naturali” (non c'erano importanti effetti significativi del fattore “gruppo” o interazioni tra i fattori “gruppo” e “seduta”), effetti significativi erano invece presenti per quanto concerne le classificazioni edoniche. Complessivamente, le donne gravide classificavano l'odore dei chiodi di garofano come più piacevole, rispetto alle valutazioni dei soggetti di controllo [“gruppo”: $F(1,83) = 4,45, P = 0,038$].

L'odore di acido acetico era classificato più piacevole dalle donne gravide nel 2° e 3° trimestre di gestazione [“gruppo” x “seduta”: $F(3,249) = 5,82, P = 0,001$]. Rispetto ai soggetti di controllo, invece, l'odore del caffè risultava sgradevole alle gestanti nel 1° trimestre di gravidanza ($T = 2,39, P = 0,018$), ma non era presente nelle altre sedute (Fig. 2).

TABELLA 1 - RISULTATI DEI TEST DI IDENTIFICAZIONE, DISCRIMINAZIONE E SOGLIA DEGLI ODORI IN 46 CONTROLLI NON IN STATO DI GRAVIDANZA E IN 38 GESTANTI^(a).

Seduta No.	Gruppo	Soglie olfattive	Discriminazione degli odori	Identificazione degli odori
1	Controlli	8,9 ± 2,8	13,4 ± 1,6	14,0 ± 1,1
	Gestanti	9,4 ± 1,9	13,6 ± 1,9	13,6 ± 1,6
2	Controlli	8,5,8	13,5 ± 1,6	14,2 ± 1,1
	Gestanti	8,6 ± 1,5	13,2 ± 1,8	13,6 ± 1,4
3	Controlli	8,7 ± 1,9*	13,7 ± 1,6	14,0 ± 1,3
	Gestanti	7,3 ± 2,1*	13,3 ± 1,1	13,6 ± 1,2
4	Controlli	8,5 ± 2,1*	13,7 ± 1,4	14,0 ± 1,2
	Gestanti	7,0 ± 1,3*	13,3 ± 1,9	13,6 ± 1,8

(a) Le misurazioni sono espresse come medie ± DS. Esse sono state eseguite in occasione delle sedute 1, 2 e 3 durante la gravidanza (in media, durante la 12^a, la 21^a e la 36^a settimana di gravidanza), e 7 settimane dopo il parto (seduta 4). Gli asterischi indicano differenze significative tra i gruppi.

Scala dell'umore

I risultati della scala dell'umore non mostravano differenze significative tra i 2 gruppi o le 4 sedute. Tuttavia, c'era una interazione significativa tra questi 2 fattori, a indicare che, con l'eccezione del 2° trimestre e dopo il parto, le donne ritenevano di sentirsi meno bene dei controlli ["seduta" x "gruppo": $F(3,249) = 4,48$, $P = 0,004$]. Questo reperto è probabilmente legato alla nausea e al vomito lamentati nel 1° trimestre e all'aumento del peso corporeo nell'ultimo. La differenza tra gruppi era significativa per le misure rilevate durante o intorno alla 12^a e alla 36^a settimana di gestazione ($t < 2,24$, $P < 0,03$).

Discussione

I presenti risultati indicano che la gravidanza si accompagna a modificazioni delle prestazioni olfattive. In complesso, rispetto ai soggetti di controllo, le donne gravide mostravano una diminuita sensibilità olfattiva nel 3° trimestre, e questa differenza era ancora presente dopo il parto. Le soglie olfattive, ma non la discriminazione e l'identificazione degli odori, erano significativamente ridotte nel 3° trimestre di gestazione e nel postpartum.

Nessuna differenza nelle prestazioni olfattive è stata osservata tra donne gravide e soggetti di controllo nel 1° trimestre, e ciò conferma quanto osservato in un precedente lavoro (5). In uno studio sulla percezione

olfattiva nel 1° trimestre della gestazione, Savovic e coll. (5) hanno trovato che le soglie per l'individuazione e l'identificazione degli odori non erano significativamente diverse in donne gravide e non-gravide della stessa età. Questi Autori hanno ipotizzato che le modificazioni della percezione olfattiva nel corso della gestazione potrebbero essere associate a modificazioni della elaborazione cognitiva delle percezioni, oltreché ormonali (5).

Nel presente studio si è osservato che nelle donne gravide la sensibilità olfattiva era ridotta rispetto a quella dei soggetti di controllo. Dopo il parto, la sensibilità olfattiva era ancora minore, rispetto alle misurazioni eseguite nel 1° trimestre e a quelle delle donne di controllo non-gravide. Anche altri Autori hanno riportato modificazioni della prestazione olfattiva correlate alla gravidanza (21). Essi hanno testato la sensibilità olfattiva alla gomma, all'essenza di rose e al nitrobenzene (l'odore delle mandorle amare) in 22 gestanti alla fine della gestazione, al 2° e 3° giorno dopo il parto, e a 6 e 8 settimane dopo il termine della gravidanza (21). Il principale reperto era che tutte le donne studiate presentavano ipossia, che migliorava durante il periodo del postpartum (21).

Laska e coll. (1) hanno studiato la funzione olfattiva in 20 donne in ognuno dei 3 trimestri della gestazione e nel postpartum, e hanno confrontato i risultati con quelli ottenuti in 20 donne non-gravide. Essi non hanno riscontrato differenze costanti tra i 2 gruppi per quanto riguarda la prestazione olfattiva o le classificazioni degli odori. Gli Autori hanno affermato che

questa incostanza potrebbe essere dovuta a fluttuazioni, durante la gravidanza, di fattori fisiologici o psicologici che non erano stati presi in esame, oppure alla natura subottimale degli stimoli da loro impiegati. È a causa di queste osservazioni che nel presente studio abbiamo usato questionari, un test olfattivo ben validato ["Sniffin' sticks" (9-11)] e odori "naturali". Tranne che nel 2° trimestre e dopo il parto, le donne gravide affermavano di sentirsi meno bene dei controlli.

È stato suggerito che le modificazioni della sensibilità olfattiva potrebbero incoraggiare le gestanti ad allargare la loro dieta (8, 22), cosicché il maggiore apporto di elettroliti si tradurrebbe in un aumento della volemia e in un incremento ponderale: il riscontro, nel presente studio, di una diminuita sensibilità olfattiva nel 3° trimestre di gravidanza parla in favore di questa ipotesi.

Sebbene misure dettagliate della sensibilità olfattiva indicassero una diminuzione della funzione olfattiva ai livelli di soglia, le gestanti si classificavano come più sensibili dei soggetti di controllo. Una spiegazione della discrepanza tra reperti "oggettivi" e "soggettivi" potrebbe risiedere in modificazioni della elaborazione cognitiva delle informazioni chemiosensoriali (23, 24). Avversioni agli odori (1, 3, 25) o ai cibi (22) sono spesso riferite in gravidanza. Infatti, la modificazione della percezione edonica degli odori può contribuire all'idea che la sensibilità olfattiva in gravidanza sia aumentata. I presenti risultati di una alterata percezione dell'odore dei chiodi di garofano, dell'acido acetico e

del caffè pongono l'accento sull'esistenza di modificazioni della risposta edonica. Hook (22) e Profet (8) hanno ipotizzato che l'avversione a cibi contenenti composti chimici teratogeni o abortivi – e in particolare le sostanze contenute nei vegetali dall'odore forte, le bevande a base di caffeina, e l'alcool – potrebbe essere la conseguenza di fattori omeostatici che possono essersi sviluppati quali meccanismi generali di protezione. Anche Nordin e coll. (7) hanno pensato a una funzione protettiva per i feti e le madri della maggiore intolleranza agli odori all'inizio della gravidanza, sebbene il lavoro di Swallow e coll. (26) non abbia confermato questa ipotesi "adattativa". Quest'ultimo Autore ha riportato che le donne alla 10^a-13^a settimana di gestazione classificavano odori sicuri e odori di composti potenzialmente dannosi in maniera non significativamente differente, rispetto ai soggetti di sesso maschile e a donne non-gravide.

In conclusione, il presente studio non ha riscontrato evidenze di un aumento della sensibilità olfattiva in gravidanza. Al contrario, una riduzione di tale sensibilità era identificabile nella gravidanza avanzata, ed era ancora presente dopo il parto. Modificazioni delle classificazioni edoniche degli odori supportano l'idea di un possibile meccanismo embrioprotettivo. La discrepanza tra reperti "oggettivi" e "soggettivi", per quanto riguarda la sensibilità olfattiva, può essere dovuta a modificazioni, correlate alla gravidanza, nella elaborazione cognitiva delle informazioni chemiosensoriali.

Bibliografia

- LASKA M, KOCH B, HEID B, HUDSON R. *Failure to demonstrate systematic changes in olfactory perception in the course of pregnancy: a longitudinal study*. Chem Senses 1996;21:567-71.
- CANTONI P, HUDSON R, DISTEL H, LASKA M. *Changes in olfactory perception and dietary habits in the course of pregnancy: a questionnaire study*. Chem Senses 1999;24:58.
- KOLBLE N, HUMMEL T, VON MERING R, HUCH A, HUCH R. *Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;99:179-83.
- PLETSCH PK, KRATZ AT. *Why do women stop smoking during pregnancy? Cigarettes taste and smell bad*. Health Care Women Int 2004;25:671-9.
- SAVOVIC S, NINCIC D, LEMAJIC S, PILIJA V, MANDIC A, RAJOVIC J, et al. *Olfactory perception in women with physiologically altered hormonal status (during pregnancy and menopause)* [in Croatian]. Med Pregt 2002;55:380-3.
- GILBERT AN, WYSOCKI CJ. *Quantitative assessment of olfactory experience during pregnancy*. Psychosom Med 1991;53:693-700.
- NORDIN S, BROMAN DA, WULFF M. *Environmental odor intolerance in pregnant women*. Physiol Behav 2005;84:175-9.
- PROFET M. *Pregnancy sickness as adaptation: a deterrent to materna! ingestion of teratogens*. In: Barkow JH, Cosmides L, Tooby J, editore. *The adapted mind: evolutionary psychology and the generation of culture*. New York, NY: Oxford University Press; 1992. p. 327-66.
- KOBAL G, HUMMEL T, SEKINGER B, BARZ S, ROSCHER S, WOLF S. *"Sniffin' sticks": screening of olfactory performance*. Rhinology 1996;34:222-6.
- HUMMEL T, SEKINGER B, WOLF SR, PAULI E, KOBAL G. *'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold*. Chem Senses 1997;22:39-52.
- KOBAL G, KLIMEK L, WOLFENBERGER M, GUDZIOL H, TEMMEL A, OWEN CM, et al. *Multicenter investigation of 1036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:205-11.
- VON ZERSEN D, KOELLER DM. *Die Befindlichkeitsskala*. Weinheim: BeltzTest; 1975.
- MUTH ER, STERN RM, THAYER JF, KOCH KL. *Assessment of the multiple dimensions of nausea: the Nausea Profile (NP)*. J Psychosom Res 1996;40:511-20.
- HUMMEL T, VON MERING R, HUCH R, KOLBLE N. *Olfactory modulation of nausea during early pregnancy?* BJOG 2002; 109:1394-7.
- CAIN WS, GENT JF, GOODSPEED RB, LEONARD G. *Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosen-*

- sory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* 1988;98:83-8.
16. KOBAL G, BARZ S, HUMMEL T. A combined psychophysical and electrophysiological olfaction test. *Chem Senses* 1992;17: 850-1.
 17. KOSTER EP, DE WIJK RA. *Olfactory adaptation*. In: Laing DG, Doty RL, Breipohl W, editore. *The human sense of smell*. Berlin: Springer; 1991. p. 199-215.
 18. WOLFENSBERGER M, SCHNIEPER I, WELGE-LUUSSEN A. "Sniffin' sticks": a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol* 2000;120:303-6.
 19. HUMMEL T, KOBAL G, GUDZIOL H, MACKAY SIM A. Normative data for the "Sniffin' sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* Sep 23 2006 [Electronic publication ahead of print].
 20. NORDIN S, BROMAN DA, OLOFSSON JK, WULFF M. *A longitudinal descriptive study of self-reported abnormal smell and taste perception in pregnant women*. *Chem Senses* 2004;29: 391-402.
 21. HANSEN R, GLASS L. *On the sense of smell in pregnancy* [in German]. *Klin Wochenschr* 1936;15:891-5.
 22. HOOK EB. *Dietary cravings and aversions during pregnancy*. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1355-62.
 23. ZALD DH, PARDO JV. *Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation duringaversive olfactory stimulation*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:4119-24.
 24. HUDRY J, RYVIIN P, ROYET JP, MAUGUIERE E. *Odo-rants elicit evoked potentials in the human amygdala*. *Cereb Cortex* 2001;11: 619-27.
 25. FLAXMAN SM, SHERMAN PW. *Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo*. *Q Rev Biol* 2000;75: 113-48.
 26. SWALLOW BL, LINDOW SW, AYE M, MASSON EA, ALASALVAR C, QUANTICK P, et al. *Smell perception during early pregnancy: no evidence of an adaptive mechanism*. *BJOG* 2005;112:57-62.
-