



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di laurea Magistrale

**Le risposte psicofisiologiche ai chemosegnali umani negli individui con
sintomi depressivi**

**Psychological responses to human chemosignals in individuals with
depressive symptoms**

PROGETTO POTION

Relatore:

Prof. Claudio Gentili

Correlatrici esterne:

Dott.ssa Cecchetto Cinzia

Dott.ssa Dal Bo' Elisa

Laureanda: CORTESE DENISI

Matricola: 2015632

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO

ABSTRACT

PRIMA PARTE

CAPITOLO 1: OLFATTO E COMUNICAZIONE CHEMOSENSORIALE

1.1 Definizione e fisiologia olfatto

1.2 Odori sociali o “chemosegnali”

1.3 Odori comuni VS odori sociali

CAPITOLO 2: I DISTURBI DELL’UMORE

2.1 Definizione e classificazione

2.2 Epidemiologia e caratteristiche cliniche

2.3 Neurobiologia dei disturbi depressivi

2.4 I correlati psicofisiologici della depressione

2.5 Olfatto e depressione

SECONDA PARTE

CAPITOLO 3: LA RICERCA

3.1 Introduzione e ipotesi sperimentale

3.2 Partecipanti

3.3 Materiali e metodi

3.3.1 Screening olfattivo

3.3.2 Donatori di odori corporei

3.3.3 Strumenti

- 3.3.4 Variabili dipendenti
- 3.4 Procedura sperimentale
- 3.5 Statistica e analisi dei dati
- 3.6 Risultati
- 3.7 Discussione
- 3.8 Conclusioni

BIBLIOGRAFIA

RINGRAZIAMENTI

RIASSUNTO

I chemosegnali sono una forma di comunicazione tra conspecifici in grado di trasmettere informazioni socialmente rilevanti, come età, sesso, stato di salute, stato emotivo, e che possono modulare il comportamento e lo stato affettivo del ricevente. Lo scopo di questa tesi sperimentale è quello di indagare se i chemosegnali associati a felicità e paura possono modulare l'elaborazione soggettiva e le risposte psicofisiologiche a degli stimoli sociali in individui con sintomi depressivi. Questo studio, è parte di un progetto europeo denominato POTION, guidato dall'università di Pisa che coinvolge varie università italiane ed europee. Per l'esperimento sono state reclutate 22 donne appartenenti al gruppo di controllo e 22 al gruppo di individui con sintomi depressivi, tra i 19 e i 35 anni. Gli stimoli sono stati presentati attraverso un compito di visualizzazione passiva emotiva, in cui ai partecipanti venivano presentate delle immagini di volti con espressione neutra mentre annusavano i chemosegnali umani di felicità e paura. Durante l'esecuzione del compito è stato misurato l'elettroencefalogramma (EEG) utilizzando un sistema ad alta densità (256 canali) e da cui sono state estratte le componenti tempo-frequenza in risposta a volti neutri presentati nelle tre diverse condizioni olfattive (odore di felicità, odore di paura, aria pulita). Inoltre, è stato chiesto di valutare ciascuna immagine attraverso il Self-Assessment Manikin (SAM) per valenza e arousal. I dati soggettivi sono stati analizzati con delle ANOVA a misure ripetute che hanno mostrato come il gruppo dei depressi abbia valutato come più arousing, ovvero come più rilevanti, le immagini indipendentemente dall'odore presentato. I dati tempo-frequenza sono stati analizzati utilizzando un approccio cluster-based, il quale ha evidenziato, nel gruppo di controllo, la presenza di una minore desincronizzazione beta in area fronto-centrale e parieto-occipitale in

risposta ai volti presentati con l'odore di paura e con l'odore di felicità rispetto all'aria pulita, mentre non è emersa nessuna differenza tra i due odori. Inoltre, è emersa una riduzione di attività delta e theta in risposta ai volti neutri presentati con l'aria pulita nel gruppo con sintomi depressivi rispetto al gruppo di controllo. Al contrario, non è emerso nessun cluster significativo quando i volti venivano presentati con l'odore di paura o di felicità.

ABSTRACT

Chemosignals are a form of communication between conspecifics that can communicate socially relevant information, such as age, sex, health status, and emotional state, which subsequently can modulate the behavior and the affective state of the recipient. The aim of this experimental thesis is to investigate whether happiness and fear chemosegnals can modulate subjective processing and psychophysiological responses of neutral faces in individuals with depressive symptoms. This study, is part of a European project called POTION, led by the University of Pisa and involving several Italian and European universities. We recruited 22 women for the control group and 22 women for the group with symptom of depression, with age between 19 to 35. The task consisted of passive viewing of neutral facial expressions during the presentation of chemosignals of happiness and fear. During the performance of the task, the electroencephalogram (EEG) was measured using a high-density system (256 channels) and from which time-frequency components were extracted in response to neutral faces presented in the three different olfactory conditions (happiness odor, fear odor, clean air). In addition, each image was evaluated through the Self-Assessment Manikin (SAM) for valence and arousal. The subjective data were analyzed with repeated-measures ANOVAs which showed that the group with symptoms of depression rated the images as more arousing regardless of the odor presented. The time-frequency data were analyzed using a cluster-based approach, which showed, in the control group, there was less beta desynchronization in fronto-central and parieto-occipital area in response to faces presented with the fear odor and happiness odor compared to clean air. No difference emerged between the two odor conditions. In addition, there was a reduction in delta and theta activity in response to neutral faces presented with clean air in the group with

depressive symptoms compared with the control group. In contrast, no significant cluster emerged when faces were presented with the chemosignal of fear or happiness.

PRIMA PARTE

CAPITOLO 1

OLFATTO E COMUNICAZIONE CHEMOSENSORIALE

1.1 DEFINIZIONE E FISIOLOGIA OLFATTO

La letteratura scientifica afferma che gli esseri umani possono discriminare 10.000 odori, ma questo numero non è convalidato empiricamente (Bushdid, et al. 2014). Sulla base dei risultati dei test psicofisici è stato calcolato che, gli esseri umani possono discriminare almeno un trilione di stimoli olfattivi. Ciò dimostra che, il sistema olfattivo umano e centinaia di differenti recettori olfattivi superano di gran lunga gli altri organi sensoriali per quanto riguarda la quantità e varietà di diversi stimoli che può discriminare. Per determinare quanti stimoli possono essere distinti dall'uomo, è necessario conoscere la risoluzione (la percentuale di sovrapposizione di componenti delle miscele che possono essere discriminate) del sistema sensoriale che, a differenza di quello visivo o uditivo, è più difficile da stimare perché le dimensioni e i confini fisici dello spazio dello stimolo olfattivo, non sono noti (Bushdid, et al. 2014). Gli stimoli olfattivi sono tipicamente, miscele di molecole di odori che differiscono nelle loro componenti; il profumo caratteristico di una rosa, ad esempio, è prodotto da una miscela di 275 componenti, anche se in genere solo una piccola percentuale di componenti contribuisce all'odore percepito (Ohloff, 1994). Pertanto, le strategie che vengono impiegate per altre modalità sensoriali non possono essere applicate al sistema olfattivo umano. Uno studio del 1927 stimò che, il numero di stimoli olfattivi

discriminabili è di 10.000, a volte, anche utilizzato per indicare il numero di diverse molecole di odore esistenti o di odori che gli esseri umani possono rilevare (Crocker & Henderson, 1927). Perciò, questo studio permise di determinare un limite inferiore del numero di stimoli olfattivi che gli esseri umani sono in grado di differenziare, sebbene questo limite inferiore di oltre un trilione è presumibilmente inferiore al numero effettivo di stimoli olfattivi discriminabili (Bushdid, et al. 2014). Il sistema olfattivo, spesso è molto sottovalutato, nonostante abbia un'importanza rilevante nello stimolare o inibire l'appetibilità di cibi e bevande, contribuisce a costruire il senso del gusto, incide nella regolazione del peso corporeo, permette di seguire tracce di profumo nell'ambiente, media il comportamento, le interazioni sociali e la comunicazione, come ad esempio nelle interazioni madre-bambino (McGann et al., 2017). L'odore presente in un ambiente, può innescare ricordi, comunicare emozioni (ad es. ansia, paura, aggressività), modulare la percezione dello stress e gli affetti, attivare i centri del piacere (sistema di ricompensa), guida i comportamenti d'approccio e di evitamento (Smeets & Dijksterhuis, 2014). Oltre a migliorare la qualità della vita e il benessere psicologico, l'olfatto possiede una funzione adattiva di segnale di avvertimento di un eventuale pericolo e pertanto, una sua perdita o alterazione, può diventare rischiosa (Santos et al.,2004). Tra gli incidenti domestici più frequenti e più pericolosi vi è: la perdita di gas naturale o rilevazione di incendi, area inquinata, fumo da sigaretta, cibo avariato prima che venga ingerito e rischio di intossicazione (Stevenson,2010). Perciò, l'olfatto è di fondamentale importanza per la sicurezza, stato nutrizionale e qualità della vita. Il rilevamento di rischi nell'ambiente, è mediato, dai sistemi trigeminali che hanno la funzione di sorvegliare e segnalare un eventuale pericolo (Pinto, 2011). La disfunzione del sistema olfattivo, deriva dai cambiamenti anatomico fisiologici associati

al normale invecchiamento o da un danno neuronale a livello del bulbo olfattivo presente con l'avanzare dell'età, ma potrebbe essere anche causato da fattori che ne influenzano negativamente le funzioni, inclusi fumo, uso di farmaci, trauma cranico, epilessia, infezioni virali ed esposizioni tossiche; infatti, la perdita delle capacità olfattive, può essere un segnale precoce di una malattia neurodegenerativa quale il morbo di Alzheimer o il morbo di Parkinson. (Doty, 2009).

Anatomia e fisiologia olfatto. Una sostanza chimica diventa odorante, quando si lega ad un recettore olfattivo e trasmette l'informazione di riconoscimento al cervello e di seguito, lo interpreta (Pinto, 2011). Il sistema olfattivo è costituito da 6 milioni di cellule recettoriali bipolari, i cui corpi cellulari, dendriti e assoni si trovano nel neuroepitelio olfattivo, caratterizzato dalla presenza di neuroni olfattivi, ovvero cellule bipolari che proiettano un singolo dendrite, la cui terminazione si estende sulla superficie epiteliale; in seguito, le molecole dell'odore si legano al loro recettore e l'assone trasmette segnali al cervello (Collet et al., 2009). I neuroni olfattivi sono sostenuti da una lamina vascolarizzata che ricopre la placca cribrosa e il setto superiore e, possiedono sia una funzione rigenerativa, che rappresenta una risposta evolutiva alla continua sfida all'esposizione diretta con l'ambiente e una funzione riparatrice in caso di danno (Leopold et al., 2000). L'esposizione diretta delle cellule all'ambiente esterno, rendono il cervello una via primaria facilmente accessibile a sostanze di qualsiasi tipo estranee all'organismo (xenobiotici), poiché esso ha una minore capacità di metabolizzare sostanze esterne (Doty, 2008). La trasduzione olfattiva, elaborazione e codificazione di informazioni inizia e si verifica nei bulbi olfattivi, prima stazione di trasmissione del sistema olfattivo (prima sinapsi) (Rawson, 2006); essi sono strutture

cerebrali ovoidali simmetriche e filogeneticamente conservate, situati vicino alla parte anteriore del cervello. I bulbi olfattivi ricevono input sinaptici diretti dai neuroni sensoriali nell'epitelio olfattivo e, in seguito, comunicano tali informazioni al resto del cervello (Kratskin & Belluzzi, 2003). Prima che le informazioni vengono elaborate e inviate ad altre aree del SNC, avviene il passaggio degli odoranti (la maggior parte idrofobici) dalla fase aerea della cavità nasale alla fase acquosa del muco olfattivo (Pevsner & Snyder, 1990). Uno degli elementi del bulbo olfattivo è lo strato glomerulare, che costituisce circa la metà del volume dell'intero bulbo e con l'età, tuttavia, il numero e l'integrità dei glomeruli diminuisce notevolmente, mostrandosi quasi assenti nelle persone anziane (Smith,1942). Ciascun glomerulo riceve input da una sottopopolazione di neuroni sensoriali e crea una mappa glomerulare che rappresenta l'identità dell'odore (Murthy,2011). L'uomo possiede una combinazione maggiore di glomeruli, che elaborano informazioni di ciascun tipo e minor numero di geni funzionali del recettore dell'odore, perciò essi possiedono glomeruli del bulbo olfattivo, il doppio del roditore (Maresh et al.,2008). Le strutture neurali coinvolte nel sistema olfattivo sono: le regioni olfattive primarie tra cui la corteccia piriforme, che codifica la qualità, identità e familiarità degli odori e coordina le varie informazioni sensoriali, il nucleo olfattivo, l'amigdala, che risponde solo ad odori con intensità emotiva significativa (es. piacevoli/spiacevoli), corteccia entorinale, coinvolta nell'apprendimento e ricordo degli odori; le aree olfattive secondarie comprendono ippocampo, ipotalamo, talamo, cervelletto e corteccia orbitofrontale, coinvolta nel rilevamento degli odori (Gottfried et al.,2002). Queste strutture spiegano il ruolo dell'olfatto nell'umore e nella trasmissione delle emozioni, sensazione di piacere, memoria autobiografica attraverso il sistema limbico e molti altri processi del sistema

nervoso centrale. Le connessioni tra la corteccia olfattiva primaria e secondaria si verificano attraverso il talamo mediale dorsale, nonostante il sistema olfattivo invia fibre direttamente alle regioni corticali senza sinapsi nel talamo (Doty, 2009). La corteccia orbitofrontale mediale e la corteccia prefrontale ventromediale sono attivate da odori piacevoli, mentre la corteccia orbitofrontale laterale e la corteccia prefrontale inferiore da odori sgradevoli (Gottfried et al.,2002). Quindi, sia componenti periferiche che centrali del sistema olfattivo, possono influenzare la percezione e la funzione di questo “senso chimico”. Le cellule dei recettori olfattivi sono isolate l’una dall’altra all’interno del neuroepitelio olfattivo da cellule di supporto, che a sua volta secernano un mucopolisaccaride, disintossicando e degradando gli odoranti e trasportano alcune molecole attraverso l’epitelio (Moran et al.,1982). Quest’ultimo, è ricoperto da muco in superficie proveniente dalle ghiandole di Bowman, che si trovano solo all’interno dell’epitelio olfattivo, la cui posizione è variabile tra le persone e si pensa che cambi nel tempo, con conseguente perdita di neuroni olfattivi dovuta l’età e danno ambientale (tossine, sostanze chimiche volatili, fumo da tabacco) o processi fisiopatologici come infezioni o infiammazioni (Doty, 2009). La comunicazione degli odori avviene attraverso il sistema olfattivo principale e anche il sistema accessorio (organo vomeronasale), presente in molti animali ma assente negli uomini (argomento di dibattito); quest’ultimo, precedentemente, si riteneva fosse specializzato solo per rilevare i feromoni, attualmente invece è considerato come un sistema generico per rilevare odoranti liquidi a bassa volatilità (Baum & Cherry, 2015). La differenza tra l’elaborazione olfattiva umana e quella animale è che, gli uomini possiedono regioni corticali molto più elaborate per interpretare gli input olfattivi, come la corteccia orbitofrontale, che è molto più grande rispetto ai roditori (Zelano & Sobel, 2005). Un

ulteriore differenza tra gli uomini e roditori, riguarda la struttura e posizione del bulbo olfattivo (Gheusi et al.,2013); ciò è stato all'origine di un mito: gli esseri umani sono animali "microsmatici" con minuscoli bulbi olfattivi e un senso dell'olfatto molto scarso rispetto ad altri animali, poiché nel genere umano sono appiattiti e posizionati nel lobo frontale, mentre nei roditori sono proporzionalmente più grandi e posizionati in modo prominente nella parte anteriore del cervello. In realtà, la dimensione di una data regione del cervello è proporzionata alle dimensioni generali, ma questa regola ha un'eccezione: la dimensione del bulbo olfattivo è indipendente dalle dimensioni delle altre regioni cerebrali. Il volume del bulbo olfattivo può essere molto variabile in funzione dell'età e dell'esperienza (Huart et al.,2013); infatti, nel ratto, il volume raddoppia poiché con l'età adulta diventa fisicamente più grande, ma nonostante queste pronunciate differenze di volume, c'è poco supporto dell'idea che i bulbi olfattivi fisicamente più grandi predicono una migliore funzione olfattiva. Dato che, le dimensioni dell'organismo non determinano gli odori nel suo ambiente, questa logica sembra non applicabile al sistema olfattivo. Pertanto, nell'uomo è stato possibile affermare che, il sistema olfattivo non è impoverito, ma è eccellente e di grande impatto e una determinata specie, rispetto ad altre, può essere semplicemente più brava a discriminare odori specifici (McGann et al., 2017).

Disturbi olfattivi. Gli esseri umani con sistemi olfattivi inalterati, possono rilevare tutte le sostanze chimiche volatili, al punto che, fu' di interesse scientifico documentare le alterazioni del sistema olfattivo, ad es. *anosmie specifiche* (incapacità di rilevare determinati odori) o *iperosmia* (esagerata sensibilità dell'olfatto a determinati odori) (Menashe et al.,2007). Le cause della perdita dell'olfatto possono essere classificate e

distinte in tre grandi categorie, che non si escludono a vicenda: perdite derivanti dall'ostruzione dei passaggi nasali, danno del neuroepitelio olfattivo o disfunzione dovuta a malattie del sistema nervoso centrale (Pinto, 2011). La disosmia (perdita dell'olfatto) si distingue in: *iposmia* (diminuzione della funzione olfattiva), *anosmia* (perdita della funzione olfattiva dovuta alla mancanza di particolari geni OR), *parosmia* (incapacità da parte del cervello di identificare correttamente gli odori), e *fantosmia* (percezione di un odore in realtà non presente nell'ambiente) (Brand & Schaal, 2016). Pertanto, l'alterazione del sistema olfattivo comporta una ridotta capacità di rilevare i rischi nell'ambiente e una ridotta qualità di vita (McGann et al., 2017).

1.2 ODORI SOCIALI O “CHEMOSEGNALI”.

L'odore, può essere definito come: “un'impressione nel cervello, elicitata dal riconoscimento di una sostanza chimica, principalmente volatile, da parte dei recettori odoranti” (Pickenhagen, 2017). Esso è una percezione di una sostanza chimica che si forma nella nostra mente. In quanto animali sociali, gli uomini, dipendono dalle relazioni e comunicazioni con gli altri per raggiungere il benessere e salute (Pause, 2017). Recentemente, oltre alle forme di comunicazioni visive (es. espressioni facciali o gesti) e acustiche, anche le modalità olfattive hanno guadagnato particolare attenzione. Contrariamente alle altre due modalità sensoriali, le informazioni olfattive vengono solitamente rilasciate involontariamente dal mittente ed elaborati inconsciamente dal percipiente (Parma et al.,2017; Pause,2012). Questi “messaggi”, sono composti da sostanze chimiche, dette *chemosegnali*, ovvero una forma di comunicazione tra conspecifici ampiamente utilizzata, che veicola informazioni socialmente rilevanti, presente sia negli esseri umani che negli animali e contenuti negli odori corporei (Parma

et al., 2017; Semin et al., 2019). Queste sostanze chimiche vengono prodotte dal sudore umano nelle zone ascellari e pubiche, derivano dall'attività delle ghiandole cutanee apocrine, e diventano funzionali intorno alla pubertà, producendo piccole quantità di liquido inodore (Doty, 2010); Ogni individuo, possiede un'impronta olfattiva unica, ma molti fattori possono influenzare l'individualità degli odori corporei come abitudini alimentari o personali, cambiamenti ormonali, stato di salute, igiene personale, condizioni di vita e tali cambiamenti possono essere riconosciuti dagli altri e generare risposte specifiche (Havlicek & Roberts, 2009). Perciò, questi fattori possono alterare l'odore corporeo rendendolo rapidamente percepibile agli altri, con conseguenti cambiamenti nelle loro risposte comportamentali (allontanamento o esclusione sociale). Ad esempio, in condizioni di stress, le ghiandole apocrine si attivano e generano cattivi odori ascellari o nelle relazioni (sentimentali o familiari) i segnali olfattivi possono rafforzare o addirittura indebolire i legami nel rapporto. La letteratura afferma che, gli odori corporei, trasmettono delle informazioni rilevanti sull'identità personale e stati emotivi; gli esseri umani possono comunicare emozioni come paura o ansia, felicità, disgusto e aggressività o di evocare stati affettivi inconsapevolmente, questo fenomeno è chiamato "*contagio emozionale*" (Groot et al., 2015; Adolph et al., 2013). Gli studi, sulla trasmissione delle informazioni sull'identità di un individuo, hanno dimostrato che non solo le madri sono in grado di discriminare e preferire l'odore del proprio bambino, ma in generale, gli esseri umani possono distinguere l'odore di un parente o un amico, rispetto a quello di uno sconosciuto (Lundstrom et al., 2009). Gli individui con disturbi psichiatrici hanno funzioni olfattive più scarse rispetto alla popolazione generale. In relazione a ciò, studi sugli individui affetti autismo mostrarono che, essi presentano un deficit nell'elaborazione delle informazioni sociali e hanno un alterata percezione nei

chemosegnali d'ansia (Shapira et al., 2018), mentre Pollatos e colleghi (2007), osservarono una correlazione negativamente significativa tra capacità olfattiva e sintomatologia depressiva. Questa associazione, probabilmente, è dovuta ai comuni substrati anatomici condivisi tra sistemi olfattivi ed emotivi, in particolare il sistema limbico, amigdala e corteccia orbitofrontale. Per lo studio dei chemosegnali, anche se non è ancora presente un protocollo standard per raccogliere gli odori corporei, è necessario porre attenzione a tutti i possibili fattori confondenti come l'igiene, l'alimentazione e i comportamenti, che possono modulare l'odore corporeo (es. fumo passivo, esercizio fisico o situazioni stressanti). Per evitare queste contaminazioni, la raccolta del sudore per via ascellare, è necessario che avvenga attraverso un batuffolo di cotone (o garza o maglia) sterile pulito ed inodore in seguito, i campioni prelevati vengono conservati a una temperatura inferiore a -80°C , per evitare l'odore si altera. (Parma et al., 2017).

1.3 ODORI COMUNI VS ODORI SOCIALI

Gli odori sociali, sono una categoria particolare di odore che tramettono informazioni socialmente rilevanti e rispetto alle altre modalità sensoriali di comunicazione, presentano dei vantaggi. A seconda delle caratteristiche fisiche delle molecole, in particolare della volatilità, le informazioni possono mantenersi a lungo nell'ambiente, nonostante l'assenza del mittente (molecole a bassa volatilità) o dissolversi rapidamente e facilitare la trasmissione di messaggi in tempi rapidi (molecole altamente volatili) (Pause et al., 1997). I chemosegnali possono essere trasmessi anche a lunghe distanze, sfuggendo alle barriere fisiche e temporali; tuttavia, oltre alle capacità di viaggiare nel tempo e nello spazio, persistono negli ambienti sovraccarichi di sensi e profumi

(Pause,2012). Nonostante ciò, non tutti gli esseri umani prestano attenzione agli odori presenti nell'ambiente allo stesso modo, in quanto alcuni li rilevano spontaneamente, mentre altri ne diventano consapevoli solo dopo aver prestato attenzione; questa capacità meta-cognitiva, chiamata "*consapevolezza dell'odore*" (Odor awareness), riflette il grado in cui gli individui sono consapevoli degli odori nell'ambiente e si lasciano guidare ed influenzare da questi odori nei loro atteggiamenti ed azioni e, dipende anche da come essi valutano l'odore e dalle loro abilità olfattive. Odor awareness, è associata alle abilità olfattive: le persone che hanno riferito di essere meno consapevoli degli odori avevano una performance olfattiva significativamente inferiore rispetto agli individui che rivendicano una maggiore consapevolezza degli odori (Smeets et al.,2008). La consapevolezza dell'odore, vale anche per gli odori corporei, che a differenza degli altri, richiedono una bassa quantità di energia, poiché non necessitano di utilizzare risorse attenzionali, ma modulano inconsciamente i comportamenti degli individui. Gli odori corporei comuni, derivano da diversi fluidi come urina, secrezioni vaginali, sperma, lacrime, ma quelli prodotti dal sudore dalle ghiandole apocrine (secernano una varietà di precursori di odori, in seguito trasformati da enzimi batterici in sostanze volatili sulla superficie della pelle) sono correlati alle caratteristiche individuali, ovvero sesso, età, istruzione rispetto ad aspetti culturali o ambientali, perciò si basano su una specifica miscela di molecole e trasmettono informazioni dettagliate e specifiche su stati stabili o transitori (De Groot & Smeets,2017). Lundstrom (2008), fu' il primo a dimostrare che, l'elaborazione degli odori sociali, a differenza di quelli corporei, coinvolgono strutture neurali diversi. Questo aspetto evidenzia la particolarità e l'importanza dei chemosegnali; nello specifico, essi coinvolgono la corteccia occipitale (attiva in presenza di stimoli visivi o socialmente rilevanti), giro angolare

(associato all'elaborazione di informazioni sociali) e corteccia cingolata posteriore (coinvolta nell'elaborazione delle emozioni). L'elaborazione dei chemosegnali di persone conosciute attiva la corteccia retrospleniale, mentre quelli di persone sconosciute coinvolgono il precuneo ed insula e vengono elaborati dal cervello come stimoli negativi e potenzialmente pericolosi (Lundstrom et al., 2008). Gli odori comuni, invece, coinvolgono corteccia periforme, amigdala, corteccia entorinale, ippocampo, talamo, corteccia orbitofrontale e insula. Finora, l'elaborazione neuronale degli odori corporei è stata studiata utilizzando la tecnica del potenziale correlato agli eventi (ERP), la tomografia a emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e attraverso studi con ERP fu' possibile dimostrare che il sudore è correlato allo stress e all'ansia o più in generale agli stati emotivi (Pause, 2010).

CAPITOLO 2

I DISTURBI DELL'UMORE

2.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

L'umore è uno stato emozionale interno di una persona, ovvero una disposizione affettiva ed istintiva sia in termini di una caratteristica costante che come atteggiamento transitorio, in quanto può essere mutevole (valenza positiva o negativa) in risposta ad eventi esterni o interni. Questo atteggiamento positivo o negativo, può condizionare la qualità della vita, poiché altera l'intensità dei vissuti, delle emozioni, dei comportamenti e funzione cognitive. In tal senso, l'oscillazione tra i due poli emotivi opposti, gioia e tristezza, ha una funzione adattiva: permette di adeguare le proprie risposte emotive e comportamentali in funzione dei cambiamenti che avvengono nell'ambiente circostante. Tuttavia, se l'intensità e/o la durata di tali oscillazioni sono sproporzionate rispetto alle circostanze, diventano disfunzionali dando origine ai disturbi dell'umore (Invernizzi & Bressi, 2012). Tali disturbi, chiamati anche "disturbi affettivi", consistono in una grave alterazione dell'umore che persiste per un periodo di tempo prolungato, manifestandosi in modo intenso e costante, tale da compromettere le relazioni interpersonali, le attività lavorative e il funzionamento sociale. Tra le alterazioni dell'umore, maggiormente prototipico, è il disturbo depressivo maggiore (DDM), ma ciò che accomuna tutti, è la presenza di stati affettivi ed emotivi intensi, come eccessiva e inappropriata euforia o profonda tristezza (Hooley et al., 2017). Il DDM, è una sindrome clinica multidimensionale altamente invalidante, caratterizzata da una deflessione del tono

dell'umore e dalla presenza di sintomi affettivi, somatici, cognitivi, comportamentali; nelle forme più severe, invece, presenta un umore estremamente negativo, mancanza di proiezione verso il futuro ed assenza di slancio vitale (Hooley et al., 2017). Pertanto, una breve e occasionale sensazione di tristezza in risposta ad eventi negativi, può essere un'esperienza che coinvolge tutti mettendo in luce che, non tutte le modificazioni del tono dell'umore sono da considerarsi patologiche, ma lo diventano nel momento in cui, esso è pervasivo ed incide significativamente sul funzionamento dell'individuo.

L'ultima versione del Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DMS-5,2013), contrariamente alla precedente edizione, non distingue tra forme di *depressione endogena*, che può insorgere in assenza di una situazione causale predisponente ed *esogena*, reattiva ad un evento, ma suddivide, diverse forme di depressione: disturbo depressivo maggiore (DDM), disturbo depressivo persistente (DDP), e due nuove denominazioni, il disturbo disforico premenstruale e il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente; pertanto, nel corso del tempo, la classificazione dei disturbi dell'umore, subì delle variazioni; infatti, nel DSM-5, differentemente dal DSM-IV, i disturbi depressivi e quelli bipolari, furono divisi in due categorie ben distinte, e introdusse delle modifiche rilevanti sulla questione del lutto (DSM-5, 2013). Il concetto di "perdita" risulta centrale nei disturbi dell'umore, a cui si sommano sentimenti di disperazione e rassegnazione che portano l'individuo a credere di non avere più vie d'uscita da quello che possa essere un dolore emotivo intollerabile; nello specifico, il DSM-IV, precisò che, per poter porre diagnosi di depressione maggiore quando si subisce la perdita di una persona cara, è necessario che siano trascorsi due mesi, anche in uguale presenza di tutti i criteri diagnostici nel caso. Questo criterio fu' previsto per poter distinguere un vero e proprio disturbo da una

normale tristezza. Nel DSM-5, invece, questo criterio di esclusione venne eliminato in modo tale da non incorre nel rischio di ignorare un reale bisogno di attenzione clinica (Hooley et al., 2017).

2.2 EPIDEMIOLOGIA E CARATTERISTICHE CLINICHE

Il disturbo depressivo maggiore, è una malattia grave, cronica, ricorrente, caratterizzata da sentimenti di tristezza, dolore e pessimismo e rappresenta la sindrome clinica più comune nella popolazione generale con una prevalenza del 3% ed il 5% stimata dall'OMS (OMS, 2004) ed è il secondo disturbo più diffuso al mondo, dopo i disturbi cardiovascolari (Murray & Lopez, 1996). Questa patologia, presenta una significativa prevalenza nel genere femminile rispetto a quello maschile ed un'età media di esordio intorno ai 25 anni con due picchi di incidenza, uno nell'adolescenza tra 15 e 19 anni, l'altro nella prima metà adulta tra 25 e 29 anni. Dopo i 60 anni, invece, la depressione è meno frequente, ma nell'anziano le conseguenze possono essere più gravi (Kessler et al., 2014). Generalmente, in relazione alle differenze di genere, le donne, presentano più frequentemente disturbi d'ansia, disturbi somatici e bulimia, in comorbilità con la depressione, mentre negli uomini è più comune la comorbilità con il disturbo da uso di alcol e, più in generale, con quello da uso di sostanze (Marcus et al., 2005). Un fattore epidemiologico altresì importante è lo status socio-economico, poiché aumenta la probabilità di incorrere nel disturbo depressivo, in quanto gruppi economicamente più svantaggiati determinano una maggiore probabilità di incorrere in avversità e situazioni di vita stressanti (Monroe et al. 2009). Il costo della depressione è notevole anche da un punto di vista lavorativo, per la perdita di produttività, per le assenze dal lavoro, minore efficacia nella prestazione e ridotto rendimento (OMS, 2007, 2017). Pertanto,

l'avanzamento della ricerca scientifica sulla depressione, appare quindi, fondamentale non solo da un punto di vista clinico, ma anche sociale ed economico. I criteri diagnostici che caratterizzano un episodio di DDM secondo il DSM-5 (APA, 2013) prevedono che, l'individuo si senta eccessivamente abbattuto o perda interesse per le attività che precedentemente considerava piacevoli; nello specifico, è un disturbo definito "episodico", in quanto è caratterizzato dalla presenza di uno o più episodi depressivi, per un periodo di almeno due settimane, con la manifestazione di almeno uno dei sintomi di umore depresso o perdita di piacere e contemporaneamente, la comparsa di altri cinque o più sintomi: deflessione dell'umore per la maggior parte della giornata e quasi tutti i giorni, diminuzione del sonno, dell'appetito, perdita di interesse in tutte o quasi tutte le attività, mancanza di energia o affaticamento, sensazione che nulla abbia più valore, perdita o aumento di peso, agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (DSM-5,2013). Questa patologia è altamente invalidante, poiché le manifestazioni cliniche che la contraddistinguono fanno riferimento a diverse aree sintomatologiche: la sfera *affettiva* (tristezza, mancanza di interessi, anedonia, sentimenti di colpa ed inutilità, scarsa autostima), *psicomotoria* (rallentamento o agitazione), *somatica* (disturbi neurovegetativi, del sonno, dell'appetito e della sessualità), *cognitiva* (pensieri negativi come suicidio, difficoltà a concentrarsi), del soggetto che ne è affetto, incidendo negativamente sullo svolgimento delle attività quotidiane e di conseguenza sulla qualità della vita (Gilberti & Rossi, 2007). Il decorso della patologia depressiva è estremamente variabile a seconda del quadro clinico individuale e delle comorbilità con altri disturbi psicopatologici; ad esempio, spesso, anche nelle forme più lievi, la depressione si accompagna a un incremento del livello di ansia, in quanto vi è una forte e frequente comorbilità tra queste due condizioni cliniche,

tanto che, fino alla precedente edizione del DSM-IV, era presente il Disturbo misto ansioso-depressivo, caratterizzato da umore disforico persistente della durata di almeno un mese, mentre nel DSM-5, tale quadro clinico non possiede più questa denominazione, ma è possibile aggiungere la specifica “ansia” a ciascuna tipologia di disturbo depressivo. Una prognosi peggiore è associata alla lunga durata dell’episodio, alle caratteristiche psicotiche, ansia prevalente, disturbi di personalità, uso di sostanze psicoattive, gravità dei sintomi. Le cause che portano all’insorgenza di un disturbo depressivo sono complesse e multifattoriali, in cui vi è una combinazione di fattori causali ritenuti responsabili del disturbo ma che non necessariamente portano alla patologia : i fattori biologici (malattie, familiarità, e influenze genetiche), fattori neurochimici (riduzione dell’attività dopaminergica), anomalie nella regolazione ormonale (livelli elevati di cortisolo), eventi di vita stressanti accelerano lo sviluppo della depressione (perdita di una persona cara), tratti di personalità (alti livelli di nevroticismo), fattori ambientali- psicologici (vissuto soggettivo, specifiche modalità di regolazione emotiva e di relazione con gli altri e il modo in cui l’individuo interpreta gli eventi), che possono costituire un elemento di rischio e protettivo riguardo l’insorgenza e il mantenimento della patologia (Hooley et al., 2017). Un aspetto significativo nella depressione, è il rischio di suicidio, l’atto con il quale una persona si procura volontariamente e consapevolmente la morte, determinato dai pensieri ricorrenti di mortalità e suicidio, che derivano dalla convinzione che, in ogni caso, non valga più la pena vivere; i tentativi di suicidio, spesso, si verificano quando le persone sono sole, in uno stato di profonda angoscia e quando non sono in grado di analizzare in maniera oggettiva i loro problemi e non vedono possibili alternative. Le idee di morte sono intrinseche alla psicopatologia depressiva e posso avere diversi livelli di gravità che va

dal disinteresse per la vita e desiderio di morire ad idee e formulazione di piani di suicidio. Da questa panoramica si evince come gli esiti della depressione siano molto gravi, comportando costi elevati sia per la società che per il singolo individuo, compromettendo l'autonomia, il benessere e la qualità della vita del soggetto che ne è affetto, arrivando in casi estremi al suicidio, che presenta una stima di oltre del 50% dei tentati suicidi e un rischio maggiore se il soggetto depresso è anche affetto da grave ansia (Mancini, Rainone & Giacobazzi,2004).

2.3 NEUROBIOLOGIA DEI DISTURBI DEPRESSIVI

Da un punto di vista neuropsicologico, diverse regioni del cervello contribuiscono allo sviluppo dei sintomi depressivi, ma quelle maggiormente coinvolte sono: la corteccia prefrontale orbitale e ventromediale, corteccia prefrontale dorsolaterale, ippocampo, amigdala e corteccia cingolata anteriore (Davidson et al.,2002). La *corteccia prefrontale* è principalmente coinvolta nelle funzioni esecutive e nel controllo degli impulsi e, nel disturbo depressivo, le anomalie nell'attivazione delle regioni prefrontali, risultano essere abbastanza frequenti, più di qualsiasi altra regione, ma ciò che caratterizza questa patologia è una ridotta attivazione bilaterale o prevalentemente a sinistra. Infatti, pazienti con sintomi depressivi, mostrano un volume ridotto della *corteccia prefrontale orbitale*, regione coinvolta nella risposta alla ricompensa, determinando, di conseguenza, il senso di perdita e di delusione vissuti dai depressi. La pianificazione e anticipazione, che coinvolgono l'esperienza emotiva associata a una scelta anticipata, è stata ripetutamente rilevata come compromessa nei pazienti con lesioni alla *corteccia prefrontale ventromediale*. Anche livelli più bassi di attività sono stati osservati in persone con sintomi depressivi nella *corteccia prefrontale dorsolaterale*, dovuti a una

riduzione del volume della materia grigia associati a un ridotto controllo cognitivo sulle emozioni, e sembrano normalizzarsi a seguito di terapie antidepressive (Davidson et al.,2002). Un altro sistema coinvolto è quello limbico, sede dell'affettività e delle emozioni (Redlich et al.,2018); *l'ippocampo*, centrale nell'apprendimento, memoria e regolazione ormonale (ACTH), nella depressione presenta una riduzione di volume dovuta ad atrofia o morte cellulare, determinando una disfunzione nell'elaborazione di risposte affettive adeguate al contesto ambientale, che spesso, risultano inappropriate. Inoltre, in persone con alto rischio di sviluppare depressione, ma che non hanno mai soddisfatto i criteri del disturbo, suggeriscono che, questa riduzione del volume può precedere l'insorgenza della patologia (Davidson et al., 2009). In una rassegna di Davidson e colleghi (2000°), mostrano che, varie forme di psicopatologia come la depressione, potrebbero essere caratterizzate da risposte affettive inappropriate al contesto; ad esempio, la tristezza può essere appropriata quando è associata ad un periodo successivo alla perdita di una persona, ma non se continua a persistere oltre un anno: questa regolazione inappropriata è caratterizzata da una disfunzione ippocampale. Ulteriore area coinvolta è la *corteccia cingolata anteriore*, implicata nell'attenzione selettiva, nell'autoregolazione e adattabilità; questi processi risultano essere compromessi nella depressione, mostrando sia una riduzione del volume sia bassi livelli di attivazione (Davidson et al.,2002). *L'amigdala*, invece, coinvolta nella percezione delle minacce e nel controllo dell'attenzione per stimoli salienti, mostra un aumento dell'attività nei pazienti depressi, per cui un'eccessiva stimolazione spiegherebbe il loro bias attentivo verso le informazioni con connotazione emotiva negativa e il continuo ruminare (Keedwell et al.,2005). È stato individuato un modello integrato, strutturale e funzionale della depressione, secondo il quale una patologia neurologica oppure fattori

genetici possono determinare una disfunzione di una o più componenti neuroanatomiche dei circuiti implicati nella genesi del disturbo e, indurre quindi, a una sindrome depressiva maggiore (Victor et al.,2010). Pertanto, in questa sindrome clinica, ciò che risulta disfunzionale è la comunicazione ed interazione tra corteccia prefrontale e sistema limbico; una riduzione di connettività nelle aree coinvolte nei meccanismi di formazione e rievocazione della memoria, quali lobo temporale mediale e giro ippocampale, non consente il normale svolgimento delle funzioni, generando una ridotta capacità di concentrarsi sui ricordi felici e la focalizzazione solo su ricordi tristi, tipici della depressione (Mayberg, 2003). La depressione, quindi, deriverebbe da due processi chiave: bias cognitivi e diminuito controllo cognitivo (Disner et al.,2011); il primo rispecchia un *processo di bottom-up*, che origina dall'iperattività del sistema limbico, che proietta poi l'informazione alla corteccia frontale e prefrontale. Si ottiene, di conseguenza, una risposta funzionale agli stimoli emotivi amplificata, che influenza la capacità di interpretare le informazioni. Il secondo deriverebbe, invece, da un'ipoattività del sistema *top-down*, volto ad inibire l'attivazione eccessiva delle aree cerebrali relative al processamento emotivo, e quindi permetterebbe la perseverazione dell'attività bottom-up disfunzionale (Siegle et al.,2002). Infine, la depressione dipende anche da un ampio numero di neurotrasmettitori, che generalmente, sono rilasciati dal cervello e svolgono diversi tipi di funzioni. Quando alcuni di questi non funzionano come dovrebbero, si possono osservare alcuni sintomi tipici della depressione; in particolare, il DDM è associato a un deficit monoaminergico nel cervello, determinato dalla presenza di bassi livelli di noradrenalina, serotonina o dopamina (Redlich et al.,2018). Uno dei sintomi più comuni della patologia, è la scarsa qualità del sonno, che a sua volta, incide negativamente sul tono dell'umore, interferisce con i processi di

apprendimento e memoria, e mostra delle ripercussioni negative a livello della corteccia prefrontale e dell'ippocampo, scompensando i livelli di serotonina, dopamina e noradrenalina (Havekes & Abel, 2017). Per concludere, piccoli cambiamenti dell'attività neurale, determinerebbero un miglioramento della qualità della vita, ovvero maggiori livelli di serotonina.

2.4 I CORRELATI PSICOFIOLOGICI DELLA DEPRESSIONE

Lo strumento diagnostico più utilizzato, per valutare i sintomi dei disturbi mentali, è il manuale diagnostico (DSM) sopracitato, basato su un approccio categoriale, il quale presenta il vantaggio di fornire un linguaggio condiviso tra clinici, ma nel contempo, lo svantaggio di limitarsi sulla base del numero e del tipo di sintomi riportati dal paziente e l'impossibilità di delineare i confini netti tra le patologie e comorbilità. In risposta a queste limitazioni, vi è l'iniziativa Research Domain Criteria (RDoC), "ri-orientare la ricerca", con lo scopo di sviluppare un approccio interdisciplinare nello studio di psicopatologia, integrando aspetti biologici, comportamentali, soggettivi e fisiologici nell'assessment psicologico ed enfatizzando un modello dimensionale (Klumpp et al., 2019). In questo caso, i sintomi depressivi alterano il normale processo di elaborazione delle emozioni, creando una interazione complessa tra circuiti neurali, attivazione fisiologica, risposte comportamentali, processi cognitivi ed esperienza soggettiva, le cui peculiarità di tale processo, possono essere rilevate attraverso l'uso degli indici psicofisiologici. L'utilizzo delle misure elettroencefalografiche (EEG), tecnologie a basso costo e non invasive, permettono di acquisire informazioni rilevanti sulle differenze individuali, favorendo una maggiore comprensione del disturbo. Nello specifico, l'elettroencefalografia (EEG), è uno strumento che permette di misurare

variazioni o fluttuazioni di potenziali elettrici nel tempo tramite elettrodi posizionati sullo scalpo; queste fluttuazioni, si configurano in pattern riconoscibili, dette bande elettroencefalografiche (o ritmi), contrassegnate da lettere dell'alfabeto greco. I ritmi sono costituiti da onde elettroencefalografiche, caratterizzati da una propria morfologia, frequenza ed ampiezza (Pennisi & Sarlo, 1998). Tra i principali ritmi cerebrali vi sono le *onde delta*, caratterizzate da un ritmo lento ed ampio (0.5-4 Hz) e presenti durante il sonno profondo, mentre le *onde theta*, sono abbastanza lente (4-7Hz), ma ampie ed associate a una varietà di processi psicologici, come sonno REM; le *onde alfa*, invece, osservabili su tutto lo scalpo e tipiche di uno stato di veglia rilassata, presentano un'ampiezza massima in zona occipitale e minima in zona frontale e una frequenza di 8-13 Hz; le *onde beta* sono caratterizzate da alta frequenza (14-30 Hz), bassa ampiezza, ma massima nelle zone precentrali e frontali, e sono tipiche della veglia attiva e stato di allerta; infine *gamma* presentano un ritmo veloce (>40 Hz) e bassa ampiezza (Pennisi & Sarlo, 1998). Asimmetrie nelle funzioni corticali anteriore sono state implicate in diverse forme di comportamento emotivo; ad esempio, una maggior attività EEG frontale sinistra è correlata alle emozioni positive e all'approccio, differentemente da una maggiore attività destra, che è correlata a emozioni negative. Studi che hanno misurato l'attività elettroencefalografica (EEG) di entrambi gli emisferi in pazienti con sintomi depressivi, hanno mostrato che, tale disturbo è caratterizzato da un'asimmetria frontale sinistra, ovvero un'ipoattivazione nell'emisfero sinistro e maggiore in quello destro. Si ritiene che, la minore attività della corteccia prefrontale sinistra nella depressione, sia collegata a una riduzione dell'affettività positiva e alla ricerca di stimoli gratificanti che riflette una riduzione del sistema appetitivo, legato ai comportamenti d'approccio; differentemente, una maggiore attività della corteccia destra sembra essere

legata all'aumento dei sintomi d'ansia e a una maggiore attenzione agli stimoli minacciosi (Davidson et al., 2002). Lo studio della banda alfa fu' utile per valutare la presenza dell'asimmetria frontale, poiché è considerata un ritmo EEG fondamentale, che rappresenta lo stato di veglia ed è anche un indice di attivazione inversa delle regioni corticali, ovvero maggiore attività alfa riflette una minore attività neuronale e viceversa (Bruder et al., 2005). Inoltre, nello studio della depressione, è stata posta attenzione ai potenziali evento-relati (ERP), che consistono in modificazioni dell'attività elettrica cerebrale registrati in risposta a degli stimoli ed è un indice di elaborazione delle informazioni emozionali. Gli ERP vengono utilizzati per indagare le variazioni fasiche della risposta indotta da una percezione, riconoscimento e memorizzazione dell'evento, riflettendo quindi, oltre alla reazione emozionale, anche le influenze cognitive, stato di vigilanza e attenzione. Le componenti dei potenziali evento relati, vengono utilizzate per indicare sia le deflessioni registrate sullo scalpo, che le sorgenti profonde del segnale. In particolare, le *componenti precoci* sono dei potenziali in risposta a stimolazioni esterne nelle diverse modalità sensoriali e sono indipendenti dall'attenzione prestata allo stimolo. Le *componenti intermedie* (N100 e N200), possiedono caratteristiche comuni alle precoci e tardive; infatti, la sua forma e distribuzione sullo scalpo varia secondo la modalità sensoriale, e al contempo ai processi psicologici; la componente N100, compare dopo 100msec e riflette un processo attentivo di selezione precoce del canale di informazione, mentre la seconda (N200), compare dopo 100-250 msec dalla presentazione dello stimolo, significativa di una rilevazione automatica di eventi nuovi o poco frequenti. Infine, le *componenti tardive*, dipendono dall'interazione tra il soggetto e l'evento e dai processi cognitivi che hanno luogo in questa interazione. Indubbiamente, la P300 (componente positiva), è quella più

studiata; essa rappresenta o uno stimolo che il soggetto attende attivamente o uno stimolo nuovo (Pennisi & Sarlo, 1998). Difatti, la componente P300, solitamente misurata con paradigmi oddball, riflette la velocità di elaborazione degli stimoli rari o nuovi, e la maggior parte degli studi mostrano che, tendenzialmente nei pazienti depressi, vi è una ridotta ampiezza di questa componente, ma sembra che aumenti o si normalizzi in seguito al trattamento antidepressivo (Blackwood et al.,1987; Gangadhar et al.1993; Nurminen et al. 2005). Tuttavia, questa riduzione, potrebbe dipendere dalle caratteristiche dei compiti (cognitivamente più o meno impegnativi) o dalla gravità della sintomatologia (malinconiche o psicotiche) che causerebbero maggiori riduzioni della P300. Inoltre, la maggior parte degli studi non hanno riscontrato una riduzione dell'ampiezza nella componente N100, riflettendo l'assenza di un deficit nell'elaborazione sensoriale precoce nei depressi (Bruder et al. 2012). Infine, i potenziali corticali negativi lenti, ovvero la variazione contingente negativa (CNV) e post-imparative negative variation (PINV), sono delle misure di aspettativa e di incertezza nell'elaborazione; nella depressione la CNV è ridotta, pertanto indica una scarsa aspettativa, tipico dei pazienti depressi, contrariamente alla componente PINV, che risulta essere più ampia, riflettendo una maggiore sensibilità dei depressi all'incertezza e all' incontrollabilità (Dahabra et al.1998).

2.5 OLFATTO E DEPRESSIONE

La disfunzione olfattiva è ben studiata nella depressione, poiché entrambi possono indurre menomazioni a lungo termine compromettendo le abilità sociali, relazioni interpersonali, aspetti psicologici, benessere e una ridotta qualità della vita. Coloro che, presentano un'alterazione dell'olfatto, mostrano una maggiore predisposizione a

sviluppare sintomi depressivi, e nel contempo, è stata rilevata un'alta percentuale di disturbi dell'umore nei deficit olfattivi (Rochet et al.,2018). In relazione a ciò, Kohli et al. (2016), in una revisione sistematica mostrarono che, i pazienti depressi, dispongono di minori abilità olfattive rispetto ai controlli e viceversa, pazienti con disfunzione olfattiva mostrano sintomi di depressione che peggiorano la gravità del danno olfattivo, indicativo di una stretta associazione tra olfatto e depressione. Pertanto, il forte legame tra depressione e olfatto, permise ai ricercatori di ipotizzare che, una ridotta capacità olfattiva, possa essere un marker per la depressione; due tipi di marcatori olfattivi: di *stato* (alterazioni olfattive che si dissolvono dopo il trattamento con antidepressivi) e quello di *tratto* (il deterioramento olfattivo persiste dopo la remissione) (Atanasova et al.,2008; Pause et al.,2003). Tuttavia, ciò che supporta l'affermazione che esiste una relazione tra olfatto e depressione, è che entrambi coinvolgono aree cerebrali comuni, ossia la corteccia orbitofrontale, corteccia cingolata anteriore e posteriore, insula, amigdala, ippocampo e talamo, suggerendo che, le alterazioni olfattive possono costituire potenziali marcatori del disturbo depressivo (Rochet et al.,2018). Un esempio di quanto detto è l'ippocampo, che subisce una riduzione di volume ed è coinvolto nella conservazione degli odori nella memoria. Inoltre, un indicatore di una maggiore vulnerabilità alla depressione, è il bulbo olfattivo, in cui le dimensioni del suo volume, differiscono significativamente tra controlli e depressi, poiché in quest'ultimo, risulta ridotto (Rottstaedt et al., 2018). Un altro aspetto in comune tra olfatto e depressione, riguarda il fatto che, il sistema olfattivo coinvolge strutture cerebrali implicate nella memoria e nelle emozioni, pertanto può indurre sintomi depressivi a causa dell'impatto degli odori sulle emozioni, umore, o comportamenti. Tuttavia, il coinvolgimento delle strutture limbiche nell'elaborazione olfattiva permette agli individui di percepire gli

odori come piacevoli/spiacevoli, a dimostrazione del fatto che, l'olfatto è coinvolto nell'elaborazione emotiva. Inoltre, il focus di diversi studi, fu' quello di valutare l'impatto della depressione nelle funzioni olfattive di rilevazione, identificazione, discriminazione che, se compromesse, comportano una ridotta attenzione verso gli stimoli olfattivi nei sintomi depressivi. La soglia olfattiva, nei soggetti depressi, è inferiore rispetto ai controlli, suggerendo che, una minore sensibilità olfattiva può essere un marker della depressione (Taalman et al. 2017). L'identificazione, è stato l'aspetto più studiato del funzionamento olfattivo, ed è emerso che, i soggetti depressi mostrano dei punteggi più bassi rispetto ai controlli (Zucco & Bollini, 2011), ma non sembra essere alterata se vengono utilizzati test olfattivi standardizzati (Rochet et al.2018), mentre per quanto riguarda la discriminazione, i risultati sono controversi; ad esempio, Croy e colleghi (2014) riscontrarono una differenza significativa tra depressi e controlli, ma la maggiore degli studi non rileva differenze significative (Atanasova et al.,2010; Negoia et al.,2010). La percezione degli odori è influenzata dallo stato depressivo; in relazione a ciò, Atanasova e colleghi mostrarono che, i pazienti depressi amplificano la percezione di spiacevolezza degli odori sgradevoli, mentre percepiscono gli odori piacevoli come meno gradevole, rispetto ai controlli, e ciò sarebbe causato dalle modificazioni della corteccia orbitofrontale. Tuttavia, Naudin e colleghi sostengono che, questo bias olfattivo riguarda gli odori emotivi e che svanisce a seguito di un trattamento antidepressivo, pertanto può essere considerato come marker depressivo. Inoltre, gli studi rilevarono che, i depressi percepiscono gli odori come meno intensi e meno familiari. Questi dati confermano la presenza di una menomazione olfattiva nei pazienti affetti da depressione, impattando anche, negativamente, nella qualità della vita (alimentazione, vita sociale, lavoro) (Rochet et al.2018). Tuttavia, la stimolazione

olfattiva può migliorare i sintomi depressivi, così come l'esposizione continua agli odori e l'aumento della consapevolezza degli odori comporta dei miglioramenti nel processo attenzionale e nell'elaborazione (Croy & Hummel, 2017). Infine, vari studi, suggeriscono che, l'olfatto può essere utilizzato come strumento terapeutico per la depressione (Croy & Hummel; 2017).

SECONDA PARTE

CAPITOLO 3

LA RICERCA

3.1 Introduzione ed ipotesi sperimentali.

Come visto nei capitoli precedenti, gli esseri umani, analogamente ad altre specie, sono in grado di trasmettere informazioni socialmente rilevanti come età, sesso, stato di salute tramite i chemosegnali, che a loro volta, possono modulare il comportamento e lo stato affettivo del ricevente (Zhou & Chen, 2009; De Groot et al.,2015). Gli odori sociali (o chemosegnali), rappresentano una categoria particolare di odore e, ogni individuo presenta un odore con caratteristiche specifiche, determinato da fattori interni ed esterni. Tramite i chemosegnali è possibile trasmettere anche stati emozionali (fenomeno “contagio emozionale). Questi effetti, sono stati dimostrati nelle condizioni di scelta del partner, riconoscimento dei parenti, stato riproduttivo, e recentemente nel contagio emotivo (Pausa,2012). Rispetto ad altre modalità, la trasmissione di informazioni sociali tramite chemosegnali, presenta dei vantaggi; la comunicazione olfattiva, è totalmente priva di sforzo per il mittente e richiede bassissima energia per il ricevente, ed inoltre può trasmettere diversi tipi di segnali, anche estremamente dettagliati (Pausa,2012). La letteratura, inoltre, ha ipotizzato che il comportamento umano sia guidato dalla motivazione ad avvicinarsi alle ricompense e dalla motivazione ad evitare le minacce; queste motivazioni creano delle predisposizioni all’azione, ovvero le emozioni positive sono tipicamente legate all’approccio, mentre quelle negative attivano comportamenti legati all’evitamento (Bradley et al.,2001). Questi

sistemi motivazionali di approccio e di evitamento sono indipendenti e separati, ma interagiscono nell'orientare le risposte agli stimoli emotivi (Lang et al.,1998). Alcune malattie neurologiche o disturbi psicologici, come la depressione, sono strettamente associati allo sviluppo di sintomi olfattivi, dato che, oltre alla condivisione di aree cerebrali comuni, sono caratterizzati da un deterioramento del funzionamento sociale. Dal quadro descritto nel capitolo precedente, è emerso che un aspetto chiave della sintomatologia depressiva sia la disregolazione affettiva (Fowles,1988); i disturbi depressivi sono caratterizzati da anedonia, apatia, rallentamento psicomotorio che sembra essere associato all'ipoattivazione del sistema motivazionale appetitivo, e, in seguito, a una ridotta propensione all'azione, mentre la tristezza è rappresentativa di un'iperattivazione del sistema motivazione difensivo (Henriques & Davidson, 1990; Stewart et al.,2010). La risposta emotiva in relazione allo sviluppo e mantenimento dei sintomi depressivi è stato ampiamente studiato; questa patologia, è caratterizzata da un'asimmetria frontale sinistra, ovvero un'ipoattivazione nell'emisfero sinistro e maggiore in quello destro. Si ritiene che la minore attività della corteccia prefrontale sinistra nella depressione, sia collegata a una riduzione dell'affettività positiva e alla ricerca di stimoli gratificanti che riflette una riduzione del sistema appetitivo, legato ai comportamenti d'approccio (Nusslock et al., 2015); differentemente, una maggiore attività della corteccia destra sembra essere legata all'aumento dei sintomi d'ansia e a una maggiore attenzione agli stimoli minacciosi (Davidson et al., 2002). Oltre alla disposizione emotiva disregolata, è stato dimostrato che i processi cognitivi alterati di contenuto affettivo, svolgono un ruolo critico nello sviluppo e mantenimento della patologia. Sappiamo che diverse frequenze a diverse bande di frequenza corrispondono ad un diverso significato funzionale. Le bande maggiormente studiate sono delta, theta,

alfa e beta in risposta ad uno stimolo, le diverse bande di frequenza nel tempo, permettono di studiare in contemporanea sia aspetti motivazionali che di elaborazione cognitiva, che, ad oggi, sono stati esaminati attraverso potenziali evento relati (ERP) (Codispoti et al., 2006; Messerotti et al., 2020). Tuttavia, una misura vantaggiosa che può essere impiegata è l'analisi tempo-frequenza dell'attività elettroencefalografica (EEG) all'interno di specifiche bande di frequenza mentre i partecipanti sono esposti a contenuti affettivi o neutri; in particolare l'attività alfa (8-13Hz), è un indice di disposizione affettiva-motivazionale perché tale attività è inversamente relata al grado di attivazione corticale ($>$ alfa, $<$ attivazione corticale) (Davidson et al.,1998; Allen et al.,2004; Van Der Vinne et al.,2017). La banda delta (1-3 Hz) è un indice di disposizione motivazionale di base, solitamente è maggiore in risposta a stimoli piacevoli/spiacevoli perché sono più salienti, rispetto ai neutri, principalmente nelle regioni centro-parietali (Knyazev,2007). Da un punto di vista cognitivo, le bande theta rispondono prevalentemente ad aspetti cognitivi (ad es. orientamento dell'attenzione); stimoli con maggior arousal generano maggiore attività theta durante la visualizzazione di contenuti affettivi (Sauseng et al.,2010; Karakas S., 2020). La banda beta, invece, è tra tutte quella meno studiata. Tuttavia, data la capacità degli odori corporei di trasmettere informazioni emotive e di influenzare le percezioni soggettive e l'elaborazione psicofisiologica degli stimoli emotivi, lo scopo di questo progetto è di indagare se i chemosegnali associati a felicità e paura, possono modulare l'elaborazione soggettiva e le risposte psicofisiologiche a degli stimoli sociali, in individui con sintomi depressivi. Si è ipotizzato che il gruppo con depressione, in condizioni di aria pulita, mostri una ridotta elaborazione di immagini piacevoli rispetto ai controlli, come correlato di una ridotta motivazione all'approccio. Lo scopo è valutare, per quanto

riguarda le misure soggettive, quanto le nostre variabili dipendenti di arousal e valenza, possano essere modulate dal tipo di gruppo a cui appartengono e dal tipo di odore che gli viene presentato e in seguito richiesto di valutare. La nostra ipotesi è che l'odore di felicità combinato con immagini di volti neutri renda la percezione del volto più piacevole rispetto al volto presentato con odore di paura e quindi verificare se riflette una diversa attività delle bande theta, delta, beta e alfa. Quello che ci potremmo aspettare dal presente studio è che nel gruppo di controllo, i volti presentati con gli odori di felicità e paura siano più salienti perché vengono percepiti come più piacevoli o più spiacevoli, ovvero più rilevanti rispetto al volto presentato con aria pulita, che dovrebbe rimanere neutro ed essere meno saliente rispetto agli altri due odori. Per quanto riguarda le analisi tempo-frequenza dell'attività elettroencefalografica (EEG), lo scopo è valutare le diverse attività all'interno di specifiche bande di frequenza mentre i partecipanti sono esposti a contenuti affettivi vs. neutri. L'ipotesi è che l'odore di felicità o di paura (stimoli emotivamente salienti) presentati insieme all'immagine del volto con espressione neutra, aumenta il potere del ritmo delta rispetto all'odore di aria pulita, riflettendo una diversa attività della banda delta. Un'ulteriore ipotesi è che gli odori di felicità e paura, essendo stimoli più eccitanti rispetto all'odore di aria pulita, riflettono una maggiore attività della banda theta. L'obiettivo è valutare se, nella depressione, è presente lo stesso pattern o se c'è una maggiore elaborazione cognitiva o salienza dello stimolo spiacevole.

3.2 Partecipanti.

Al presente studio hanno partecipato 22 donne appartenenti al gruppo di controllo e 22 al gruppo di individui con sintomi depressivi. I soggetti reclutati dallo studio avevano

tutti tra i 19 e i 29 anni, con un'età media statistica di (M) = 23.31 e deviazione standard (SD) = 2.03 per il gruppo di controllo e un'età media di (M) = 22.72 e deviazione standard (SD) = 2.58 per il gruppo con depressione. Tutti i soggetti inseriti nel gruppo con sintomi depressivi hanno ottenuto un punteggio al questionario BDI self report di almeno 12, per cui i punteggi dei soggetti presi in esame oscillavano tra un punteggio di 12 a 47, con una media (M) = 20.31 e deviazione standard (SD) = 8.07. La scolarità dei soggetti oscillava tra i 15 e 18 anni di scolarizzazione. Le principali caratteristiche dei gruppi sono riassunte in tabella 3.1.

DESCRIPTIVE STATISTICS.

Tabella 3.1 Media e deviazione standard in riferimento all'età e ai risultati ottenuti dai due gruppi al BDI.

	AGE		BDI	
	CONT	DEP	CONT	DEP
Valid	22	22	22	22
Mean	23.318	22.727	4.909	20.318
Std.Deviation	2.033	2.585	3.221	8.073

3.3 Materiali e metodi.

Gli esperimenti sono stati condotti presso il Padova Neuroscience Center dell'università di Padova. I partecipanti sono stati reclutati attraverso annunci sui canali social, in cui si richiedeva di compilare un questionario su *Qualtrics*, in modo tale che dai risultati fosse possibile dividere i partecipanti in gruppi e rilevare segni di psicopatologia.

L'esperimento era rivolto a donne di età compresa tra i 18 e i 35 anni, poiché è stato dimostrato che l'elaborazione dell'odore corporeo è influenzata dal genere (Krajnik et al.,2014; Martins et al.,2005). Inoltre, le donne presentano una maggiore preferenza, rispetto agli uomini, per gli stimoli sociali (Proverbio et al.,2008). I partecipanti sono stati ricompensati in denaro in linea con gli standard universitari. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- fumatori
 - mancini
 - assunzione di farmaci che possono alterare l'attività del sistema nervoso centrale e autonomo
 - malattie neurologiche o autoimmuni
 - malattie psichiatriche croniche
 - riniti croniche o problemi olfattivi cronici
 - malattie neurovascolari
 - capelli colorati (né tinte, né hennè, né dread o treccine)
 - Malattia da covid-19 negli ultimi sei mesi (in quanto incide sulle capacità olfattive)
- Tutte queste caratteristiche, venivano rilevate tramite il questionario sopracitato che era composto, oltre che da domande di tipo anagrafico, anche dal *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II; Beck, Steer & Brown,1996; versione italiana di Ghisi et al.,2006). Il BDI-II, è un questionario self-report valido e affidabile, creato per valutare la gravità della sintomatologia depressiva, nelle ultime due settimane. La modalità di risposta del questionario consiste in una scala Likert a quattro punti (0-3) e il punteggio varia da 0 a 63. Più è alto il punteggio, maggiore è la presenza di sintomi depressivi. Nella versione italiana un punteggio di 12 è considerato il cut-off ottimale

per discriminare individui con sintomi depressivi (Ghisi et al.,2006). In base ai risultati, i soggetti venivano contattati telefonicamente per attestare i dati inseriti e chiarire eventuali criteri che avrebbero potuto compromettere i risultati dell'esperimento. Una volta confermata la presenza di tutte le caratteristiche necessarie e i punteggi ai test, si concordava un appuntamento per la prima parte dell'esperimento: lo screening olfattivo.

3.3.1 Screening olfattivo.

All'arrivo della partecipante, le è stato spiegato la prima parte della sessione sperimentale e, in seguito, le è stato richiesto di compilare il consenso informato. Tutti i soggetti, prima di iniziare, sono stati sottoposti a un'intervista semistrutturata (Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorder Clinician Version; SCID-5-CV), utilizzata per valutare e confermare i risultati dei test self report (BDI-II). Lo screening olfattivo ha permesso di identificare i soggetti normosmici, ovvero soggetti aventi capacità olfattive nella norma, ed escludere iposmici (soggetti con diminuzione della funzione olfattiva) e anosmici (soggetti con perdita olfattiva). Per valutare ciò è stato utilizzata una versione computerizzata del test standardizzato dell'olfatto, denominato Test Sniffin' Sticks creato da Hummel et al., (1997) e composto da tre sub-test:

- *Discriminazione odori*: per valutare se il partecipante è in grado di distinguere due odori con diverse qualità olfattive.
- *Test della soglia olfattiva*: per determinare la minima concentrazione assoluta che il partecipante è in grado di percepire.
- *Identificazione odori*: per stabilire se il partecipante può identificare una serie di odori.

Nel compito di identificazione, è stato chiesto al soggetto di annusare l'odore all'interno delle penne odoranti (Sniffn' Sticks). Per ridurre il rischio di infezione da covid-19, il contenuto odorifero della penna è stato trasferito su un cartoncino monouso e in seguito fatto annusare. Dopo aver percepito l'odore, il soggetto doveva riferire l'odore in questione, scegliendo tra quattro opzioni. Nel compito di discriminazione, i soggetti venivano bendati con delle bende sugli occhi ed era richiesto di annusare sedici triplette di penne, in cui ogni tripletta conteneva due odori uguali e uno diverso: il soggetto doveva discriminare quello diverso. Il compito di soglia olfattiva, invece, avveniva nello stesso modo, ma nelle sedici triplette, la quantità di odore presente, era graduale, ovvero da poco presente a molto percettibile. Il partecipante doveva provare ad identificare l'odore con la massima concentrazione in tutte le triplette. Il risultato del test è la somma dei punteggi ai tre sub-test e sono stati registrati ed elaborati al pc. Il cut-off per anosmia è <16.5 mentre cut-off iposmia è <30.5, altrimenti il partecipante è considerato normosmico (Hummel et al.,2007).

3.3.2 Donatori di odori corporei.

Per la procedura di raccolta degli odori corporei, i donatori volontari hanno dichiarato di non prendere farmaci, di essere non fumatori, di non avere problemi di salute e hanno rispettato le istruzioni comportamentali, nutrizionali (ad es. niente alcol, fumo o cibo che altera l'odore naturale del corpo) e igieniche. Per la raccolta degli odori corporei sono state utilizzate delle garze inodore per assorbire il sudore dei donatori nelle zone ascellari, mentre visualizzavano dei video che potessero indurre timore, come nel caso dell'odore di paura, o felicità per raccogliere l'odore di felicità. In seguito, tutti i campioni sono stati conservati in un congelatore a -80°C per impedirne il

deterioramento. Nessuno dei donatori ha preso parte all'esperimento principale come partecipante.

3.3.3 Strumenti.

Gli odori sono stati presentati attraverso utilizzo dell'olfattometro. Questo strumento, è stato ideato dall'università di Pisa, con un programma chiamato "*Odor delivery System*", che permette di controllare i tempi e le modalità di erogazione dei chemosegnali. L'olfattometro, era costituito da due contenitori in cui venivano inseriti i chemosegnali che i soggetti respiravano attraverso delle cannule appoggiate all'interno delle narici. Questa macchina, a sua volta, era collegata a un compressore che trasmetteva aria pulita. Le cannule utilizzate per l'erogazione dell'odore erano di tipo monouso e, sono quelle utilizzate anche in ambito ospedaliero per l'ossigeno; in questo caso, venivano tagliate per poter modificare la lunghezza ed essere adeguate al collegamento dell'olfattometro. Tuttavia, è importante sottolineare che, le cannule, non impedivano la normale respirazione e non erano fastidiose. Infine, durante l'esecuzione del compito, è stata misurata l'attività elettroencefalografica (EEG) tramite una cuffia con elettrodi "sponge-based", utilizzando un sistema ad alta densità (256 canali). Questo tipo di cuffia non richiede l'utilizzo di gel, ma utilizza un sistema di spugne imbevute di soluzione salina, fissate su una struttura di rete realizzata in silicone e consente tempi rapidissimi di preparazione del soggetto in contesti sperimentali. Di seguito, l'immagine dell'olfattometro utilizzato.



3.3.4 Variabili dipendenti.

Sono state rilevate le misure soggettive fornite dai soggetti durante la compilazione del Self-Assessment Manikin (SAM), in particolare sulle scale di *valenza* e *arousal* per le diverse immagini mostrate durante il compito sperimentale. Le nostre variabili indipendenti sono state *l'odore* (within subjects) e il *gruppo* (between subjects). Per quanto riguarda le misure elettrofisiologiche, sono state misurate le bande alfa, beta, theta e delta, da cui i dati sono stati raggruppati in cluster nelle due dimensioni di interesse: *tempo* e *spazio*, durante il compito di visione passiva emotiva, da cui sono state astratte le componenti tempo-frequenza. Per il rating degli odori, sono state misurate piacevolezza, intensità e familiarità per le variabili *odori* (happiness, fear e clean air) e il *tempo* (before e after).

3.4 Procedura sperimentale.

La seconda sessione sperimentale, consisteva nella registrazione dell'attività elettroencefalografica durante l'esecuzione del compito di visione passiva di volti e contemporaneamente la presentazione degli odori, con una durata complessiva di circa due ore. Le due sessioni sperimentali (screening ed EEG) sono state svolte in due giornate differenti. Il giorno dell'esperimento, veniva chiesto ai partecipanti: di non indossare orecchini, non lavarsi i capelli, non utilizzare prodotti per capelli, non truccarsi, astenersi dal bere caffè e non assumere alcol la sera prima. Tuttavia, la procedura è stata svolta seguendo le norme riguardanti la pandemia Covid-19; tutti i partecipanti e gli sperimentatori hanno utilizzato mascherine ffp2 per tutta la durata dei compiti e hanno disinfettato tutte le strumentazioni utilizzate. All'arrivo del partecipante, veniva consegnato un modulo per l'accesso alle strutture e il modulo del consenso informato da compilare. Prima dell'inizio della sessione, è stato richiesto al partecipante di fornire le proprie informazioni anamnestiche: anni di scolarità, dominanza manuale, problemi di vista, quante ore dorme in genere, assunzione di alcol o sostanze, la lunghezza del proprio ciclo mestruale, data di ultima mestruazione, se ha mai usato contraccettivi ormonali, farmaci, presenza o meno di disturbi neurologici o cardiovascolari. Queste informazioni erano rilevanti perché, ad esempio, studi precedenti hanno dimostrato che la percezione olfattiva è influenzata dalla fase del ciclo mestruale, in particolare per gli odori corporei (Novakova et al.,2014; Pause et al.,1996). Queste informazioni, venivano richieste seguendo una scaletta riportata in un file Excel. Successivamente, al partecipante veniva presentato il rating degli odori senza cuffia EEG. Prima di applicare la cuffia EEG, è stata misurata la circonferenza del cranio del soggetto, in modo da poter scegliere la misura più adeguata; disponevamo di

due tipi di cuffie: small (54-56 cm) e medium (56-58 cm). La cuffia EEG “sponge-based”, consentiva una preparazione rapidissima e minima invasività dei sensori; le spugne degli elettrodi venivano preparati immergendo la cuffia in 2 litri di acqua tiepida in una soluzione di potassium cloride e shampoo johnson’s baby, per 10 minuti, ponendo attenzione a non bagnare il connettore. Dopo la preparazione, la cuffia veniva posizionata sullo scalpo secondo il *sistema internazionale 10/20* (Berger,1920), così denominato perché la distanza fra i sensori sono o del 10% uno dall’altro o del 20%. Questo sistema si riferisce all’identificazione della distanza di due punti precisi *inion* (protuberanza esterna dell’osso occipitale) e *nasion* (punto d’incontro tra osso nasale e osso frontale) per poter calcolare Cz (linea mediana). Successivamente, la cuffia veniva collegata all’amplificatore e attraverso il computer EGI con il programma “*NetStation Acquisition*” fu’ possibile controllare l’impedenza (<50 Kohm buona impedenza), rilevante per testare la qualità del segnale; se l’impedenza era bassa, grazie a delle pipette morbide, si aggiungeva una goccia di soluzione salina. Infine, lo sperimentatore collegava la cannula all’olfattometro e la inseriva all’interno delle narici del partecipante per erogare l’eventuale chemosegnale di paura, felicità o aria pulita. Dopo l’applicazione di tutta la strumentazione necessaria, aveva inizio il compito, il quale era costituito dalle seguenti fasi:

- Baseline
- Training
- Task 1
- Task 2
- Task 3
- Rating odori

- Debriefing (che comprendeva la compilazione di un consenso informato, in cui è stato rivelato il gruppo sperimentale di appartenenza e ribadito la possibilità di rivolgersi agli sperimentatori per qualsiasi curiosità o chiarimento riguardante l'obiettivo della ricerca e l'eventuale condizione di familiarità per la depressione, specificando che, basato solo su questionari, è stata loro sottolineata l'assenza di informazioni di natura clinica).

Nello specifico, durante il compito, sono stati presentati degli stimoli di visione passiva emotiva di immagini di volti umani con espressione neutra al computer, mentre annusavano i chemosegnali di paura e felicità. Durante l'esecuzione del compito, è stato misurato l'elettroencefalogramma in risposta a volti neutri presentati nelle tre diverse condizioni olfattive: felicità, paura, aria pulita. Alla visione di ogni immagine, è stato chiesto di valutarla attraverso il Self-Assessment Manikin (SAM) per *valenza* (piacevolezza-spiacevolezza) ed *arousal* (poco attivante/tanto attivante). Al termine del task, è stato rifatto il rating degli odori e in seguito il debriefing finale, avendo avuto cura di ristabilire un tono dell'umore adeguato nel partecipante. Infine, il partecipante veniva ringraziato e congedato.

3.5 Statistica e analisi dei dati.

Per analizzare i dati ottenuti, ci siamo avvalsi del software Jasp. Per ottenere i dati delle misure soggettive, abbiamo eseguito il test ANOVA a misure ripetute, con il *gruppo* (controlli e depressi), come fattore between-subject, e *l'odore* (clean air, happiness, fear), come fattore within-subjects. Le misure soggettive ottenute dalla compilazione del SAM comprendevano la valenza e arousal. Anche per l'analisi dei rating degli odori è stata effettuata un test ANOVA a misure ripetute, che comprendevano le categorie di

piacevolezza, l'intensità e la familiarità, con le variabili within-subjects, *odore e tempo* (before e after), e il fattore between-subject, i *due gruppi*. Infine, per l'analisi dell'attività elettroencefalografica, i trials sono stati epocati (-2000ms to +2000ms) e sono stati eliminati gli artefatti dove il segnale era $\pm 70 \mu\text{V}$ e, quindi calcolato la decomposizione del morlet TF per ogni prova per ottenere i dati di tempo- frequenza. I dati sono stati analizzati utilizzando test di permutazione basati su cluster. È stata svolta un *ANOVA a misure ripetute* per valutare nel gruppo di controllo, separatamente per le bande di frequenza, la differenza tra i tre odori (felicità, paura, aria pulita). Mentre è stato effettuato un *t-test*, per valutare le differenze tra due gruppi (controlli e individui con sintomi depressivi) durante la visualizzazione dei volti neutri.

3.6 Risultati

Misure soggettive. Le misure soggettive ottenute dalla compilazione SAM comprendevano la valenza e arousal. Per le valutazioni dell'arousal, le analisi hanno evidenziato un effetto principale significativo per il fattore gruppo [(F(2,26)=5.44, p=0.0259)]. I partecipanti appartenenti al gruppo con sintomi depressivi, rispetto ai controlli, davano un rating più di alto di arousal, quindi percepivano come più arousing, ovvero come più rilevanti le immagini presentate, indipendentemente dal tipo di odore presentato, tipico della depressione. Non è stato invece riscontrato nessun effetto significativo per la dimensione della valenza. Di seguito, il grafico dell'analisi statica ANOVA a misure ripetute (grafico 3.1).

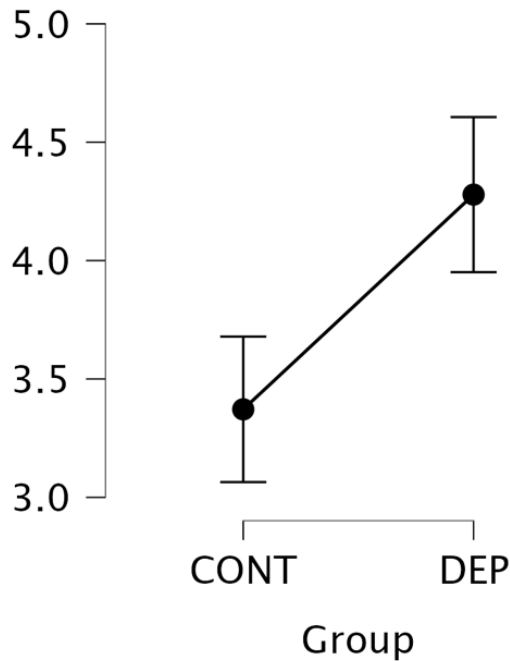


Grafico 3.1 Descriptives plots. Valutazioni soggettive sulla dimensione dell'arousal.

Odor Rating. Le analisi condotte sul rating degli odori, comprendevano familiarità, intensità e piacevolezza. Le valutazioni sull'intensità, hanno evidenziato un effetto principale significativo nel fattore *tempo* [$F(4,26) = 7.75, p = 0.0089$]; nel rating post esperimento, il gruppo con sintomi depressivi consideravano l'odore più intenso, indipendentemente dall'odore presentato. Non è stato riscontrato nessun effetto significativo per la piacevolezza e familiarità. Di seguito, dati illustrati nel grafico 3.2.

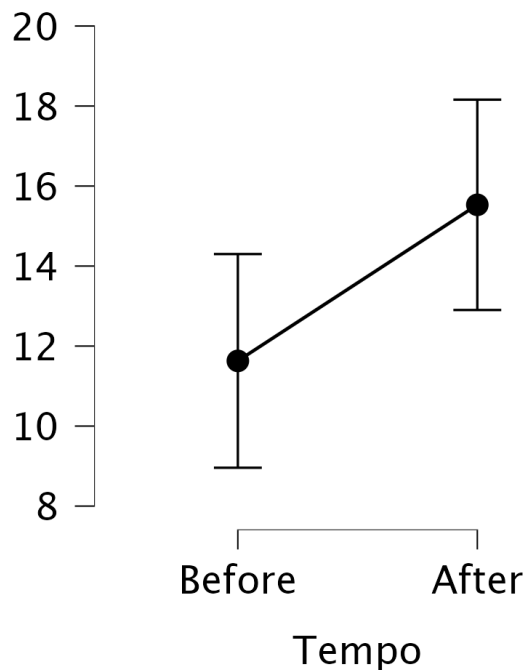


Grafico 3.2 Descriptives plots. Rating degli odori per le valutazioni dell'intensità.

Dati tempo-frequenza. L'analisi dei dati di tempo-frequenza è basata su un approccio cluster-based. Con questo approccio non sono necessarie ipotesi sulla distribuzione dei dati nell'ipotesi nulla. I test di permutazione basati su cluster hanno come assunto che gli effetti siano raggruppati lungo le dimensioni di tempo e spazio. Le analisi sono state svolte attraverso il metodo statistico di misurazione ANOVA a misure ripetute, per indagare le differenze all'interno del gruppo (controlli o soggetti con sintomi depressivi) durante il compito di visualizzazione dei volti neutri nelle tre diverse condizioni di odori. I risultati hanno mostrato nel gruppo di controllo, due cluster significativi per quanto riguarda la *banda beta*: un cluster *parieto-occipitale* e un cluster *fronto-centrale*, in cui era presente una differenza significativa tra le tre condizioni di odori presentati. Le differenze significative sono emerse nella finestra temporale tra *600 e 900 ms* nel cluster parieto-occipitale e, da *500 a 800 ms* dopo la presentazione dello stimolo nel cluster fronto-centrale. Diversamente, il gruppo con sintomi depressivi, non ha mostrato

nessun cluster di elettrodi significativi. In entrambi i cluster, è emerso che, c'è una maggiore desincronizzazione beta, ovvero una maggiore riduzione di potenza della banda beta quando i volti neutri venivano presentati con l'odore di aria pulita, a differenza di quando gli stimoli neutri venivano presentati con l'odore di felicità o paura; pertanto, non è emersa nessuna differenza significativa tra i due odori, rispetto all'odore di aria pulita. Pertanto, i volti vengono processati in modo diverso se vengono presentati con o senza odori, ma non c'è differenza se i volti vengono presentati con l'odore di felicità o di paura. Di seguito, dati illustrati nelle figure 3.1 e 3.2.

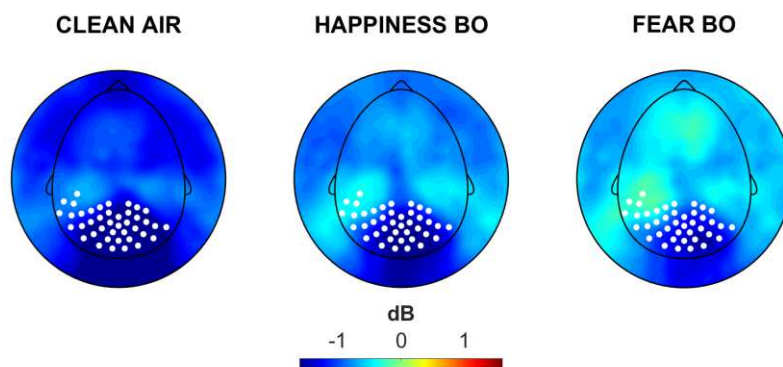


Figura 3.1(a) Topografia della potenza della banda beta (db) del gruppo di controllo dei cluster parieto-occipitale per le tre condizioni di odori.

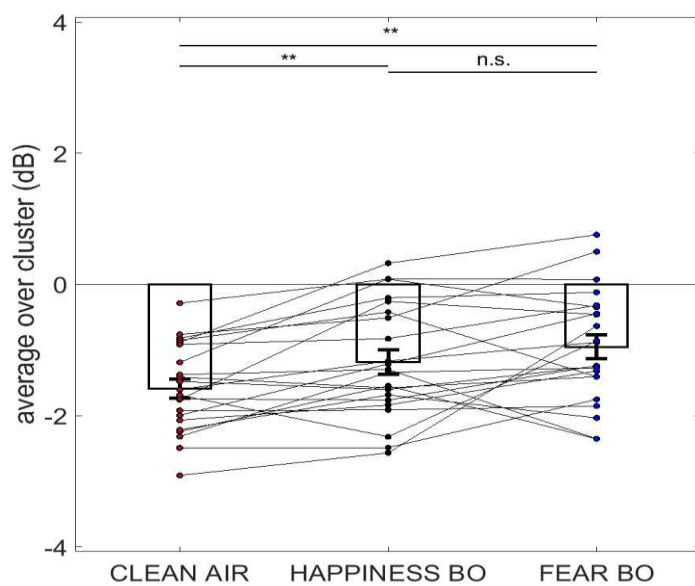


Figura 3.1(b) Potenza beta del gruppo di controllo mediata sugli elettrodi significativi e sui punti temporali per le tre condizioni di odori presentati.

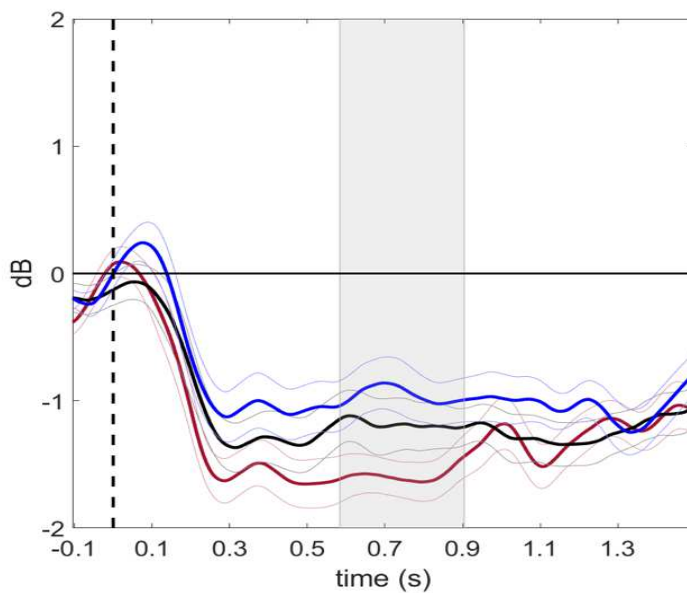


Figura 3.1 (c) Andamento temporale della potenza della banda beta dei cluster parieto-occipitale del gruppo di controllo per le tre condizioni di odori.

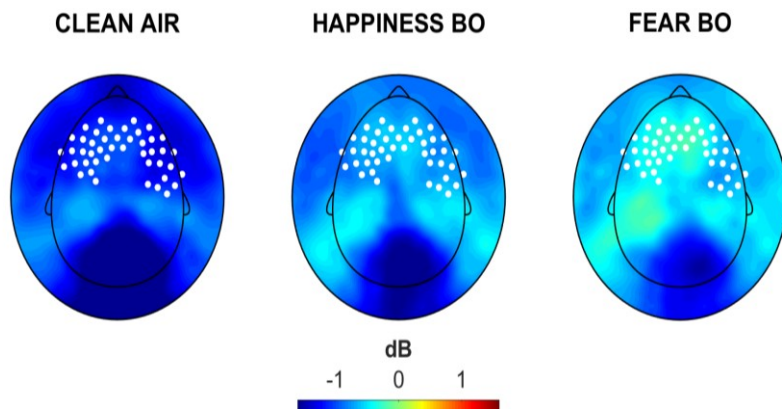


Figura 3.2 (a) Topografia della potenza della banda beta (db) del gruppo di controllo dei cluster fronto-centrale per le tre condizioni di odori presentati.

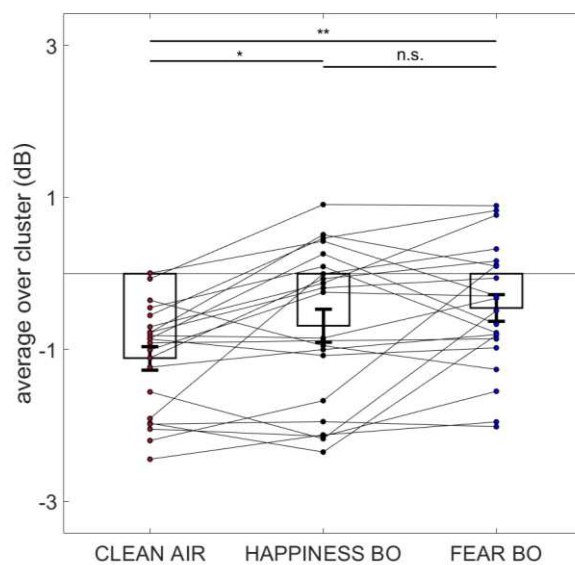


Figura 3.2(b) Potenza beta del gruppo di controllo mediata sugli elettrodi significativi e sui punti temporali per le tre condizioni di odori presentati.

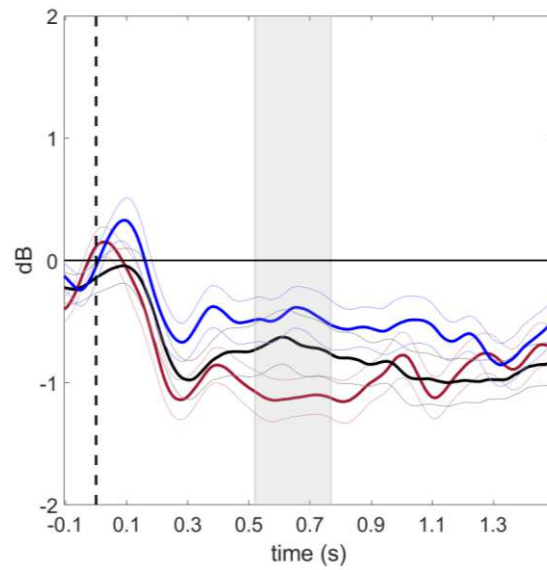


Figura 3.2(c) Andamento temporale della potenza della banda beta dei cluster fronto-centrale del gruppo di controllo per le tre condizioni di odori.

Dall'analisi effettuata con il t-test, per confrontare i due gruppi, è emersa una riduzione di attività delta in risposta ai volti neutri presentati con l'odore di aria pulita nel gruppo con sintomi depressivi, rispetto al gruppo di controllo, ovvero una ridotta motivazione verso le espressioni facciali neutre nel contesto di aria pulita. Al contrario, non è emerso nessun cluster significativo quando i volti venivano presentati con l'odore di paura o di felicità. Di seguito, i dati illustrati nella figura 3.3.

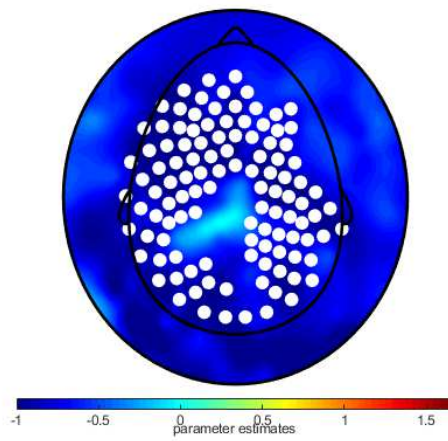


Figura 3.3(a) Topografia della potenza della banda delta (db) del gruppo con sintomi depressivi in risposta ai volti neutri presentati con aria pulita.

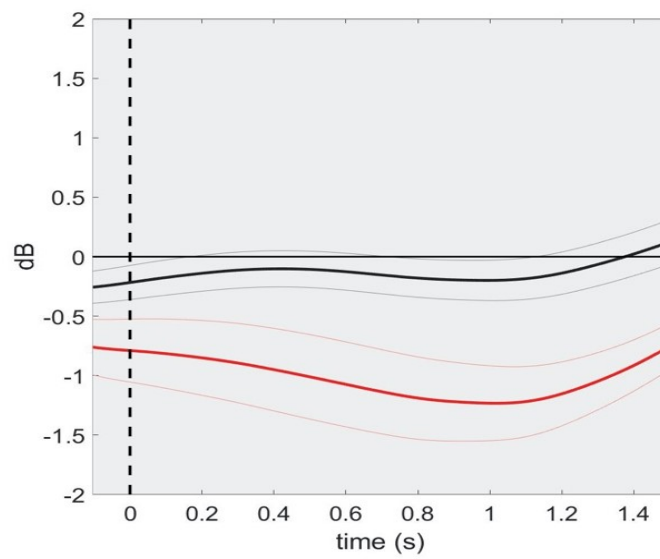


Figura 3.3 (b) Andamento temporale della potenza della banda delta del gruppo con sintomi depressivi in risposta ai volti neutri presentati con aria pulita.

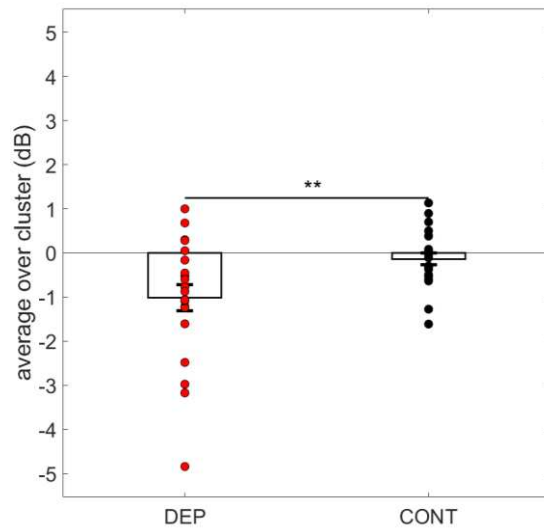


Figura 3.3(c) Potenza delta del gruppo con sintomi depressivi mediata sugli elettrodi significativi e sui punti temporali nella contesto di aria pulita.

Infine, dall'analisi dei dati è emersa una riduzione della banda theta nel gruppo con sintomi depressivi, rispetto ai controlli, in risposta ai volti neutri presentati con l'odore di aria pulita, ossia una ridotta elaborazione cognitiva di orientamento dell'attenzione verso lo stimolo visivo neutro in contesto di aria pulita. Nessun cluster significativo quando i volti venivano presentati con l'odore di paura o felicità. Di seguito, i dati illustrati nella figura 3.4.

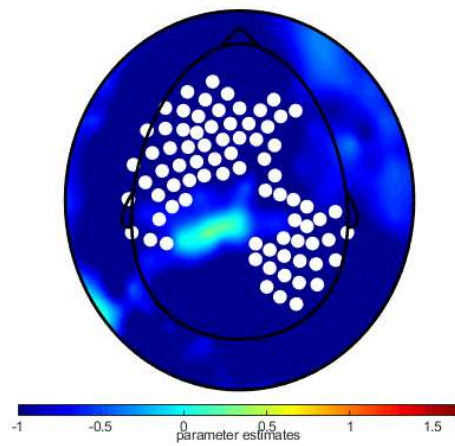


Figura 3.4 (a) Topografia della potenza della banda theta (db) del gruppo con sintomi depressivi in risposta ai volti neutri presentati con aria pulita.

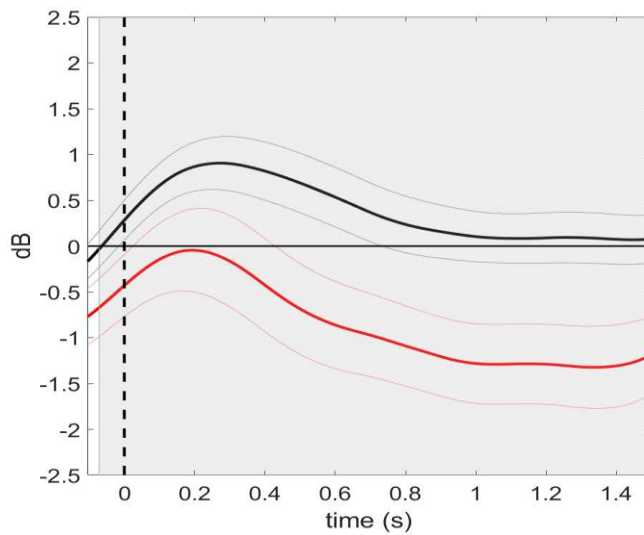


Figura 3.4 (b) Andamento temporale della potenza della banda theta del gruppo con sintomi depressivi in risposta ai volti neutri presentati con aria pulita.

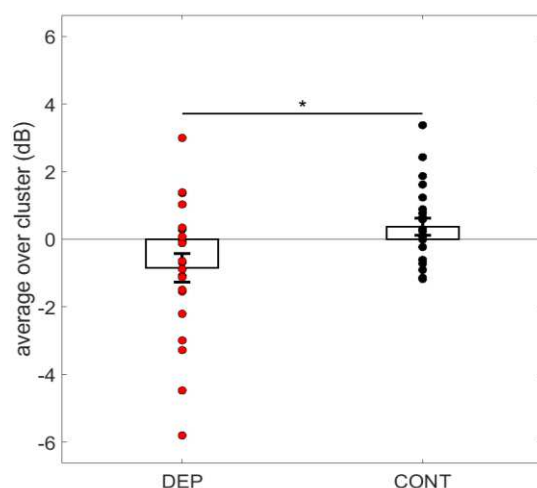


Figura 3.3(c) Potenza theta del gruppo con sintomi depressivi mediata sugli elettrodi significativi e sui punti temporali nella contesto di aria pulita.

3.7 Discussione

Alla luce di quanto emerso dalle analisi statistiche sopra riportate e dei risultati ottenuti, possiamo fare alcune considerazioni. Innanzitutto possiamo dire che, finora, la letteratura sull'interazione sociale si è concentrata sulle risposte psicofisiologiche e comportamentali alle espressioni facciali, poiché sono sempre state considerate come importanti segnali visivi emotivi, soprattutto i volti arrabbiati sono in grado di segnalare specificamente agli individui se il loro comportamento ha violato alcune regole sociali. Ad esempio, nella vita di tutti i giorni la percezione di un'espressione facciale è quasi sempre accompagnata da una gamma diversificata di informazioni contestuali, che aiutano le persone ad estrarre il significato sociale di quella specifica situazione. Pertanto, gli odori corporei sono utili perché veicolano un'ampia gamma di informazioni sociali. Ad oggi, nessuno ha utilizzato i chemosegnali nello studio della depressione. Questo disturbo è caratterizzato da una ridotta disposizione affettiva per gli

stimoli piacevoli e maggiore elaborazione cognitiva per gli stimoli spiacevoli. Pertanto, uno strumento utile per indagare simultaneamente sia la disposizione affettiva e l'elaborazione cognitiva degli stimoli emotivi è l'analisi tempo-frequenza dell'attività elettroencefalografica (EEG) all'interno di specifiche bande di frequenza. Questo tipo di analisi consente l'estrapolazione di informazioni che non sono disponibili utilizzando l'analisi ERP e riflette aspetti distintivi dell'elaborazione delle informazioni. Pertanto, date queste premesse, l'obiettivo principale del presente studio è stato quello di esplorare la disposizione affettiva e l'elaborazione cognitiva in individui sani e con sintomi depressivi, attraverso un compito di visualizzazione di volti neutri nel contesto degli odori corporei emotivi, poiché il viso è un segnale sociale importante e per questo ampiamente utilizzato come stimolo sperimentale (Adolph, 2002). Dai risultati dei dati soggettivi emerge che il gruppo con sintomi depressivi valuta come più arousing, ovvero come più rilevanti, le immagini di volti neutri indipendentemente dall'odore presentato. Nel rating degli odori post- esperimento, il gruppo con sintomi depressivi considerava l'odore come più intenso, indipendentemente dall'odore presentato. Tuttavia, studi precedenti sui chemosegnali hanno mostrato che i partecipanti hanno valutato come più arousing i volti presentati con i chemosegnali d'ansia e sport, rispetto all'odore neutro, ma i due stimoli salienti non differivano tra di loro nella valutazione (Adolph et al., 2013). Inoltre, uno studio sui chemosegnali di Cecchetto e colleghi (2020), evidenzia come gli odori corporei facilitano il riconoscimento facciale e mostrano un effetto significativo nel tempo, ovvero che sia gli odori corporei che quelli neutri venivano percepiti come più familiari nella sessione post esperimento e non emerge nessuna interazione significativa tra gruppo e odore o tra gruppo e tempo (Cecchetto et al., 2020). Da un punto di vista neurale, invece, con l'approccio cluster-

based non sono necessarie ipotesi sulla distribuzione dei dati nell'ipotesi nulla e si basa sul presupposto che gli effetti siano raggruppati lungo le dimensioni di interesse: spazio e tempo. L'analisi tempo-frequenza relata ad un evento, ovvero in risposta ad uno stimolo presentato (volti), ci ha permesso di verificare qual è la frequenza maggiormente rappresentata in un determinato arco temporale e come cambiano. Tale approccio applicato nel presente studio, offre numerosi vantaggi metodologici; in effetti, ha consentito la separazione di due misure peculiari dell'elaborazione affettiva, che riflettono processi distinti che si verificano simultaneamente: disposizione affettiva ed elaborazione cognitiva (Herrmann et al.,2014). La correlazione cluster-based assume che, un effetto dovrebbe avere un'estensione sia spaziale che temporale con sensori vicini, che mostrano lo stesso pattern. Vista la numerosità degli elettrodi (256 canali), ci si può aspettare che se vi è una differenza tra i due gruppi sperimentali in un elettrodo può essere dovuto a un effetto random, ma l'utilizzo di questo approccio permette di avere un effetto su un gruppo di elettrodi su una determinata finestra temporale. Dal presente studio è emerso che, nel gruppo di controllo, vi è una minore desincronizzazione beta in area fronto-centrale e parieto-occipitale in risposta ai volti presentati con l'odore di paura e con l'odore di felicità rispetto all'aria pulita, mentre non è emersa nessuna differenza tra i due odori. Questi dati mostrano un'elaborazione preferenziale delle informazioni chemiosensoriali contestuali, indicatore di una ridotta desincronizzazione beta, rispetto agli stimoli di controllo. Inoltre, è emersa una riduzione di attività delta e theta in risposta ai volti neutri presentati con l'aria pulita nel gruppo con sintomi depressivi rispetto al gruppo di controllo. Al contrario, non è emerso nessun cluster significativo quando i volti venivano presentati con l'odore di paura o di felicità. La ridotta attività della banda delta potrebbe essere dovuta all'inerzia

motivazionale dei partecipanti, caratteristica dei sintomi depressivi. Vale a dire che, sebbene il gruppo con depressione abbia mostrato una differenza tra stimoli affettivi e neutri, è plausibile che la diminuzione della motivazione si sia estesa a stimoli non rilevanti che non hanno suscitato un processo di rilevamento della salienza così prominente come nei partecipanti sani. Una ridotta attività theta nel gruppo con sintomi depressivi nel contesto di aria pulita, indica una minore elaborazione delle espressioni facciali neutre in un contesto di aria pulita. Tuttavia, la banda beta non è stata completamente esplorata, ma uno studio di Schubring et al., (2019) ha esaminato l'elaborazione degli stimoli emotivi di immagini erotiche e romantiche presentate brevemente (120ms) e l'attività EEG di base. I risultati hanno mostrato una maggiore desincronizzazione della banda beta in risposta agli stimoli erotici (stimoli ad alto arousal) rispetto agli stimoli romantici (basso arousal) nei gruppi di sensori posteriori ed anteriori tra 600 e 1000 ms dopo lo stimolo. Questo risultato suggerisce che, l'aumento dell'arousal ad uno stimolo saliente, è associato ad una diminuzione dell'attività nella banda beta, che rifletterebbe l'attivazione corticale associata al significato dello stimolo emotivo. Quindi, sembra rispondere sia a livello affettivo-motivazionale ma anche a livello di elaborazione cognitiva, ovvero al grado di arousal. In linea con i nostri risultati e simile al presente studio, è una ricerca di Adolph et al., (2013), in cui furono presentati volti con espressioni di paura e neutre in associazione con i chemosensoriali ansiosi. Gli autori mostrano che, effettivamente il chemosegnale di ansia elicitava una maggiore P300 (componente tardiva) rispetto ad un odore neutro, ma quando viene presentato il volto insieme ai chemosegnali di ansia, l'elaborazione dello stimolo mostra una minore P300, rispetto a quando il volto viene presentato con odore neutro. Inoltre, uno studio recente ha mostrato che la percezione delle informazioni chemiosensoriali (sport/ansia), suscita

una maggiore ampiezza di P3 (Pause et al. 2010), suggerendo che l'elaborazione di queste informazioni dipende dall'allocazione di risorse neuronali aggiuntive. Pertanto, le informazioni aggiuntive ai chemosegnali d'ansia, probabilmente, distraggono le risorse neuronali necessarie per l'elaborazione delle espressioni facciali presentate contemporaneamente all'odore, determinando una riduzione degli ERP tardivi verso i volti. Nello specifico, l'individuo possiede un numero limitato di risorse neurali; nel momento in cui gli viene presentato uno stimolo saliente (odore di ansia), l'individuo impiega le proprie capacità neurali per elaborarlo, riducendo la quantità di risorse disponibili per porre attenzione anche sui volti presentati, determinando una riduzione del potenziale. Pertanto, lo stimolo già saliente (odore), cattura l'attenzione ed esaurisce gran parte delle risorse del soggetto. Ciò spiegherebbe anche i nostri risultati, dal momento che nel presente studio, all'interno della sessione sperimentale veniva presentato prima l'odore e poi le immagini di volti neutri; pertanto, gli individui investivano gran parte delle loro risorse neurali per elaborare l'odore presentato, determinando una ridotta concentrazione delle proprie capacità neurali per la successiva elaborazione delle immagini. Tuttavia, nel gruppo con sintomi depressivi non emerge nessun cluster significativo. Di base sappiamo già che c'è una differenza tra controlli e depressi nell'elaborazione di stimoli neutri, sia per aspetti affettivi motivazionali nella banda delta, sia in aspetti cognitivi misurati con theta; questa differenza però sparisce quando lo stimolo neutro viene presentato con un odore. L'odore può aiutare gli individui ad estrarre il significato del volto e quindi a ridurre le differenze tra i due gruppi. Una possibile spiegazione è che di base quando noi vediamo una persona, il volto ci fornisce diverse informazioni, ma anche i fattori contestuali ci aiutano ad interpretare e comprendere meglio uno stimolo neutro abbinato a un odore (ad es. di

paura). L'informazione contestuale rende lo stimolo più saliente ed interessante, attira l'attenzione sia dei controlli che dei depressi, riducendo le differenze tra i due gruppi. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per valutare un'ampia gamma di categorie di stimoli piacevoli e spiacevoli e verificare la riproducibilità e significato funzionale della banda beta come misura utile dell'elaborazione degli stimoli emotivi.

Limiti dello studio. Poiché le sessioni sperimentali sono state svolte durante il periodo di pandemia da covid-19, alcune parti dello screening sono state modificate ed adattate alle regole di igiene e sicurezza anti covid. Per esempio, nella parte di screening dove avvenivano i tre task di discriminazione, soglia olfattiva e riconoscimento degli odori, le penne utilizzate, non potendo essere annusate direttamente dai partecipanti, venivano trasferite su un cartoncino monouso che il partecipante poteva avvicinare al naso. Questo può rappresentare un limite dello studio, in quanto potrebbe aver alterato la quantità di odore percepito e la soglia olfattiva nel confronto in cui normalmente un partecipante avrebbe potuto sentire l'odore direttamente dalle penne nel test Sniffin' Sticks. Un altro limite, è sicuramente il campione ridotto di partecipanti che non ci consente di certo di generalizzare i risultati.

3.8 Conclusioni. Per riassumere, gli odori corporei confermano il loro ruolo nel modulare l'elaborazione delle espressioni facciali neutre, ma nel presente studio non è emerso nessuna differenza tra l'odore corporeo di paura e felicità, quindi non è chiaro se i risultati attuali siano modulati dall'emozione specifica che ciascun odore corporeo intende trasmettere o se questi risultati siano più legati, in generale, all'informazione sociale trasmessa dall'odore, esaltando la salienza dell'espressione facciale neutra. Per il

gruppo con depressione, abbiamo riscontrato sia un'alterata risposta soggettiva agli stimoli sociali presentati con gli odori, ma anche una diminuzione della disposizione motivazionale e dell'elaborazione cognitiva degli stimoli sociali rispetto ai controlli sani, solo quando vengono presentati con aria pulita. Tuttavia, questo effetto è scomparso quando i volti sono stati presentati con gli odori, perciò sembra che la presenza degli odori aiuti questi individui ad estrarre il significato sociale situazionale. Pertanto, possiamo concludere affermando che i risultati attuali mostrano come gli odori corporei emotivi costituiscono potenti segnali di contesto.

BIBLIOGRAFIA

- Adolph D., Meister L., and Pause B.M. (2013). Context counts! Social anxiety modulates the processing of fearful faces in the context of chemosensory anxiety signals. *Frontiers in Human Neuroscience*; Vol.7.
- Allen J.J., Urry H.L., Hitt S.K. & Coan J.A. (2004). The stability of resting frontal electroencephalographic asymmetry in depression. *Psychophysiology*; 41, 269-280.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Manuale Diagnostico statistico dei disturbi mentali, Raffaello Cortina Editore, Milano, 2014.
- Atanasova B., Graux J., El Hage W., Hommet C., Camus V., Belzung C. (2008). Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience Biobehavior Review*; 32, 1315-1325.
- Benignus Vernon A. and Prah James D. (1982). Olfaction: Anatomy, Physiology and Behavior. *Environmental Health Perspectives*. Vol.44, pp. 15-21.
- Blackhart G.C., Minnix J.A., Kline J.P. (2006). Can EEG asymmetry patterns predict future development of anxiety and depression? A preliminary study. *Biological Psychology*; 72, 46-50.
- Bradley M.M., Codispoti M., Cuthbert B.N. & Lang P.J. (2001). Emotion and motivation I: Defensive and appetitive reactions in picture processing. *Emotion*; 1, 276-298.
- Bruder Gerard E., Tenke Craig E., Warner V., Nomura Y., Grillon C., Hille J. Leite P. and Weissman Myrna M. (2005). Electroencephalographic Measures of Regional Hemispheric Activity in Offspring at Risk for Depressive Disorders. *Society of Biological Psychiatry*; 328-335.
- Bruder Gerard E., Kayser Jurgen, and Tenke Craig E. (2012). Event-Related Brain Potentials in Depression: Clinical, Cognitive and Neurophysiologic Implications. *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components* (pp.563-592) New York: Oxford University Press.
- Bushdid C., Magnasco M.O., Vosshall L.B, and Keller A. (2015). Humans can Discriminate more than one Trillion Olfactory Stimuli. *Science*.

- Cecchetto C., Fischmeister F.P., Gorkiewicz S., Schuehly W., Bagga D., Parma V., Schopf V. (2020). Human body odor increases familiarity for faces during encoding-retrieval task. *Human Brain Mapping*; 1-16.
- Coan James A., Allen John J.B., (2003). Frontal EEG asymmetry and the behavioral activation and inhibition systems. *Psychophysiology*,40, 106-114.
- Codispoti M., Ferrari V., & Bradley M.M. (2006). Repetitive picture processing: autonomic and cortical correlates. *Brain Research*; 1068, 213-220.
- Collet S., Grulois V., Bertrand B., Rombaux P. (2009). Post-traumatic olfactory dysfunction: a cohort study and update. *B-ENT*; 5, 97-107.
- Crocker E.C., Henderson L.F. (1927). Analysis and classification of odors: an effort to develop a workable method. *Am Perfum Essent Oil Review*. 22,325.
- Croy I., Hummel T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal Neurology*,264; 631-638.
- Dahabra S., Ashton Heather C., Bahrainian M., Britton Peter G., Ferrier Nicol I., McAllister Victor A., Marsh Richard V., and Moore Brian P. (1998). Structural and Functional Abnormalities in Elderly Patients Clinically Recovered from Early and Late onset Depression. *Society of Biological Psychiatry*.
- Dal Bò E., Gentili C. Cecchetto C. (2020). Human Chemosignals and Brain Activity: A Preliminary Meta-analysis of the Processing of Human Body Odors. *Chemical Senses*. Vol.45, 855-864.
- Dal Bò E., Gentili C., Spoto A., Bruno G., Castellani A., Tripodi C., Fischmeister Florian Ph. S., Cecchetto C. (2021). The social odor scale: Development and initial validation of a new scale for the assessment of social odor awareness. *PLoS ONE*.
- Davidson R.J. (1998). Anterior electrophysiological asymmetries emotion and depression: Conceptual and methodological conundrums. *Psychophysiology*; 35, 607-614.
- Davidson Richard J., Pizzagalli D., Nitschke Jack B. and Putnam k. (2002). Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annual Review of Psychology*.
- De Groot J.H., Smeets M.A., Rowson M.J., Bulsing P.J, Blonk C.G., Wilkinson J.E., Semin G.R. (2015). A sniff of happiness. *Psychological Science*. 26; 684-700.

- Doty L. Richard, Ph.D, (2009). The Olfactory System and Its Disorder. *Seminars in neurology*; Vol. 29, 1.
- Fowles D.C. (1988). Psychophysiology and psychopathology: A motivational approach. *Psychophysiology*, 25, 373-391.
- Ghisi, Sica Claudio, Beck Depression Anxiety Inventory II, versione italiana, Leading Edge Psychological test and testing, 2007.
- Giberti, F., & Rossi, R. (2007). *Manuale di psichiatria*. Padova: Piccin.
- Gottfried J.A., Deichmann R., Winston J.S., Dolan R.J. (2002). Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal Neuroscience*; 22(24), 10819-10828.
- Havekes, R., Abel, T. (2017). The tired hippocampus: The molecular impact of sleep deprivation on hippocampal function. *Neurobiology*; 44, 13-19.
- Henriques J.B., & Davidson R.J. (1990). Regional brain electrical asymmetries discriminate between previously depressed and healthy control subjects. *Journal of abnormal psychology*; 99(1), 22.
- Herrmann C.S., Rach S., Vosskuhl J., & Struber D. (2014). Time-frequency analysis of event-related potentials: A brief tutorial. *Brain Topography*; 27, 438-450.
- Hooley Jill M., Butcher James N., Nock Matthew K., Mineka S. (2017). *Psicopatologia e psicologia clinica*. Pearson, cap. 7; pp. 263-306.
- Huart C., Rombaux P., Hummel T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*; 18.
- Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., Pauli E., & Kobal G., (1997). “Sniffin Sticks”: olfactory performance assessed by the combined test-ing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*; 22(1), 39-52.
- Hummel T., Kobal G., Gudziol H., & Mackay-Sim A.J.E.A. (2007). 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 3.000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*; 264(3), 237-243.
- Invernizzi G. & Bressi C. (2012). *Manuale di Psichiatria e Psicologia clinica*. 5° edizione. Milano: McGraw-Hill.
- Karakas S. (2020). A review of theta oscillation and its functional correlates. *International Journal of Psychophysiology*; 157, 82-99.

- Keedwell, P.A., Andrew, C., Williams, S.C., Brammer, M.J., Phillips, M.L. (2005). A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biological Psychiatry*; 58(6), 495-503.
- Kessler, R. C., De Jonge, P., Shahly, V., Van Loo, H. M., Wang, P. S. E., & Wilcox, M. A. (2014). Epidemiology of Depression. In I. H. Gotlib & C. L. Hammen (Eds.), *Handbook of depression*. The Guildford Press.
- Klumpp H. Ph.D, and Shankman Stewart A., Ph.D. (2019). Using Event- Related Potentials and Startle to Evaluate Time Course in Anxiety and Depression. *Biological Psychiatry Cognitive Neuroscience Neuroimaging*.
- Knyazev G.G. (2007). Motivation emotion and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neuroscience Biobehavioral reviews*; 31, 377-395.
- Koholi P., Soler Z.M., Nguyen S.A., Muus J.S., Schlosser R.J. (2016). The Association between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Sense*; 41, 479-486.
- Krajnik J., Kollndorfer K., Nenning K.H., Lundstrom J.N. & Schopf V., (2014). Gender effects and sexual-orientation impact on androstadienone evoked behavior and neural processing. *Frontiers in Neuroscience*; 8,195.
- Kratskin I.L., Belluzzi O. (2003). Anatomy and neurochemistry of the olfactory bulb. In: Doty R.L., ed. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: Marcel Dekker; 139-164.
- Lang P.J., Bradley M.M., & Cuthbert B.N (1998). Emotion, motivation, and anxiety: Brain mechanisms and psychophysiology. *Biological psychiatry*, 44(12);1248-1263.
- Leopold D.A., Hummel T., Schwob J.E., Hong S.C., Knecht M., Kobal G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope*; 110, 417-421.
- Lundstrom J.N., Boyle J.A., Zatorre R.J., Jones- Gotman M. (2008). Functional neuronal processing of body odors differs from that of similar common odors. *Cerebral Cortex*; 18(6), 1466-1474.
- Lundstrom J.N., Jones-Gotman M. (2009). Romantic love modulates women's identification of men's body odors. *Hormones Behavior*. 55(2); 280-284.

- Mancini F., Rainone A., & Giacobazzi D. (2004). I disturbi depressivi. Diagnosi e trattamenti efficaci. In A. Rainone & F. Mancini (a cura di), *Gli approcci cognitivi alla depressione*. Franco Angeli.
- Marcus, S. M., Young, E. A., Kerber, K. B., Kornstein, S., Farabaugh, A. H., Mitchell, J., Wisniewski, S. R., Balasubramani, G. K., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (2005). Gender differences in depression: Findings from the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders*; 87(2–3), 141–150.
- Martins Y., Preti G., Crabtree C.R., Runyan T., Vainius A.A, & Wysocki C.J. (2005). Preference for human body odors is influenced by gender and sexual orientation. *Psychological Science*; 16,694-701.
- Mayberg H.S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in Depression: Towards development of brain-base algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British medical Bulletin*; 65(1), 193-207.
- McGann John P., (2017). Poor Human Olfaction is a Nineteenth Century Myth. *Science*.
- Monroe S.M., Reid M.W. (2009). Life Stress and Major Depression. *Psychological Science*, 18 (2), 68–72.
- Murray C.J.L., & Lopez A.D. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability form diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: *Harvard University Press*.
- Novakova L. M., Havlicek J. & Roberts S.C. (2014). Olfactory processing and odor specificity: A meta-analysis of menstrual cycle variation in olfactory sensitivity. *Anthropological Review*; 77,331-345.
- Nusslock R., Keegan W., & Harmon-Jones E. (2015). Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective. *International Journal of Psychophysiology*; 98, 249-261.
- Ohloff G., (1994). Scent and fragrances: The fascination of odors and their chemical perspectives. *Springer-Verlag*; Berlin. p. 154-158.
- Parma V., Gordon A.R., Cecchetto C., Cavazzana A., Lundstrom J.N., Olsson M.J. (2017). Processing of Human Body Odors. In: Buettner A. editor. *Springer handbook of odor*. New York; p. 127-128.

- Pause B.M., Sojka B., Krauel K., Fehm-Wolfsdorf G. & Ferstl R. (1996). Olfactory information processing during the course of the menstrual cycle. *Biological Psychology*; 44, 31-54.
- Pause B.M., Haberkorn K., Eggert F., Muller-Ruchholtz W., Bestmann H.J., Ferstl R. (1997). Fractionation and bioassay of human odor types. *Physiology Behavior*. 61;957-961.
- Pause B. M., Lubke Katrin, Laudien Joachim H., Ferstl Roman. (2010). Intensified Neuronal Investment in the Processing of Chemosensory Anxiety Signals in Non-Socially and Socially Anxious Individuals. *PLoS ONE*. Vol.5.
- Pause Bettina M. (2012). Processing of Body Odor Signals by the Human Brain. *Chemosensory Perception*; 55-63.
- Pause B.M., (2017). Human chemosensory communication. In: Buettner A. editor. *Springer handbook of odor*. New York; p. 129-130.
- Pennisi P. & Sarlo M. (1998). Indici elettrofisiologici in psicologia. Padova: Cleup.
- Pevsner J., Snyder S.H. (1990). Odorant-binding protein: odorant transport function in the vertebrate nasal epithelium. *Chemical Sense*; 15 (2), 217-222.
- Pickenhagen, (2017). The impression in the brain elicited by the recognition of a (mostly) a volatile chemical by an odorant receptor. In Springer Handbook of Odor. Springer International Publishing.
- Pinto Jayant M., (2011). Olfaction. *Proceedings of the american thoracic society*. Vol.8; pp. 46-52.
- Proverbio A.M., Zani A., & Adorni R. (2008). Neural markers of a greater female responsiveness to social stimuli. *Neuroscience*; 9,56.
- Rawson N.E. (2006). Olfactory loss in aging. *Science*.
- Redlich, R. (2018). The limbic system in youth depression: Brain structural and functional alterations in adolescent in-patients with severe Depression. *Neuropsychopharmacology*, 43, 546-554.
- Rochet M., El-Hage W., Richa S., Kazour F., and Atanasova B. (2018). Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sciences*; 8,80.
- Rottstaedt F., Weidner K., Straub T., Schellong J., Kitzler H., Wolff-Stephan S., Hummel T., Croy I. (2018). Size matters- The olfactory bulb as a marker for depression. *Journal Affective Disorder*; 229, 193-198.

- Santos D.V., Reiter E.R., DiNardo L.J., Costanzo R.M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*;130,317-319.
- Sauseng P., Griesmayr B., Freunberger R., & Klimesch W. (2010). Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neuroscience Biobehavioral review*; 34, 1015-1022.
- Schubring D. and Schupp H.T. (2019). Affective picture processing: Alpha-and lower beta-band desynchronization reflects emotional arousal. *Psychophysiology*; 56, 1-13.
- Semin G.R., Scandurra A., Baragli P., Lanatà A., D'Aniello B. (2019). Inter-and intra-species communication of emotion: chemosignals as the neglected medium. *Animals*. 9 (11):887.
- Siegle G.J., Steinhauer S.R., Thase M.E., Stenger V.A., Carter C.S. (2002). Can't shake that feeling: event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biological psychiatry*; 51(9), 693-707.
- Simon L., Blay M., Galvao F., and Brunelin J. (2021). Using EEG to Predict Clinical Response to Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depression: A Comprehensive Review. *Frontiers in Psychiatry*.
- Smeets M.A., Dijksterhuis G.B. (2014). Smelly primes – when olfactory primes do or do not work. *Frontiers in psychology*; 5,96.
- Smeets M.A.M, Schifferstein H.N.J., Boelema S.R., Lensvelt-Mulders G. (2008). The odor awareness scale: A new scale for measuring positive and negative odor awareness. *Chemical Senses*; 33 (8):725-734.
- Stewart J.L., Bismark A. W., Towers D.N., Coan J.A., & Allen J.J. (2010). Resting frontal EEG asymmetry as an endophenotype for depression risk: Sex-specific patterns of frontal brain asymmetry. *Journal of abnormal psychology*; 119(3),502.
- Taalman H., Wallace C., Milev R., (2017). Olfactory Functioning and Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*. Vol.8.
- Van Der Vinne N., Vollebregt M.A., Van Putten M.J. & Arns M. (2017). Frontal alpha asymmetry as a diagnostic marker in depression: Fact or fiction? A meta-analysis. *Neuroimage Clinical*; 16, 79-87.

- Victor T.A., Furey M.L, Fromm S.J., Ohman A., Drevets W.C. (2010). Relationship between amygdala responses to masked faces and mood state and treatment in major depressive disorder. *Archives of general psychiatry*; 67(11), 1128-1138.
- Zhou W., Chen D. (2009). Fear-related chemosignals modulate recognition of fear in ambiguous facial expressions. *Psychological Science*. 20; 177-183.
- Zou Lai-quan, Zhuo-ya Yang, Yi Wang, Simon S.Y. Lui, An-tao Chen, Eric F.C. Cheung & Raymond C.K. Chan. (2016). What does the nose know? Olfactory function predicts social network size in human. *Scientific Reports*.