



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

Alterazione della consapevolezza olfattiva come predittore del decadimento cognitivo lieve (MCI): uno studio pilota

*Alterations in olfactory awareness as a predictor of mild cognitive
impairment (MCI): a pilot study*

Relatore: **Professore Claudio Gentili**

Correlatrici: **Dottorssa Cinzia Cecchetto**

Dottorssa Elisa Dal Bò

Dottorssa Letizia Zurlo

Laureanda: **Debora Venturelli**

Matricola: **2052181**

Anno accademico 2023/2024

INDICE

PREMESSA	5
Capitolo 1 – Il senso dell’olfatto	6
1.1 Anatomia del sistema olfattivo	8
1.2 Il ruolo dell’olfatto nella vita quotidiana	12
1.3 Le disfunzioni olfattive	19
1.3.1 Classificazione delle disfunzioni olfattive	20
1.3.2 Epidemiologia ed eziologia delle disfunzioni olfattive.....	21
1.3.3 Valutazione delle disfunzioni olfattive	25
1.3.4 Valutazione delle disfunzioni olfattive	28
1.4 La consapevolezza olfattiva	33
Capitolo 2 – Demenza e Deterioramento Cognitivo Lieve (MCI)	36
2.1 Demenza: prospettive storiche e definizione attuale	36
2.2 Classificazione delle demenze	43
2.3 Diagnosi differenziale	45
2.4 Demenze degenerative	48
2.4.1 Demenza degenerativa di tipo Alzheimer	49
2.4.2 Demenza frontotemporale	51
2.4.3 Demenza con corpi di Lewy	52
2.4.4 Malattia di Parkinson associata a demenza	53
2.5 Demenze non degenerative	54
2.6 Deterioramento cognitivo lieve (MCI)	55
Capitolo 3 – La relazione tra olfatto, invecchiamento e deterioramento cognitivo lieve (MCI)	60
3.1 L’influenza dell’età sull’olfatto	60
3.2 Olfatto, demenza e deterioramento cognitivo lieve	65
Capitolo 4 – Lo studio condotto	67
4.1 Introduzione e obiettivi sperimentali	67

4.2 Metodi	70
4.2.1 Partecipanti.....	71
4.2.2 Strumenti.....	71
4.2.3 Analisi statistiche	78
4.3 Risultati	79
4.3.1 Analisi descrittive.....	79
4.3.2 Correlazioni.....	80
4.3.3 Regressione lineare	82
Capitolo 5 – Conclusioni	84
5.1 Discussione	84
5.3 Conclusioni	88
BIBLIOGRAFIA	90

PREMESSA

Diversi studi documentano l'esistenza di un legame tra il declino cognitivo che caratterizza patologie quali il morbo di Parkinson e il morbo di Alzheimer e le alterazioni nel funzionamento olfattivo. Prestare attenzione alla funzione olfattiva in questo senso può contribuire alla diagnosi precoce, nonché all'incremento delle possibilità di successo delle strategie terapeutiche neuroprotettive. Per questo motivo, gli sforzi della ricerca si sono concentrati sull'identificazione di fattori di rischio e protettivi dell'abilità olfattiva come fattori demografici, sanitari e comportamentali.

Poco esplorato è, invece, il ruolo delle misure soggettive dell'abilità olfattiva, come la consapevolezza olfattiva. Tale costrutto riflette il grado di attenzione che gli individui prestano ai segnali olfattivi e, considerando che può essere implicato nello sviluppo e nel mantenimento della disfunzione olfattiva, è lecito interrogarsi se esista una relazione tra scarsa consapevolezza olfattiva e predisposizione al declino cognitivo che accompagna l'età senile.

L'obiettivo del presente lavoro è duplice: in primo luogo verificare se alterazioni nel funzionamento olfattivo sono associate al declino delle funzioni cognitive nella demenza; in secondo luogo, indagare il ruolo della consapevolezza olfattiva come mediatore di tale relazione. Per verificare questi obiettivi sono state condotte una serie di valutazioni su un campione di 25 soggetti di età compresa tra i 65 e gli 85 anni. I partecipanti sono stati sottoposti ad una batteria di test e questionari. Nello specifico, è stato utilizzato lo Sniffin' Sticks test per valutare le abilità olfattive di identificazione e discriminazione, i test cognitivi Mini Mental State Examination (MMSE) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) per misurare le abilità cognitive e, infine, il questionario Odor Awareness Scale (OAS) per valutare la consapevolezza degli odori presenti nell'ambiente. Nello specifico, l'ipotesi proposta è che un maggiore declino cognitivo sia associato a ridotte abilità olfattive e che questa associazione sia moderata dalla consapevolezza degli odori presenti nell'ambiente.

CAPITOLO 1

Il senso dell'olfatto

Il sistema olfattivo rappresenta una delle meraviglie del corpo umano, una rete intricata di strutture anatomiche e processi fisiologici che ci consentono di percepire e interpretare il mondo degli odori che ci circonda. L'olfatto ricopre un ruolo fondamentale nella nostra vita quotidiana: è coinvolto, infatti, nella regolazione del comportamento alimentare, nell'evitamento dei rischi ambientali e nella comunicazione sociale (Stevenson, 2010).

Nonostante la sua importanza, il sistema olfattivo riceve spesso meno attenzione rispetto ad altri sensi come la vista e l'udito e gran parte delle sue funzioni devono ancora essere chiarite. Tale lacuna nella nostra conoscenza è stata probabilmente legittimata e alimentata da un'ipotesi generata nel XIX secolo da Paul Broca, diventata poi un falso mito. Broca mise in luce le ridotte dimensioni del bulbo olfattivo umano rispetto al cervello nel suo complesso, osservando come gli altri mammiferi (e.g., cani e ratti) abbiano bulbi olfattivi proporzionalmente più grandi. Questa conclusione ha portato alla convinzione diffusa secondo cui nell'uomo il senso dell'olfatto è relativamente debole e di scarsa importanza (Negus, 1958).

In realtà, non vi è alcuna prova empirica che dimostri come ad un bulbo olfattivo più grande corrisponda una migliore sensibilità olfattiva (Laska et al., 2005): anzi, nonostante il bulbo olfattivo umano sia proporzionalmente più piccolo rispetto a quello dei roditori, il numero di neuroni contenuti è comparabile, se non superiore, in termini assoluti (McGann, 2017).

Quando si conducono esperimenti per confrontare le prestazioni olfattive degli esseri umani con quelle di altri animali, si è notato come i risultati siano significativamente influenzati dalla scelta degli odori testati, presumendo che ciascuna specie esprima recettori olfattivi differenti. Per questo motivo, utilizzando una gamma appropriata di odori, le prestazioni degli esseri umani possono addirittura superare quelle di roditori e cani da laboratorio nella rilevazione di alcune fragranze, nonostante siano meno sensibili ad altre sostanze. Ad esempio, uno studio condotto da Sarrafchi e colleghi (2013) ha messo in luce come gli uomini siano più sensibili dei roditori all'odore del *3-mercapto-3-methylbutyl-formate*, un componente dei prodotti a base di caffè, e come riportino, al

contrario, performance peggiori nell'identificazione del 3-mercapto-3-metilbutan-3-olo, un feromone di origine felina. Se si prendono in considerazione le prestazioni di altri animali diversi dai topi, i risultati sembrano suggerire come gli umani presentino una soglia olfattiva comparabile a quella dei cani e dei conigli per l'odore dell'amile acetato, il componente aromatico principale della banana (Moulton et al., 1969; Walker & Jennings, 1991).

Escludendo le differenze anatomiche, una spiegazione plausibile di questa discrepanza nelle abilità olfattive è fornita nell'ambito di una visione ecologica della sensibilità olfattiva, secondo la quale la rilevanza comportamentale di uno stimolo olfattivo può essere una determinante importante della sensibilità olfattiva di una specie (Wackermannová et al., 2016; Laska et al., 2005). Gli odori trasmessi dal corpo, infatti, sono generalmente specie-specifici (Hübener & Laska, 2001) e consentono agli animali di discriminare tra predatori e non predatori (Hirsch & Bolles, 1980). Pertanto, è lecito aspettarsi che una data specie preda sia più sensibile all'odore del suo predatore naturale rispetto a una specie non preda (Laska et al., 2005) o che gli odori della frutta siano più rilevanti per i primati frugivori rispetto ad una specie carnivora come il cane (Laska & Seibt, 2002). La capacità di rilevare i segnali olfattivi, dunque, può rappresentare un prezioso vantaggio evolutivo, anche per gli esseri umani. Infatti, nonostante l'olfatto sembri molto meno preciso rispetto ad altri sensi come la vista o l'udito (Sela & Sobel, 2010), è evidente come si sia fortemente conservato nel corso dell'evoluzione, probabilmente per le funzioni chiave svolte nell'adattamento comportamentale e nella regolazione delle emozioni umane (Ache & Young, 2005; Croy & Hummel, 2017).

Il comportamento umano e gli stati affettivi sono di fatto influenzati dall'ambiente olfattivo, capace di suscitare reazioni emotive e comportamentali intense, oltre a evocare ricordi nitidi. Un esempio di comportamento regolato dall'olfatto è quello alimentare: i segnali olfattivi possono stimolare l'appetito in condizioni di fame e modularlo durante il pasto, in risposta a cambiamenti nella reattività edonica a un particolare sapore e/o odore (Stevenson, 2010).

La componente olfattiva gioca un ruolo chiave anche nell'interazione sociale: la comunicazione mediata dagli odori tra individui, una volta ritenuta limitata agli animali, è ora intesa come portatrice di preziose informazioni sulle relazioni familiari, sui livelli di stress e ansia e sullo stato riproduttivo anche negli esseri umani (McGann, 2017). Ogni

persona produce un odore distinto influenzato non solo da fattori genetici ma anche da altri aspetti, tra cui la dieta, i cambiamenti ormonali e lo stato di salute (Dal Bò et al., 2020); tale odore corporeo non solo è capace di trasmettere informazioni salienti legate all'identità del soggetto ma anche di comunicare i propri stati affettivi. In effetti, un numero crescente di ricerche attesta come gli esseri umani siano in grado di rilevare nell'odore corporeo "emozioni positive" quali la felicità (de Groot et al., 2015) e l'attivazione sessuale (Calvi et al., 2020); ma anche "emozioni negative" quali la paura o l'ansia (de Groot & Smeets, 2017), il disgusto (Zheng et al.; 2018), l'aggressività (Mutic et al., 2017) e la tristezza (Oh et al., 2012).

Oltre agli stati emotivi, le evidenze sperimentali suggeriscono che gli odori del corpo umano siano in grado di trasmettere anche informazioni relative all'identità di un individuo (Dal Bò et al., 2020); nello specifico, la comunicazione olfattiva basata sul sudore veicola con successo informazioni sullo stato di salute (Moshkin et al. 2012; Olsson et al. 2014) e la disponibilità sessuale (Gildersleeve et al. 2012), guidando nella scelta del partner e nella promozione di legami stabili (Stevenson, 2010).

L'esistenza di una stretta relazione tra odore corporeo e identità personale è ampiamente dimostrata in letteratura: ad esempio, uno studio di Porter e colleghi (1983) riporta come le madri siano in grado di discriminare tra l'odore del loro bambino e quello degli altri bambini. Allo stesso modo, i neonati riescono a identificare l'odore delle loro madri che allattano, se presentato assieme a quello di altre madri (Macfarelane, 1975). In generale, è nota la capacità degli esseri umani di distinguere l'odore di un parente o di un amico da quello degli estranei (Wallace, 1977; Lundström & Jones-Gotman, 2009; Porter & Moore, 1981).

In conclusione, nonostante la comune tendenza a diffidare del nostro naso e a sottovalutarne le abilità, non possiamo non riconoscergli una straordinaria capacità olfattiva.

1.1 Anatomia del sistema olfattivo

L'odore rappresenta l'ultimo atto di una catena complessa di eventi che comincia nel momento in cui un certo numero di molecole chimiche odorose, necessariamente solubili e volatili, raggiunge l'epitelio olfattivo posto alla sommità delle fosse nasali, dove sono

localizzati i recettori olfattivi i quali, una volta stimolati, generano l'odore percepito dal nostro naso (Cavalieri, 2014). Le variazioni nella struttura delle singole molecole odoranti, nelle concentrazioni e nelle combinazioni di tali molecole e nelle relative concentrazioni in una miscela composta da più molecole odoranti forniscono al destinatario informazioni cruciali sul mondo circostante (Wackermannová et al., 2016). L'ambiente è particolarmente ricco di composti chimici volatili che provengono da una vasta gamma di fonti, sia naturali che artificiali, quali piante, alimenti, altri organismi, profumi e attività umane. Dato che la maggior parte degli odori sono costituiti da miscele complesse di numerosi singoli componenti, per gli esseri umani costruirsi una rappresentazione mentale affidabile dell'ambiente olfattivo è piuttosto difficile (Thomas-Danguin et al., 2014), nonostante l'esperienza migliori l'identificazione (Wilson & Stevenson, 2006) e la discriminazione degli odori (Ferdenzi et al., 2013).

Ugualmente agli altri sistemi olfattivi presenti nei mammiferi, il sistema olfattivo umano segue un'anatomia stereotipata composta da tre fasi di elaborazione primarie: l'epitelio olfattivo, il bulbo olfattivo e la corteccia olfattiva (Sela & Sobel, 2010).

Il primo passo nella percezione degli odori inizia dal naso: le molecole odoranti entrano nelle cavità nasali, raggiungono l'epitelio olfattivo e si legano ai recettori olfattivi, detti chemorecettori (**figura 1.1**). Questa via è definita diretta (o ortonasale) poiché la percezione dell'odore è dovuta alle componenti volatili dell'odore che, attraverso la respirazione, raggiungono direttamente i relativi recettori dell'epitelio olfattivo. Esiste anche una via secondaria, detta indiretta (o retronasale). In questo caso, la percezione avviene con la deglutizione, la quale induce il trasferimento dei componenti odorosi contenuti negli alimenti dal cavo orale all'epitelio olfattivo attraverso il canale rinofaringeo.

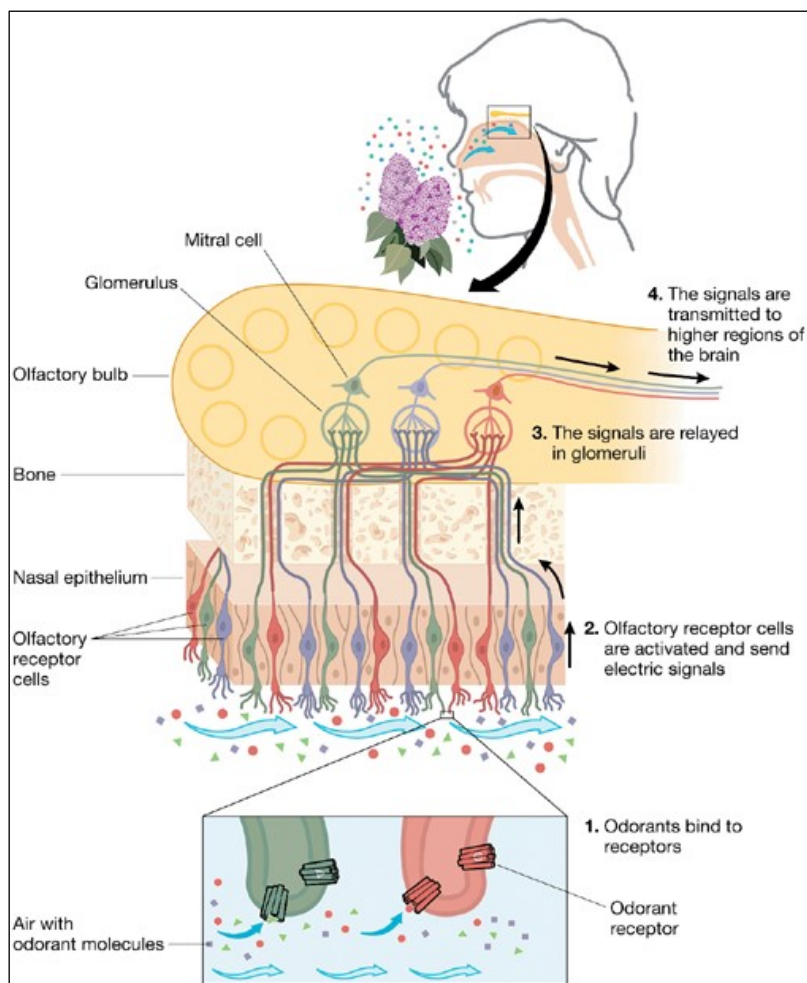


Figura 1.1: Il sistema olfattivo umano. I recettori degli odori sono localizzati sui neuroni sensoriali olfattivi, che occupano una piccola area nella parte superiore dell'epitelio nasale. All'attivazione, i segnali provenienti dalle cellule recettoriali olfattive vengono trasmessi nei glomeruli del bulbo olfattivo. Nel glomerulo, le terminazioni nervose del recettore eccitano le cellule mitraliche che trasmettono il segnale alle regioni superiori del cervello. Tratto da Rinaldi, 2007.

La superficie dell'epitelio olfattivo è costituita dai terminali bulbosi dei recettori cellulari, in cui ogni bulbo è ricoperto da molte ciglia immobili. Le ciglia sono immerse in uno strato di muco, perciò le molecole volatili, prima di potersi legare al recettore, devono dissolversi nel muco e attraversarlo.

I chemorecettori sono proteine recettoriali di membrana legate a proteine G. Questi recettori rappresentano la famiglia genica più ampia nei vertebrati, comprendente circa un migliaio di geni; anche se, nell'uomo, solo circa 400 di questi geni sono espressi

(Silverthorn, 2007). Ogni recettore è sensibile a numerose molecole diverse. Quando una molecola si lega al proprio recettore attiva una proteina G che a sua volta aumenta l'AMP ciclico intracellulare. L'innalzamento dei livelli dell'AMP ciclico determina l'apertura di canali cationici che porta alla depolarizzazione della cellula e all'invio di un segnale verso il bulbo olfattivo (Silverthorn, 2007). Uno studio interessante condotto da Lapid e colleghi (2011) sul funzionamento dell'epitelio olfattivo mostra come la gradevolezza e la spiacevolezza degli odori siano già codificate a livello periferico. Ciò suggerisce quanto il valore edonico di un odore ricopra un ruolo chiave nella sua elaborazione (Croy & Hummel, 2017).

Una volta generato il potenziale d'azione, esso si propaga lungo gli assoni dei neuroni sensoriali olfattivi (i.e. il nervo olfattivo) fin verso il bulbo olfattivo. Da qui il segnale, mediante il tratto olfattivo, raggiunge la corteccia olfattiva primaria, composta da cinque aree distinte: il nucleo olfattivo anteriore, la corteccia piriforme, parte dell'amigdala, il tubercolo olfattivo e una parte della corteccia entorinale. Le cellule del nucleo olfattivo anteriore rispondono alla stimolazione degli odori (Kay et al., 2011), mentre la corteccia piriforme ha un ruolo significativo nel modificare l'elaborazione degli odori in base all'esperienza e all'apprendimento (Wilson & Sullivan, 2011).

Arrivate a questo punto, le informazioni olfattive possono essere trasmesse secondo due vie principali: il segnale può essere proiettato, mediante il talamo, alla corteccia orbitofrontale (i.e. area olfattiva secondaria) e, tramite la proiezione limbica, all'ipotalamo e all'ippocampo.

Le proiezioni olfattive verso le strutture del sistema limbico, quali amigdala e ippocampo, costituiscono il presupposto anatomico al noto impatto che hanno gli odori su svariati aspetti della sfera emozionale (D'Angelo & Peres, 2012). A tal proposito è interessante notare che l'amigdala e l'ippocampo, ossia le strutture deputate all'elaborazione del carico emotivo dell'input, ricevono segnali olfattivi senza l'intermediazione del talamo (Keller, 2011), dimostrando come gli odori siano in grado di evocare stati affettivi ancor prima di entrare nella coscienza (Croy & Hummel, 2017).

L'esistenza di uno stretto legame tra olfatto ed emozioni è ampiamente documentata in letteratura: esattamente come le emozioni, infatti, gli odori possono avere valenza positiva (i.e. essere appetitivi), negativa (i.e. essere avversivi) o neutra ed essere quindi processati sulla base del loro contenuto emozionale, anche in assenza di un contesto

emotivo (Soudry et al., 2011). Inoltre, è noto come lo stato affettivo possa modificare il modo di percepire un odore (Pollatos et al., 2007) e come determinati odori siano in grado di suscitare particolari emozioni (Soudry et al., 2011).

Ma quali sono i meccanismi cellulari e molecolari che ci permettono di discriminare migliaia di differenti sostanze odorose? Gli studi sull'argomento suggeriscono che ogni neurone olfattivo esprima un solo tipo di recettore per gli odori (Chess et al., 1994; Shykind et al., 2004). Gli assoni delle cellule che contengono lo stesso recettore convergono su alcuni neuroni secondari a livello del bulbo olfattivo (Silverthorn, 2007; D'Angelo & Peres, 2012). Le analisi del profilo di risposta di un singolo recettore olfattivo hanno poi rivelato che esso è sensibile a una gamma di sostanze olfattive che può essere più o meno ampia (Sela & Sobel, 2010). Ne consegue che ogni singolo odore, legandosi a più recettori presenti su neuroni sensoriali diversi, attiva una combinazione predefinita di neuroni. L'encefalo utilizza le informazioni provenienti da centinaia di cellule olfattive differenti in diverse combinazioni per dare origine alla percezione dei differenti odori, in maniera analoga a come combinazioni di lettere formano parole diverse (Silverthorn, 2007).

1.2 Il ruolo dell'olfatto nella vita quotidiana

Nonostante la sua fisiologia sia ancora in gran parte sconosciuta, l'olfatto è un senso onnipresente nella nostra vita quotidiana. La sua importanza è diventata evidente durante la pandemia di COVID-19, quando l'alterazione della percezione degli odori è emersa come uno dei sintomi dell'infezione da Coronavirus, causando un significativo impatto sulla qualità di vita dei pazienti. Tuttavia, l'olfatto non è ancora considerato un senso strettamente legato al concetto di benessere nella popolazione generale. Infatti, mentre i problemi di vista o udito sono comunemente oggetto di screening sin dalla prima infanzia per identificare eventuali difficoltà che potrebbero influire sulla qualità della vita, i disturbi legati all'olfatto passano spesso inosservati (Boesveldt & Parma, 2021).

Nel complesso, milioni di persone nel corso della loro vita soffrono di disturbi olfattivi (Landis et al., 2004; Mullol et al., 2012), con un conseguente impatto negativo sulla salute mentale ed emotiva. Questi pazienti spesso segnalano difficoltà nella protezione da pericoli ambientali, nella percezione del gusto dei cibi e nel loro comportamento

alimentare, oltre a problemi nelle interazioni sociali. Tali scenari sono tutti correlati alle funzioni primarie dell'olfatto (Stevenson, 2010). Proprio a partire dall'osservazione di questi soggetti e dalla constatazione di un'evidente riduzione della qualità di vita da loro riportata, è possibile comprendere quanto l'olfatto contribuisca alla costruzione e al mantenimento del benessere umano nella vita quotidiana.

Come detto in precedenza, secondo Stevenson (2010), il sistema olfattivo svolge tre classi principali di funzioni, relative all'evitamento dei rischi, all'ingestione e al comportamento alimentare e alla comunicazione sociale.

Olfatto ed evitamento dei rischi

Come dimostrano diversi studi (Lewis et al., 2010; Cain et al., 1987), la capacità di identificare e reagire in modo appropriato ai segnali olfattivi che connotano il pericolo è ben sviluppata negli esseri umani. Nell'ambiente sono presenti diversi segnali di pericolo chimico che possono essere suddivisi in due macrocategorie: minacce microbiche (e.g., feci, vomito e decadimento organico) e minacce non microbiche (e.g., predatori, fuoco, aria insalubre e veleni). Queste due classi di pericoli ambientali si differenziano in base all'emozione suscitata nell'essere umano quando vi si trova di fronte, ossia, rispettivamente, disgusto e paura (Stevenson, 2010). In entrambi i casi, l'associazione tra lo specifico odore, la reazione emotiva e la conseguente messa in atto di un comportamento di evitamento può essere appresa dall'uomo. La letteratura sull'argomento, infatti, testimonia come gli esseri umani siano perfettamente in grado di acquisire il significato degli odori che non hanno mai incontrato prima e quindi di apprendere, attraverso l'esperienza, che segnalano un pericolo. Ad esempio, uno studio di Stevenson e colleghi (2009) ha indagato le risposte innescate da sostanze stimolatrici del disgusto in bambini e adulti. I risultati riportano come i bambini, soprattutto i più piccoli (di età compresa tra 2 e 3 anni), abbiano mostrato una reazione di disgusto inferiore rispetto agli adulti, ma comunque evidente, in risposta a questi odori. Tali risultati possono essere interpretati all'interno di una cornice teorica evolutiva, secondo la quale le risposte fondamentali al disgusto vengono acquisite precocemente per promuovere l'evitamento degli agenti patogeni.

Essendo l'olfatto piuttosto rilevante nel promuovere la sopravvivenza attraverso l'evitamento dei rischi ambientali, una funzione olfattiva compromessa può avere un

effetto significativo sulla qualità della vita, esponendo più facilmente a pericoli quotidiani. Tale scenario è stato confermato più volte dagli studi presenti in letteratura che hanno indagato le conseguenze dei disturbi olfattivi nei pazienti affetti. In generale, gli individui con disfunzione olfattiva hanno una probabilità tre volte maggiore di sperimentare un evento pericoloso rispetto ai controlli (Pence et al., 2014). Nello specifico, tra il 25% e il 50% di essi riferisce di aver mangiato accidentalmente cibo marcio o avariato (Stevenson, 2010), mentre circa un terzo riporta problemi nell'identificazione del cibo bruciato (Temmel et al., 2002).

Le ricerche sul deficit olfattivo indicano, inoltre, che una conseguenza rilevante dell'anosmia (i.e., la perdita totale dell'abilità di percepire gli odori) è l'incapacità di rilevare alcuni segnali chimici che avvertono in modo inequivocabile dei pericoli, come l'odore di fumo e di gas. Effettivamente, nello studio condotto da Miwa e colleghi (2001) è emerso come il 61% dei soggetti anosmici abbia avuto difficoltà ad individuare le fughe di gas, mentre il 50% non sia riuscito a identificare l'odore del fumo. A livello personale, questo si traduce spesso nel sentirsi preoccupati riguardo a possibili situazioni pericolose e nell'esperire una sensazione di minor sicurezza (Temmel et al., 2002), in ambienti sia domestici che lavorativi. Ad esempio, alcuni pazienti che lavorano a stretto contatto con condotte di gas manifestano la paura costante di non riuscire ad avvertire eventuali perdite o fuoriuscite (Ahmedy et al., 2020). Allo stesso modo, per i vigili del fuoco la perdita olfattiva e la conseguente incapacità di localizzare gli incendi attraverso l'olfatto rappresentano un limite molto difficile da superare (Keller & Malaspina, 2013).

Nonostante non sia chiaro se l'anosmia aumenti effettivamente il rischio di malattia a causa della mancata percezione dei segnali legati alla malattia o attraverso un qualche tipo di compromissione del sistema immunitario associato agli odori, certamente influisce su una preoccupazione correlata, vale a dire l'igiene personale (Stevenson, 2010). Nello studio di Miwa e colleghi (2001), più della metà del gruppo con problemi olfattivi (rispetto al 35% dei controlli) ha riportato preoccupazioni riguardo ai propri odori corporei. I partecipanti anosmici hanno anche segnalato un aumento delle attività di lavaggio dei vestiti, una maggiore pulizia delle abitazioni e un uso più frequente dei deodoranti rispetto ai controlli. Problemi simili legati all'igiene sono stati identificati anche nello studio condotto da Temmel e colleghi (2002), con il 41% dei partecipanti con problemi olfattivi che riferivano preoccupazione per i propri odori corporei e una

conseguente esagerazione delle misure igieniche, come l'uso eccessivo di profumo o dopobarba.

Olfatto e comportamento alimentare

Nello stesso modo in cui apprendono che determinati odori segnalano qualcosa da evitare, gli esseri umani sono in grado di mettere in atto comportamenti di avvicinamento verso oggetti il cui odore segnala qualcosa di positivo. Un esempio emblematico di questa associazione riguarda il cibo. Secondo Stevenson (2010), l'olfatto modula il comportamento alimentare ricoprendo un ruolo chiave in specifiche situazioni: identificazione dell'idoneità di un alimento, violazione delle aspettative e regolazione dell'assunzione di cibo.

Innanzitutto, il nostro sistema olfattivo è talmente potente da conferirci la straordinaria capacità di seguire le tracce olfattive all'aperto (Porter et al., 2007). Uno studio recente di Vries e colleghi (2020) ha addirittura dimostrato che gli esseri umani, come altre specie, sono in grado di usare il loro senso olfattivo nelle strategie di foraggiamento, ossia per orientarsi alla ricerca di cibo ad alto contenuto calorico in diversi ambienti. Sebbene gli esseri umani nei paesi industrializzati utilizzino raramente l'olfatto per il rilevamento distale del cibo, è comunque consolidata la loro capacità di identificare l'idoneità di un alimento al consumo (Stevenson, 2010). Nello specifico, il processo attraverso cui gli esseri umani acquisiscono la conoscenza di cosa costituisca il cibo e cosa no è stato indagato da Rozin e collaboratori (1985). Gli autori hanno riscontrato come i partecipanti, nel definire le categorie alimentari e non alimentari, emettessero giudizi valutativi sulla potenziale commestibilità di un alimento ben prima di assaggiarlo e come tali giudizi, il più delle volte, mostrassero una coerenza significativa. A livello anatomico, la via ortonasale sembra svolgere un ruolo chiave in questo processo (Yeomans et al., 2007) poiché, essendo capace di trarre vantaggio dall'esperienza pregressa acquisita a livello retronasale, offre la possibilità di utilizzare questa informazione nella selezione degli alimenti prima del consumo.

Questa importante sinergia tra le due vie (ortonasale e retronasale) consente anche di individuare le violazioni delle aspettative, la seconda funzione specifica dell'olfatto nel contesto del comportamento ingestivo (Stevenson, 2010). Infatti, l'identificazione di un odore come indicativo di una potenziale fonte di cibo fa molto affidamento sugli episodi

di ingestione precedenti e ciò contribuisce alla creazione di un'aspettativa. In condizioni in cui esiste una grande discrepanza tra il sapore percepito e l'aspettativa formata prima dell'ingestione, ciò può portare al rifiuto di quella determinata sostanza, evitando ulteriori consumi (Drew et al., 2023).

Infine, i segnali olfattivi possono regolare l'assunzione di cibo, sia stimolando l'appetito in condizioni di fame, sia inibendolo, attraverso una serie di meccanismi (Stevenson, 2010). Diversi studi hanno chiaramente dimostrato che i segnali alimentari olfattivi presentati nella fase anticipatoria del consumo aumentano l'appetito per prodotti congruenti, secondo un meccanismo chiamato "appetito sensoriale-specifico" (SSA; Boesveldt & Parma, 2021) e che tale effetto può estendersi ad altri alimenti con caratteristiche simili. Ad esempio, nello studio di Ramaekers e collaboratori (2014), l'esposizione all'odore di carne incrementava l'appetito specifico per la carne ma stimolava anche l'appetito per altri prodotti salati, come il curry. Inoltre, il fenomeno dell'SSA non è presente solo per odori e alimenti che condividono caratteristiche sensoriali simili, come categorie di gusto (e.g., dolce, salato, amaro), ma anche per odori e alimenti congruenti in termini di densità energetica (Zoon et al., 2016). L'esposizione a determinati segnali alimentari olfattivi, oltre ad incrementare l'appetito, può anche inibire l'assunzione di cibo. Ad esempio, in uno studio condotto da Jansen e colleghi (2003) è emerso come i bambini diminuirono l'assunzione di spuntini dolci e salati appetibili dopo aver annusato tali alimenti per dieci minuti, rispetto a quando non li annusavano.

Gli odori alimentari rappresentano, quindi, una guida essenziale nel nostro ambiente ricco di cibo e tale importanza trova conferma nelle numerose difficoltà riscontrate da chi soffre di una disfunzione olfattiva. Tra i soggetti con anosmia sono infatti piuttosto comuni l'eccessiva meticolosità nel controllare gli alimentari e la tendenza a scartare il cibo in caso di dubbio (Keller & Malaspina, 2013), nonché difficoltà nell'identificazione dei cibi adatti al consumo (Temmel et al., 2002; Miwa et al., 2001). Essendo il gusto fortemente influenzato dall'esperienza olfattiva, la mancanza dell'olfatto si traduce spesso in scarso appetito, minore interesse per le attività legate al cibo e diminuzione del piacere di mangiare (Philpott & Bok, 2014; Postma et al., 2020; Croy et al., 2014). Sebbene un decremento dell'appetito conseguente all'anosmia non porti necessariamente a cambiamenti nei modelli alimentari sani, nell'assunzione di cibo o nello stato nutrizionale (Toussaint et al., 2015), un ampio numero di studi testimonia l'esistenza di una relazione

tra disturbi chemosensoriali e cambiamenti di peso (Keller & Malaspina, 2013; Ferris & Duffy, 1989). Ad esempio, nello studio condotto da Aschenbrenner e colleghi (2008) circa il 21% dei soggetti con deficit dell'olfatto ha riferito un aumento ponderale, mentre l'11% ha sperimentato, al contrario, una perdita di peso. Tale variabilità nei cambiamenti della massa corporea può derivare sia da un meccanismo compensatorio (e.g., maggiore assunzione di prodotti dolci e grassi o aumento dell'utilizzo di sale e spezie a causa dell'assenza di sensazioni aromatiche piacevoli) (Keller & Malaspina, 2013), sia dall'evitamento del cibo a causa della presenza di una percezione olfattiva distorta (i.e., parosmia o fantosmia) (Watson et al., 2021).

In generale, viene riscontrata una certa incongruenza nell'impatto del deficit olfattivo sulla dieta: tra il 3% e il 20% dei pazienti segnala un aumento dell'appetito, mentre tra il 20% e il 36% riporta una riduzione dell'assunzione alimentare dall'inizio del disturbo (Ferris & Duffy, 1989; Aschenbrenner et al., 2008; Keller & Malaspina, 2013). In generale, dunque, i dati sembrano suggerire la presenza di difficoltà per questi pazienti nel mantenere le proprie abitudini alimentari originarie.

I problemi legati al cibo non si limitano al mangiare, ma hanno anche conseguenze indirette sul funzionamento sociale e lavorativo delle persone colpite. Per un'ampia parte della popolazione alcune attività legate al cibo, quali godersi una cena in famiglia, uscire al ristorante con gli amici o cucinare per i propri cari, hanno un significato affettivo e sociale; tra i pazienti anosmici, tuttavia, è comune frequentare meno i ristoranti (Philpott & Boak, 2014; Ahmedy et al., 2020) e cucinare meno per sé e per gli altri (Miwa et al., 2001; Keller & Malaspina, 2013), conseguentemente ad una perdita di interesse nei confronti del cibo. Infine, per coloro che lavorano a stretto contatto con alimenti e bevande, come gli chef o i sommelier, la disfunzione olfattiva rende estremamente difficile il proseguimento della carriera (Keller & Malaspina, 2013).

Olfatto e comunicazione sociale

Finora, la maggioranza delle funzioni dell'olfatto considerate riflettono le interazioni tra l'individuo e l'ambiente chemosensoriale circostante. In realtà, gli esseri umani possiedono anche la capacità di trasmettere agli altri informazioni preziose attraverso questo canale chimico (Stevenson, 2010). In particolare, l'olfatto sembra svolgere un ruolo chiave nella comunicazione sociale, nella scelta del partner e nel riconoscimento

delle emozioni (Croy et al., 2012). In questi casi, la comunicazione è definita chemosensoriale, poiché le informazioni vengono veicolate attraverso un composto chimico odoroso, detto chemosegnale, da un individuo (i.e. donatore) ad un altro (i.e. ricevente) (Calvi et al., 2020; Dal Bò et al., 2020). La comunicazione chemosensoriale è in grado di veicolare non solo informazioni categoriche, come il genere, l'età, lo stato di salute e riproduttivo del donatore, ma anche informazioni inerenti a stati emotivi transitori (Semin & de Groot, 2013). Tra queste, le informazioni sullo stato di salute e riproduttivo sono cruciali nel guidare il comportamento sessuale umano, aiutando nella selezione del compagno. Nello specifico, gli esseri umani usano una varietà di segnali olfattivi per valutare l'idoneità genetica del potenziale partner e per capire se riveli o meno qualche malattia (Stevenson, 2010).

Pertanto, non deve sorprendere che alcuni aspetti della nostra sessualità siano proprio legati agli odori e ai profumi e l'interesse per questo campo della funzione olfattiva è diffuso tra i ricercatori ormai da molto tempo. Vi è un'ipotesi interessante che guida questo ambito di ricerca, secondo la quale la capacità degli individui di apprendere gli odori delle persone con cui crescono durante gli anni dello sviluppo e di acquisirne i ricordi (Weisfeld et al., 2003; Olsson et al., 2006) possa portare all'inibizione sessuale in risposta a questi odori. Secondo Stevenson (2010), tale avversione sessuale per i segnali olfattivi caratteristici delle persone con cui si è cresciuti insieme può essere un meccanismo evolutivo progettato per ridurre la possibilità di consanguineità. In aggiunta a ciò, il nostro senso dell'olfatto può modulare ciò che sappiamo sulla sessualità altrui. Ad esempio, le donne sembrano essere in grado di rilevare lo stato sentimentale di un uomo tramite l'odore. Quando un gruppo di giovani donne eterosessuali è stato esposto agli odori corporei degli uomini, ha, infatti, valutato gli odori degli uomini single e di quelli in coppia in modo diverso (Mahmut & Stevenson, 2019). Una possibile spiegazione data dagli autori presuppone che i nostri odori corporei riflettano fattori endocrinologici come, ad esempio, i livelli di testosterone bassi o alti, i quali segnalano l'idoneità, la vitalità e/o la disponibilità di un potenziale compagno. Poiché i maschi single presentano livelli di testosterone più elevati rispetto ai maschi in coppia a causa della competizione sessuale (Van Anders & Goldey, 2010), Mahmut & Stevenson (2019) hanno concluso che per le donne, secondo una prospettiva evolutiva, potrebbe essere vantaggioso essere in grado di

rilevare i segnali chimici che connotano la coppia al fine di evitare di corteggiare maschi sentimentalmente impegnati.

L'olfatto è anche coinvolto nelle strategie di accoppiamento, nonché nell'avvio e nel mantenimento di relazioni romantiche; perciò, è naturale aspettarsi un impatto dei deficit olfattivi sulla vita sessuale, affettiva e romantica dei pazienti con compromissione olfattiva. In primo luogo, la perdita olfattiva può influenzare chi troviamo attraente. In uno studio condotto su un gruppo di studentesse eterosessuali americane, è emerso come l'odore corporeo dell'uomo sia stato classificato come uno dei fattori più importanti per l'attrazione, anche più dell'aspetto o della voce (Herz & Inzlicht, 2002), mentre gli individui anosmici non avrebbero valutato questa informazione nelle loro valutazioni di attrattiva (Blomkvist & Hofer, 2021).

In secondo luogo, la perdita olfattiva potrebbe ridurre il desiderio sessuale. Uno studio di Schäfer e colleghi (2019) ha confrontato adulti con anosmia e controlli sani rilevando come il 29% del gruppo con perdita olfattiva abbia sperimentato una diminuzione della libido dopo l'inizio del disturbo. Questo scenario, confermato anche da altri lavori (Keller & Malaspina, 2013; Gudziol et al., 2009), può tradursi in una riduzione del numero di rapporti sessuali (Croy et al., 2013), a cui contribuisce, con molta probabilità, un incremento dell'insicurezza sociale (Croy et al., 2012).

1.3 Le disfunzioni olfattive

La disfunzione olfattiva è un disturbo relativamente comune che viene spesso sotto riconosciuto e sottostimato, sia dai pazienti che dai medici (Cho, 2014). Infatti, a differenza della perdita della vista o dell'udito, la perdita dell'olfatto può essere particolarmente insidiosa e sfuggire al rilevamento poiché non è immediatamente evidente agli altri. Molti bambini con anosmia congenita, ad esempio, non sono consapevoli del loro deficit olfattivo almeno fino ai 10 anni e, in genere, sono i genitori ad accorgersene, quando osservano che il bambino non è disturbato dai cattivi odori (Temmel et al., 2002; Croy et al., 2012). Per di più, nonostante abbiamo raggiunto una migliore comprensione dei disturbi olfattivi, vi è ancora una scarsa conoscenza circa il loro impatto sulla vita dei pazienti. La carenza di resoconti che documentino la disabilità o i cambiamenti nella qualità della vita relega la perdita dell'olfatto allo status di semplice

disagio, anziché di malattia cronica (Miwa et al., 2001). Come illustrato precedentemente, il sistema olfattivo riveste importanti funzioni di sicurezza (e.g., rilevamento tempestivo di incendi, fughe di gas, cibi avariati o fumi nocivi), nonché funzioni edonistiche (e.g., valutazione dell'appetibilità di cibi e bevande e il riconoscimento di fragranze o aromi). Nonostante queste funzioni siano meno vitali per il funzionamento umano rispetto a quelle svolte da altri sensi, la loro perdita può comunque influenzare significativamente il benessere e la qualità della vita della persona (Mai et al., 2022), oltre a portare ad una vera e propria disabilità (Miwa et al., 2001). Inoltre, le alterazioni olfattive sono fortemente associate alla depressione (Croy & Hummel, 2017), possono essere un indicatore precoce dello sviluppo di disturbi neurodegenerativi, come il morbo di Parkinson o il morbo di Alzheimer (Ponsen et al., 2004; Albers et al., 2006; Devanand et al., 2014) e sono associati ad un aumento della mortalità tra gli anziani (Pinto et al., 2014).

1.3.1 Classificazione delle disfunzioni olfattive

Tutte le disfunzioni chemosensoriali, indipendentemente dalla tipologia, possono essere definite con l'ampia e generica etichetta di disosmie. La disfunzione olfattiva, poi, può essere ulteriormente classificata come quantitativa o qualitativa. Il primo caso comporta un'alterazione dell'intensità ma non della qualità degli odori percepiti; nel secondo caso viene modificata la qualità degli odori (Hummel et al., 2017).

Le disfunzioni olfattive qualitative comprendono la parosmia, ossia la percezione alterata di un odore in presenza dello stimolo olfattivo, e la fantosmia, ossia la percezione di un odore senza uno stimolo concomitante (i.e., allucinazione olfattiva). In una forma particolare di disosmia, chiamata cacosmia, i pazienti interpretano tutti gli odori come sgradevoli. In generale, la distorsione olfattiva può avere un impatto maggiore sul benessere rispetto alla perdita dell'olfatto; in uno studio di Bonfils e colleghi (2005), infatti, oltre la metà dei pazienti con percezione distorta degli odori ha riferito che tale condizione influiva gravemente sulla qualità della loro vita. La parosmia e la fantosmia possono essere molto angoscianti poiché capaci di trasformare precedenti fonti di gioia come il cibo, i passatempi o l'intimità fisica, in cause di timori e sentimenti negativi (Watson et al., 2021). Inoltre, sono spesso associate a esiti di depressione e ansia (Marin et al., 2023) nonché a isolamento sociale e sintomi di alienazione (Keller & Malaspina,

2013). In casi gravi, la mancanza di appetito causata dalla repulsione per il cibo o dai disturbi dell'umore associati può portare persino a una notevole perdita di peso e alla malnutrizione (Watson et al., 2021).

Le disfunzioni olfattive quantitative sono classificate in base alla portata della perdita olfattiva rispetto alla normosmia (i.e., normale funzione olfattiva); comprendono l'iposmia, che corrisponde ad una diminuzione della funzione olfattiva, e l'anosmia, che comporta l'assenza di ogni funzione olfattiva. Sono stati identificati anche diversi altri tipi di disfunzioni olfattive quantitative: ad esempio, l'anosmia specifica, ossia una condizione in cui una persona mostra difficoltà a riconoscere un odore specifico, nonostante la capacità di annusare gli altri odori rimanga preservata; ma anche l'iperosmia, una condizione piuttosto rara che porta la persona ad avere una maggiore capacità di rilevare gli odori, talvolta associata all'emicrania (Hummel et al., 2017).

1.3.2 Epidemiologia ed eziologia delle disfunzioni olfattive

Sebbene negli ultimi anni sia cresciuto l'interesse nei confronti della disfunzione olfattiva, diventata ormai sempre più riconosciuta, la reale prevalenza e incidenza non sono chiare. Le stime epidemiologiche variano in modo significativo in base ai dati demografici del campione, alle definizioni di disturbo e alle tecniche di valutazione (Hummel et al., 2017). Ad esempio, una recente revisione sistematica condotta da Desiato e collaboratori (2021) su una popolazione di circa 175 mila soggetti, ha riportato una prevalenza complessiva di disturbi olfattivi del 22,2%. È stato anche segnalato, però, come la prevalenza fosse significativamente maggiore utilizzando valutazioni oggettive dell'olfatto, rispetto a misure soggettive, come le autovalutazioni (rispettivamente, 28,8% contro 9,5%). Le misure *self-report*, di solito, sottostimano la disfunzione olfattiva rispetto al test olfattivo e questa discrepanza può essere dovuta all'inconsapevolezza del graduale declino della funzione olfattiva che accompagna l'età avanzata (White & Kurtz, 2003). Il gruppo di ricerca di Desiato (2021) ha confermato anche quest'ultimo dato, mostrando come la prevalenza fosse più elevata negli studi con un'età media superiore a 55 anni rispetto a quelli con un'età media uguale o inferiore a 55 anni.

Al fine di aumentare la precisione delle stime epidemiologiche, è necessaria una valutazione più obiettiva, ottenuta mediante l'uso di test psicofisici per l'identificazione,

la discriminazione o la soglia degli odori. Negli studi basati su queste misure, la prevalenza riportata della disfunzione olfattiva varia dal 3 al 22% (Schäfer et al., 2021). Nello specifico, all'interno del gruppo dei disturbi quantitativi, l'incidenza segnalata per l'anosmia varia dal 3,6 al 5,8% nella popolazione generale (Schäfer et al., 2021; Hummel et al., 2017), mentre l'anosmia specifica colpisce circa il 13-18% della popolazione (Schäfer et al., 2021; Hummel et al., 2017). La compromissione qualitativa, come la parosmia, sembra essere meno comune della perdita di sensibilità agli odori; uno studio basato sulla popolazione di Skövde ha, infatti, riportato una prevalenza del 3,9% negli adulti (Nordin et al., 2007).

L'invecchiamento (Murphy et al., 2002), il sesso maschile (Doty, 1997) e il fumo (Ajmani et al., 2017) sono fattori di rischio ben noti per la disfunzione olfattiva. In particolare, i fumatori attuali mostrano un rischio significativamente maggiore di disfunzione olfattiva rispetto agli ex-fumatori, suggerendo come gli effetti del fumo sull'olfatto siano, fortunatamente, reversibili (Ajmani et al., 2017). Altri fattori di rischio comprendono la fibrillazione atriale e la malattia cerebrovascolare (Palmquist et al., 2020), lavorare in fabbrica, avere un basso livello di istruzione e un basso reddito familiare (Keller & Malaspina, 2013). Tralasciando i fattori non modificabili (e.g., età e genere), la letteratura suggerisce la possibilità di ridurre l'incidenza della disfunzione olfattiva, attraverso la gestione dei fattori di rischio vascolare e il mantenimento di uno stile di vita sano.

Per quanto riguarda l'eziologia, la disfunzione olfattiva può essere classificata in tre categorie, in base alla localizzazione della presunta lesione anatomica (Hummel et al., 2017):

- Conduttiva, causata dal blocco fisico del flusso d'aria verso la mucosa dell'epitelio olfattivo;
- Sensoriale-neurale, derivante da un'interruzione della via di segnalazione olfattiva-neurale;
- Centrale, derivante dal danno/perdita delle vie di elaborazione olfattiva del sistema nervoso centrale.

Le disfunzioni conduttive comprendono le malattie dei seni nasali e paranasali (inclusi la stenosi nasale, la rinite allergica, la rinosinusite cronica con poliposi e i tumori) e mostrano una prognosi relativamente buona dopo un trattamento medico e/o chirurgico (Cho, 2014). I disturbi neurosensoriali comprendono infezioni delle alte vie respiratorie,

trauma cranico, disturbi neurodegenerativi, malattie congenite (e.g., sindrome di Kallman) e tossine. La prognosi in questi casi rimane sfavorevole e talvolta è irreversibile (Cho, 2014).

Sebbene la classificazione anatomica sia piuttosto chiara e utile, può risultare restrittiva. Innanzitutto, le tre categorie non si escludono a vicenda; inoltre, le sedi di lesione nei disturbi olfattivi spesso non sono chiaramente assegnabili (Hummel et al., 2023). Ciò può portare ad una valutazione incompleta della fisiopatologia sottostante, per questo motivo viene generalmente utilizzata la classificazione per causa (Hummel et al., 2023). Nella **tabella 1.1** sono riportate le cause principali dei disturbi olfattivi.

Causa	Esordio	Prognosi	Caratteristiche
COVID-19 o altre infezioni delle vie aeree superiori	Improvviso	Spesso miglioramento	Alla base vi sono danni alla mucosa olfattiva o al sistema nervoso centrale. Il numero dei neuroni recettoriali olfattivi è ridotto, sono distribuiti in modo disomogeneo e la loro morfologia può essere alterata.
Rinosinusite cronica	Graduale	Opzioni di trattamento molto buone	La disfunzione olfattiva è causata da una combinazione di fattori: accesso compromesso degli odori ai neuroni olfattivi a causa di ostruzione nasale, edema della mucosa, aumento della secrezione mucosa e poliposi, nonché interruzione del legame tra recettori e odori correlata all'infiammazione, rimodellamento strutturale dell'epitelio olfattivo e rimodellamento funzionale e/o strutturale del bulbo olfattivo e della corteccia olfattiva primaria e secondaria. La disfunzione olfattiva

			si verifica gradualmente nel corso di mesi e anni e varia nel tempo.
Trauma craniocerebrale	Improvviso	Possibile miglioramento	Diverse cause: fratture del setto con ostruzione meccanica delle vie aeree nasali, lesioni neuroepiteliali dirette, edema o alterazioni delle proprietà del muco, interruzione dei filamenti nervosi, contusioni cerebrali ed emorragia intracerebrale con successiva gliosi.
Malattie neurologiche (e.g., morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer)	Graduale	Possibile miglioramento	In molte sinucleinopatie (e.g., morbo di Parkinson idiopatico e malattia di Alzheimer) sono state descritte alterazioni neuropatologiche con tipici depositi proteici nella mucosa olfattiva, nel bulbo olfattivo, nel tratto olfattivo e nella corteccia olfattiva primaria e secondaria. L'utilità diagnostica di questi cambiamenti neuropatologici non è ancora chiara.
Cause legate ai farmaci/tossine	Variabile	Variabile	Le cause possono includere metalli (e.g., cadmio e manganese), pesticidi, erbicidi e solventi. Gli agenti chemioterapici e altri farmaci possono anche portare a disturbi olfattivi, mediati da lesioni periferiche, neuroepiteliali o centrali.
Anosmia congenita	/	Nessuna terapia disponibile	Caratteristiche dell'anosmia congenita sono l'OB ipoplastico/aplastico e il solco olfattivo appiattito (<8 mm)

Età	Graduale	Possibile miglioramento	Possibili cause: sostituzione dell'epitelio olfattivo con quello respiratorio con ridotta capacità rigenerativa dei neuroni olfattivi e perdita di volume del bulbo olfattivo.
Altre cause	Variabile	Possibile miglioramento	La disfunzione olfattiva può essere causata da una serie di malattie diverse, come neoplasie intranasali o intracraniche, chirurgia nasale (e.g., settoplastica), malattie endocrine (e.g., morbo di Addison, ipotiroidismo, diabete mellito), ipertensione, carenza di vitamina B12, disfunzioni derivanti da complicazioni di un intervento chirurgico (e.g., chirurgia nasale e tracheostomie) che alterano il flusso d'aria nasale, disturbi psichiatrici, emicrania, radioterapia o abuso di alcol.

Tabella 1.1. Principali cause di disturbi olfattivi con caratteristiche tipiche. (Adattato da Hummel et al., 2023).

1.3.3 Valutazione delle disfunzioni olfattive

La valutazione clinica dei pazienti con disfunzione olfattiva dovrebbe includere un'accurata anamnesi, un esame fisico, test olfattivi psicofisici e/o, eventualmente, studi di imaging, qualora si sospetti la presenza di disturbi neurodegenerativi o traumi cranici associati (Cho, 2014).

Anamnesi ed esame fisico

Secondo diversi autori (Cho, 2014; Whitcroft & Hummel, 2019), la valutazione clinica dei pazienti con disfunzione olfattiva dovrebbe includere un'anamnesi approfondita e un esame completo dell'orecchio, del naso e della gola. Durante la raccolta dell'anamnesi, è importante registrare dettagli riguardanti l'esordio della disfunzione, la sua progressione, la gravità, nonché la presenza di parosmia e fantosmia (Whitcroft & Hummel, 2019). Anche informazioni riguardanti la storia medica, professionale e familiare dovrebbero essere documentate così come la presenza di abitudini rischiose (e.g., fumo e alcol). Nel caso di pazienti anziani, è raccomandato tenere presente la possibilità di neurodegenerazione e i probabili deficit visivi e uditivi che accompagnano l'invecchiamento, adattando le domande in modo appropriato. Inoltre, può essere utile un breve esame dello stato mentale se si sospetta una presunta demenza (Cho, 2014). Per quanto riguarda l'esame fisico, Whitcroft & Hummel (2019) hanno stilato una serie di raccomandazioni:

- L'esame dovrebbe idealmente includere l'endoscopia nasale a 3 passaggi piuttosto che la sola rinoscopia anteriore;
- L'uso di decongestionanti intranasali può aiutare l'esame endoscopico, anche se gli anestetici topici dovrebbero essere evitati fino a dopo il test olfattivo perché potrebbero causare un danno funzionale temporaneo;
- Ove possibile, i risultati dovrebbero essere presentati nel contesto di sistemi di punteggio clinico validati.

Test olfattivi psicofisici

Sono stati sviluppati una serie di test olfattivi psicofisici per quantificare il grado di disfunzione olfattiva. In generale, vengono riconosciuti tre domini dell'olfatto tra cui la soglia dell'odore, la discriminazione e l'identificazione. Sia negli studi di ricerca che nei contesti clinici, questi sottocomponenti olfattivi vengono utilizzati singolarmente o in combinazione per valutare la funzione olfattiva in una varietà di disturbi olfattivi (Su et al., 2021). I compiti di identificazione valutano la capacità del soggetto di riconoscere un odore da un elenco di diversi distrattori. L'odore viene presentato in una concentrazione soprasoglia e la sua corretta identificazione richiede che il partecipante abbia informazioni sensoriali sufficienti per percepire e riconoscere l'odore come familiare,

recuperare il nome dell'odore dalla memoria e formare la relazione odore-parola (Boesveldt et al., 2017). La discriminazione degli odori è un'altra forma di test soprasoglia che valuta la capacità non verbale del partecipante di distinguere tra stimoli di diversa qualità (Whitcroft & Hummel, 2019). Le soglie di rilevamento degli odori vengono misurate presentando varie concentrazioni di un dato odore, solitamente in una serie di scale ascendenti, per determinare la concentrazione più bassa alla quale la sensazione odorosa può essere percepita (Marin et al., 2018). Il test della soglia è dunque un compito quantitativo poiché ai partecipanti non viene chiesto di ricordare o nominare l'odore.

Come riportato da diversi studi (Croy & Hummel, 2017; Su et al., 2021; Cho, 2014), questi test sembrano coinvolgere componenti anatomiche distinte del sistema olfattivo. In generale, si ritiene che il test della soglia olfattiva sia un indicatore più diretto del livello primario di elaborazione olfattiva che avviene all'interno del sistema olfattivo periferico, mentre l'identificazione e la discriminazione degli odori rifletterebbero in misura maggiore i processi cognitivi di ordine superiore. In particolare, per prendere decisioni nel test di discriminazione sono essenziali la memoria di lavoro a breve termine e la funzione esecutiva; nel compito di identificazione, invece, giocano un ruolo chiave la capacità di rilevamento olfattivo e la memoria semantica (Su et al., 2021).

Esami elettrofisiologici e di imaging

Le tecniche elettrofisiologiche possono essere utilizzate per valutare la funzione olfattiva a livello dell'epitelio olfattivo (elettro-olfattogramma, EOG) o centralmente (elettroencefalografia chemosensoriale, EEG). Poiché l'EOG è una procedura invasiva e poco affidabile e l'EEG riflette solo l'influenza indiretta degli stimoli olfattivi, questi due test non sono comunemente utilizzati nella pratica clinica (Cho, 2014). Entrambe queste tecniche, inoltre, richiedono un'erogazione temporalmente precisa di stimoli olfattivi e quindi necessitano di un olfattometro appropriato, un dispositivo che fornisce odori ad una determinata concentrazione e velocità ad un partecipante (Whitcroft & Hummel, 2019). Considerati i costi e le questioni logistiche legate all'uso dell'olfattometro, l'elettrofisiologia olfattiva è generalmente limitata alla ricerca o agli ambiti medico-legali (Whitcroft & Hummel, 2019).

La risonanza magnetica è una tecnica di diagnostica per immagini molto diffusa in ambito neurologico, utilizzata per evidenziare disturbi e patologie di varia natura. In caso di disfunzione olfattiva mediante la scansione è possibile ottenere informazioni diagnostiche e prognostiche attraverso la valutazione del volume del bulbo olfattivo e della profondità del solco olfattivo. La funzione olfattiva, infatti, è correlata al volume del bulbo olfattivo, con ipoplasia o aplasia più comunemente osservate nei pazienti con funzionalità compromessa (Whitcroft & Hummel, 2019). In genere, lo studio per immagini non è indicato di routine perché nella maggior parte dei casi risulta negativo e non aggiunge ulteriori dettagli rispetto a quelli raccolti con il raccordo anamnestico. Può essere utile quando esiste un alto indice di sospetto di patologia intracranica per stimare la gravità della disfunzione olfattiva post-traumatica (Whitcroft & Hummel, 2019) e per confermare la sindrome di Kallmann (Cho, 2014), una malattia dello sviluppo geneticamente eterogenea che si manifesta il più delle volte come assenza di pubertà spontanea combinata con un senso dell'olfatto difettoso (i.e., iposmia o anosmia) (Dodé & Hardelin, 2010).

L'imaging funzionale, invece, consente la visualizzazione dell'attività cerebrale in risposta agli stimoli olfattivi e il suo utilizzo ha contribuito a delineare le regioni cerebrali rilevanti per l'olfatto, nonché a chiarire le differenze nell'attività centrale in condizioni variabili (Lundstrom et al., 2011; Yunpeng et al., 2021). L'imaging funzionale comprende, ad esempio, la tomografia a emissione di positroni (PET) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI), entrambe basate sui cambiamenti indotti dagli odori nel flusso sanguigno cerebrale (Lundstrom et al., 2011). Nonostante siano tecniche molto utilizzate nel settore di ricerca, in ambito clinico, l'uso di isotopi radioattivi nella PET e la bassa affidabilità della fMRI olfattiva ne limitano significativamente il valore diagnostico (Hummel et al., 2023).

1.3.3 Trattamento delle disfunzioni olfattive

Considerando che le disfunzioni olfattive colpiscono dal 3% fino al 22% della popolazione generale (Schäfer et al., 2021) e che circa un terzo dei pazienti che cercano aiuto riferisce un significativo peggioramento della qualità di vita (Croy et al., 2014) e una notevole disabilità (Miwa et al., 2001), è essenziale individuare adeguate strategie di

trattamento. Inoltre, riflettendo sull'onere sociale legato alla compromissione dell'olfatto, lo sviluppo di un protocollo di trattamento efficace per le disfunzioni olfattive diventa fondamentale anche ai fini della salute pubblica (Pieniak et al., 2022).

L'importanza di affrontare i disturbi dell'olfatto è diventata ancora più evidente con l'avvento della pandemia da SARS-CoV-2. Si è infatti scoperto come l'improvviso deterioramento chemosensoriale fosse un sintomo specifico e precoce del COVID-19 (Gerkin et al., 2020) e come il 5% degli individui infetti facessero fatica a riacquistare la piena capacità del senso dell'olfatto e/o del gusto (Tan et al., 2022). Nonostante i grandi progressi fatti finora in questo ambito, le opzioni di cura per i disturbi olfattivi rimangono ad oggi limitate. Tuttavia, ciò non significa che non esistano trattamenti efficaci, anzi, il training olfattivo, l'applicazione di steroidi e la chirurgia si sono dimostrati approcci terapeutici validi per migliorare la funzione olfattiva (Boesveldt et al., 2017).

L'uso degli steroidi

Diversi studi si sono occupati di valutare l'efficacia di vari trattamenti medici per la disfunzione olfattiva, come l'utilizzo di steroidi topici (i.e., intranasali) e sistemici, riportando risultati contrastanti (Genetzaki et al., 2021; Stenner et al., 2008). Le prove in questo ambito suggeriscono che la terapia con corticosteroidi riesca a trattare con successo i disturbi chemosensoriali associati alla rinosinusite cronica (Whitcroft & Hummel, 2019), con una maggiore efficacia dei corticosteroidi sistemici rispetto a quelli topici (Cho, 2014). Tale differenza è dovuta con molta probabilità al fatto che gli spray nasali comunemente utilizzati difficilmente raggiungono la fessura olfattiva (Hummel et al., 2023) e il sito dell'infiammazione potrebbe non essere sempre nella mucosa olfattiva ma potrebbe trovarsi, bensì, nel bulbo olfattivo (Cho, 2014). Gli steroidi sistemici sono stati anche combinati con altri agenti, tra cui zinco, vitamina B e Ginkgo biloba per valutare se vi fosse un'interazione benefica tra questi farmaci nel contesto di una terapia combinata. Gli studi in questione suggeriscono un possibile beneficio additivo dello zinco per l'anosmia (Jiang et al., 2015), mentre i miglioramenti dovuti alla vitamina B e Ginkgo non sembrano essere significativi (Aiba et al., 1998; Seo et al., 2009).

Chirurgia

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche chirurgiche, esistono ampie linee guida per l'uso con pazienti affetti da disfunzione olfattiva seno-nasale (Whitcroft & Hummel, 2019). In questi casi, l'intervento chirurgico mira principalmente all'eliminazione dell'ostruzione nasale e alla rimozione della mucosa infiammata o dei polipi nasali, a cui segue, il più delle volte, una migliore funzione olfattiva. Ad esempio, in uno studio di Delank & Stoll (1998) è stata esaminata la funzione olfattiva di 115 pazienti affetti da sinusite cronica, sottoposti a chirurgia endoscopica funzionale del seno paranasale. Gli autori hanno riscontrato miglioramenti postoperatori nel 70% del campione; la normosmia è stata raggiunta nel 25% dei pazienti iposmici, ma solo nel 5% dei pazienti anosmici.

Training olfattivo

Sebbene necessiti di studi più approfonditi e controllati, il training olfattivo si è dimostrato essere una strategia piuttosto promettente per migliorare la funzione olfattiva. Si è scoperto, infatti, come gli esseri umani non siano solo intrinsecamente bravi nel rilevamento degli odori, ma siano anche in grado di migliorare ulteriormente con la pratica (Sela & Sobel, 2010). Infatti, l'esposizione ripetuta agli odori, come l'androstenone, può migliorare la sensibilità olfattiva nei confronti questa sostanza (Wysocki et al., 1989; Wang et al., 2004). Questo principio è alla base del training olfattivo (OT), la cui procedura originale prevede l'esposizione sistematica a quattro odori selezionati, ossia alcol feniletilico (i.e., rosa), eucaliptolo (i.e., eucalipto), citronella (i.e., limone), eugenolo (i.e., chiodi di garofano), due volte al giorno, per un periodo di 12 settimane (**figura 1.1**) (Hummel et al., 2009). Il potenziale beneficio di questo allenamento è stato studiato per la prima volta da Hummel e collaboratori (2009) in un gruppo di pazienti con perdita olfattiva post-infettiva, post-traumatica o idiopatica. I risultati dello studio hanno evidenziato come i soggetti sottoposti a OT avessero beneficiato del training, mostrando un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi ai test olfattivi, rispetto ai controlli.

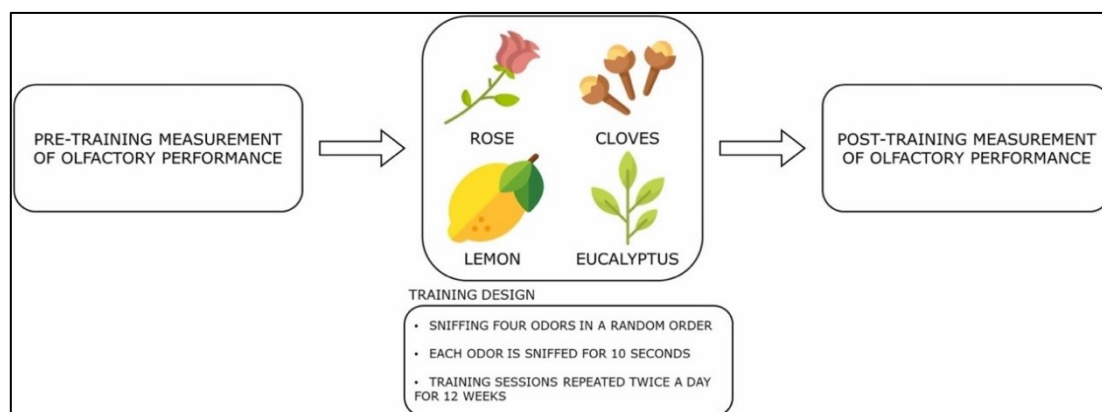


Figura 1.1. Procedura originale del training olfattivo. Tratto da Pieniak et al., 2022

Molti studi hanno replicato questi effetti e diverse revisioni hanno confermato che il training olfattivo migliora la funzione olfattiva negli esseri umani e rappresenta un metodo di riabilitazione efficace per le disfunzioni olfattive (Pieniak et al., 2022). Ad esempio, in due recenti metanalisi (Sorokowska et al., 2017; Kattar et al., 2021) sono emersi effetti positivi significativi del training olfattivo sui singoli sottocomponenti della discriminazione, dell'identificazione e del punteggio TDI composito per diverse eziologie, tra cui disfunzione olfattiva post-infettiva, post-traumatica e idiopatica. È interessante notare come entrambi i gruppi di ricerca non abbiano rilevato un miglioramento della soglia olfattiva paragonabile in risposta all'allenamento. Considerando che, come abbiamo visto precedentemente, la soglia di rilevamento degli odori ha una minore richiesta cognitiva rispetto a compiti come l'identificazione e la discriminazione, i quali coinvolgono funzioni cognitive di livello superiore (Croy & Hummel, 2017), una possibile spiegazione di questa differenza è che l'allenamento olfattivo influisce maggiormente sull'elaborazione degli stimoli olfattivi a un livello cognitivo più elevato (Al Aïn et al., 2019). Allo stesso modo, l'effetto osservato può riflettere una migliore attenzione agli odori indotta dall'intensa concentrazione sugli odori durante il periodo di addestramento (Haehner et al., 2013).

Infine, è stato dimostrato un beneficio del training olfattivo anche nei pazienti affetti da malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson. La perdita olfattiva appartiene ai primi cinque sintomi motori e non motori più diffusi nei pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale e ha un forte impatto sulla qualità della loro vita (Politis et al., 2010). Per questo motivo, individuare un trattamento efficace è da tempo visto come una

sfida, considerando che nemmeno la terapia farmacologica si è dimostrata in grado di ripristinare la funzione olfattiva in questi soggetti (Rösser et al, 2008). La validità del training olfattivo come trattamento per la compromissione olfattiva associata al morbo di Parkinson è stata dimostrata di recente. Ad esempio, uno studio condotto da Haehner e colleghi nel 2013 ha riportato come il training avesse prodotto sia una migliore sensibilità verso gli odori utilizzati nel processo di allenamento, sia un aumento complessivo della funzione olfattiva nei pazienti interessati, risultato confermato anche da Knudsen e dal suo gruppo di ricerca (2015).

Strategie di coping

Al di là delle opzioni di trattamento disponibili, il benessere psicologico dei pazienti affetti da compromissione olfattiva dipende anche e soprattutto dalla capacità della singola persona di far fronte alle difficoltà quotidiane e di adattarsi ai vincoli olfattivi imposti dalla patologia. La maggior parte dei pazienti sviluppa strategie per adattarsi al disturbo olfattivo (Croy et al., 2014). In particolare, acquisire l'accettazione emotiva dei deficit sembra essere cruciale per consentire un comportamento di adattamento alla malattia (Schäfer et al., 2021) e, a tal proposito, "accettare la situazione e trarne il meglio" sembra essere la strategia di adattamento emotivo più utilizzata da questi pazienti (Schäfer et al., 2021). Gran parte dei soggetti considera utili ed applica strategie di coping focalizzate sui problemi, come chiedere ai familiari supporto nella degustazione del cibo (Blomqvist et al., 2004) o installare rilevatori di gas e fumo (Croy et al., 2014). In uno studio piuttosto ampio, Croy e collaboratori (2011) hanno messo in luce come la maggior parte dei pazienti affetti da disfunzione olfattiva fosse in grado di adattarsi alla perdita riducendo l'importanza individuale data all'olfatto nelle attività quotidiane.

I processi di coping adattivi, come la comunicazione aperta, la focalizzazione sugli aspetti positivi e la ricerca attiva del supporto sociale, nonché la pratica della consapevolezza, che include l'agire, l'osservare o il descrivere le proprie emozioni e i propri pensieri, sembrano essere fondamentali per l'adattamento dei pazienti alla perdita sensoriale. Il senso dell'olfatto compromesso potrebbe essere integrato nella percezione di sé e potrebbe persino diventare inconscio finché i pazienti non si confrontano con il deficit (Croy et al., 2011), pertanto tali strategie funzionali potrebbero rappresentare un esempio di recupero della salute psicologica soggettiva, nonostante il deterioramento cronico

(Croy et al., 2011). Al contrario, coping disadattivi, come l'evasione o la distrazione, possono portare ad una scarsa capacità di accettare la malattia che si riflette in una ridotta qualità della vita o in depressione (Deems et al., 1991).

1.4 La consapevolezza olfattiva

Ad oggi, la stragrande maggioranza degli studi che indagano l'olfatto nella popolazione generale, si focalizzano su aspetti che possiamo definire quantitativi, al fine di rilevare informazioni generalizzabili e che contraddistinguono ampie categorie di persone. Di conseguenza, gli aspetti dell'esperienza sensoriale olfattiva comunemente presi in considerazione riguardano misure oggettive, come le abilità di identificazione, discriminazione e le soglie degli odori, mentre poca attenzione si pone al modo in cui i singoli individui interagiscono con il mondo olfattivo circostante. Infatti, sebbene sia nota l'importanza dell'olfatto per gli esseri umani, non tutti gli esseri umani prestano attenzione agli odori nell'ambiente allo stesso modo (Smeets et al., 2008). Infatti, c'è chi avverte spontaneamente il profumo dei fiori, l'aroma dei cibi o gli odori sgradevoli e c'è chi, al contrario, nota questi aspetti solo dopo avergliene segnalato la presenza. Questa caratteristica stabile che contraddistingue ognuno di noi è stata definita da Smeets e colleghi (2008) consapevolezza olfattiva, la quale riflette il grado in cui gli individui catturano segnali olfattivi e lasciano che guidino e influenzino i loro atteggiamenti e comportamenti. In base a questa definizione, è naturale aspettarsi che una persona orientata agli odori presti molta attenzione alle informazioni olfattive nella vita quotidiana ed è probabile che provi forti emozioni positive o negative a seguito dell'esposizione a determinati odori. Una maggiore consapevolezza potrebbe intensificare le esperienze affettive derivanti dall'esposizione all'odore del partner (Sorokowska et al., 2018) ma, d'altro canto, potrebbe indurre forti reazioni emotive spiacevoli come rabbia, ansia e disgusto. A conferma di ciò, il gruppo di ricerca di Smeets (2008) ha rilevato un'associazione significativa tra la consapevolezza degli odori negativi e le sensazioni di malessere dovute a una varietà di odori o nausea legata agli aromi del cibo.

Questa notevole variabilità negli atteggiamenti soggettivi verso gli odori si riflette anche in altre misure che potremmo definire “metacognitive” e che includono:

- L’impatto affettivo degli odori, che indica il grado in cui gli odori influenzano il gradimento e il ricordo di luoghi, cose e persone (Wrzesniewski et al., 1999);
- Le immagini olfattive, ossia la capacità di formare immagini olfattive nella nostra mente (Stevenson & Case, 2005; Arshamian & Larsson, 2014);
- La consapevolezza degli odori sociali, che misura il grado di attenzione che gli individui prestano agli odori legati alle interazioni sociali (Dal Bò et al., 2021; Sorokowska et al., 2018).

Sorprendentemente, la letteratura riporta un certo grado di correlazione tra questi costrutti individuali e il livello di percezione olfattiva oggettiva. Ad esempio, dallo studio di Arshamian e colleghi (2011) è emerso come i partecipanti caratterizzati da elevati livelli di consapevolezza olfattiva e capacità di immaginazione olfattiva riportassero una migliore memoria di riconoscimento degli odori e migliori prestazioni di identificazione degli odori rispetto agli individui con scarsa consapevolezza olfattiva. Questi risultati sembrano confermare prove precedenti, le quali suggeriscono un’influenza positiva della consapevolezza olfattiva sulla capacità di identificazione (Stevenson & Case, 2005), in particolare quella spontanea. Infatti, nel lavoro condotto da Arshamian e dai suoi collaboratori (2011), mentre gli individui con bassa e alta consapevolezza hanno ottenuto risultati altrettanto buoni nelle prove di identificazione suggerita, nei compiti di identificazione spontanea il gruppo con alta consapevolezza ha riportato prestazioni migliori, individuando un numero maggiore di odori. Tale risultato potrebbe far pensare che un’elevata consapevolezza olfattiva consenta di acquisire una conoscenza olfattiva più elaborata in grado di supportare meglio il recupero verbale spontaneo delle informazioni olfattive (Arshamian et al., 2011). La consapevolezza degli odori circostanti, inoltre, sembra essere correlata non solo alle abilità olfattive ma anche all’autovalutazione del senso dell’olfatto. Gli individui che classificano la loro capacità di annusare come buona, infatti, riportano una migliore consapevolezza olfattiva, nonché punteggi più elevati ai compiti che valutano le competenze olfattive (Smeets et al., 2008). Come abbiamo appena visto, le capacità metacognitive olfattive sono in grado di plasmare l’esperienza olfattiva e possono rappresentare un indice indiretto dell’effettiva prestazione olfattiva (Nováková et al., 2014). Allo stesso modo, bassi livelli di queste

misure soggettive potrebbero costituire un chiaro segnale di un'alterazione dell'esperienza olfattiva che potrebbe a sua volta riflettere una riduzione delle abilità olfattive (Dal Bò et al., 2022). Considerando che le alterazioni dell'olfatto costituiscono spesso un sintomo che accompagna molte patologie neurologiche e psichiatriche (Atanasova et al., 2008), nonché un predittore importante di alcune malattie neurodegenerative (Sui et al., 2019), l'individuazione precoce di segni di vulnerabilità nelle capacità metacognitive potrebbe essere cruciale nella prevenzione di questi disturbi. Ad oggi, solo pochi studi hanno cercato di approfondire questa relazione e quelli che lo hanno fatto hanno indagato principalmente le capacità metacognitive olfattive in relazione ai sintomi affettivi di ansia o depressione. Ad esempio, uno studio di Pause e colleghi (2009) riporta come i partecipanti socialmente ansiosi siano più sensibili e reattivi ai chemosegnali di ansia rispetto ai controlli. Risultati analoghi sono emersi in due ulteriori studi focalizzati sul disturbo di panico, i quali documentano una maggiore sensibilità, reattività e consapevolezza degli odori nei pazienti, rispetto ai soggetti sani utilizzati come gruppo di controllo (Burón et al., 2015; Burón et al., 2018). Evidenze interessanti sono state riscontrate nel lavoro di Dal Bò e colleghi (2022), che ha cercato di approfondire la complessa relazione tra capacità metacognitive olfattive e sintomatologie depressive e ansiose. Nello specifico, i sintomi dell'ansia sembrano essere associati a livelli più elevati di consapevolezza degli odori comuni, confermando la possibile relazione tra ansia e olfatto (Takahashi et al., 2015). Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, lo studio riporta come sintomi depressivi più elevati correlino con livelli più elevati di consapevolezza degli odori sociali.

Come si evince dagli studi presenti in letteratura, le immagini olfattive, la consapevolezza degli odori e gli atteggiamenti verso gli odori sono essenziali nel modellare l'esperienza olfattiva personale che caratterizza la nostra vita quotidiana (Dal Bò et al., 2022). È dunque importante prestare loro attenzione, nonché indagarle profondamente. Oltre a ciò, la scoperta di una relazione tra una misura soggettiva di autovalutazione, ossia la consapevolezza dell'odore, e una misura comportamentale, cioè la prestazione olfattiva, è sicuramente sorprendente, poiché porta a riflettere sul possibile ruolo delle abilità metacognitive nella valutazione precoci dei sintomi e la previsione di traiettorie patologiche future.

CAPITOLO 2

Demenza e deterioramento cognitivo lieve (MCI)

Definita all'interno di una cornice clinico-neurologica, la demenza denota uno stato di compromissione, acquisito e persistente, delle facoltà intellettuali e che riguarda molteplici domini cognitivi, sufficientemente grave da interferire con le abituali attività sociali o lavorative del soggetto (Grabowski & Damasio, 2004). Ad oggi, si stima che il numero globale di individui che convivono con una qualche forma di demenza sia attualmente pari a circa 47 milioni (Arvanitakis et al., 2019), un numero che è più che raddoppiato negli ultimi tre decenni e che si prevede aumenterà fino a triplicare entro il 2050 (Prince et al., 2015), a causa dell'aumento dell'aspettativa di vita e del conseguente invecchiamento della popolazione che caratterizzano questi decenni. Inevitabilmente, la demenza è diventata oggi una delle più grandi sfide globali per la salute pubblica che la nostra generazione deve affrontare (Prince et al., 2013). Come si evince da questi dati, la dimensione epidemiologica del fenomeno e le linee di tendenza che vanno verso un progressivo aumento della sua prevalenza, unite all'impatto significativo che tale condizione esercita sulla vita del paziente, sul suo nucleo sociale di riferimento e sulla società nel suo complesso, rendono necessarie strategie preventive e di trattamento quantomeno valide. Fortunatamente, nonostante le varie forme di demenza siano connotate dalla cronicità, il passaggio dalla condizione di invecchiamento "normale" a quella di alterazione cognitiva sembra essere regolato non soltanto da fattori genetici, ma anche da fattori controllabili dall'individuo (Guaita & Trabucchi, 2016).

2.1 Demenza: prospettive storiche e definizione attuale

La storia della demenza è probabilmente antica quanto l'umanità stessa (Boller & Forbes, 1998). Per molto tempo essa è stata considerata una condizione del tutto normale correlata all'invecchiamento: già intorno al 2000 a.C., gli antichi egizi, pur ritenendo che il cuore e il diaframma fossero le sedi della vita mentale, erano consapevoli di come l'età potesse essere accompagnata da un grave disturbo della memoria (Signoret & Hauw, 1991). Allo

stesso modo, anche Platone e Orazio sostenevano che la vecchiaia fosse di per sé sinonimo di demenza senile, pensiero in contrasto con quello di Cicerone, il quale sottolineò nel suo “De Senectute” come l’invecchiamento non fosse necessariamente causa di cambiamenti mentali significativi (Boller & Forbes, 1998). Tale intuizione venne poi confermata molto anni dopo da Nascher. Nel 1863, egli sostenne la tesi per la quale la demenza dovesse essere distinta dall’invecchiamento fisiologico che, a parer suo, non presenta alcun carattere patologico (Clarfield, 1990). Condividendo il pensiero del suo maestro Platone, Aristotele era ugualmente convinto che l’età avanzata fosse inseparabile dal declino dell’intelletto: giudizio, immaginazione, ragionamento e memoria vengono inevitabilmente compromessi e ciò rende gli anziani inadatti a cariche di responsabilità amministrativa (Barale et al., 2006). Anche in età ellenistica diversi intellettuali scrissero sulla demenza, introducendo una distinzione tra disturbi neurologici e psichiatrici acuti e cronici: i disturbi acuti, definiti anche reversibili, venivano chiamati delirio, mentre i disturbi cronici, come la demenza, erano caratterizzati da un deterioramento irreversibile delle funzioni cognitive superiori (Boller & Forbes, 1998). Nonostante gli sviluppi, durante tutto il periodo greco-romano, il decadimento cognitivo delle funzioni mentali veniva considerato un’inevitabile conseguenza dell’invecchiamento, e l’invecchiamento stesso una malattia (Barale et al., 2006). Nel periodo medioevale il progresso delle conoscenze scientifiche, in particolare anatomiche e fisiologiche, subì un significativo rallentamento e in questo contesto la demenza divenne oggetto di scarso interesse e attenzione, probabilmente a causa dell’importanza di epidemie più mortali come la peste (Boller, 2008).

È con l’inizio dell’Ottocento che si registrano i primi sostanziali avanzamenti, culminati soprattutto nel corso della seconda metà del secolo scorso. In particolare, uno dei fondatori della psichiatria moderna, Philippe Pinel, fu certamente uno dei primi a fornire buone descrizioni della demenza, definendola una completa dimenticanza di qualsiasi stato precedente, caratterizzata da compromissione del giudizio, ripetuti atti di stravaganza, il tutto in rapida successione, o in un’alternanza ininterrotta di idee isolate (Vatanabe et al., 2020). Inoltre, grazie al suo operato, gli insani di mente (compresi gli anziani affetti da demenza) all’epoca incarcerati, furono liberati, accolti e curati all’interno di istituzioni più umane (Barale et al., 2006). Nel 1838 Esquirol, discepolo di Pinel, identificò con il termine demenza un quadro clinico caratterizzato da perdita della

memoria, della capacità di giudizio e dell'attenzione e individuò tre forme di manifestazione: acuta, cronica e senile (Vatanabe et al., 2020). Grazie al suo contributo, la demenza senile iniziò a delinarsi come una condizione medica chiaramente definita, anziché essere considerata un segno di idiozia.

Nel XX secolo, l'attenzione per le demenze ha avuto un crescendo continuo; l'emergere di nuovi strumenti di ricerca unito all'avvento di metodi quantitativi, istochimici, istologici e biochimici ha reso possibile un'evoluzione dei concetti legati alla demenza, fino ad arrivare alla visione attuale.

In quegli anni, il disturbo cognitivo fu designato come il marcatore clinico della demenza, chiamato anche "paradigma cognitivo", rendendo così la sua diagnosi più restrittiva e basata su criteri clinici e teorici (Berrios, 1987). Tra le varie funzioni cognitive, l'alterazione della memoria venne indicata come il principale sintomo della demenza, facilitandone così la registrazione e la diagnosi (Vatanabe et al., 2020). Pertanto, a partire da questo periodo i sintomi non cognitivi, che riguardano la sfera della personalità, l'affettività, l'ideazione e la percezione, le funzioni vegetative e il comportamento (Bianchetti & Trabucchi, 2004) furono considerati epifenomeni della demenza.

Nei primissimi anni del Novecento, la principale forma di demenza diagnosticata era la neurosifilide; che si manifesta quando l'agente *Treponema pallidum* si diffonde nel sistema nervoso centrale, causando alterazioni neurologiche (Ghanem, 2010). Durante quel periodo, la metà dei ricoveri psichiatrici è avvenuta a causa di questo tipo di malattia (Vatanabe et al., 2020), anche se, dopo l'introduzione della penicillina negli anni '40, il numero di casi di neurosifilide diminuì rapidamente (Ghanem, 2010). Più tardi, sia A. Alzheimer che O. Binswanger descrissero ampiamente l'atrofia arteriosclerotica del cervello e da quel momento in poi l'aterosclerosi verrà vista come il principale fattore capace di accelerare il processo di demenza (Barale et al., 2006) e i cambiamenti vascolari la causa più comune di demenza (Vatanabe et al., 2020).

Nel 1907 Alzheimer descrisse il quadro clinico-patologico di una donna di 51 anni (Auguste Deter) che aveva sviluppato un progressivo decadimento cognitivo caratterizzato da deliri, disorientamento e incompetenza sociale (Ramirez-Bermudez, 2012). L'esame autoptico rivelò la presenza di atrofia cerebrale, placche senili e intrecci neurofibrillari. Gli aspetti clinici e neuropatologici di questo caso, discostandosi chiaramente dai quadri di demenza dovuti a neurosifilide o ischemia cerebrale, portarono

Alzheimer a ipotizzare l'esistenza di una nuova malattia (Barale et al., 2006). Nel 1910 E. Kraepelin suggerì l'eponimo "malattia di Alzheimer" (Ramirez-Bermudez, 2012) che venne poi utilizzato per catalogare tutti i rari casi di demenza che si verificavano nella fascia di età presenile (prima dei 65 anni) e che presentavano caratteristiche cliniche e neuropatologiche simili al paziente inizialmente descritto da Alzheimer (Vatanabe et al., 2020). Negli anni '60, l'incremento delle metodologie d'indagine sul funzionamento del sistema nervoso centrale, insieme a una migliore comprensione dei processi neuropsicologici, hanno portato ad una più precisa caratterizzazione clinica delle demenze e alla loro distinzione dalle psicosi generiche e dalle alterazioni cognitive tipiche dell'invecchiamento (Barale et al., 2006). In questo contesto si assiste ad un cambio di paradigma da parte della comunità scientifica: il paziente non è più ridotto ad un processo cerebrale patologico ma va considerato nel suo insieme. Gli aspetti soggettivi, come le storie di vita, le esperienze personali, la personalità e lo stress psicologico sono fattori che influenzano il processo di demenza e modellano la capacità della persona di compensare il danno legato alle lesioni senili (Rothschild, 1942).

Nel 1970, grazie soprattutto all'opera di Roth, Blessed e Tomlinson, venne dimostrata un'associazione significativa tra entità delle lesioni neurofibrillari dell'Alzheimer e il grado di deterioramento cognitivo (Barale et al., 2006). Gli autori conclusero che la maggior parte delle demenze comparse dopo i 65 anni erano dello stesso tipo di quelle descritte da Alzheimer inizio secolo (Tomlinson et al., 1970), trasformando così questa forma di demenza da una condizione rara ad un'epidemia.

A metà degli anni '80, diversi gruppi di ricerca stabilirono criteri diagnostici per una nuova entità, chiamata demenza frontotemporale, dopo aver trovato un sottogruppo di pazienti con una condizione patologica distinta (Vatanabe et al., 2020). Inizialmente, questa forma di demenza venne definita malattia di Pick, dal nome del neuropsichiatra che per primo ne descrisse le caratteristiche cliniche, ossia afasia progressiva, aprassia e cambiamento del comportamento in associazione ad atrofia frontotemporale (Kertesz et al., 2005). Grazie alle ricerche effettuate da Lund e Manchester nel 1994, si giunse a definire, nell'ambito della demenza frontotemporale, tre possibili espressioni cliniche: la demenza frontale (caratterizzata da disturbi della condotta sociale e del comportamento), l'afasia non fluente progressiva e la demenza semantica (Englund et al., 1994; Barale et

al., 2006). Attualmente, la malattia di Pick è considerata un sottotipo di demenza frontotemporale (Vatanabe et al., 2020).

Alla fine del XX secolo, con l'introduzione del concetto di demenza mista, si è diffusa la consapevolezza che la malattia di Alzheimer poteva coesistere con la demenza vascolare. Si registrava, infatti, una frequente coesistenza di morbo di Alzheimer e lesioni cerebrovascolari multiple in soggetti anziani con deterioramento cognitivo (Jellinger, 2007). D'altro canto, i limiti della demenza vascolare divennero meno precisi e il suo concetto ancora più incompleto, mancando fino ad oggi di migliori specificità (Foster & Hickenbottom, 1999). Tra il XIX e il XX secolo, vennero fatti altri importanti progressi che portarono alla descrizione di nuove patologie neurodegenerative, come la malattia di Parkinson (1969), la malattia di Huntington (1872) e la demenza con corpi di Lewy (Holdorff, 2002).

Questa ampia varietà di demenza e condizioni psichiatriche rendeva e rende tutt'oggi la diagnosi differenziale una vera e propria sfida. Di fronte a questa tortuosa difficoltà sono stati creati manuali diagnostici internazionali, quali la Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati (*International Classification of Diseases*, ICD) e il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM), per elencare le diverse categorie di disturbi mentali, nonché i criteri per diagnosticarli. In particolare, le varie edizioni del DSM consentono di tracciare rapidamente l'evoluzione culturale del concetto di demenza, dal Novecento fino ai nostri giorni. La prima edizione del 1952 non riportava né il termine demenza né quello di malattia di Alzheimer, bensì identificava una "sindrome cerebrale organica" (Obs) cronica, più o meno irreversibile, che comprendeva praticamente tutte le condizioni di declino cognitivo tipiche dell'età avanzata (Barale et al., 2006). Il DSM-II (1968) cita sia le demenze senili che quelle presenili, collocandole però nella categoria delle psicosi associate a Obs. Viene descritta per la prima volta la malattia di Alzheimer, classificata come forma di demenza presenile (Vatanabe et al., 2020). Nelle edizioni successive (1980, 1994) viene abbandonata la definizione di Obs e viene introdotto il termine demenza, definita come una perdita delle abilità intellettive (memoria *in primis*) di entità tale da interferire con le abituali attività sociali e occupazionali (Barale et al., 2006). Nella quinta edizione del DSM (2013), si osservano importanti innovazioni riguardanti la demenza e i disturbi cognitivi, a partire dalla

nomenclatura. Viene infatti introdotta la dicitura di raggruppamento “Disturbo Neurocognitivo”, suddiviso in due categorie: “Disturbo Neurocognitivo Maggiore” e “Disturbo Neurocognitivo Lieve”. Il Disturbo Neurocognitivo Maggiore viene identificato con la demenza vera e propria e comporta una compromissione di capacità cognitive multiple sufficientemente grave da interferire con l’autosufficienza, il lavoro o le relazioni sociali (Roberts et al., 2019). Nello specifico, il DSM-5 indica tra i criteri diagnostici la presenza di significative alterazioni neurodegenerative tali da richiedere un’assistenza nei confronti dell’individuo e il riscontro di un effettivo declino cognitivo, in relazione al precedente livello di prestazione. Il Disturbo Neurocognitivo Lieve viene invece caratterizzato come uno stadio di transizione tra il normale invecchiamento e la demenza (Vatanabe et al., 2020), pertanto i deficit cognitivi che lo contraddistinguono sono generalmente di gravità inferiore rispetto alla piena demenza. Questa condizione si riferisce agli anziani che presentano un certo grado di perdita cognitiva rispetto agli individui sani della stessa fascia di età, ma che non soddisfano i criteri per la demenza e sono in grado di svolgere attività della vita quotidiana con perdite minime (Gauthier et al., 2006).

Come si evince da queste righe, il concetto di demenza ha subito innumerevoli interpretazioni e connotazioni dall’antichità fino ad oggi. Si può parlare di una vera e propria evoluzione culturale che testimonia un crescente interesse per questa condizione sempre più diffusa e un impegno intellettuale e concreto nel trovare risposte valide agli interrogativi che pone. Vi sono infatti segni evidenti che indicano l’emergere di nuovi paradigmi interpretativi in letteratura finalizzati a discutere di salute e malattia mettendo al centro l’individuo e tutto ciò che lo riguarda, riflettendo il progresso dell’umanità nella comprensione e nella presa in carico delle malattie croniche, inclusa la demenza.

Il concetto di demenza è tutt’ora in evoluzione e, con molta probabilità, non avrà mai una definizione univoca e definitiva. I criteri diagnostici, in particolare, sono stati oggetto negli ultimi anni di una profonda revisione e questo porta a chiedersi inevitabilmente quale sia ad oggi il modello di riferimento più accreditato e completo che aiuti il clinico ad orientarsi nella valutazione diagnostica. A questo proposito, Bianchetti e collaboratori (2011) hanno cercato di integrare le più recenti linee di ricerca nel panorama italiano e internazionale, suggerendo criteri clinici e biologici definiti, particolarmente utili sia in ambito nosografico che in quello sanitario.

Secondo questi criteri, la demenza viene diagnosticata in presenza di sintomi cognitivi e/o comportamentali (neuropsichiatrici) che:

- a) interferiscono con l'abilità di svolgere il lavoro o le usuali attività;
- b) rappresentano un declino rispetto ai precedenti livelli di funzionamento e prestazione;
- c) non sono spiegati da delirium o disturbi psichiatrici maggiori.

Inoltre, il deficit cognitivo o le alterazioni comportamentali devono coinvolgere un minimo di due dei seguenti domini¹:

- a) compromessa abilità di acquisire e ricordare nuove informazioni – i sintomi includono: domande o discorsi ripetitivi, smarrire oggetti personali, dimenticare eventi o appuntamenti, perdersi in itinerari conosciuti;
- b) deficit nel ragionamento o nello svolgimento di compiti complessi e ridotta capacità di giudizio – i sintomi includono: scarsa capacità di riconoscere i pericoli, incapacità di gestire le finanze, difficoltà nel prendere decisioni, incapacità di pianificare attività complesse o sequenziali;
- c) compromissione delle abilità visuospatiali – i sintomi includono: incapacità di riconoscere volti o oggetti comuni o di trovare oggetti direttamente in vista nonostante una buona acuità visiva, difficoltà a utilizzare semplici utensili o indossare i vestiti;
- d) alterazione del linguaggio parlato e scritto – i sintomi includono: difficoltà a pensare a semplici parole e presenza di esitazioni durante le conversazioni; errori di scrittura e di ortografia;
- e) modificazioni nella personalità, nel comportamento e nella condotta – i sintomi includono: fluttuazioni insolite dell'umore, agitazione, perdita della motivazione e dell'iniziativa, apatia, ritiro sociale, riduzione dell'interesse per le usuali attività, perdita di empatia, comportamenti compulsivi o ossessivi, comportamenti socialmente inappropriati.

¹ Sebbene questo criterio sia stato utilizzato nella pratica clinica per decenni, recenti cambiamenti nella quinta edizione del DSM (2013) hanno riconosciuto come la demenza possa essere diagnosticata anche in presenza di una compromissione in un singolo dominio (Arvanitakis et al., 2019).

Infine, secondo gli autori, il deficit cognitivo può essere diagnosticato attraverso la combinazione di (1) informazioni raccolte dal paziente e da persone che lo conoscono e (2) un esame oggettivo delle prestazioni cognitive, sia attraverso una valutazione clinica dello stato mentale che attraverso una valutazione neuropsicologica testistica.

In generale, le definizioni proposte attualmente nell'ambito dei disturbi neurocognitivi riportano tre caratteristiche fondamentali, che devono essere necessariamente presenti per porre diagnosi di demenza, ovvero cambiamenti cognitivi, modificazioni comportamentali e compromissione delle attività quotidiane (Vatanabe et al., 2020). Pertanto, è possibile dire che questa triade costituisca il moderno concetto di demenza (Vatanabe et al., 2020).

2.2 Classificazione delle demenze

Il concetto di demenza è un concetto generico che non identifica una singola malattia specifica; piuttosto, si tratta di un termine ombrello che abbraccia svariate condizioni patologiche con sintomi e manifestazioni cliniche piuttosto eterogenee. Di fatto, nella definizione generica di demenza rientrano disturbi neurocognitivi diversi, che condividono la caratteristica di compromettere in modo cronico, progressivo e tipicamente irreversibile le funzioni del sistema nervoso centrale (De Beni & Borella, 2015). Le numerose sfaccettature della demenza sono tali da richiedere un'attenta classificazione, che può essere basata su diversi criteri come l'età, la prognosi, la localizzazione della lesione o l'eziologia (Perrotta, 2020).

In base all'età di esordio, le demenze si distinguono in senili e presenili. Le prime rappresentano le più tradizionali forme di demenza degenerativa; con un'età d'esordio collocata tra i 70 e i 75 anni, mentre le seconde mantengono le stesse caratteristiche cliniche delle precedenti, ma esordiscono temporalmente molto prima, tra i 50 e i 60 anni. Questa discriminazione risale ai primi del Novecento ad opera di Emil Kraepelin, il quale decise di distinguere una forma precoce di demenza e di attribuirle il nome di *Alzheimer's disease*. Attualmente, l'età di esordio non è più considerata una variabile critica tassonomica (Vatanabe et al., 2020).

Un'altra classificazione possibile è quella legata alla sede delle lesioni, che ripartisce le casistiche in demenze corticali e sottocorticali. Le demenze corticali si distinguono per il

loro impatto principalmente sulle strutture della corteccia cerebrale. Caratterizzate da deterioramento dei livelli cognitivi, della memoria e del linguaggio, queste demenze presentano atrofie estese della corteccia, precoci alterazioni della memoria, perdita di pensiero astratto, agnosia, afasia e aprassia (Perrotta, 2020). La malattia di Alzheimer, la malattia di Creutzfeldt-Jakob e la malattia di Pick rientrano in questa categoria. Le demenze sottocorticali, al contrario, interessano prevalentemente strutture cerebrali situate al di sotto della corteccia. Sono caratterizzate da deterioramento della personalità, della sfera emotiva e delle funzioni motorie. Inoltre, presentano un rallentamento delle risposte motorie (bradifrenia), alterazioni della personalità tipiche dei disturbi affettivi (e.g., apatia e depressione), minor perdita di memoria e l'assenza di disturbi considerati corticali, come agnosia, afasia e aprassia (Perrotta, 2020). Questa categoria include il morbo di Parkinson, la Corea di Huntington e le demenze vascolari. Questa ripartizione, sebbene sia più specifica rispetto a quella precedentemente riportata, presenta alcuni limiti. È infatti generalmente considerata troppo rigida e non tiene conto delle manifestazioni cliniche della demenza vascolare, che possono essere anche molto diverse all'interno di una stessa forma. Pertanto, non tutta la comunità scientifica accetta in modo unanime questa tassonomia, soprattutto alla luce delle più recenti scoperte nel campo neuropsicologico e anatomo-fisiologico.

Attualmente, gli enormi progressi raggiunti in questo ambito hanno reso obsoleti tali metodi di classificazione, rendendo più utile il ricorso ad un criterio di distinzione eziopatogenetico. Questo criterio si basa sulla natura del processo eziologico, in funzione della quale possiamo distinguere tra le demenze degenerative (o idiopatiche o primarie) e le demenze non degenerative (o da cause note o secondarie), alcune delle quali potenzialmente reversibili (De Beni & Borella, 2015) (**tabella 2.1**).

Le demenze primarie sono condizioni neurologiche irreversibili che comportano una progressiva degenerazione neurale, caratterizzate, di conseguenza, da un decorso cronico e una prognosi potenzialmente negativa per i pazienti. Vengono definite forme idiopatiche poiché la causa scatenante è tendenzialmente poco riconosciuta, sebbene comportino tutti danni alle cellule neurali, con ciascuna tipologia di demenza degenerativa che colpisce regioni cerebrali specifiche in base al caso. Il termine demenza secondaria, invece, fa riferimento a quelle condizioni neurologiche considerate secondarie ad una patologia primaria, che comportano tipicamente i sintomi della

demenza. Nella maggior parte dei casi, un trattamento efficace della causa primaria è associato a una prognosi positiva per i pazienti e la reversibilità della condizione.

Demenze degenerative (idiopatiche, primarie)	Demenze non degenerative (da cause note, secondarie)
Demenza di tipo Alzheimer Degenerative non Alzheimer <ul style="list-style-type: none"> • Demenze fronto-temporali • Demenze con corpi di Lewy • Disturbi del movimento con demenza <ul style="list-style-type: none"> ○ Parkinson ○ PSP ○ CBD ○ Corea di Huntington 	Demenza vascolare Demenza da idrocefalo normoteso Pseudodemenza e demenze secondarie a depressione Demenze secondarie a malattie infettive Demenze da encefalopatie metaboliche e tossiche

PSP = Paralisi Sopranucleare Progressiva; CBD = Degenerazione cortico-basale

Tabella 2.1. Classificazione delle demenze in base all’eziologia. (De Beni & Borella., 2015).

2.3 Diagnosi differenziale

Come appena visto, la diagnosi della sindrome di demenza è solitamente semplice: essa dipende da un’anamnesi clinica affidabile e dall’utilizzo di test cognitivi formali, i quali devono attestare la presenza di un declino significativo della memoria e di altre capacità cognitive, così grave da interferire con la capacità di svolgere attività quotidiane (Bayer, 2018). Determinare il sottotipo di demenza è più impegnativo, si segnala, infatti, come nel 20% dei casi la diagnosi differenziale risulti errata (Beach et al., 2012).

In generale, effettuare una diagnosi precisa delle diverse forme di demenza è piuttosto difficoltoso per una serie di motivi. In prima istanza, è importante considerare che la demenza di per sé si presenta con un’ampia variabilità di quadri clinici e che, anche all’interno della stessa eziologia, può esservi una certa eterogeneità (Cesca & Falanga, 2022). Di conseguenza, i pazienti spesso riportano fattori di rischio e manifestazioni cliniche di più di un tipo di demenza (Grover & Somani, 2016). Oltre a ciò, sono stati identificati una serie di percorsi neuropatologici comuni ai differenti tipi di demenza che

rendono quindi meno significative le distinzioni categoriali nette (Istituto Superiore di Sanità, 2013). Infine, è importante considerare che i sintomi clinici sono spesso molto simili, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia, di conseguenza vi è il rischio che il trattamento impostato sulla base di una valutazione precoce sia orientato ad una malattia diversa da quella che poi effettivamente si manifesta (Istituto Superiore di Sanità, 2013). Sebbene l'identificazione del sottotipo di demenza sia impegnativo e richieda un iter diagnostico particolarmente tortuoso, essa rappresenta un passaggio necessario e cruciale, alla luce dell'enorme impatto che l'eziologia esercita sul trattamento e sulla prognosi (Bayer, 2018). A questo proposito, un grande contributo è rappresentato dal riconoscimento degli indicatori biologici (o biomarcatori) e di *neuroimaging*. I biomarcatori sono definibili come parametri fisiologici, biochimici o anatomici misurabili in vivo in grado di riflettere specifiche caratteristiche legate al processo fisiopatologico che determina la malattia (Guaita & Trabucchi, 2016). Secondo le più recenti linee guida, questi criteri possono essere cruciali nella diagnosi differenziale tra la malattia di Alzheimer e le altre forme di demenza (McKhann et al., 2011), pertanto una loro integrazione nel processo di *assessment* è importante per ricavare un indice diagnostico ottimale (Al-Qazzaz et al., 2014). Sebbene vi siano stati progressi decisivi lungo questo percorso, non esiste attualmente un biomarcatore decisivo. A livello biochimico, i marcatori che hanno raggiunto i maggiori progressi nella ricerca includono i livelli di β -amiloide nel liquido cerebrospinale, le proteine tau totali, e le proteine fosfo-tau (p-tau). La diminuzione dei livelli di β -amiloide e l'aumento dei livelli di p-tau sono attualmente i biomarcatori chimici più accurati e riproducibili per la malattia di Alzheimer a esordio precoce (Bayer, 2018; Feldman et al., 2008). Sebbene in ambito di ricerca, i biomarcatori siano diventati un requisito per il reclutamento dei partecipanti affetti da demenza, non è chiaro se il loro utilizzo diffuso nella pratica clinica attuale possa avere un impatto significativo sulle decisioni diagnostiche o sulla gestione dei pazienti (Bayer, 2018). Entrando nei dettagli della diagnosi differenziale, per definire correttamente l'eziologia delle varie demenze rivestono un ruolo cruciale la modalità di esordio, l'ordine temporale con cui si succedono i sintomi e la modalità di progressione, oltre ad altre caratteristiche diagnostiche (**tabella 2.2**). Ad esempio, nella demenza di tipo Alzheimer l'esordio è graduale e il decorso progressivo, mentre nella demenza vascolare l'esordio è tipicamente acuto e il decorso "a gradini" (Quartesan, (2009).

	Malattia di Alzheimer	Degenerazione frontotemporale	Malattia a corpi di Lewin	Demenza cerebrovascolare
Esordio clinico	Insidioso	Insidioso	Da improvviso a insidioso	Improvviso
Sintomo iniziale	Compromissione della memoria recente	Scarsa capacità di giudizio o compromissione del linguaggio	Allucinazioni visive ben formate	Correlato alla sede dell'ictus
Progressione	Insidiosa	Insidiosa	Oscillante	Graduale
Disturbo comportamentale del sonno REM	No	No	Spesso precede i sintomi cognitivi	No
Comprensione profonda	Variabile	Nessuna	Buona	Buona
Test neuropsichiatrico	Compromissione corticale generale	Disfunzione esecutiva	Compromissione visuo-spaziale marcata	Lateralizzato
Referti di TAC e MRI	Atrofia da normale a globale e/o ippocampale	Atrofia frontotemporale	Atrofia da normale a globale e/o ippocampale	Ictus corticale/i o lacune sottocorticali
Referti della PET	Metabolismo della corteccia cingolata posteriore e temporo-parietale ridotto	Metabolismo frontotemporale ridotto	Metabolismo occipitale e temporo-parietale ridotto	Metabolismo nell'area dell'/degli ictus ridotto
Segni motori e sensoriali	Nessuno	Nessuno	Tremore a riposo unilaterale	Correlati alla sede dell'/degli ictus

TAC = tomografia assiale computerizzata; MRI = Imaging a risonanza magnetica; PET = Tomografia a emissione di positroni

Tabella 2.2. Caratteristiche diagnostiche dei disturbi neurocognitivi più comuni negli adulti (adattato da Roberts et al., 2019).

Come ben sappiamo, le demenze sono il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici, modificazioni neurochimiche e interazioni con altre malattie (Istituto Superiore di Sanità, 2013), nonostante ciò gli esami ematochimici e strumentali (in particolare quelli di *neuroimaging*) forniscono al clinico importanti informazioni relative all'eziologia e lo aiutano a distinguere le forme primarie da quelle secondarie. Di seguito verranno delineate in dettaglio le principali forme di demenze degenerative e non degenerative, con un'attenzione particolare sugli elementi diagnostici e patogenetici.

2.4 Demenze degenerative

Come accennato precedentemente, le più moderne tassonomie delle demenze distinguono le forme primarie da quelle secondarie (si veda il paragrafo 2.2). Nel presente paragrafo concentreremo la nostra attenzione sulle demenze primarie, chiamate così poiché associate primariamente a demenza. Dal momento che la maggior parte di queste condizioni sono caratterizzate dal progressivo deperimento e morte dei neuroni in aree specifiche della corteccia cerebrale, esse vengono anche definite demenze degenerative (Guaita & Trabucchi, 2016).

Le indagini condotte negli ultimi anni hanno messo in luce come le demenze di natura neurodegenerativa condividano meccanismi comuni di accumulo proteico, sia intraneuronale che extraneuronale, causando importanti danni al sistema nervoso centrale (Guaita & Trabucchi, 2016). In particolare, secondo Jucker & Walker (2013), l'accumulo di proteine patologiche ha inizio in regioni cerebrali specifiche nelle diverse forme di demenza e si diffonde attraverso vie anatomiche e funzionali nel resto del cervello. Oltre a ciò, individuando le specifiche proteine che si accumulano a livello cerebrale, è possibile, in una qualche misura, differenziare le diverse patologie neurodegenerative. Come viene illustrato nella **figura 2.1**, le Placche di A β amiloide (a) e le inclusioni di proteina tau intraneuronali (b) sono caratteristici della malattia di Alzheimer; i due tipi di inclusioni si accumulano lentamente nel cervello e spiegano il progredire della sintomatologia clinica (e), (f). Inclusioni di α -sinucleina all'interno dei corpi di Lewy (c) definiscono, invece, la malattia di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy. In queste patologie l'accumulo inizia spesso a livello del tronco encefalico e progredisce lungo le strutture sottocorticali fino a raggiungere la corteccia (f). Infine, l'accumulo della proteina

TDP-43 (d) nelle regioni fronto-temporali è specifico di alcune forme di demenza frontotemporale e si può associare a concomitante sclerosi laterale amiotrofica per invasione del midollo spinale (h).

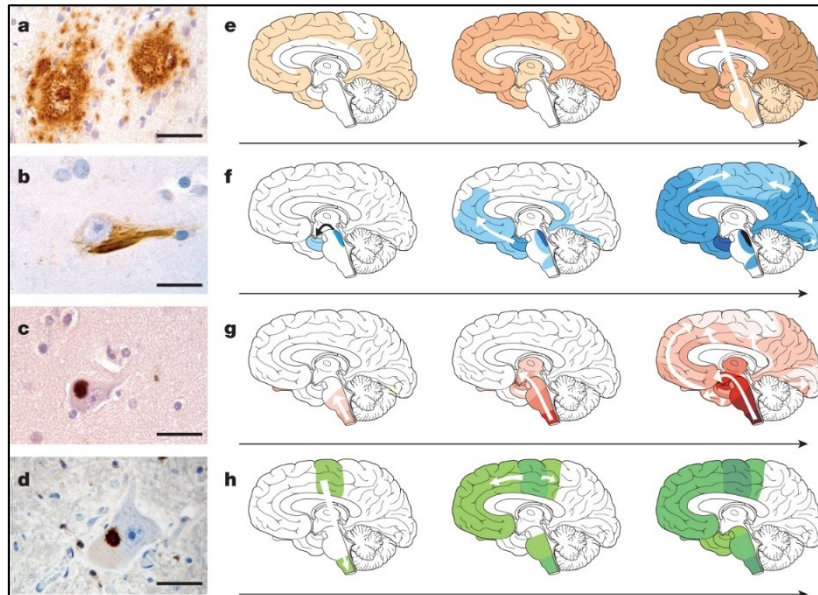


Figura 2.1. Pattern di progressione di malattia per le diverse malattie neurodegenerative. Tratto da Jucker & Walker, 2013.

2.4.1 Demenza degenerativa di tipo Alzheimer

La demenza di tipo Alzheimer (AD) è, per definizione, una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un esordio insidioso, con deficit cognitivi inizialmente impercettibili, i quali progrediscono inesorabilmente fino alla perdita dell'indipendenza nella vita quotidiana (De Beni & Borella., 2015). Ad oggi, la demenza di Alzheimer colpisce circa il 5% delle persone con più di 60 anni e in Italia si stimano circa 500 mila ammalati (Istituto Superiore di Sanità, 2013). È attualmente la forma più comune di demenza degenerativa, nonché la quinta causa principale di morte tra le persone di età superiore ai 65 anni (Arvanitakis et al., 2019). Di recente, è stato dimostrato come diversi fattori, sia modificabili che non modificabili, siano in grado di aumentare o diminuire il rischio di AD. Tra i fattori di rischio, l'aumento dell'età è considerato il più importante (Grover & Somani, 2016). Una metanalisi dettagliata di Xu e colleghi (2015) ha valutato i fattori di rischio modificabili per l'AD, riportando come la presenza di depressione, fragilità, aterosclerosi carotidea, ipertensione, bassa pressione arteriosa diastolica, diabete mellito

di tipo 2, bassa istruzione e indice di massa corporea (BMI) elevato nella mezza età fossero erano associati ad un aumento del rischio di sviluppare questa forma di demenza. Al contrario, i fattori che si sono rivelati protettivi includevano l'esposizione medica a diversi farmaci, quali antipertensivi e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e l'esposizione alimentare ad acido folico, vitamina E, vitamina C e caffè. Nonostante questi dati indichino un certo grado di prevedibilità dell'AD, la predisposizione a questa patologia è in parte geneticamente determinata. L'ipotesi genetica nasce dall'osservazione che in alcune famiglie si ha un aumento dell'incidenza della malattia del 20-40%; inoltre, studi sui gemelli monozigoti hanno messo in luce una concordanza del 43% (Quartesan, 2009). Ulteriori ricerche hanno confermato una componente genetica nell'AD, evidenziando in alcune forme familiari a esordio precoce alterazioni localizzate sui cromosomi 1, 14, 19, 21; in particolare, al cromosoma 21 sembra essere associato il gene responsabile della produzione della proteina precursore dell'amiloide (Quartesan, 2009). È proprio un'alterazione del metabolismo della β -amiloide ad essere considerata attualmente uno dei principali meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza della malattia (Struyfs et al., 2015). Gli aspetti anatomopatologici più tipici dell'AD comprendono l'accumulo di proteina β -amiloide all'esterno dei neuroni, che porta alla formazione delle cosiddette placche amiloidi, e l'accumulo di proteina tau all'interno dei neuroni (Grover & Somani, 2016). Le placche amiloidi conducono a esiti neurotossici e distruttivi interrompendo la comunicazione a livello della sinapsi tra i diversi neuroni, mentre l'accumulo di proteine tau genera inclusioni intracellulari denominate ammassi neurofibrillari, che ostacolano l'afflusso di nutrienti e altre molecole essenziali nelle cellule nervose (De Beni & Borella., 2015). La patologia tau e quella correlata all'amiloide agiscono sinergicamente bloccando la produzione di neurotrasmettitori e portando alla morte cellulare, con conseguente atrofia cerebrale e graduale perdita delle funzioni cognitive (Takashima, 2009).

A livello clinico, l'AD solitamente si manifesta tra la fine dei 60 anni e l'inizio dei 70 (Roberts et al., 2019), con un deficit di memoria che generalmente contrassegna la fase di esordio della malattia, ma che può anche passare inosservato. Nella forma classica di evoluzione, l'AD mostra una progressione dei sintomi distinta in tre fasi (De Beni & Borella, 2015):

1. Fase iniziale, in cui la compromissione mnemonica è solitamente lieve e insorgono i primi cambiamenti di personalità caratterizzati da: scarsa motivazione e iniziativa nello svolgere le attività (i.e., apatia), perdita di interessi, ipocondria e accentuazione di tratti precedenti;
2. Fase intermedia, durante la quale si manifestano disturbi progressivi di linguaggio e orientamento, deficit nella capacità di stimare i rapporti spaziali, difficoltà a compiere correttamente gesti coordinati e finalistici e compromissione delle funzioni esecutive (e.g., capacità di astrazione e soluzione dei problemi). In questa fase possono insorgere anche sintomi psicotici, più comunemente deliri di furto e allucinazioni visive (Roberts et al., 2019);
3. Fase terminale, caratterizzata da afasia, alogia e aprassia, durante la quale il paziente perde completamente l'autonomia nelle funzioni elementari.

2.4.2 Demenza frontotemporale

La demenza frontotemporale (FTD), nota anche come malattia di Pick, è una malattia neurodegenerativa associata ad atrofia delle regioni frontali e/o temporali, spesso asimmetrica tra i due emisferi, che può estendersi ai lobi parietali e ai gangli della base (De Beni & Borella, 2015). La FTD rappresenta la causa principale di demenza negli adulti di età inferiore a 60 anni (Roberts et al., 2019). Dal punto di vista patogenetico, questa forma di demenza rientra tra le patologie neurodegenerative proteino-correlate poiché, così come l'AD, presenta un anomalo metabolismo della proteina tau. Clinicamente, è caratterizzata da deficit precoci nel comportamento, nel linguaggio e nelle funzioni esecutive che precedono lo sviluppo di disturbi mnemonici (Grover & Somani, 2016). Nello specifico, i cambiamenti comportamentali e nella personalità si manifestano tendenzialmente diversi anni prima del deterioramento cognitivo e molti pazienti appaiono isolati, passivi e apatici (De Beni & Borella, 2015). La capacità di giudizio è severamente compromessa e si verifica spesso disinibizione comportamentale, declino della condotta sociale, dipendenza dagli stimoli ambientali e consumo eccessivo di cibi dolci (Roberts et al., 2019). I sintomi comportamentali, in generale, riflettono le specifiche aree cerebrali compromesse. Ad esempio, l'apatia e la disinibizione sono associate a disfunzioni dei lobi frontali, così come gli importanti deficit nella capacità di

attribuire agli altri stati mentali indipendenti (i.e., Teoria della Mente). Altri comportamenti tipici, quali l'iper-oralità (spesso manifestata attraverso il fumo compulsivo) e l'ipersessualità, sono probabilmente attribuibili al coinvolgimento del lobo temporale anteriore, così come i sentimenti d'amore bizzarri, l'iper-religiosità e la produzione di idee eccentriche. La FTD è anche caratterizzata da una precoce compromissione delle abilità linguistiche: i pazienti possono ripetere, involontariamente, parole o frasi pronunciate da loro stessi o da altre persone (i.e., ecolalia) o mostrare enormi difficoltà nel trovare le parole e nel comprenderle (i.e., disfasia fluente).

2.4.3 Demenza con corpi di Lewy

La demenza con corpi di Lewy (DLB) è una sindrome clinica che si manifesta attraverso un quadro sintomatologico e patogenetico caratteristico e peculiare. Il deterioramento cognitivo che comporta è caratterizzato da importanti e precoci deficit attentivi, disturbi nella capacità di analizzare, sintetizzare e riconoscere stimoli visivi, difficoltà nella comprensione di istruzioni progressive, scarse capacità di soluzione dei problemi, nonché presenza di un rallentamento globale dei processi mentali (De Beni & Borella, 2015). Il nome deriva dalla presenza di aggregati proteici, definiti appunto corpi di Lewy, che a livello cerebrale, si accumulano negli spazi presinaptici causando degenerazione neuronale (De Beni & Borella, 2015). I corpi di Lewy hanno una forma sferica e sono composti per la maggior parte da alfa-sinucleina, da cui deriva un'altra denominazione della malattia, ossia sinucleinopatia (Roberts et al., 2019). Attraverso la metodologia dell'esame autoptico, Weiner e collaboratori (1996) hanno riscontrato come il 20% delle persone con diagnosi di Alzheimer presentasse a livello neurale anche numerosi corpi di Lewy corticali. In generale, è piuttosto raro osservare la presenza di demenza con corpi di Lewy diffusa a livello corticale senza malattia di Alzheimer concomitante; per definire tutti questi casi è stato coniato, infatti, il termine "Variante dei corpi di Lewy della malattia di Alzheimer". La stretta connessione tra queste due forme di demenza è riscontrabile anche sul piano clinico: il quadro che caratterizza la DLB, infatti, si manifesta spesso in fase avanzata di AD (De Beni & Borella, 2015). Fortunatamente, la variante con corpi di Lewy presenta caratteristiche-chiave che agevolano la diagnosi. Tra queste vi sono l'esordio improvviso di allucinazioni visive, che solitamente scompaiono

e ricompaiono, e le disfunzioni motorie in genere fluttuanti e di carattere parkinsoniano. Tendenzialmente, sono presenti anche oscillazioni marcate nell'apparato sensoriale, con episodi di confusione che durano giorni o settimane, seguiti da momenti di lucidità per lo stesso periodo di tempo. A livello comportamentale, la compromissione del sonno REM è un disturbo concomitante frequente che spesso precede i sintomi cognitivi. Anche l'imaging cerebrale può essere di grande aiuto nella diagnosi differenziale tra DLB e AD: valutazioni attraverso la PET, infatti, mostrano una diminuzione più marcata dei trasportatori di dopamina nella DBL (De Beni & Borella, 2015; Roberts et al., 2019). Inoltre, si riscontra una riduzione del volume di corteccia e ippocampo più pronunciata nei pazienti con morbo di Alzheimer (Villemagne et al., 2012).

2.4.4 Malattia di Parkinson associata a demenza

Sebbene un quadro franco di demenza nel morbo di Parkinson si manifesti solo nelle fasi avanzate, quasi la metà dei pazienti presentano spiccati deficit cognitivi, che si manifestano sotto forma di deterioramento cognitivo lieve (MCI), sin dalle prime fasi (De Beni & Borella, 2015). Clinicamente, la demenza nella malattia di Parkinson (PDD) è in generale caratterizzata da un esordio insidioso e da un declino cognitivo progressivo (Caballol et al., 2007). Le lamentele iniziali dei pazienti e dei familiari riguardano spesso difficoltà di concentrazione, scarso ricordo di eventi recenti, difficoltà a sostenere una conversazione dovuta alla lentezza di pensiero o problemi nel trovare le parole giuste (Caballol et al., 2007). Compaiono progressivamente importanti disfunzioni legate all'efficacia lavorativa, ai lavori domestici o alla gestione delle finanze. I vari deficit cognitivi osservabili nel PDD riflettono le alterazioni nei circuiti cerebrali che connettono la corteccia prefrontale e i nuclei sottocorticali e sono sostanzialmente rappresentati da disordini nel funzionamento esecutivo, nella memoria di lavoro e nel controllo attentivo (De Beni & Borella, 2015). I pazienti mostrano, infatti, una scarsa capacità di pianificazione e di soluzione dei problemi, nonché di adattamento del proprio comportamento alle varie situazioni. Il deterioramento cognitivo nel PDD è spesso accompagnato da una varietà di sintomi emotivo-comportamentali come allucinazioni visive e deliri, depressione, apatia, psicosi e disturbi del sonno (Caballol et al., 2007). Da un punto di vista eziologico, la degenerazione dei neuroni dopaminergici è il segno

neuropatologico della malattia di Parkinson e il conseguente deficit dopaminergico sembra essere implicato nella disfunzione cognitiva. Sebbene l'esatta fisiopatologia e le basi neurobiologiche della PDD non siano note, è possibile che fattori genetici ed epigenetici contribuiscano a determinare le alterazioni nel metabolismo dei neuroni e nello smaltimento delle proteine danneggiate, responsabili dell'insorgenza dei sintomi (De Beni & Borella, 2015).

2.5 Demenze non degenerative

Sebbene le malattie degenerative primarie siano la principale causa di demenza, una percentuale non trascurabile di pazienti è affetta da un disturbo cognitivo secondario a una specifica condizione e potenzialmente curabile. Le demenze a eziologia non degenerativa rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni che includono la demenza vascolare (DV) e altre forme meno comuni come la demenza secondaria a depressione (i.e., pseudodemenza), demenze su base infettiva, neoplasmi, encefalopatie tossiche e metaboliche.

All'interno di questa macrocategoria, la demenza vascolare rappresenta la condizione più diffusa: oltre ad essere il secondo tipo di demenza più comune osservato in tutto il mondo dopo la malattia di Alzheimer (Grover & Somani, 2016), ne rappresenta anche la più frequente comorbidità (Jellinger & Attems, 2007). La demenza vascolare viene classificata come demenza secondaria poiché si manifesta con disordini cognitivi acquisiti, risultanti da una sottostante malattia di natura cerebrovascolare (De Beni & Borella, 2015). La DV è caratterizzata da un ampio spettro di sintomi neurologici e neuropsicologici che riflettono l'eterogeneità delle lesioni cerebrali associate. Infatti, a differenza delle demenze degenerative, in cui le alterazioni neurofisiologiche rispecchiano spesso cambiamenti neuropatologici specifici e forse primari, nella demenza vascolare questo legame patogeno sembra essere più debole e la disfunzione dei neurotrasmettitori più probabilmente correlata ad un danno neurale sistemico o diffuso (Lanza et al., 2022). Altrettanto variabili sono il tipo di esordio, che può essere improvviso o insidioso, e il decorso, che può variare tra statico, progressivo o remittente (De Beni & Borella, 2015). Per la diagnosi è utile, ma non sufficiente, verificare la presenza dei criteri NINDS-AIREN (Roman et al., 1999), che includono la presenza di:

1. Demenza, i cui deficit devono essere sufficientemente gravi da interferire con le funzioni della vita quotidiana indipendentemente dalle condizioni fisiche determinate dall'ictus;
2. Disturbi cerebrovascolari, definiti dalla presenza di segni focali riferibili a ictus durante l'esame neurologico e di lesioni cerebrali di natura vascolare, rilevati attraverso le tecniche di visualizzazione cerebrale;
3. Una relazione di natura temporale tra i due disturbi sopra menzionati, che può essere manifesta o dedotta dalla presenza di uno o più dei seguenti elementi: (a) esordio della demenza entro tre mesi dalla diagnosi di ictus; (b) improvviso deterioramento cognitivo e progressione a gradini del disturbo.

Criteri aggiuntivi includono la presenza precoce di disturbi di deambulazione (e.g., marcia a piccoli passi o andatura parkinsoniana), storia di instabilità o frequenti e inspiegabili episodi di caduta, sintomi urinari precoci non dovuti a malattie neurologiche, paralisi pseudobulbare², rallentamento psicomotorio e deficit delle funzioni esecutive, nonché modificazioni della personalità e dell'umore quali apatia, depressione, incontinenza emotiva (Quartesan, 2009).

2.6 Deterioramento cognitivo lieve (MCI)

La demenza non è un'accentuazione del fisiologico processo di invecchiamento né una sua anticipazione temporale. Vi sono chiare differenze qualitative sia sul piano anatomopatologico che clinico-fenomenologico. Nell'anziano la disfunzione della memoria è graduale e riguarda soprattutto la rievocazione del materiale mnemonico; egli, infatti, riesce comunque ad acquisire nuove informazioni (De Beni & Borella, 2015). Le funzioni intellettive globali sia pure un po' rallentate e meno elastiche, sono comunque conservate e le disfunzioni presenti non interferiscono in maniera significativa con la vita quotidiana. Tuttavia, mentre nella fase avanzata della malattia, la presenza dei disturbi comportamentali e psichici, che si associano ai disturbi cognitivi, permette di distinguere pazienti dementi da pazienti non dementi, tali differenze non sono ben distinguibili durante le fasi iniziali della malattia, caratterizzate soltanto da una lieve compromissione

² Condizione caratterizzata da paralisi o deficit nella motilità volontaria del distretto cranico (De Beni & Borella, 2015).

della sfera cognitiva, complicando quindi la diagnosi. Per quanto riguarda la demenza da Alzheimer, la presenza di una fase preclinica è stata dimostrata da numerosi studi, i quali hanno evidenziato come diversi deficit cognitivi possano essere individuati alcuni anni prima dell'inizio clinico della malattia. Ad esempio, in tre studi longitudinali (Chen et al., 2000; Elias et al., 2000; Small et al., 2000) ampi campioni di soggetti provenienti dalla popolazione generale sono stati seguiti per lunghi periodi di tempo (di 10, 22 e 7 anni rispettivamente) e sottoposti a intervalli regolari a valutazioni cognitive per l'accertamento dell'esordio di una demenza. Alla fine del periodo di *follow-up* sono state confrontate le prestazioni neuropsicologiche dei soggetti che avevano sviluppato AD con quelle dei soggetti rimasti sani. In tutti i casi veniva evidenziata la presenza di una fase preclinica di malattia in cui la memoria risultava essere la funzione cognitiva più tipicamente compromessa.

La presenza di un decadimento cognitivo lieve, che caratterizza sia le fasi iniziali della demenza che il normale invecchiamento, è stata oggetto di dibattiti tra studiosi e rimane ancora oggi argomento di critiche e discussioni. Alcuni lo considerano un sintomo precoce della demenza, mentre altri lo trascurano, attribuendo le difficoltà cognitive al normale processo fisiologico. Petersen e colleghi (1997) hanno tentato di approfondire la questione, fornendo un po' di chiarezza al riguardo. Gli autori hanno, infatti, introdotto l'espressione decadimento cognitivo lieve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) per indicare un declino cognitivo che non raggiunge la gravità della demenza, ma che rappresenta uno stato intermedio tra l'invecchiamento fisiologico e la demenza stessa. L'ipotesi teorica alla base prevede che i soggetti affetti da demenza abbiano attraversato, in precedenza, una fase di compromissione cognitiva lieve caratterizzata dalla compromissione di una singola area cognitiva, molto probabilmente la memoria, che interferisce solo lievemente con le normali attività del soggetto, mentre le altre funzioni cognitive sono preservate e vengono mantenute normali attività sociali e relazioni interpersonali (Petersen, 1997). A causa del suo carattere potenzialmente progressivo, il MCI è stato riconosciuto come una condizione patologica (Kasper et al., 2020). Come accennato in precedenza, nella quinta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5, 2013), la demenza è stata riclassificata come Disturbo Neurocognitivo Maggiore dall'American Psychiatric Association (APA), mentre il Disturbo Neurocognitivo Lieve è stato concettualizzato come un disturbo precoce o stato

patologico meno grave di declino cognitivo strettamente correlato al MCI. I criteri diagnostici prevedono la presenza di un modesto declino cognitivo rispetto ad un precedente livello di prestazioni in uno o più domini cognitivi (attenzione complessa, funzione esecutiva, apprendimento e memoria, linguaggio, funzione percettivo-motoria o cognizione sociale). È, inoltre, fondamentale che i deficit cognitivi in questione non interferiscano con l'indipendenza e l'autonomia nelle attività quotidiane (e.g., attività strumentali complesse della vita quotidiana, come pagare le bollette o fare la spesa). Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nell'undicesima revisione della classificazione internazionale delle malattie (ICD-11, 2019), ha adottato la definizione di disturbi neurocognitivi lievi, coerente con le linee guida diagnostiche del DSM-5 e che tiene conto del carattere patologico del MCI (World Health Organization, 2019).

Tali criteri selezionano una categoria di persone le cui funzioni cognitive generali sono simili a quelle di soggetti normali di controllo, mentre le funzioni mnestiche sono simili a quelle di pazienti affetti da demenza lieve. Le revisioni di diversi studi evidenziano come questi individui abbiano un rischio maggiore di sviluppare demenza rispetto a chi non presenta deterioramento cognitivo (Petersen et al., 1999). Circa il 10-15% dei pazienti affetti da MCI, infatti, entro 1 anno dalla diagnosi sviluppa una demenza conclamata e il 50% entro 4 anni (Larrieu et al., 2002).

Nel quadro tipico di MCI, è comune osservare un'iniziale manifestazione del deficit di memoria, seguito da altre anomalie nella sfera cognitiva. Tuttavia, a volte la patologia esordisce in altri modi: possono comparire anche lievi deficit in altre funzioni cognitive quali il linguaggio, le abilità visuo-spaziali, le funzioni esecutive e le capacità di ragionamento (Masur et al., 1994; Storandt & Hill, 1989). Nel corso del tempo si è osservato che tali deficit possono essere variabilmente associati fra loro producendo quattro diverse presentazioni cliniche di MCI (Winblad et al., 2004):

- MCI amnesico: il paziente presenta un deficit isolato della memoria;
- MCI amnesico multidominio: le difficoltà di memoria sono accompagnate da deficit di almeno un'altra funzione cognitiva (e.g., linguaggio, funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali);
- MCI non amnesico a dominio singolo: il declino cognitivo coinvolge un singolo ambito, diverso dalla memoria (e.g., un deficit isolato delle funzioni visuo-spaziali);

- MCI non amnesico multidominio: il declino coinvolge almeno due funzioni cognitive, ma con esclusione della memoria.

Uno studio di Alexopoulos e collaboratori (2006) ha indagato la progressione verso la demenza nei sottotipi clinici di MCI evidenziando come i pazienti affetti da un MCI multidominio abbiano una probabilità significativamente maggiore di sviluppare demenza rispetto ai pazienti che presentano un MCI amnesico. Inoltre, la letteratura riporta come le forme amnesiche di MCI siano caratterizzate da una probabile progressione in malattia di Alzheimer (circa il 50% in 5 anni) a differenza delle forme non amnesiche associate ad una più probabile progressione in altri disturbi neurocognitivi (Roberts et al., 2019).

I criteri diagnostici a cui si fa riferimento oggi per definire il MCI sono quelli proposti da Petersen e colleghi (1997). Tali criteri, che inizialmente identificavano in modo generale questa condizione, attualmente si applicano esclusivamente alla forma amnesica di MCI (Petersen, 2004) e comprendono:

- a) la presenza di un disturbo soggettivo di memoria, preferibilmente confermato da un familiare;
- b) la manifestazione di un deficit di memoria maggiore di quello che ci si aspetterebbe nei soggetti di pari età e scolarità;
- c) un normale funzionamento cognitivo generale;
- d) la presenza di capacità di autonomia intatte, per eseguire attività nella vita quotidiana;
- e) assenza di demenza;
- f) assenza di altre patologie in grado di indurre disturbi di memoria, come depressione o patologie endocrine.

Considerando l'elevato rischio per un individuo affetto da decadimento cognitivo lieve di sviluppare una qualche forma di demenza, gli autori sottolineano l'importanza primaria di una diagnosi precoce nei casi sospetti di MCI. Infatti, sebbene si registri la mancanza di terapie farmacologiche o non farmacologiche convincenti ed efficaci per ridurre il rischio di progressione dal MCI alla demenza, alcuni interventi hanno dimostrato di ritardare il declino cognitivo e questo aspetto mantiene viva una forte motivazione nell'individuazione di un trattamento valido del MCI (Kasper et al., 2020).

I sintomi comportamentali e psicologici, noti anche come sintomi neuropsichiatrici (NPS), sono comuni nei pazienti con MCI e possono essere associati a un maggiore deterioramento funzionale e alla progressione verso la demenza di Alzheimer (Ismail et al., 2016). È stato riportato che depressione, apatia e ansia si verificano in circa il 40% degli adulti con MCI (Kasper et al., 2020), causando uno stress percepito più elevato e un benessere mentale generalmente inferiore. Alla luce di questi risultati, l'obiettivo primario del trattamento per i pazienti con MCI sarebbe quello di alleviare efficacemente i sintomi cognitivi, psichiatrici e comportamentali, nonché di migliorare la qualità della vita (QoL). Un ulteriore dato interessante sul benessere di questi pazienti è stato fornito da Bárrios e colleghi (2013), i quali hanno dimostrato come la QoL riportata dai pazienti con MCI fosse migliore di quella stimata dai loro caregiver. Questa tendenza degli informatori a valutare la QoL inferiore rispetto ai pazienti è coerente con quanto osservato negli stadi più avanzati di declino cognitivo e potrebbe essere dovuta al fatto che i pazienti con MCI sono meno consapevoli del loro declino cognitivo e funzionale rispetto ai loro caregiver (Barrios et al., 2013). Oltre agli interventi volti a favorire il benessere fisico e mentale per i pazienti con MCI, protocolli non farmacologici incentrati sullo stile di vita, come l'allenamento cognitivo, l'esercizio fisico moderatamente intenso e la dieta, si sono mostrati promettenti nel MCI, dimostrando un beneficio sintomatico, ma non ancora la prevenzione della progressione verso la demenza (Kasper et al., 2020). Ad oggi, la diagnosi clinica di MCI risulta piuttosto complessa. Nella fase di esordio del disturbo, infatti, il quadro clinico spesso presenta una scarsità di elementi utili, poiché è comune la sovrapposizione con soggetti anziani sani. Inoltre, non è ancora stato possibile evidenziare la presenza di deficit funzionali o alterazioni comportamentali e il destino evolutivo dei pazienti non risulta uniforme. Il tasso di conversione in demenza o il tempo di permanenza nella condizione di lieve declino cognitivo dipendono dall'interazione di numerosi fattori, tra cui componenti genetiche predisponenti, comorbidità con altre patologie (e.g., depressione, disturbi dell'udito, diabete), grado di compromissione cognitiva, genere ed età (Li et al., 2016). In questa fase, l'uso operativo dell'evidenza di biomarker per la patologia amiloide e il danno neuronale consente di valutare in modo differenziale la probabilità di progressione verso la demenza AD nello stadio MCI (Kasper et al., 2020).

CAPITOLO 3

La relazione tra olfatto, invecchiamento e deterioramento cognitivo lieve (MCI)

L'olfatto è uno dei sensi primari che ci connette al mondo circostante: le impressioni olfattive, come abbiamo visto in precedenza, non solo consentono di percepire l'ambiente intorno a noi in modo vivido e intenso, ma contribuiscono anche alla nostra sopravvivenza e ci aiutano a entrare in contatto con gli altri (vedi Capitolo 1). Oltre a ciò, la capacità di percepire gli odori svolge un ruolo cruciale nella nostra salute mentale e nel nostro benessere emotivo. Tuttavia, con l'avanzare dell'età, sia le funzioni cognitive che le abilità olfattive possono subire cambiamenti significativi.

La letteratura è ricca di studi che dimostrano come il senso dell'olfatto sia caratterizzato da una notevole dipendenza dall'età; tale relazione porta gli individui che invecchiano ad avere maggiori probabilità di avere scarse capacità olfattive (Olofsson et al., 2021). Recenti indagini scientifiche riportano anche associazioni significative tra una percezione alterata degli odori e una riduzione delle capacità cognitive, soprattutto in riferimento alle funzioni mnestiche (Attems et al., 2015). Alla luce del fatto che questi ultimi due aspetti (declino cognitivo e difficoltà mnemoniche) costituiscono spesso i sintomi-cardine delle demenze, tale scoperta ha portato i ricercatori a presupporre che una riduzione del senso dell'olfatto rappresenti potenzialmente un avvertimento precoce e importante di disturbi neurodegenerativi, in particolare del morbo di Parkinson e della malattia di Alzheimer. Inoltre, nel caso del declino cognitivo lieve, si ritiene che il deterioramento olfattivo possa persino annunciare la progressione verso la demenza.

3.1 L'influenza dell'età sull'olfatto

È innegabile come il sistema olfattivo presenti somiglianze con gli altri sistemi sensoriali nel processo di trasformazione degli stimoli ambientali in percezioni e motivazioni uniche. Tuttavia, la sua unicità risiede nella possibilità di sfruttare la diversità molecolare per esplorare il modo in cui le informazioni estratte dagli stimoli sensoriali conducono a

percezioni differenti (Mobley et al., 2014). Sebbene questo percorso sensoriale sia piuttosto radicato ed efficiente nell'uomo, con l'avanzare dell'età, la capacità degli esseri umani di rilevare e discriminare gli odori diminuisce progressivamente, influenzando sia sulla qualità della vita che sulla sicurezza personale. Si può parlare di una vera e propria disfunzione olfattiva che caratterizza la popolazione anziana, la cui prevalenza e gravità aumentano sostanzialmente con l'invecchiamento (Attems et al., 2015). Gli studi presenti in letteratura, infatti, riportano come dal 4 al 6% della popolazione generale soffra di anosmia, con tassi di prevalenza che aumentano al 14% negli individui di età superiore a 65 anni (Schubert et al., 2012), fino a oltre il 50% in soggetti di età compresa tra 65 e 80 anni, e fino all'80% in quelli con più di 80 anni (Doty & Kamath, 2014; Lafreniere & Mann, 2009) (**figura 3.1**).

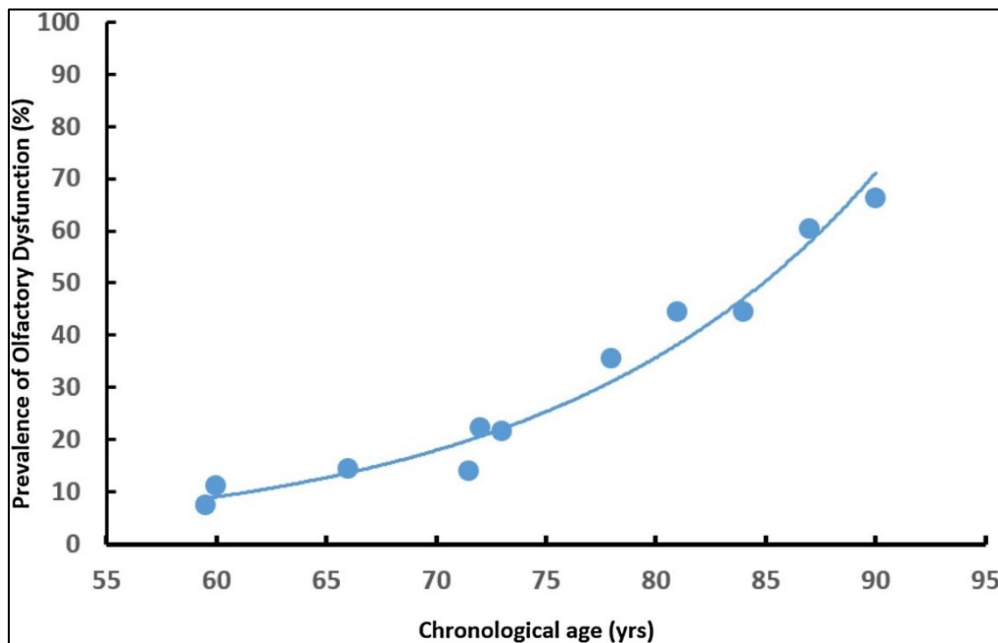


Figura 3.1: Prevalenza delle disfunzioni olfattive negli adulti sani di età pari o superiore a 60 anni, con tassi di prevalenza ottenuti da studi che hanno utilizzato l'identificazione degli odori come riflesso della funzione olfattiva generale nella popolazione anziana. Tratto da Dan et al., 2021.

È interessante notare che gli uomini sono più suscettibili ai disturbi dell'olfatto associati all'invecchiamento rispetto alle donne. Uno studio recente di Seubert e colleghi (2017) ha infatti dimostrato che la percentuale di donne con disfunzione olfattiva (OD) è

approssimativamente del 9% a 60 anni e del 29% a 78 anni, mentre negli uomini è del 15% a 60 anni e del 49% a 78 anni. La prevalenza di disfunzioni chemosensoriali nella popolazione maschile risulta, dunque, essere quasi il doppio rispetto a quella femminile. Gli uomini sperimentano, inoltre, un declino dell'olfatto più rapido rispetto alle donne che tende a manifestarsi più precocemente (Papazian & Pinto, 2021). Questo risultato è coerente con quanto riportato nella letteratura sulle differenze di genere nell'abilità olfattiva, che testimonia la possibile superiorità femminile nella percezione olfattiva (Sorokowski et al., 2019). Diverse sono le spiegazioni proposte dagli autori, alcune delle quali legate al concetto di salute. In primo luogo, gli uomini sono solitamente più inclini all'esposizione professionale a sostanze chimiche industriali e ad altre sostanze nocive, come cadmio e fuliggine, che sono correlate ai disturbi dell'olfatto (Sorokowski et al., 2019). Inoltre, alcune variabili che influenzano negativamente lo stile di vita, tra cui il fumo, il consumo di alcol e il sovrappeso, sono tutte correlate all'OD (Palmquist et al., 2020) e possono causare differenze di genere considerando che le donne conducono tendenzialmente uno stile di vita più sano rispetto agli uomini (Chang et al., 2019).

L'entità del deficit sensoriale associato all'età è stata ben documentata in molte popolazioni, tra cui quella di Skövde (Brämerson, 2004) e quella cinese (Liang et al., 2016), e mediante l'utilizzo di test che indagassero componenti differenti dell'abilità olfattiva. In generale, viene riportato come il decremento olfattivo legato all'età sia piuttosto consistente e rilevabile indipendentemente dallo strumento di misura utilizzato, compresi quelli che impiegano procedure psicofisiche, elettrofisiologiche e psicofisiologiche (Doty & Kamath, 2014). Tuttavia, i deficit osservati nelle persone anziane sono stati più comunemente rilevati utilizzando test psicofisici, i quali richiedono una risposta cosciente da parte del paziente. Come per gli altri sensi, le capacità olfattive si basano sia su processi sensoriali che cognitivi; in particolare, i compiti di identificazione e di discriminazione degli odori presentano una maggiore richiesta cognitiva rispetto al test di soglia e coinvolgono funzioni cognitive di livello superiore (Croy & Hummel, 2017; si veda il paragrafo 1.3.3). Oltre a ciò, l'abilità di identificazione richiede ulteriori capacità cognitive come la memoria di riconoscimento, l'integrazione odore-visiva, la conoscenza semantica e il recupero delle parole (Olofsson et al., 2021), tutti aspetti rilevanti per la routine quotidiana. Come ci si aspetterebbe in base al declino delle loro capacità olfattive, le persone anziane mostrano spesso compromissioni evidenti

nei compiti di identificazione degli odori (Hummel et al., 1997; Menon et al., 2013; Wong et al., 2010), così come in quelli di discriminazione della qualità degli odori (Hedner et al., 2010; Hummel et al., 1997).

Altre funzioni olfattive dipendenti dalla cognizione che sono compromesse nell'invecchiamento riguardano la memoria episodica di riconoscimento degli odori, la percezione della familiarità degli odori e i giudizi sulla commestibilità (Olofsson et al., 2021). In accordo con i risultati sull'olfatto ortonasale, si osservano disturbi legati all'invecchiamento che coinvolgono anche la via retronasale. Ad esempio, de Graaf e colleghi (1994) hanno evidenziato che gli adulti più anziani, in media, percepiscono le alte concentrazioni di sapori alimentari come meno intensi rispetto agli adulti più giovani, e che le concentrazioni ottimali di gradevolezza dei sapori sono più elevate in età avanzata. L'olfatto coinvolge dunque numerosi aspetti, la maggior parte dei quali sono messi a dura prova dai processi di invecchiamento.

In generale, gli studi che indagano le prestazioni olfattive nella popolazione anziana riportano risultati fortemente correlati, facendo supporre che le tipiche alterazioni osservate riflettano deficit generalizzati legati all'età nelle funzioni sensoriali e cognitive.

Cause della perdita dell'olfatto legate all'età

Come precedentemente riportato, una ricca letteratura documenta il declino dell'acuità olfattiva negli anziani, tuttavia, i meccanismi cellulari e molecolari sottostanti sono in gran parte sconosciuti. Alla luce dei rapidi progressi nell'analisi dei correlati molecolari e strutturali dei sistemi olfattivi in via di sviluppo e adulti, la scarsità di informazioni disponibili sul sistema olfattivo invecchiato è sorprendente (Mobley et al., 2014).

Gli studi che indagano i fattori che contribuiscono all'OD età-correlato riportano come, oltre ai cambiamenti negli elementi non olfattivi del naso (e.g., infezioni croniche, atrofia dell'epitelio nasale legata all'età, diminuzione del flusso sanguigno della mucosa, compromissione della funzione mucociliare), le modificazioni strutturali causate dall'invecchiamento del sistema olfattivo possono spiegare il declino funzionale nella popolazione anziana (Attems et al., 2015). Infatti, come descritto di seguito, una serie di alterazioni legate all'età all'interno dell'epitelio olfattivo, del bulbo olfattivo e delle strutture cerebrali superiori sono state associate in un modo o nell'altro a disfunzioni olfattive (Doty & Kamath, 2014). Inoltre, è stato scoperto che diversi geni contribuiscono,

anche se in misura modesta, a questo declino delle abilità olfattive (Calhoun-Haney & Murphy, 2005).

A livello dell'epitelio olfattivo, gli studi istologici evidenziano cambiamenti legati all'età nella sua natura e integrità, che includono la diminuzione del numero di recettori, l'assottigliamento dell'epitelio stesso e alterazioni nelle cellule dei recettori olfattivi (Doty & Kamath, 2014; Attems et al., 2015). Inoltre, con l'avanzare dell'età, la fitta rete di capillari sanguigni che irrorava gli strati basali dell'epitelio tende a regredire, rendendolo avascolare (Doty & Kamath, 2014).

Parallelamente all'integrità dell'epitelio olfattivo, la dimensione del bulbo olfattivo e di alcune delle sue lamine diminuisce progressivamente con il passare degli anni (Sama et al., 2008), riflettendo un'atrofia generalizzata, la perdita di elementi neuronali e un aumento delle cellule gliali (Attems et al., 2015). Cambiamenti legati all'età nel volume del bulbo olfattivo sono stati documentati in vivo utilizzando la risonanza magnetica, sebbene tali diminuzioni non siano specifiche dell'invecchiamento e possano verificarsi in diverse condizioni, tra cui fumo, sinusite cronica, sclerosi multipla, alterazioni da trauma e schizofrenia (Doty & Kamath, 2014). Tali studi suggeriscono fortemente che il volume del bulbo olfattivo è un indicatore della funzione olfattiva generale. A conferma di ciò, Wang e il suo gruppo di ricerca (2011) ha riscontrato correlazioni significative tra le soglie di riconoscimento degli odori e il volume del bulbo olfattivo, sia nei pazienti con morbo di Parkinson che nei controlli.

A livello delle strutture cerebrali superiori, è ampiamente riconosciuto che l'invecchiamento è accompagnato da una diminuzione del peso del cervello, dello spessore corticale, dell'integrità della sostanza bianca e dell'attività dei trasmettitori e da un aumento della vulnerabilità neuronale, nonché da modificazioni nelle strutture associate all'elaborazione olfattiva (Doty & Kamath, 2014). Queste ultime includono una riduzione del volume dell'ippocampo, dell'amigdala, della corteccia piriforme e del nucleo olfattivo anteriore (Attems et al., 2015).

Per quanto riguarda i cambiamenti neurochimici, sebbene diverse carenze di neurotrasmettitori legate all'età possano contribuire alla perdita dell'olfatto osservata nelle persone anziane, un sistema si distingue come particolarmente prepotente: il sistema colinergico. Nel cervello che invecchia, infatti, si registra una carenza di acetilcolina, che

è intimamente coinvolta nella modulazione della funzione olfattiva (Doty & Kamath, 2014).

Nonostante la varietà di manifestazioni della perdita olfattiva correlata all'età, è possibile almeno in parte prevenirla: le persone che invecchiano con successo, infatti, sembrano presentare un rischio inferiore di compromissione della funzione olfattiva (Nordin et al., 2012). In linea con questo risultato, è stata segnalata una minore sensibilità agli odori nelle persone anziane che vivono in case di cura rispetto a quelle non istituzionalizzate (Sulmont-Rosse et al., 2015).

3.2 Olfatto, demenza e deterioramento cognitivo lieve

Oltre ad essere una caratteristica comune dei normali processi di invecchiamento, la disfunzione olfattiva è stata ampiamente segnalata nei disturbi neurocognitivi che vanno dal lieve deterioramento cognitivo alla demenza nella malattia di Alzheimer (AD) e nel morbo di Parkinson (PD).

Come riporta la letteratura, i deficit olfattivi possono riflettere modelli unici di cambiamenti cognitivi che si verificano durante l'invecchiamento. Ad oggi, diversi studi documentano la relazione tra compromissione olfattiva e scarsa funzione cognitiva, dimostrando come i deficit olfattivi spesso coincidano o addirittura precedano i deficit nei test cognitivi non olfattivi (Olofsson et al., 2021). La relazione tra questi due domini non è ancora stata chiarita, tuttavia, secondo gli autori è improbabile che si verifichino correlazioni tra deficit olfattivi e cognitivi negli adulti che invecchiano semplicemente a causa delle componenti della memoria semantica implicate nel compito di identificazione olfattiva (Olofsson et al., 2021). Infatti, mentre la conoscenza delle parole viene tipicamente mantenuta in età avanzata, l'identificazione degli odori diminuisce (Larsson et al., 2009). Questo dato fa presupporre che le funzioni olfattive di ordine superiore abbiano caratteristiche uniche rispetto ad altri tipi di memoria dichiarativa in età avanzata. Le capacità sensoriali come l'olfatto, ma anche il gusto, l'udito e la vista, diminuiscono inevitabilmente con l'invecchiamento, ma prove crescenti mostrano anche come le disfunzioni sensoriali siano uno dei primi segni che diagnosticano la conversione dallo stato cerebrale fisiologico a quello patologico (Bathini et al., 2019). In particolare, la perdita olfattiva è considerata uno dei primi segni preclinici dell'Alzheimer e del morbo

di Parkinson, che si verifica un decennio o più prima della comparsa dei sintomi cognitivi e motori (Marin et al., 2018). Oltre a ciò, rappresenta un indicatore significativo della progressione della malattia e del declino delle capacità cognitive. Comprendere i meccanismi alla base della disfunzione olfattiva è fondamentale per determinare la sua associazione con i disturbi neurodegenerativi. Diversi sistemi anatomici e fattori ambientali possono essere alla base o contribuire alla perdita olfattiva associata a malattie neurologiche (Doty, 2017), sebbene il collegamento biologico diretto con ciascun disturbo rimanga poco chiaro e, quindi, richieda ulteriori indagini. Secondo Bathini e colleghi (2019), il neuroepitelio nasale, costituendo una delle poche appendici del sistema nervoso centrale in comunicazione diretta con l'ambiente esterno senza una barriera ematoencefalica protettiva, può rappresentare una suscettibile porta di ingresso per le tossine esogene al cervello. Questa ipotesi, che può spiegare la relazione tra deficit olfattivi precoci e l'insorgenza di demenza, è supportata dall'accumulo di specie microbiche nel cervello di AD (Itzhaki et al., 2016).

Partendo da questi presupposti e considerando che nella maggior parte dei casi gli stati più avanzati di demenza sono caratterizzati da alterazioni olfattive e sono preceduti da un quadro sintomatologico più lieve (MCI), diversi studi hanno indagato la possibile presenza di deficit olfattivi anche nella patologia di deterioramento cognitivo lieve (MCI). Dallo studio di Roberts e colleghi (2016) condotto su un campione di anziani, è emerso come il deterioramento dell'olfatto fosse associato a MCI e ad un maggiore declino delle prestazioni cognitive durante il *follow-up*. Altri studi hanno confermato tale risultato, evidenziando come i pazienti con MCI spesso ottengano risultati scadenti nei test olfattivi (Goette et al., 2018; Palta et al., 2018), il che solleva la questione se le valutazioni olfattive possano essere utilizzate per prevedere se un paziente con MCI svilupperà eventualmente demenza. Negli ultimi anni, una manciata di studi prospettici longitudinali ha quindi tentato di indagare il ruolo predittivo dei test olfattivi per l'AD. Tutti gli studi hanno trovato associazioni significative tra la capacità di identificazione degli odori di base nel MCI e il rischio di progressione successiva della demenza (Conti et al., 2013; Devanand et al., 2008, 2015; Roberts et al., 2016). Devanand et al. (2008) hanno stimato che i test di identificazione degli odori abbiano un tasso di sensibilità di quasi il 50% per prevedere la conversione dell'AD entro 3 anni.

CAPITOLO 4

Lo studio condotto

4.1 Introduzione e obiettivi sperimentali

Oltre a rappresentare una caratteristica tipica dell'età avanzata, la compromissione dell'olfatto è strettamente legata anche al declino cognitivo. Ad oggi, diversi studi hanno dimostrato che i deficit olfattivi spesso coincidono o addirittura precedono i deficit nei test cognitivi olfattivi (Olofsson et al., 2021) e che prestazioni nell'identificazione degli odori sono in grado di predire con certo grado di sicurezza il futuro declino della cognizione generale (Adams et al., 2018). Tale scoperta ha portato gli autori a concentrarsi sui casi di individui affetti da demenza, dal momento che questa sindrome clinica prevede tra i sintomi cardine una significativa compromissione delle funzioni intellettive e la presenza di deficit cognitivi e mnemonici. A questo proposito, una quantità crescente di studi ha riportato prove evidenti di come l'olfatto sia marcatamente compromesso nei pazienti con malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson, i due disturbi neurodegenerativi più comunemente associati a demenza (Dan et al., 2021). In questi casi, la disfunzione olfattiva non rappresenta soltanto una tipica caratteristica clinica di queste patologie, ma si configura anche come un sintomo precoce che compare anni prima dei sintomi motori e del declino cognitivo. Per questo motivo, la compromissione dell'olfatto è attualmente considerato un marcatore clinico degli stadi iniziali della neurodegenerazione, nonché un indicatore significativo del decorso della malattia e del progressivo deterioramento delle capacità cognitive (Marin et al., 2018).

Una volta stabiliti metodi efficaci per rallentare la progressione della demenza, la corretta identificazione dei pazienti che si trovano nella fase preclinica risulterà di fondamentale importanza. Alla luce di tali considerazioni, negli ultimi anni, un numero crescente di studi prospettici si è concentrato sulla possibilità che la comparsa precoce di deficit olfattivi possa essere predittiva di una successiva conversione in malattia di Alzheimer, considerando che le capacità olfattive sono spesso correlate con quelle funzioni cognitive che tipicamente diminuiscono nell'AD. Pertanto, è stata posta grande attenzione sugli individui a rischio di sviluppare demenza, in particolare su coloro che presentano

decadimento cognitivo lieve (MCI), una sindrome caratterizzata da un declino cognitivo maggiore rispetto a quello atteso in base all'età e al livello di istruzione di una persona, che costituisce uno stadio tra il normale invecchiamento cognitivo e la demenza (Gauthier et al., 2006). Negli ultimi due decenni, diversi studi hanno misurato le prestazioni olfattive nei pazienti con MCI, osservando deficit in molteplici domini olfattivi, tra cui la soglia di rilevamento degli odori, l'identificazione, la discriminazione e la memoria olfattiva (Roalf et al., 2017). Inoltre, molti di questi lavori riportano come tali deficit olfattivi precedano l'esordio della malattia e permettano di distinguere i pazienti con sintomi prodromici di demenza dagli anziani sani (Wilson et al., 2007), il che solleva la questione se le valutazioni olfattive possano essere utilizzate per prevedere quali individui vulnerabili abbiano maggiori probabilità di sviluppare AD.

In generale, la totalità degli studi che si sono proposti di indagare il ruolo predittivo dei test olfattivi per l'AD hanno trovato associazioni significative tra la capacità di identificazione degli odori nel MCI e il rischio di progressione successiva della demenza (Devanand et al., 2015; Roberts et al., 2016). Studi longitudinali recenti confermano tale relazione dimostrando come l'alterazione dell'olfatto sia associata alla progressione dal MCI alla demenza (Roalf et al., 2017), anche se questi studi sono limitati all'identificazione degli odori. Nella demenza da Alzheimer, le prove dimostrano chiaramente che la disfunzione olfattiva, tipicamente valutata mediante un test di identificazione degli odori, si presenta all'inizio del processo patologico, anche in una fase preclinica in cui tale test può essere superiore al test della memoria episodica verbale nel predire l'esito cognitivo a lungo termine (Devanand, 2016). La compromissione dell'identificazione degli odori, inoltre, mostra una moderata utilità predittiva per il declino cognitivo negli anziani cognitivamente intatti e per la transizione dalla cognizione normale all'MCI e un forte potere predittivo per lo sviluppo futuro di demenza (Devanand, 2016). A partire da questi risultati, è stato proposto che i pazienti affetti da deterioramento cognitivo lieve con un basso punteggio della funzione olfattiva siano considerati più propensi a sviluppare malattia di Alzheimer, specialmente quelli con basse abilità olfattive che non sono consapevoli dei loro problemi nel senso dell'olfatto (Marin et al., 2018).

Alla luce delle evidenze raccolte, la letteratura recente suggerisce come l'olfatto debba essere utilizzato come strumento di screening, in modo tale che le persone anziane con

prestazioni olfattive elevate possano essere considerate a rischio molto basso di demenza negli anni a venire (Devanand et al., 2019). Inoltre, considerando che l'identificazione degli odori è maggiormente compromessa nell'MCI, parallelamente al deficit più evidente nella demenza di tipo Alzheimer, i test di identificazione degli odori garantiscono l'inclusione nello screening di individui a rischio di sviluppare AD (Djordjevic et al., 2008).

Nel complesso, l'attenzione alla funzione olfattiva come marcatore clinico per le malattie neurodegenerative può aiutare nella caratterizzazione degli stadi prodromici di queste malattie, nelle strategie diagnostiche precoci, nella diagnosi differenziale e potenzialmente nella previsione del successo del trattamento (Marin et al., 2018). Inoltre, le prestazioni al test di identificazione olfattiva rappresentano un biomcatore non invasivo ed economico di demenza che può avere un'accuratezza predittiva paragonabile alle misure di neuroimaging e ai biomarcatori valutati nel liquido cerebrospinale (Devanand, 2016).

Come accennato nei capitoli precedenti, al di là della prestazione olfattiva, esistono importanti differenze individuali nel modo in cui le persone interagiscono con l'ambiente olfattivo circostante. Sebbene vengano spesso trascurate, le capacità metacognitive olfattive, tra cui la consapevolezza olfattiva, sono in grado di plasmare l'esperienza olfattiva e possono rappresentare un indice indiretto dell'effettiva prestazione olfattiva (Nováková et al., 2014). Allo stesso modo, bassi punteggi ai compiti che valutano queste misure soggettive potrebbero rappresentare un segnale evidente di un'alterazione dell'esperienza olfattiva, la quale potrebbe a sua volta riflettere una diminuzione delle abilità olfattive (Dal Bò et al., 2022). Considerando la correlazione esistente tra misure oggettive e soggettive dell'olfatto e il valore predittivo delle disfunzioni olfattive nelle malattie neurodegenerative (Sui et al., 2019), non solo un'identificazione degli odori compromessa, ma anche l'individuazione di vulnerabilità nelle capacità metacognitive potrebbe essere cruciale nello screening precoce, nonché nella prevenzione, delle forme di demenza.

Alla luce di queste considerazioni, il presente studio si pone l'obiettivo di indagare l'esistenza della relazione riportata in letteratura tra alterazioni olfattive e lieve deterioramento cognitivo. Inoltre, sebbene le misure soggettive dell'olfatto esercitino una potenziale influenza nel modulare la prestazione olfattiva, questo ambito rimane ad oggi

poco esplorato. Per questo motivo, ci si è posti l'ulteriore obiettivo di indagare e approfondire il ruolo della consapevolezza olfattiva come possibile moderatore della relazione tra deterioramento olfattivo e declino cognitivo.

Per verificare questi obiettivi sono state condotte una serie di valutazioni su un campione di 28 soggetti di età compresa tra i 65 e gli 85 anni. I partecipanti sono stati sottoposti ad una batteria di test e questionari per valutare le abilità olfattive di identificazione e discriminazione, le abilità cognitive e la consapevolezza degli odori presenti nell'ambiente. Inoltre, considerando la quantità di studi presenti in letteratura che dimostrano l'esistenza di una forte associazione tra depressione e abilità olfattive (Croy & Hummel, 2017; Kohli et al., 2016), nonché tra depressione e consapevolezza olfattiva (Dal Bò et al., 2022; Dal Bò et al., 2023), ai fini dello studio si è ritenuto necessario indagare l'eventuale presenza e gravità di sintomi depressivi nel campione.

Nello specifico, è stato ipotizzato che:

- Un maggiore declino cognitivo sia associato a ridotte abilità olfattive;
- La consapevolezza olfattiva moderi questa relazione assumendo un ruolo protettivo: ci si aspetta, cioè, che i partecipanti con alti livelli di consapevolezza olfattiva riportino punteggi più elevati nelle abilità olfattive e, conseguentemente, in quelle cognitive.

4.2 Metodi

Per quanto riguarda il reclutamento dei partecipanti, una parte di essi è stata reclutata tramite la divulgazione di un volantino con i dettagli dello studio, la restante parte grazie alla collaborazione di due strutture per anziani, il Centro Medico Rindola situato a Vicenza e la Casa residenza Fili d'Argento a Pavullo nel Frignano. Sono stati inclusi nello studio solamente i soggetti che non presentassero gravi ed evidenti segni di compromissione cognitiva, linguistica o della funzione motoria, in grado di precludere la compilazione dei test e dei questionari.

A tutti i partecipanti è stato richiesto di firmare il modulo del consenso informato, approvato dal Comitato Etico per la Ricerca Psicologica dell'Università di Padova, nel quale sono stati esplicitati e chiariti gli obiettivi, i metodi e gli strumenti utilizzati durante

lo svolgimento dell'esperimento. È stato chiesto di leggere attentamente il modulo e di non esitare a porre qualsiasi tipo di domanda. La partecipazione era libera e su base volontaria, i soggetti non hanno ricevuto alcuna forma di retribuzione per aver partecipato. Prima di sottoporre i partecipanti alla batteria di test e questionari previsti, sono state indagate una serie di variabili sociodemografiche e anamnestiche per avere un quadro maggiormente approfondito e informativo del campione. Nello specifico, sono state raccolte informazioni circa la professione svolta, la presenza di eventuali patologie diagnosticate nonché di condizioni neurologiche o cardiovascolari, le ore di sonno, il fumo, i farmaci assunti e l'aver contratto o meno il Covid-19.

4.2.1 Partecipanti

Hanno preso parte alla ricerca 28 soggetti tra i 65 e gli 85 anni, di cui 12 maschi e 16 femmine, con età media con età media $M= 73.7$ (deviazione standard; $SD=5.85$). Il loro livello di istruzione era compreso tra un minimo di 5 e un massimo di 20 anni di scolarità. Inizialmente, hanno partecipato alla raccolta dati un totale di 30 soggetti, due dei quali sono stati successivamente esclusi dalle analisi poiché non soddisfacevano il criterio d'età stabilito all'inizio dello studio, ossia un'età compresa tra i 65 e gli 85 anni.

4.2.2 Strumenti

I dati utilizzati nel presente studio sono stati raccolti attraverso una batteria di test e questionari selezionati attentamente per valutare le variabili di interesse. Nello specifico sono stati indagati i seguenti aspetti: la prestazione olfattiva dei partecipanti, le loro abilità cognitive, i livelli di consapevolezza olfattiva e la presenza di sintomi depressivi.

Valutazione delle abilità olfattive

Per valutare le abilità olfattive, i partecipanti sono stati sottoposti ad una sessione di screening olfattivo attraverso la somministrazione dello "Sniffin' Sticks test", un test validato della performance olfattiva basato sulla presentazione di penne contenenti liquido odoroso (Hummel et al., 1997). Nella sua forma originale, il test è composto da tre sub-test, ciascuno dei quali indaga una componente diversa della funzione olfattiva:

identificazione, discriminazione e rilevazione (o soglia) olfattiva. Tutti e tre i test prevedono l'utilizzo di dispositivi simili a pennarelli, di lunghezza 14 cm e diametro 1,3 cm, le cui punte sono impregnate con 4 ml di fluido odorante o sostanza odorante disciolta in glicole propilenico e un agente antibatterico (Rumeau et al., 2016).

Dalla somministrazione dei tre sotto-test è possibile di ricavare un punteggio totale TDI con intervallo 0 – 48, dato dalla somma dei punteggi ottenuti ai singoli test. La classificazione iniziale dei punteggi TDI definiva l'anosmia funzionale in presenza di un punteggio TDI $\leq 16,5$, la normosmia in caso di punteggio TDI $> 30,5$ e l'iposmia in presenza di un punteggio compreso tra questi due valori (Rumeau et al., 2016).

Nel presente studio si è deciso di utilizzare solamente i sub-test di identificazione e di discriminazione per verificare la performance olfattiva poiché, oltre ad essere più rapidi e facili da eseguire (Rumeau et al., 2016) e dunque probabilmente più attendibili se usati su un campione di individui anziani che presentano abilità cognitive compromesse, la soglia di rilevamento degli odori ha una minore richiesta cognitiva rispetto a compiti come l'identificazione e la discriminazione, i quali coinvolgono funzioni cognitive di livello superiore (Croy & Hummel, 2017).

La prova di identificazione degli odori prevede la presentazione di 16 penne, ognuna con un odore comune differente. Al partecipante viene chiesto di identificare l'elemento che meglio descrive l'odore annusato selezionando tra quattro alternative presentate sullo schermo di un computer, attraverso una procedura a scelta multipla forzata. In questo caso, sono stati mostrati quattro item verbali accompagnati dai corrispettivi item visivi per agevolare il partecipante nell'individuazione dello stimolo odoroso target. Il punteggio di identificazione ricavato corrisponde al numero di risposte corrette.

L'abilità di discriminazione viene invece valutata presentando 16 triplete di penne odoranti, ognuna delle quali contiene due penne con odore uguale e una con odore diverso. Al partecipante viene richiesto di individuare quale penna della tripletta ha un odore diverso dalle altre due, sempre attraverso una procedura a scelta multipla forzata. Il punteggio di discriminazione ricavato corrisponde al numero di risposte corrette su un totale di 16.

Per tutti e due i test, gli odori sono stati presentati bilateralmente: è stato rimosso il tappo e la punta della penna è stata posta a 2 cm di distanza da entrambe le narici. Tutti i partecipanti hanno avuto l'opportunità di annusare ciascuna penna una sola volta, senza

la possibilità di odorarla nuovamente in caso di indecisione. Prima dell'esecuzione di ogni prova è stata accertata la decongestione nasale dei partecipanti ed è stato chiesto loro di rimanere concentrati e attenti il più a lungo possibile, considerando che l'attendibilità del test dipende in larga misura da un'adeguata collaborazione da parte del soggetto (Rumeau et al., 2016).

Per il test di discriminazione degli odori è stato chiesto ai partecipanti di indossare una mascherina di colore scuro sugli occhi, in modo tale da fornire risposte facendo affidamento esclusivamente sulle proprie capacità olfattive ed escludendo influenze da parte del senso della vista (Hummel et al., 1997). Inoltre, l'ordine delle tre penne che compongono ogni tripletta veniva variato ad ogni presentazione, così che la penna da discriminare non si trovasse sempre nella stessa posizione. Entrambi i test sono stati eseguiti con l'ausilio del programma "OLAF" (Hummel et al., 2012), che consente di presentare le alternative tra cui scegliere, registrare le risposte e verificare immediatamente i punteggi ottenuti.

All'interno del vasto panorama di strumenti messi a punto per indagare le abilità olfattive, per condurre il presente studio la scelta è ricaduta sullo "Sniffin' Sticks test", poiché, in accordo con la letteratura, rappresenta uno strumento essenziale per quantificare le prestazioni olfattive di un individuo e per monitorare l'andamento di tali prestazioni in risposta ad eventi fisiologici, come l'invecchiamento o patologici, come il progressivo deterioramento delle funzioni cognitive.

Valutazione delle abilità cognitive

Per verificare le abilità cognitive sono stati somministrati, successivamente alle prove olfattive, due tra i test di screening cognitivo più utilizzati per la valutazione cognitiva generale: il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

Il Mini-Mental State Examination, messo a punto da Folstein e colleghi nel 1975, è un test ampiamente utilizzato per l'esplorazione della funzione cognitiva e delle sue modificazioni nel tempo, applicabile anche in forme gravi di deterioramento cognitivo. Il MMSE è stato inizialmente sviluppato come strumento finalizzato a valutare lo stato mentale del paziente in modo semplice e rapido poiché le batterie cognitive a quel tempo disponibili richiedevano molto tempo per la compilazione. La somministrazione del

MMSE da parte di un intervistatore qualificato richiede, infatti, da una decina a una quindicina di minuti e senza l'impiego di attrezzature o dispositivi aggiuntivi specializzati. Il MMSE è costituito da 11 item mediante i quali vengono valutate varie aree cognitive, in particolare l'orientamento temporale e spaziale, la memoria immediata (memoria di fissazione o registrazione), la capacità attentiva e di calcolo, la memoria di richiamo, il linguaggio (denominazione, ripetizione, comprensione orale, comprensione scritta e generazione di frase scritta) e la prassia costruttiva. Parte delle informazioni possono essere raccolte sotto forma di colloquio. Il punteggio totale, ricavato dalla somma dei singoli punteggi ottenuti dal paziente in ciascun item, può andare da un minimo di 0, che segnala la presenza di un grave deficit cognitivo, ad un massimo di 30, che coincide con l'assenza di un deficit cognitivo. Sono considerati nella norma punteggi uguali o superiori a 24; valori tra 23-18 indicano una demenza in fase iniziale, tra 17-10 demenza moderata e minori di 10 una demenza grave (Tombaugh et al., 1992), sebbene nel momento di esordio del declino cognitivo, il soggetto possa anche riportare un valore di MMSE pari a 24 e successivamente più basso con il progredire della malattia. Nei pazienti con limitazioni fisiche o sensoriali significative, non tutti gli elementi possono essere somministrati, ad esempio il paziente potrebbe non essere in grado di riprodurre il disegno nel compito di copia dei pentagoni a causa di un danno motorio o potrebbe non essere in grado di nominare gli oggetti nella prova di denominazione a causa di un difetto visivo. In questo caso, il punteggio è calcolato rispetto al numero di item somministrati. Il punteggio complessivo ottenuto è direttamente proporzionale all'efficienza delle funzioni cognitive. Sono stati proposti coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età e educazione nella popolazione italiana (Magni et al., 1996) (**figura 4.1**). Il coefficiente va aggiunto (o sottratto) al punteggio grezzo del MMSE per ottenere il punteggio corretto.

Intervallo di età	65 - 69	70 -74	75 - 79	80 - 84	85 - 89
<i>Anni di Scolarizzazione</i>					
0 - 4 anni	+0,4	+0,7	+1,0	+1,5	+2,2
5 - 7 anni	-1,1	-0,7	-0,3	+0,4	+1,4
8 - 12 anni	-2,0	-1,6	-1,0	-0,3	+0,8
13 - 17 anni	-2,8	-2,3	-1,7	-0,9	+0,3

Figura 4.1. Coefficienti di aggiustamento del MMSE per classi di età e educazione nella popolazione italiana (tratto da Magni et al., 1996)

Il MMSE dimostra livelli di affidabilità moderatamente elevati. Mostra, infatti, una buona coerenza interna, un'affidabilità test-retest a breve termine nei pazienti con demenza, nonché un'affidabilità a lungo termine in individui cognitivamente intatti (Bernard & Goldman, 2010). È stato, inoltre, evidenziato come il MMSE sia sensibile alla gravità della demenza nei pazienti con malattia di Alzheimer; il punteggio totale risulta infatti molto utile per documentare il cambiamento cognitivo nel tempo. Oltre ad essere utilizzato di routine nella pratica clinica, il MMSE viene anche impiegato per valutare la cognizione negli studi epidemiologici sulla demenza, come criterio di esclusione-inclusione negli studi clinici e come parte di batterie di test neuropsicologici negli studi di ricerca (Bernard & Goldman, 2010).

Nonostante i suoi vari punti di forza, il MMSE è stato criticato per la sua limitata sensibilità diagnostica nella fase preclinica. Si registra infatti un elevato tasso di falsi negativi, soprattutto in soggetti con elevato quoziente intellettivo e alta scolarità (Guaita & Trabucchi, 2016). Inoltre, ha ricevuto critiche per essere un test altamente verbale e per la capacità di valutare la progressione del declino cognitivo limitata ai soli pazienti con demenza più grave (Bernard & Goldman, 2010).

Per questi motivi, al fine di verificare al meglio le abilità cognitive dei partecipanti allo studio, si è deciso di impiegare un ulteriore strumento di screening cognitivo, il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), in quanto riconosciuto per essere un test neuropsicologico particolarmente sensibile al rilevamento del deterioramento cognitivo lieve (MCI) (Nasreddine et al., 2005). Si tratta di un semplice test carta e matita che richiede dai dieci ai quindici minuti per essere somministrato e che valuta otto domini di funzioni cognitive: memoria verbale a breve termine e di richiamo, abilità visuospatiali, funzioni esecutive, attenzione, concentrazione, memoria di lavoro, linguaggio, orientamento nel tempo e nello spazio. Rispetto al MMSE, il MoCA comprende diversi compiti di tipo visuospatiali, insieme a compiti e procedure che valutano specificamente le funzioni frontali/esecutive e la memoria a lungo termine. Pertanto, è in grado di sondare gli stessi domini del MMSE, ma in modo più dettagliato.

Il MoCA è composto da 12 sotto-attività, ognuna delle quali si concentra su uno specifico dominio cognitivo e presenta un intervallo di punteggio che può essere ottenuto dal soggetto. Il punteggio complessivo viene calcolato sommando i punteggi alle singole prove e varia da 0, che segnala una prestazione cognitiva compromessa, a 30, numero che

indica invece un buon funzionamento cognitivo. Attraverso la quantificazione della prestazione al MoCA, è possibile stabilire dove si colloca la prestazione del soggetto rispetto ad alcuni valori normativi, giudicandola, per esempio, come alterata, ai limiti della norma o nella norma. Poiché il livello di istruzione incide significativamente sulla performance del soggetto dal momento che può limitare la sua comprensione di determinati compiti, viene aggiunto 1 punto al punteggio totale se una persona ha 12 anni o meno di scolarità. I seguenti intervalli possono essere utilizzati per valutare la gravità del deterioramento cognitivo:

- 18-25 = deterioramento cognitivo lieve;
- 10-17 = deterioramento cognitivo moderato;
- > 10 = deterioramento cognitivo grave.

In fase di raccolta dati dello studio, in particolare durante la somministrazione del MMSE e del MoCA, è stato fondamentale tenere sotto controllo, il più possibile, alcuni fattori che avrebbero potuto compromettere la buona riuscita dei test stessi. Ad esempio, sono state adottate strategie verbali per ridurre l'ansia da prestazione e per cercare di diminuire il timore dei partecipanti di ricevere un giudizio negativo circa le proprie capacità. È stato spiegato loro come i punteggi non costituissero una diagnosi, sebbene siano stati invitati a performare al loro meglio. Anche il livello di affaticamento era un aspetto da monitorare: solitamente, infatti, si è preferito somministrare i test in orari dove il partecipante fosse meno affaticato, come nella prima fascia della mattinata.

Valutazione della consapevolezza olfattiva

Al fine di indagare i livelli di consapevolezza olfattiva dei partecipanti, è stata utilizzata la Odor Awareness Scale (OAS), progettata per valutare la consapevolezza auto-riferita degli odori nell'ambiente (Smeets et al., 2008). La consapevolezza agli odori, in questo senso, si riferisce alla misura in cui un individuo è propenso a ricevere stimoli olfattivi e fare affidamento su di essi per guidare atteggiamenti e azioni (Zhang & Nie, 2023).

Nello specifico, l'OAS è un questionario che misura la tendenza di un individuo a percepire, prestare attenzione o valutare gli odori ambientali, comprendendo domande relative a cibo, bevande, ambienti e fonti artificiali. La scala originale, sviluppata da Smeets e colleghi (2008) è composta da 33 item relativi ad alcune esperienze olfattive, la maggior parte dei quali strutturati non come affermazioni generali ma in termini di

situazioni o attività concrete, con le quali le persone possono identificarsi. Le domande fanno riferimento a quattro categorie di esperienze olfattive (cibo e bevande, ambienti, fonti artificiali e persone) e sono formulate utilizzando verbi come notare, prestare attenzione o attribuire, per indagare meglio la consapevolezza auto-riferita. Le risposte vengono fornite su una scala Likert a 5 punti in cui 1 corrisponde a “mai” e 5 a “spesso”. Il punteggio OAS viene calcolato sommando i punteggi riportati ai singoli item, dove un punteggio più alto indica una maggiore consapevolezza degli odori.

In questo studio, è stato presentato ai partecipanti la versione italiana del questionario (Demattè et al., 2011) e si è deciso di non includere nel questionario originale alcune domande poiché legate ad aspetti meno centrali della consapevolezza degli odori. È stata dunque utilizzata una forma breve dell’OAS, costituita da un totale di 17 item. Sebbene esistano numerosi questionari che richiedono ai soggetti di fornire un’autovalutazione relativa al proprio olfatto, essi non catturano del tutto il concetto di consapevolezza degli odori come qui definito. Per questo studio, dunque, la scelta è ricaduta sul questionario OAS, in quanto consente di mettere in luce le differenze individuali nel modo in cui le persone reagiscono a situazioni che coinvolgono segnali olfattivi.

Valutazione dei sintomi depressivi

Come affermato precedentemente, dal momento che in letteratura sono presenti molti studi che mostrano l’esistenza di una forte associazione tra depressione e abilità olfattive (Croy & Hummel, 2017; Kohli et al., 2016), nonché tra depressione e consapevolezza olfattiva (Dal Bò et al., 2022; Dal Bò et al., 2023), si è ritenuto necessario indagare l’eventuale presenza e gravità di sintomi depressivi nel campione. Ai partecipanti è stato dunque chiesto di compilare il modulo sulla depressione del Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), uno strumento di screening della depressione ampiamente utilizzato in contesti non psichiatrici (Manea et al., 2015). Il questionario è composto da 9 item che corrispondono ai criteri diagnostici per la depressione maggiore contenuti nella quarta edizione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV). Gli item riguardano la presenza di umore depresso, l’anedonia, i disturbi del sonno, i livelli di energia e appetito, la sensazione di fallimento, la difficoltà di concentrazione, il parlare lentamente o l’essere irrequieti e la presenza di pensieri negativi sul suicidio o sull’autolesionismo. Un decimo item è stato aggiunto alla parte diagnostica del PHQ-9

chiedendo ai pazienti quanto fosse difficile per loro i problemi individuati gestire il lavoro, la vita quotidiana e le relazioni. Ai soggetti viene chiesto di valutare ciascuna delle voci su una scala da 0 a 3 sulla base di quanto un sintomo li ha disturbati nelle ultime 2 settimane (0 = mai; 1 = qualche giorno; 2 = più della metà dei giorni; 3 =quasi tutti i giorni). Un punteggio più alto corrisponde a una maggiore presenza di sintomatologia depressiva e un cut-off di 10 è stato suggerito indicativo di un disturbo depressivo maggiore (Manea et al., 2015).

Nel presente studio, è stato scelto il PHQ-9 come misura dei sintomi depressivi poiché, oltre ad essere validato e documentato in una varietà di popolazioni, è più breve da utilizzare rispetto ad altre scale di valutazione della depressione, facilita la diagnosi di depressione maggiore e fornisce una valutazione della gravità dei sintomi. Oltre a ciò, ne è stata dimostrata l'efficacia nella popolazione geriatrica (Löwe et al., 2004).

4.2.3 Analisi statistiche

I dati raccolti sono stati analizzati utilizzando il software JAMOVI (versione 2.4.12.) per le analisi statistiche. In primo luogo, è stata effettuata una preliminare analisi descrittiva dei dati raccolti per chiarire la composizione del campione ed individuare medie, deviazioni standard e valori estremi delle variabili quantitative di interesse.

Successivamente, abbiamo verificato la possibile presenza di correlazioni, tramite il coefficiente di correlazione di Pearson, tra i livelli di consapevolezza olfattiva dei partecipanti, la prestazione olfattiva e le abilità cognitive, sulla base dei punteggi riportati, rispettivamente, nel questionario OAS, nelle prove di identificazione e discriminazione degli odori dello Sniffin' Sticks test e dei due test cognitivi MMSE e MoCA.

Infine, per verificare il possibile effetto della consapevolezza olfattiva come moderatore della relazione tra abilità olfattive e cognitive, sono stati costruiti due modelli di regressione lineare. Nel primo modello sono stati posti come variabile dipendente i punteggi grezzi del MoCA, mentre nel secondo i punteggi grezzi del MMSE. Per entrambi i modelli, abbiamo verificato gli effetti di interazione sulla variabile dipendente da parte di alcuni fattori. Nello specifico, è stato indagato l'effetto indiretto dell'età e del livello di istruzione, poiché, come riporta la letteratura, influenzano i punteggi grezzi riportati nei test cognitivi, nonché l'effetto principale dei punteggi di identificazione e

discriminazione degli odori in interazione con il livello di consapevolezza olfattiva. Considerando l'associazione significativa tra i sintomi di depressione, le abilità olfattive e la consapevolezza olfattiva riportata in letteratura, abbiamo, inoltre, controllato il possibile ruolo di queste tre variabili in interazione tra loro come predittore della abilità cognitive. Il livello di significatività prefissato per le analisi è stato $p < .05$.

Nel caso del MMSE posto come variabile dipendente, il modello utilizzato è il seguente:

$$\text{MMSE} \sim \text{Età} + \text{Educazione} + (\text{Identificazione} + \text{Discriminazione}) * \text{OAS} + (\text{Identificazione} + \text{Discriminazione}) * \text{OAS} * \text{PHQ}$$

Nel caso del MoCa posto come variabile dipendente, il modello utilizzato è il seguente:

$$\text{MOCA} \sim \text{Età} + \text{Educazione} + (\text{Identificazione} + \text{Discriminazione}) * \text{OAS} + (\text{Identificazione} + \text{Discriminazione}) * \text{OAS} * \text{PHQ}$$

4.3 Risultati

4.3.1 Analisi descrittive

Il campione definitivo è dunque composto da 12 maschi e 16 femmine. I risultati di tutte le analisi descrittive effettuate sul campione sono riportate nella **tabella 4.1**.

Caratteristiche del campione	M	SD	Massimo	Minimo
Età	73.71	5.85	65	84
Scolarità	9.93	4.71	5	20
Identificazione ^a	10.25	3.17	3	15
Discriminazione ^a	10.14	2.27	5	14
MMSE grezzo	27.39	2.47	21	30
MoCA grezzo	23.48	4.63	13	29
MMSE corretto	26.64	2.29	21.7	30
MoCa corretto	24.34	4.38	14	30
OAS	63.14	11.02	32	83
PHQ-9	6.71	5.86	0	20

Tabella 4.1: caratteristiche del campione. *Note:* N = 28; ^a Prove contenute nello Sniffin' Sticks test

4.3.2 Correlazioni

Per verificare in che modo le variabili di interesse fossero in relazione tra loro, sono state condotte delle correlazioni semplici mediante coefficiente di Pearson; i risultati sono riportati di seguito, nella Matrice di Correlazione (**tabella 4.2**).

		MMSE grezzo	MoCA grezzo	Identificazione	Discriminazione	OAS
MMSE grezzo	r di Pearson	--	--	--	--	--
	Valore p	--	--	--	--	--
MoCA grezzo	r di Pearson	0.782	--	--	--	--
	Valore p	< 0.001	--	--	--	--
Identificazione	r di Pearson	0.441*	0.440*	--	--	--
	Valore p	0.019	0.028	--	--	--
Discriminazione	r di Pearson	0.359	0.560*	0.442	--	--
	Valore p	0.060	0.004	0.018	--	--
OAS	r di Pearson	0.025	0.119	0.276	0.345	--
	Valore p	0.899	0.572	0.156	0.072	--

Tabella 4.2. Matrice di Correlazione. *Note:* * $p < .05$

I risultati mostrano la presenza di una relazione significativa tra i punteggi ottenuti alla prova di identificazione degli odori (Sniffin' Sticks test) e i punteggi grezzi ottenuti in seguito alla somministrazione del test cognitivo MMSE ($p < .05$). Come si evince dal grafico (**figura 4.3**), tra le due variabili vi è una relazione lineare positiva: all'aumentare del valore di una, segue un aumento del valore dell'altra, e viceversa. I punteggi ottenuti alla prova di identificazione degli odori correlano significativamente anche con i punteggi grezzi ottenuti dalla somministrazione del secondo test cognitivo, il MoCA ($p < .05$). La relazione lineare tra le due variabili mostra una direzione positiva (**figura 4.4**).

È stata riscontrata una relazione significativa tra i punteggi ottenuti alla prova di discriminazione degli odori (Sniffin' Sticks test) e i punteggi grezzi ottenuti dalla somministrazione del MoCA. Il coefficiente di Pearson mostra una correlazione moderata tra le due variabili ($r = .560$). Il grafico riportato nella **figura 4.5** mostra la direzione positiva di questa relazione. Dai risultati delle analisi di correlazione semplice non emerge una relazione significativa tra i punteggi ottenuti in seguito alla somministrazione del questionario OAS e le misure olfattive ottenute dai test di identificazione e discriminazione.

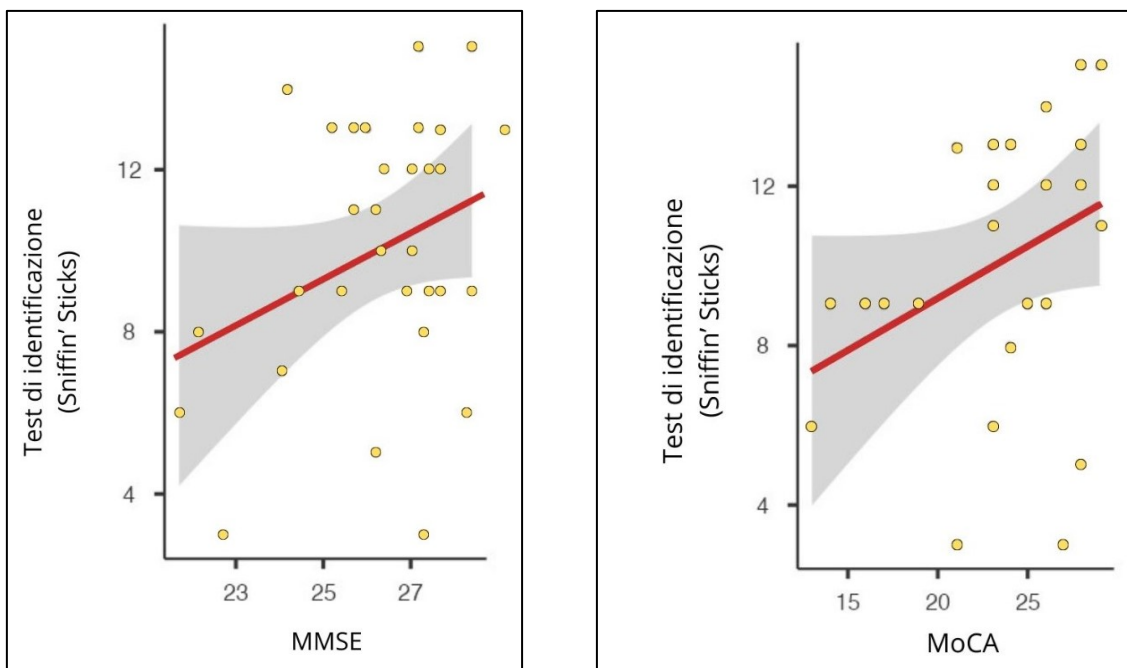


Figure 4.3 e 4.4. Correlazioni significative tra i punteggi al test di identificazione degli odori e i punteggi al MMSE (a sinistra) e tra i punteggi al test di identificazione e i punteggi ottenuti nel MoCA (a destra).

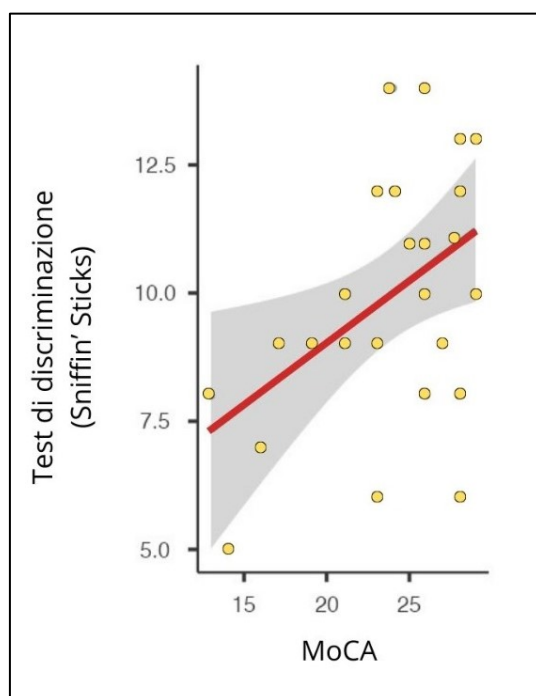


Figura 4.5. Correlazioni significative tra i punteggi di discriminazione degli odori e i punteggi ottenuti nel MoCA.

4.3.3 Regressione lineare

In seguito ai risultati ottenuti mediante le correlazioni semplici sono stati costruiti due modelli di regressione lineare con lo scopo di verificare se la relazione tra abilità olfattive e abilità possa essere modulata dalla consapevolezza olfattiva.

Dalle analisi condotte sul primo modello, che include i punteggi ottenuti al test MMSE come variabile dipendente, si osserva solamente un effetto significativo dell'interazione tra i punteggi di discriminazione e i punteggi OAS sulla variabile dipendente ($R^2 = 0.52$) (tabella 4.3). Il grafico che illustra l'interazione (figura 4.6) mostra che per i partecipanti che riportano una consapevolezza olfattiva sopra la media punteggi più alti di discriminazione olfattiva sono associati a punteggi più alti nel MMSE. Al contrario, nei partecipanti con consapevolezza olfattiva sotto la media punteggi più alti di discriminazione olfattiva sono associati a punteggi più bassi di MMSE.

Il secondo modello di regressione lineare, con i punteggi ottenuti al test MoCA come variabile dipendente, non ha riportato nessun valore statisticamente significativo (tabella 4.4).

Coefficiente del modello = MMSE grezzo

Predittore	Stima	SE	t	p
Intercetta	23.315	1.081	23.418	< .005
OAS	- 0.416	0.490	- 0.849	0.407
Identificazione	0.999	0.536	1.865	0.079
Discriminazione	0.402	0.539	0.747	0.465
Età	- 0.522	0.524	- 0.996	0.332
Livello di istruzione	0.175	0.100	1.741	0.099
Discriminazione * OAS	1.259	0.590	2.135	0.047*
Identificazione * OAS	-1.040	0.740	- 1.404	0.177
Discriminazione * OAS * PHQ-9	1.381	1.146	1.205	0.244
Identificazione * OAS * PHQ-9	- 1.420	1.143	-1.243	0.230

Tabella 4.3. Risultati delle analisi condotte sul primo modello di regressione lineare

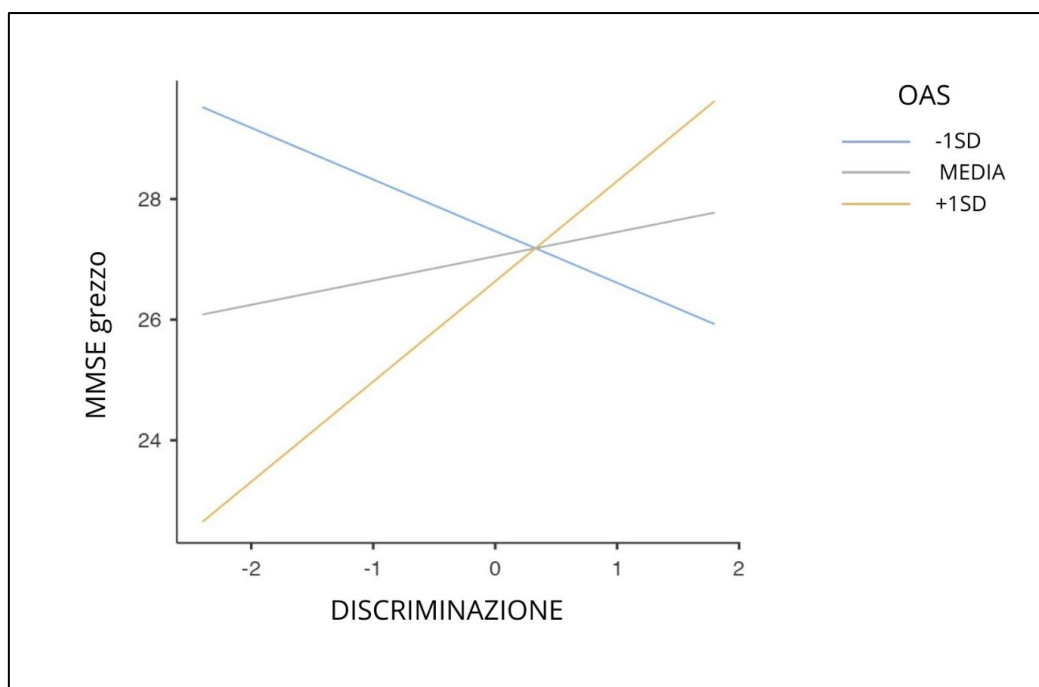


Figura 4.6. Medie marginali stimate di consapevolezza olfattiva per l'interazione significativa tra i punteggi MMSE grezzi e i punteggi al test di discriminazione.

Coefficiente del modello = MoCA grezzo

Predittore	Stima	SE	t	p
Intercetta	19.704	1.973	9.986	< .005
OAS	- 0.857	1.095	- 0.783	0.446
Identificazione	0.681	0.947	0.718	0.484
Discriminazione	0.931	0.939	0.991	0.337
Età	- 1.299	0.884	- 1.470	0.162
Livello di istruzione	0.367	0.180	2.037	0.060
Discriminazione * OAS	0.851	1.042	0.817	0.427
Identificazione * OAS	- 0.447	1.297	- 0.345	0.735
Discriminazione * OAS * PHQ-9	- 2.247	2.098	-1.071	0.301
Identificazione * OAS * PHQ-9	-0.404	2.092	- 0.193	0.850

Tabella 4.4. Risultati delle analisi condotte sul secondo modello di regressione lineare

CAPITOLO 5

Conclusioni

5.1 Discussione

Lo scopo principale del presente lavoro di tesi era di indagare l'esistenza di un'associazione tra abilità olfattive e abilità cognitive in una popolazione anziana. Nello specifico, ci si è posti l'obiettivo di approfondire il costrutto della consapevolezza olfattiva e di chiarire i possibili effetti di interazione esercitati sulla relazione indagata. A tale scopo, sono state raccolte una serie di misure su un campione di persone anziane mediante strumenti e questionari selezionati in quanto particolarmente sensibili nella rilevazione delle variabili di interesse.

Lo stato dell'arte evidenzia come gran parte della popolazione anziana riporti deficit olfattivi conseguenti al processo di invecchiamento, nonché alterazioni delle abilità intellettive che possono denotare o meno una qualche forma di deterioramento cognitivo (Schubert et al., 2012). Tra questi due fattori sembra esistere una stretta relazione: la compromissione olfattiva, infatti, spesso coincide o addirittura precede i deficit riportati dagli anziani nei test cognitivi non olfattivi (Olofsson et al., 2021).

Il primo obiettivo del presente lavoro di tesi è stato, dunque, quello di confermare la relazione riportata in letteratura tra decadimento cognitivo e ridotte abilità olfattive. Per confermare la presenza di alterazioni olfattive nel campione selezionato è stato utilizzato il test validato degli Sniffin' Sticks, poiché oltre a fornire una misura valida e quantitativa della prestazione olfattiva, consente di indagare componenti diverse della funzione chemosensoriale. Il suo impiego nello studio ha permesso di rilevare i deficit olfattivi presenti nei soggetti anziani, sia nella capacità di riconoscere odori specifici che in quella di discriminare tra odori diversi, e di effettuare correlazioni tra questo fattore e le abilità cognitive. Per valutare quest'ultimo aspetto, sono stati somministrati due test di screening cognitivo: il Mini-Mental State Examination (MMSE), utilizzato per valutare in modo semplice e rapido lo stato mentale del soggetto, e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA), in quanto riconosciuto per essere un test neuropsicologico particolarmente sensibile al rilevamento del deterioramento cognitivo lieve (MCI).

Le prime analisi di correlazione condotte sui dati raccolti hanno evidenziato una relazione significativa tra i punteggi grezzi ottenuti al MMSE e al MoCA e i punteggi ottenuti nella prova di identificazione degli odori; ciò significa che a più basse prestazioni olfattive corrispondono anche più basse prestazioni cognitive. Questo risultato è stato ulteriormente confermato dalla presenza di una relazione significativa tra i punteggi grezzi ottenuti al MoCA e quelli ottenuti nel test di discriminazione. I risultati delle prime analisi condotte supportano dunque le evidenze presenti in letteratura che riportano come, negli anziani, ad una riduzione delle competenze olfattive corrisponda una diminuzione paragonabile delle abilità cognitive (Olofsson et al., 2021). Diversamente da quanto ci si aspettava, le analisi non hanno mostrato una correlazione significativa tra i punteggi grezzi ottenuti al MMSE e quelli ottenuti nel test di discriminazione degli odori, sebbene la direzione di queste due variabili sia la stessa di quella attesa. Una possibile spiegazione di questo risultato potrebbe risiedere nella natura delle misure impiegate. Il test MoCA, infatti, rispetto al MMSE, comprende diversi compiti che coinvolgono la memoria a breve e lungo termine, insieme a procedure che valutano specificamente le funzioni frontali/esecutive. Considerando che per prendere decisioni nel test di discriminazione olfattiva sono altrettanto essenziali la memoria di lavoro a breve termine e la funzione esecutiva, si può ipotizzare che la correlazione tra le abilità di discriminazione degli odori e MoCA sia più facile da riscontrare rispetto a quella tra le abilità di discriminazione e MMSE.

Sebbene le analisi effettuate non consentano di chiarire se le ridotte capacità olfattive siano la causa o la conseguenza di una minore prestazione cognitiva, la relazione emersa tra queste due variabili fa intuire come il declino cognitivo in età avanzata sia accompagnato da evidenti alterazioni olfattive. Questo risultato suggerisce alle ricerche che si occupano di demenza e deterioramento cognitivo lieve (MCI) di prendere in considerazione le compromissioni olfattive come possibile sintomo primario.

Una volta confermata la relazione tra alterazioni olfattive e declino cognitivo all'interno del campione, il focus di interesse si è spostato sul ruolo della consapevolezza olfattiva, una misura metacognitiva dell'olfatto che fa riferimento al grado in cui un individuo è propenso a ricevere stimoli olfattivi e a fare affidamento su di essi per guidare atteggiamenti e azioni (Zhang & Nie, 2023). Infatti, sebbene le misure soggettive

dell'olfatto, come la consapevolezza olfattiva, siano in grado potenzialmente di influenzare la prestazione olfattiva, questo ambito rimane ad oggi ancora poco esplorato. Nello specifico, ci si è posti l'obiettivo di indagare il ruolo della consapevolezza olfattiva come possibile moderatore della relazione tra deterioramento olfattivo e declino cognitivo. Per rilevare le differenze individuali all'interno del campione circa i livelli di consapevolezza olfattiva è stato somministrato il questionario OAS ai partecipanti. Sulla base delle ipotesi sperimentali, ci aspettavamo che la consapevolezza olfattiva interagisse con la prestazione olfattiva nel modulare gli esiti ai test cognitivi, assumendo il ruolo di fattore protettivo. Dalle analisi effettuate, emerge come la consapevolezza olfattiva interagisca significativamente con l'abilità di discriminazione olfattiva nel predire gli esiti cognitivi nel MMSE. In altre parole, se si prendono in considerazione i partecipanti con un livello di consapevolezza olfattiva più alto rispetto alla media, possiamo notare come all'aumentare delle loro abilità di discriminazione degli odori corrisponda anche un aumento delle capacità cognitive al test MMSE. Questo risultato supporta le ipotesi di partenza poiché dimostra come la consapevolezza olfattiva sia in grado di moderare la relazione tra le abilità olfattive, in questo caso di discriminazione, e i punteggi ottenuti nei test cognitivi.

Alla luce degli esiti ottenuti, se gli individui che prestano molta attenzione agli odori riportano anche migliori abilità olfattive e maggiori competenze cognitive, incrementare l'attenzione verso gli odori potrebbe preservare le abilità olfattive negli anziani e più in generale il loro funzionamento cognitivo. La consapevolezza olfattiva risulta essere, dunque, un aspetto certamente interessante e che necessita di ulteriori approfondimenti. Sebbene esistano alcuni studi recenti in letteratura che dimostrano come l'attenzione agli odori sia un meccanismo centrale nello spiegare la presenza di disfunzioni olfattive in vari disturbi affettivi (Dal Bò et al., 2023), rispetto alle conoscenze attuali, questo è il primo studio che indaga la relazione tra capacità olfattive, abilità cognitive e consapevolezza olfattiva in individui anziani. Nonostante questa lacuna di conoscenza non permetta di confrontare i risultati riscontrati con studi precedenti, queste prime evidenze forniscono una migliore comprensione dei meccanismi legati all'alterazione delle abilità olfattive e cognitive che potrebbero essere utilizzati in futuro come possibile indicatore di vulnerabilità. In particolare, considerando che la consapevolezza degli odori ha dimostrato di avere un possibile ruolo chiave nello sviluppo e nel mantenimento dei

disturbi olfattivi, potrebbe essere un futuro potenziale bersaglio di trattamenti specifici in ambito clinico. Ad esempio, potrebbero essere implementati training specifici finalizzati a incrementare l'attenzione prestata agli odori in popolazioni vulnerabili allo sviluppo di deficit olfattivi, come nella popolazione anziana. Sarebbe auspicabile che questi training consentissero di monitorare le prestazioni di consapevolezza olfattiva durante l'allenamento in modo tale da confrontarle con le misure cognitive e quantitative dell'olfatto. Considerando anche i risultati di alcuni studi recenti che riportano come i fattori a livello individuale (inclusa la storia personale) siano in grado di modulare la consapevolezza degli odori più delle variabili a livello culturale (Sorokowska et al., 2018), si potrebbe pensare ad interventi che utilizzano odori personalmente significativi per allenare l'attenzione verso questi odori.

I risultati del presente studio dovrebbero essere interpretati alla luce di alcune limitazioni metodologiche che interessano, in primo luogo, il campione utilizzato, costituito da pochi soggetti e prevalentemente donne. A questo proposito, si raccomanda agli studi futuri di raccogliere le misure su un campione più esteso ed eterogeneo, in modo da ottenere risultati maggiormente generalizzabili.

La prevalenza femminile potrebbe, inoltre, aver influenzato gli esiti alle misure di consapevolezza olfattiva dal momento che, in generale, si riporta come le donne indichino un maggiore interesse per l'olfatto (Seo et al., 2011). La ridotta numerosità campionaria non ha inoltre consentito di effettuare una distinzione in gruppi. Sarebbe stato interessante confrontare un gruppo di anziani con diagnosi di deterioramento cognitivo lieve e uno gruppo di controllo sano e indagare la possibile differenza tra i due in termini di relazione tra abilità olfattive e abilità cognitive. Oltre a ciò, per la valutazione della consapevolezza olfattiva è stata considerata unicamente una misura *self-report* che presenta diversi limiti, derivanti soprattutto dal suo carattere soggettivo. Non è infatti garantito che il soggetto sia consapevole delle proprie emozioni e sensazioni, né che abbia una comprensione adeguata degli elementi del questionario. Nel caso specifico degli anziani, la maggioranza degli studi riporta come la funzione olfattiva auto-riferita in questa popolazione abbia una bassa sensibilità (Papazian & Pinto, 2021), questo potrebbe far pensare che, nel presente studio, la valutazione auto-riportata della consapevolezza olfattiva da parte degli anziani non rifletta a pieno la sua reale portata.

Un altro aspetto importante che potrebbe essere indagato in ricerche future riguarda l'evoluzione nel tempo della relazione tra le misure olfattive e cognitive e l'attenzione agli odori. Sarebbe interessante valutare, mediante un *follow-up*, se la consapevolezza olfattiva possa esercitare effettivamente un ruolo protettivo nei confronti delle abilità olfattive e conseguentemente di quelle cognitive.

Al di là dei limiti riportati, lo studio condotto può rappresentare un primo passo per indagare in che modo la consapevolezza olfattiva può essere coinvolta nello sviluppo e nel mantenimento della disfunzione olfattiva, nonché della compromissione cognitiva, che accompagnano solitamente l'età avanzata, anche in vista di un suo impiego in chiave terapeutica.

5.2 Conclusioni

Le ipotesi di partenza sono state parzialmente confermate dallo studio condotto. Innanzitutto, essere giunti a poter affermare che vi sia una relazione tra decadimento cognitivo e abilità olfattive alterate costituisce un importante dato a supporto delle evidenze presenti in letteratura. Nonostante i deficit olfattivi siano associati ad una pluralità di esiti negativi, tra cui i disturbi neurodegenerativi, la ridotta funzione olfattiva viene spesso trascurata. Per questo motivo, lo studio non solo ha cercato di approfondire i meccanismi sottostanti la relazione tra abilità olfattive e cognitive, ma ha anche applicato le conoscenze precedenti in merito al senso dell'olfatto ad una popolazione di soggetti anziani. Poter supportare e confermare i dati presenti in letteratura in merito alla corrispondenza tra la riduzione di competenze olfattive e la diminuzione delle abilità cognitive (Olofsson et al., 2021) negli anziani costituisce una solida base per poter affermare come il declino cognitivo, in età avanzata, sia spesso accompagnato ad evidenti alterazioni olfattive. Un ulteriore risultato estremamente interessante riscontrato all'interno dello studio riguarda l'interazione significativa tra la consapevolezza olfattiva e le abilità di discriminazione olfattiva nel predire esiti cognitivi. Lo studio ha messo in luce come questa capacità metacognitiva dell'olfatto sia in grado di moderare la relazione tra le abilità olfattive e i punteggi ottenuti nei test cognitivi. Se si prestasse più attenzione agli odori potrebbe verificarsi un miglioramento conseguente delle abilità olfattive e

maggiori competenze cognitive e questo costituisce una scoperta estremamente importante e degna di essere presa in considerazione negli studi futuri.

In conclusione, si può affermare che lo studio in questione abbia contribuito a portare un valido contributo allo stato dell'arte attuale ma, indubbiamente, effettuare altre ricerche in questo ambito risulta fondamentale. Ampliare il campione ed effettuare dei follow-up a distanza di mesi permetterebbe di giungere a nuove interessanti scoperte. Il punto di partenza dovrebbe essere un'attenzione maggiore rivolta al senso dell'olfatto in generale: l'implementazione di screening delle abilità olfattive a cadenza regolare rivolti agli anziani potrebbe innanzitutto consentire un'individuazione precoce delle alterazioni olfattive che accompagnano l'età avanzata. Nel momento in cui i deficit olfattivi dovessero costituire con certezza un indicatore significativo dei primi stadi della demenza, le misure olfattive, essendo poco costose, facilmente reperibili e soprattutto meno invasive rispetto ai marcatori biologici attualmente impiegati, potrebbero avere un impatto potenzialmente significativo sull'individuazione precoce, la diagnosi e la prognosi delle malattie neurodegenerative. Inoltre, in un'ottica terapeutica, la messa a punto di training per lo sviluppo della consapevolezza olfattiva potrebbe ritardare il declino olfattivo e, di conseguenza, quello cognitivo, aiutando i soggetti anziani a preservare le proprie capacità olfattive. Si tratta di una sfida certamente ardua ma non inverosimile. Favorire la consapevolezza sull'importanza di questi temi rappresenta senza dubbio un primo passo importante: investire sulla formazione degli operatori e sensibilizzare sui temi olfattivi attraverso interventi psicoeducativi può solo che condurre a esiti favorevoli nel miglioramento della qualità della vita degli anziani.

BIBLIOGRAFIA

- Ache, B. W., & Young, J. M. (2005). Olfaction: diverse species, conserved principles. *Neuron*, 48(3), 417-430.
- Adams, D. R., Kern, D. W., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., Dale, W., & Pinto, J. M. (2018). Olfactory dysfunction predicts subsequent dementia in older US adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(1), 140-144.
- Ahmedy, F., Mazlan, M., Danaee, M., & Abu Bakar, M. Z. (2020). Post-traumatic brain injury olfactory dysfunction: factors influencing quality of life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277, 1343-1351.
- Aiba, Midori Sugiura, Junko Mori, Kohji Matsumoto, Kenta Tomiyama, Fumiya Okuda, Yoshiaki Nakai, T. (1998). Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica*, 118(538), 202-204.
- Ajmani, G. S., Suh, H. H., Wroblewski, K. E., & Pinto, J. M. (2017). Smoking and olfactory dysfunction: a systematic literature review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 127(8), 1753-1761.
- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *Neuroimage*, 189, 45-54.
- Al-Qazzaz, NK, Ali, SHB, Ahmad, SA, Chellappan, K., Islam, MS, & Escudero, J. (2014). Ruolo dell'EEG come biomarcatore nella diagnosi precoce e nella classificazione della demenza. *Il giornale scientifico del mondo*, 2014.
- Albers, M. W., Tabert, M. H., & Devanand, D. (2006). Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 6(5), 379-386.
- Alexopoulos P, Grimmer T, Pernecky R, Domes G, Kurz A. Progression to Dementia in Clinical Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2006 May 4; 22(1): 27-34.
- Alves, J., Petrosyan, A., & Magalhães, R. (2014). Disfunzione olfattiva nella demenza. *Giornale mondiale dei casi clinici: WJCC*, 2 (11), 661.

- American Psychiatric Association (Ed.), DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition), APA, Washington DC (2013)
- American Psychiatric Association (Ed.), DSM-I Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (First Edition), APA, Washington DC (1952)
- American Psychiatric Association (Ed.), DSM-II Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Second Edition), APA, Washington DC (1968)
- American Psychiatric Association (Ed.), DSM-III Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition), APA, Washington DC (1980)
- American Psychiatric Association (Ed.), DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition), APA, Washington DC (1994)
- Arshamian, A., & Larsson, M. (2014). Same same but different: the case of olfactory imagery. *Frontiers in Psychology*, 5, 34.
- Arshamian, A., Willander, J., & Larsson, M. (2011). Olfactory awareness is positively associated to odour memory. *Journal of Cognitive Psychology*, 23(2), 220-226.
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of dementia. *Jama*, 322(16), 1589-1599.
- Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W., Hommet, C., Camus, V., & Belzung, C. (2008). Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(7), 1315-1325.
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and aging: a mini-review. *Gerontology*, 61(6), 485-490.
- Barale, F., Bertani, M., Gallese, V., Mistura, S., & Zamperini, A. (2006). *Psiche. Dizionario storico di psicologia, psichiatria, psicoanalisi, neuroscienze (VOL. I-AK)*.
- Bárrios, H., Narciso, S., Guerreiro, M., Maroco, J., Logsdon, R., & de Mendonça, A. (2013). Quality of life in patients with mild cognitive impairment. *Aging & mental health*, 17(3), 287-292.
- Bathini, P., Brai, E., & Auber, L. A. (2019). Olfactory dysfunction in the pathophysiological continuum of dementia. *Ageing research reviews*, 55, 100956.

- Bayer, A. J. (2018). The role of biomarkers and imaging in the clinical diagnosis of dementia. *Age and ageing*, 47(5), 641-643.
- Beach, T. G., Monsell, S. E., Phillips, L. E., & Kukull, W. (2012). Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(4), 266-273.
- Bernard, B. A., & Goldman, J. G. (2010). MMSE-Mini-Mental State Examination. In *Encyclopedia of movement disorders* (pp. 187-189). Elsevier Inc.
- Berrios, G. E. (1987). Dementia during the seventeenth and eighteenth centuries: a conceptual history. *Psychological Medicine*, 17(4), 829-837.
- Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (2004). Behavioural and psychological symptoms of dementia: clinical aspects. *Neuroscience Research Communications*, 35(3), 173-183.
- Bianchetti, A., Rozzini, L., Trabucchi, M., Padovani, A. (2011). I nuovi criteri per la diagnosi di demenza e di Mild Cognitive Impairment dovuti alla malattia di Alzheimer, *Psicogeriatría*, 2:90-7.
- Blomkvist, A., & Hofer, M. (2021). Olfactory impairment and close social relationships. A narrative review. *Chemical senses*, 46, bjab037.
- Blomqvist, E. H., Brämerson, A., Stjärne, P., & Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, 42(4), 189-194.
- Boesveldt, S., & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell and tissue research*, 383(1), 559-567.
- Boesveldt, S., Postma, E. M., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J. D., ... & Duffy, V. B. (2017). Anosmia—a clinical review. *Chemical senses*, 42(7), 513-523.
- Boller, F. (2008). History of dementia. *Handbook of clinical neurology*, 89, 3-13.
- Boller, F., & Forbes, M. M. (1998). History of dementia and dementia in history: an overview. *Journal of the neurological sciences*, 158(2), 125-133.

- Bonfils, P., Avan, P., Faulcon, P., & Malinvaud, D. (2005). Percezione olfattiva distorta: analisi di una serie di 56 pazienti con parosmia. *Archivi di otorinolaringoiatria-chirurgia della testa e del collo*, 131 (2), 107-112.
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733-737.
- c
- Caballol, N., Martí, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(S17), S358-S366.
- Caina, W. S., Leaderera, B. P., Cannonb, L., Tosuna, T., & Ismaila, H. (1987). Odorization of inert gas for occupational safety: psychophysical considerations. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48(1), 47-55.
- Calhoun-Haney, R., & Murphy, C. (2005). Apolipoprotein ε4 is associated with more rapid decline in odor identification than in odor threshold or Dementia Rating Scale scores. *Brain and cognition*, 58(2), 178-182.
- Calvi, E., Quassolo, U., Massaia, M., Scandurra, A., D'Aniello, B., & D'Amelio, P. (2020). The scent of emotions: A systematic review of human intra-and interspecific chemical communication of emotions. *Brain and behavior*, 10(5), e01585.
- Cesca, G., & Falanga, R. (2022). La demenza: uno studio osservazionale di confronto tra una coorte di pazienti istituzionalizzati e i dati di Health Search. *Rivista SIMG*; 29(3):26-30.
- Chang, S. H., Chang, Y. Y., & Wu, L. Y. (2019). Gender differences in lifestyle and risk factors of metabolic syndrome: Do women have better health habits than men?. *Journal of clinical nursing*, 28(11-12), 2225-2234.
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, 55(12), 1847-1853.
- Chess, A., Simon, I., Cedar, H., & Axel, R. (1994). Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell*, 78(5), 823-834.

- Cho, S. H. (2014). Clinical diagnosis and treatment of olfactory dysfunction. *Hanyang Medical Reviews*, 34(3), 107-115.
- Cho, SH (2014). Diagnosi clinica e trattamento delle disfunzioni olfattive. *Recensioni mediche di Hanyang* , 34 (3), 107-115.
- Clarfield, A. M. (1990). Dr. Ignatz Nascher and the birth of geriatrics. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 143(9), 944.
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of neurology*, 264(4), 631-638.
- Croy, I., Bojanowski, V., & Hummel, T. (2013). Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security—a reanalysis of previously published data. *Biological psychology*, 92(2), 292-294.
- Croy, I., Negoias, S., Novakova, L., Landis, B. N., & Hummel, T. (2012). Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PloS one*, 7(3), e33365.
- Croy, I., Negoias, S., Novakova, L., Landis, B. N., & Hummel, T. (2012). Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PloS one*, 7(3), e33365.
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chemical senses*, 39(3), 185-194.
- D. G. Moulton, G. Celebi, R. P. Fink, in *Taste and Smell in Vertebrates*, G. E. W. Wolstenholme, J. Knight, Eds. 52. (J. and A. Churchill, London, 1969), pp. 227–250. (LIBRO)
- Dal Bò, E., Gentili, C., Castellani, A., Tripodi, C., Fischmeister, F. P. S., & Cecchetto, C. (2022). Olfactory meta-cognition in individuals with depressive and anxiety symptoms: The differential role of common and social odors. *Journal of affective disorders*, 308, 259–267.
- Dal Bò, E., Gentili, C., Cecchetto, C. (2020). Human Chemosignals and Brain Activity: A Preliminary Meta-analysis of the Processing of Human Body Odors. *Chem Senses*. Dec 5;45(9):855-864. doi: 10.1093/chemse/bjaa067. PMID: 33179726.

- Dal Bò, E., Gentili, C., Spoto, A., Bruno, G., Castellani, A., Tripodi, C., ... & Cecchetto, C. (2021). The social odor scale: Development and initial validation of a new scale for the assessment of social odor awareness. *Plos one*, 16(12), e0260587.
- Dal Bò, E., Natali, L., Gentili, C., & Cecchetto, C. (2023). Low odor awareness predicts reduced olfactory abilities in women with depressive symptoms, but not with anxiety symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 338, 171-179.
- Dan, X., Wechter, N., Gray, S., Mohanty, J. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2021). Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing research reviews*, 70, 101416.
- De Groot, J. H., & Smeets, M. A. (2017). Human fear chemosignaling: evidence from a meta-analysis. *Chemical senses*, 42(8), 663-673.
- 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(6), 684-700.
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., ... & Snow, J. B. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 117(5), 519-528.
- Delank, K. W., & Stoll, W. (1998). Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology*, 36(1), 15-19.
- Demattè, M. L., Endrizzi, I., Biasioli, F., Corollaro, M. L., Zampini, M., & Gasperi, F. (2011). Individual variability in the awareness of odors: demographic parameters and odor identification ability. *Chemosensory Perception*, 4, 175-185.
- Desiato, V. M., Levy, D. A., Byun, Y. J., Nguyen, S. A., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2021). The prevalence of olfactory dysfunction in the general population: a systematic review and meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 35(2), 195-205.
- Devanand, D. P., Lee, S., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Goldberg, T., Huey, E. D., ... & Mayeux, R. (2019). Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia. *Alzheimer's & Dementia*.

- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., ... & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182-189.
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., ... & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182-189.
- Djordjevic, J., Jones-Gotman, M., De Sousa, K., & Chertkow, H. (2008). Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 29(5), 693-706.
- Dodé, C., & Hardelin, J. P. (2010, May). Clinical genetics of Kallmann syndrome. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 71, No. 3, pp. 149-157). Elsevier Masson.
- Doty, R. L. (1997). Studies of human olfaction from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Chemical senses*, 22(5), 565-586.
- Doty, R. L. (2017). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate?. *The Lancet Neurology*, 16(6), 478-488.
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*, 5, 20.
- Drew, A. A., Zampini, M., & Soto-Faraco, S. (2023). Conflict regulation in flavour perception.
- Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & D'Agostino, R. B. (2000). The preclinical phase of Alzheimer disease: a 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Archives of neurology*, 57(6), 808-813.
- Englund, B., Brun, A., Gustafson, L., Passant, U., Mann, D., Neary, D., & Snowden, J. S. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(4), 416-8.
- Feldman, H. H., Jacova, C., Robillard, A., Garcia, A., Chow, T., Borrie, M., ... & Chertkow, H. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *Cmaj*, 178(7), 825-836.
- Ferris, A. M., & Duffy, V. B. (1989). Effect of olfactory deficits on nutritional status: Does age predict persons at risk?. *Annals of the New York Academy of Sciences*.

- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Foster, N. L., & Hickenbottom, S. L. (1999). When Do Strokes Cause Dementia?: Effects of Subcortical Cerebral Infarction on Cortical Glucose Metabolism and Cognitive Function. *Archives of neurology*, 56(7), 778-779.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Genetzaki, S., Tsakiropoulou, E., Nikolaidis, V., Markou, K., & Konstantinidis, I. (2021). Postinfectious olfactory dysfunction: oral steroids and olfactory training versus olfactory training alone: is there any benefit from steroids?. *ORL*, 83(6), 387-394.
- Gerkin, R. C., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Joseph, P. V., Kelly, C. E., Bakke, A. J., ... & Baguma, M. (2021). Recent smell loss is the best predictor of COVID-19 among individuals with recent respiratory symptoms. *Chemical senses*, 46.
- Ghanem, K. G. (2010). Neurosyphilis: a historical perspective and review. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(5), e157-e168.
- Gildersleeve, K. A., Haselton, M. G., Larson, C. M., & Pillsworth, E. G. (2012). Body odor attractiveness as a cue of impending ovulation in women: evidence from a study using hormone-confirmed ovulation. *Hormones and behavior*, 61(2), 157-166.
- Goette, W. F., Werry, A. E., & Schmitt, A. L. (2018). The relationship between smell identification and neuropsychological domains: Results from a sample of community-dwelling adults suspected of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 40(6), 595-605.

- Graaf, C. D., Polet, P., & van Staveren, W. A. (1994). Sensory perception and pleasantness of food flavors in elderly subjects. *Journal of gerontology*, 49(3), P93-P99.
- Grabowski¹, T. J., & Damasio, A. R. (2004). Definition, clinical features and neuroanatomical basis of dementia. *The neuropathology of dementia*, 1.
- Grover, S. e Somani, A. (2016). Eziologie e fattori di rischio per la demenza. *Giornale di salute mentale geriatrica* , 3 (2), 100-107.
- Grover, S., & Somani, A. (2016). Etiologies and risk factors for dementia. *Journal of geriatric mental health*, 3(2), 100-107.
- Guaita, A., & Trabucchi, M. (a cura di), *Le demenze. La cura e le cure*. Rimini, Maggioli Editore, 2016
- Gudziol, V., Wolff-Stephan, S., Aschenbrenner, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2009). Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite—a cross-sectional cohort study. *The journal of sexual medicine*, 6(7), 1924-1929.
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhoefer, L., Fauser, M., Storch, A., ... & Hummel, T. (2013). Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PloS one*, 8(4), e61680.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 32(10), 1062-1067.
- Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, 23(5), 359-364.
- Hirsch, S. M., & Bolles, R. C. (1980). On the ability of prey to recognize predators. *Zeitschrift für Tierpsychologie*, 54(1), 71-84.
- Holdorff, B. (2002). Friedrich Heinrich Lewy (1885–1950) and his work. *Journal of the History of the Neurosciences*, 11(1), 19-28.
- <https://www.epicentro.iss.it/demenza/>
- Hübener, F., & Laska, M. (2001). A two-choice discrimination method to assess olfactory performance in pigtailed macaques, *Macaca nemestrina*. *Physiology & behavior*, 72(4), 511-519.

- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496-499.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22(1), 39-52.
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22(1), 39-52.
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., ... & Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*, 54, 1-30.
- Huntington, G. (1872). On chorea, 26, *Medical and Surgical Reporter*, Philadelphia (1872), p. 317
- Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., Sultzer, D., Brodaty, H., Smith, G., ... & Area, I. N. S. P. I. (2016). Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 12(2), 195-202.
- Itzhaki, R. F., Lathe, R., Balin, B. J., Ball, M. J., Bearer, E. L., Braak, H., ... & Whittum-Hudson, J. A. (2016). Microbes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 51(4), 979.
- Jansen, A., Theunissen, N., Slechten, K., Nederkoorn, C., Boon, B., Mulkens, S., & Roefs, A. (2003). Overweight children overeate after exposure to food cues. *Eating behaviors*, 4(2), 197-209.
- Jellinger, K. A. (2007). The enigma of mixed dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 3(1), 40-53.
- Jellinger, K. A., & Attems, J. (2007). Neuropathological evaluation of mixed dementia. *Journal of the neurological sciences*, 257(1-2), 80-87.
- Jiang, R. S., Twu, C. W., & Liang, K. L. (2015). Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*, 152(5), 954-958.

- Jucker, M., & Walker, L. C. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, 501(7465), 45-51.
- Kasper, S., Bancher, C., Eckert, A., Förstl, H., Frölich, L., Hort, J., ... & Palomo, MSM (2020). Gestione del deterioramento cognitivo lieve (MCI): la necessità di linee guida nazionali e internazionali. *Il World Journal of Biological Psychiatry*, 21 (8), 579-594.
- Kattar, N., Do, T. M., Unis, G. D., Migneron, M. R., Thomas, A. J., & McCoul, E. D. (2021). Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 164(2), 244-254.
- Kay, R. B., Meyer, E. A., Illig, K. R., & Brunjes, P. C. (2011). Spatial distribution of neural activity in the anterior olfactory nucleus evoked by odor and electrical stimulation. *Journal of Comparative Neurology*, 519(2), 277-289.
- Keller, A. (2011). Attention and olfactory consciousness. *Frontiers in Psychology*, 2, 380.
- Keller, A., & Malaspina, D. (2013). Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*, 13(1), 1-20.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128(9), 1996-2005.
- Knudsen, K., Flensburg Damholdt, M., Mouridsen, K., & Borghammer, P. (2015). Olfactory function in Parkinson's Disease—effects of training. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(6), 395-400.
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The association between olfaction and depression: a systematic review. *Chemical senses*, 41(6), 479-486.
- Lafreniere, D., & Mann, N. (2009). Anosmia: loss of smell in the elderly. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 42(1), 123-131.
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. J. T. L. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764-1769.

- Lanza, G., Fiscicaro, F., Dubbioso, R., Ranieri, F., Chistyakov, A. V., Cantone, M., ... & Di Lazzaro, V. (2022). A comprehensive review of transcranial magnetic stimulation in secondary dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 995000.
- Larrieu, S., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Fabrigoule, C., Amieva, H., Le Carret, N., ... & Dartigues, J. F. (2002). Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*, 59(10), 1594-1599.
- Larsson, M., Hedner, M., & Olofsson, J. (2009). Differential age and sex effects in semantic recognition of odors and words. *Acta Psychologica Sinica*, 41(11), 1049-1053.
- Laska, M., & Seibt, A. (2002). Olfactory sensitivity for aliphatic esters in squirrel monkeys and pigtail macaques. *Behavioural Brain Research*, 134(1-2), 165-174.
- Laska, M., Fendt, M., Wieser, A., Endres, T., Salazar, L. T. H., & Apfelbach, R. (2005). Detecting danger—or just another odorant? Olfactory sensitivity for the fox odor component 2, 4, 5-trimethylthiazoline in four species of mammals. *Physiology & behavior*, 84(2), 211-215.
- Laska, M., Genzel, D., & Wieser, A. (2005). The number of functional olfactory receptor genes and the relative size of olfactory brain structures are poor predictors of olfactory discrimination performance with enantiomers. *Chemical senses*, 30(2), 171-175.
- Lewis, M., Haviland-Jones, J. M., & Barrett, L. F. (Eds.). (2010). *Handbook of emotions*. Guilford Press.
- Li, J. Q., Tan, L., Wang, H. F., Tan, M. S., Tan, L., Xu, W., ... & Yu, J. T. (2016). Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(5), 476-484.
- Liang, X., Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Luo, J., Hong, Z., & Shanghai Aging Study (SAS). (2016). Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: the Shanghai aging study. *BMC neurology*, 16, 1-9.

- Löwe, B., Unützer, J., Callahan, C. M., Perkins, A. J., & Kroenke, K. (2004). Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Medical care*, 42(12), 1194-1201.
- Lundström, J. N., & Jones-Gotman, M. (2009). Romantic love modulates women's identification of men's body odors. *Hormones and behavior*, 55(2), 280-284.
- Lundstrom, J. N., Boesveldt, S., & Albrecht, J. (2011). Central processing of the chemical senses: an overview. *ACS chemical neuroscience*, 2(1), 5-16.
- Macfarlane, A. (1975, January). Olfaction in the development of social preferences in the human neonate. In *Ciba Foundation Symposium 33-Parent-Infant Interaction* (pp. 103-117). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Magni, E., Binetti, G., Bianchetti, A., Rozzini, R., & Trabucchi, M. (1996). Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population. *European Journal of Neurology*, 3(3), 198-202.
- Mahmut, M. K., & Stevenson, R. J. (2019). Do single men smell and look different to partnered men?. *Frontiers in Psychology*, 10, 261.
- Mai, Y., Menzel, S., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Well-being in patients with olfactory dysfunction. *Physiology & Behavior*, 254, 113899.
- Manea, L., Gilbody, S., & McMillan, D. (2015). A diagnostic meta-analysis of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) algorithm scoring method as a screen for depression. *General hospital psychiatry*, 37(1), 67-75.
- Marin, C., Alobid, I., Fuentes, M., López-Chacón, M., & Mullol, J. (2023). Olfactory Dysfunction in Mental Illness. *Current Allergy and Asthma Reports*, 23(3), 153-164.
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., ... & Mullol, J. (2018). Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Current allergy and asthma reports*, 18, 1-19.
- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, 44(8), 1427-1427.

- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338), eaam7263.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H., ... & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- Menon, C., Westervelt, H. J., Jahn, D. R., Dressel, J. A., & O'Bryant, S. E. (2013). Normative performance on the Brief Smell Identification Test (BSIT) in a multi-ethnic bilingual cohort: a Project FRONTIER study. *The Clinical Neuropsychologist*, 27(6), 946-961.
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 127(5), 497-503.
- Mobley, A. S., Rodriguez-Gil, D. J., Imamura, F., & Greer, C. A. (2014). Aging in the olfactory system. *Trends in neurosciences*, 37(2), 77-84.
- Mobley, A. S., Rodriguez-Gil, D. J., Imamura, F., & Greer, C. A. (2014). Aging in the olfactory system. *Trends in neurosciences*, 37(2), 77-84.
- Moshkin, M., Litvinova, N., Litvinova, E. A., Bedareva, A., Lutsyuk, A., & Gerlinskaya, L. (2012). Scent recognition of infected status in humans. *The journal of sexual medicine*, 9(12), 3211-3218.
- Mullol, J., Alobid, I., Mariño-Sánchez, F., Quintó, L., de Haro, J., Bernal-Sprekelsen, M., ... & Marin, C. (2012). Furthering the understanding of olfaction, prevalence of loss of smell and risk factors: a population-based survey (OLFACAT study). *BMJ open*, 2(6).
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama*, 288(18), 2307-2312.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.

- Negus, V. (1958). *ACE Hold the Comparative Anatomy and Physiology of the Nose and Paranasal Sinuses*. E. & S. Livingstone.
- Nordin, S., Almkvist, O., & Berglund, B. (2012). Is loss in odor sensitivity inevitable to the aging individual? A study of “successfully aged” elderly. *Chemosensory perception*, 5, 188-196.
- Nordin, S., Brämerson, A., Millqvist, E., & Bende, M. (2007). Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology*, 45(1), 50-53.
- Oh, T. J., Kim, M. Y., Park, K. S., & Cho, Y. M. (2012). Effects of chemosignals from sad tears and postprandial plasma on appetite and food intake in humans.
- Olofsson, J. K., Ekström, I., Larsson, M., & Nordin, S. (2021). Olfaction and aging: A review of the current state of research and future directions. *i-Perception*, 12(3), 20416695211020331.
- Olofsson, J. K., Ekström, I., Larsson, M., & Nordin, S. (2021). Olfaction and aging: A review of the current state of research and future directions. *i-Perception*, 12(3), 20416695211020331.
- Olsson, M. J., Lundström, J. N., Kimball, B. A., Gordon, A. R., Karshikoff, B., Hosseini, N., ... & Lekander, M. (2014). The scent of disease: human body odor contains an early chemosensory cue of sickness. *Psychological science*, 25(3), 817-823.
- Olsson, S. B., Barnard, J., & Turri, L. (2006). Olfaction and identification of unrelated individuals: examination of the mysteries of human odor recognition. *Journal of chemical ecology*, 32, 1635-1645.
- Palmquist, E., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J., Bäckman, L., & Laukka, E. J. (2020). A prospective study on risk factors for olfactory dysfunction in aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(3), 603-610.
- Palmquist, E., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J., Bäckman, L., & Laukka, E. J. (2020). A prospective study on risk factors for olfactory dysfunction in aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(3), 603-610.
- Palta, P., Chen, H., Deal, J. A., Sharrett, A. R., Gross, A., Knopman, D., ... & Mosley, T. H. (2018). Olfactory function and neurocognitive outcomes in old

age: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Alzheimer's & Dementia*, 14(8), 1015-1021.

- Papazian, E. J., & Pinto, J. M. (2021). Olfactory loss and aging: Connections with health and well-being. *Chemical Senses*, 46, bjab045.
- Parkinson, J. (1969). An essay on the Shaking Palsy. *Archives of Neurology*, 20(4), 441-445.
- Patel, R. M., & Pinto, J. M. (2014). Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clinical anatomy*, 27(1), 54-60.
- Pence, T. S., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2014). Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 140(10), 951-955.
- Perrotta, G. (2020). General overview of “human dementia diseases”: definitions, classifications, neurobiological profiles and clinical treatments. *Journal of Gerontology & Geriatrics Studies*, 6.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International psychogeriatrics*, 9(S1), 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308.
- Philpott, CM e Boak, D. (2014). L'impatto dei disturbi olfattivi nel Regno Unito. *Sensi chimici* , 39 (8), 711-718.
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training—Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104853.
- Pinto, JM, Wroblewski, KE, Kern, DW, Schumm, LP, & McClintock, MK (2014). La disfunzione olfattiva predice la mortalità a 5 anni negli anziani. *PloS uno* , 9 (10), e107541.

- Polat, M., Karapinar, T., Küçükyangöz, B., Biçer, Y. Ö., Özge, U. Z. U. N., & Sezer, T. (2021). Evaluation of Sense of Smell in Onychomycosis Patients Receiving Terbinafine Treatment. *Duzce Medical Journal*, 23(3), 294-298.
- Politis, M., Wu, K., Molloy, S., G. Bain, P., Chaudhuri, K. R., & Piccini, P. (2010). Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Movement Disorders*, 25(11), 1646-1651.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56(2), 173-181.
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S. J., Kang, I., Judkewitz, B., ... & Sobel, N. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature neuroscience*, 10(1), 27-29.
- Porter, R. H., & Moore, J. D. (1981). Human kin recognition by olfactory cues. *Physiology & Behavior*, 27(3), 493-495.
- Porter, R. H., Cernoch, J. M., & McLaughlin, F. J. (1983). Maternal recognition of neonates through olfactory cues. *Physiology & behavior*, 30(1), 151-154.
- Postma, E. M., De Graaf, C., & Boesveldt, S. (2020). Food preferences and intake in a population of Dutch individuals with self-reported smell loss: An online survey. *Food Quality and Preference*, 79, 103771.
- Prince, M., Guerchet, M., & Prina, M. (2013). The global impact of dementia 2013-2050.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y. T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends (Doctoral dissertation, Alzheimer's disease international).
- Quartesan, R. (Ed.). (2009). *Manuale di psichiatria*. Morlacchi Editore.
- Ramaekers, M. G., Boesveldt, S., Lakemond, C. M. M., Van Boekel, M. A. J. S., & Luning, P. A. (2014). Odors: appetizing or satiating? Development of appetite during odor exposure over time. *International Journal of Obesity*, 38(5), 650-656.

- Ramirez-Bermudez, J. (2012). Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. *Archives of medical research*, 43(8), 595-599.
- Rinaldi, A. (2007). The scent of life: The exquisite complexity of the sense of smell in animals and humans. *EMBO reports*, 8(7), 629-633.
- Roalf, D. R., Moberg, M. J., Turetsky, B. I., Brennan, L., Kabadi, S., Wolk, D. A., & Moberg, P. J. (2017). A quantitative meta-analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(3), 226-232.
- Roberts, L.W., Hales, R.E., Yudofsky, S.C. (a cura di), *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychiatry*. (2019). American Psychiatric Pub Inc; 7° edizione
- Roberts, RO, Christianson, TJ, Kremers, WK, Mielke, MM, Machulda, MM, Vassilaki, M., ... & Petersen, RC (2016). Associazione tra disfunzione olfattiva e deterioramento cognitivo lieve amnestico e demenza da malattia di Alzheimer. *JAMA neurologia* , 73 (1), 93-101.
- Rösser, N., Berger, K., Vomhof, P., Knecht, S., Breitenstein, C., & Flöel, A. (2008). Lack of improvement in odor identification by levodopa in humans. *Physiology & behavior*, 93(4-5), 1024-1029.
- Rothschild, D. (1942). Neuropathologic changes in arteriosclerotic psychoses and their psychiatric significance. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 48(3), 417-436.
- Rozin, P., Fallon, A., & Augustoni-Ziskind, M. (1985). The child's conception of food: The development of contamination sensitivity to "disgusting" substances. *Developmental Psychology*, 21(6), 1075.
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 133(3), 203-206.
- Sama-ul-Haq, Tahir, M., & Lone, K. P. (2008). Age and gender-related differences in mitral cells of olfactory bulb. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*, 18(11), 669–673.

- Sarrafchi, A., Odhammer, A. M., Hernandez Salazar, L. T., & Laska, M. (2013). Olfactory sensitivity for six predator odorants in CD-1 mice, human subjects, and spider monkeys. *PloS one*, 8(11), e80621.
- Schäfer, L., Mehler, L., Hähner, A., Walliczek, U., Hummel, T., & Croy, I. (2019). Sexual desire after olfactory loss: Quantitative and qualitative reports of patients with smell disorders. *Physiology & behavior*, 201, 64-69.
- Schäfer, L., Schriever, V. A., & Croy, I. (2021). Human olfactory dysfunction: causes and consequences. *Cell and Tissue Research*, 383, 569-579.
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G. H., Klein, B. E., Klein, R., ... & Nondahl, D. M. (2012). Olfactory impairment in an adult population: the Beaver Dam Offspring Study. *Chemical senses*, 37(4), 325-334.
- Sela, L., & Sobel, N. (2010). Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Experimental brain research*, 205, 13-29.
- Seo, B. S., Lee, H. J., Mo, J. H., Lee, C. H., Rhee, C. S., & Kim, J. W. (2009). Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 135(10), 1000-1004.
- Seubert, J., Laukka, E. J., Rizzuto, D., Hummel, T., Fratiglioni, L., Bäckman, L., & Larsson, M. (2017). Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: a population-based study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 72(8), 1072-1079.
- Shykind, B. M., Rohani, S. C., O'Donnell, S., Nemes, A., Mendelsohn, M., Sun, Y., ... & Barnea, G. (2004). Gene switching and the stability of odorant receptor gene choice. *Cell*, 117(6), 801-815.
- Signoret, J. L., & Hauw, J. J. (1991). *Maladie d'Alzheimer et autres démences*. Flammarion médecine-sciences.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Bäckman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three-and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of neurology*, 57(6), 839-844.

- Smeets, M. A., Schifferstein, H. N., 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.
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17-26.
- Sorokowska, A., Groyecka, A., Karwowski, M., Frackowiak, T., Lansford, J. E., Ahmadi, K., ... & Sorokowski, P. (2018). Global study of social odor awareness. *Chemical senses*, 43(7), 503-513.
- Stenner, M., Vent, J., Hüttenbrink, K. B., Hummel, T., & Damm, M. (2008). Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *The Laryngoscope*, 118(9), 1681-1686.
- Stevenson, R. J. (2010). An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chemical senses*, 35(1), 3-20.
- Stevenson, R. J., & Case, T. I. (2004). Olfactory dreams: Phenomenology, relationship to volitional imagery and odor identification. *Imagination, Cognition and Personality*, 24(1), 69-90.
- Stevenson, R. J., & Case, T. I. (2005). Olfactory imagery: A review. *Psychonomic bulletin & review*, 12, 244-264.
- Stevenson, R. J., Oaten, M. J., Case, T. I., Repacholi, B. M., & Wagland, P. (2010). Children's response to adult disgust elicitors: Development and acquisition. *Developmental psychology*, 46(1), 165.
- Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type: II. Psychometric test performance. *Archives of Neurology*, 46(4), 383-386.
- Struyfs, H., Van Broeck, B., Timmers, M., Franssen, E., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., ... & Engelborghs, S. (2015). Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid amyloid- β isoforms for early and differential dementia diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(3), 813-822.
- Su, B., Bleier, B., Wei, Y., & Wu, D. (2021). Clinical implications of psychophysical olfactory testing: assessment, diagnosis, and treatment outcome. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 646956.

- Sui, X., Zhou, C., Li, J., Chen, L., Yang, X., & Li, F. (2019). Hyposmia as a predictive marker of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BioMed research international*, 2019.
- Sulmont-Rossé, C., Maître, I., Amand, M., Symoneaux, R., Van Wymelbeke, V., Caumon, E., ... & Issanchou, S. (2015). Evidence for different patterns of chemosensory alterations in the elderly population: Impact of age versus dependency. *Chemical Senses*, 40(3), 153-164.
- Takahashi, T., Itoh, H., Nishikawa, Y., Higuchi, Y., Nakamura, M., Sasabayashi, D., ... & Suzuki, M. (2015). Possible relation between olfaction and anxiety in healthy subjects. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 69(7), 431-438.
- Takashima A. (2009). Amyloid-beta, tau, and dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 17(4), 729–736. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1090>
- Tan, B. K. J., Han, R., Zhao, J. J., Tan, N. K. W., Quah, E. S. H., Tan, C. J. W., ... & Toh, S. T. (2022). Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *bmj*, 378.
- Temmel, A. F., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E., & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 128(6), 635-641.
- Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., ... & Coureaud, G. (2014). The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Frontiers in psychology*, 5, 504.
- Tombaugh, T. N., McDowell, I., Kristjansson, B., & Hubble, A. M. (1996). Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Modified MMSE (3MS): a psychometric comparison and normative data. *Psychological Assessment*, 8(1), 48.
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of the neurological sciences*, 11(3), 205-242.

- Toussaint, N., de Roon, M., van Campen, J. P., Kremer, S., & Boesveldt, S. (2015). Loss of olfactory function and nutritional status in vital older adults and geriatric patients. *Chemical senses*, 40(3), 197-203.
- Van Anders, S. M., & Goldey, K. L. (2010). Testosterone and partnering are linked via relationship status for women and 'relationship orientation' for men. *Hormones and Behavior*, 58(5), 820-826.
- Vatanabe, I. P., Manzine, P. R., & Cominetti, M. R. (2020). Historic concepts of dementia and Alzheimer's disease: From ancient times to the present. *Revue neurologique*, 176(3), 140-147.
- Villemagne, V. L., Okamura, N., Pejoska, S., Drago, J., Mulligan, R. S., Chételat, G., ... & Rowe, C. C. (2012). Differential diagnosis in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via VMAT2 and amyloid imaging. *Neurodegenerative Diseases*, 10(1-4), 161-165.
- Wackermannová, M., Pinc, L., & Jebavý, L. (2016). Olfactory sensitivity in mammalian species. *Physiological Research*, 65(3), 369.
- Walker, J. C. & Jennings, R. A. In *The Human Sense of Smell*, D. G. Laing, R. L. Doty, W. Breipohl, Eds. (Springer-Verlag, 53. Berlin, 1991), pp. 261–282. (LIBRO)
- Wallace, P. (1977). Individual discrimination of humans by odor. *Physiology & Behavior*, 19(4), 577-579.
- Wang, J., You, H., Liu, J. F., Ni, D. F., Zhang, Z. X., & Guan, J. (2011). Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *American journal of neuroradiology*, 32(4), 677-681.
- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of physiology*, 554(1), 236-244.
- Watson, D. L. B., Campbell, M., Hopkins, C., Smith, B., Kelly, C., & Deary, V. (2021). Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PloS one*, 16(9), e0256998.
- Watson, D. L. B., Campbell, M., Hopkins, C., Smith, B., Kelly, C., & Deary, V. (2021). Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PloS one*, 16(9), e0256998.

- Weiner, M. F., Risser, R. C., Munro Cullum, C., Honig, L., White, C., Speciale, S., & Rosenberg, R. N. (1996). Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *American Journal of Psychiatry*, 153(10), 1269-1273.
- Weisfeld, G. E., Czilli, T., Phillips, K. A., Gall, J. A., & Lichtman, C. M. (2003). Possible olfaction-based mechanisms in human kin recognition and inbreeding avoidance. *Journal of experimental child psychology*, 85(3), 279-295.
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2019). Clinical diagnosis and current management strategies for olfactory dysfunction: a review. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 145(9), 846-853.
- White, T. L., & Kurtz, D. B. (2003). The relationship between metacognitive awareness of olfactory ability and age in people reporting chemosensory disturbances. *The American journal of psychology*, 116(1), 99-110.
- Wilson, D. A., & Sullivan, R. M. (2011). Cortical processing of odor objects. *Neuron*, 72(4), 506-519.
- Wilson, R. S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Tang, Y., Boyle, P. A., & Bennett, D. A. (2007). Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Archives of general psychiatry*, 64(7), 802-808.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... & Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of internal medicine*, 256(3), 240-246.
- Wong, K. K., Muller, M. L., Kuwabara, H., Studenski, S. A., & Bohnen, N. I. (2010). Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neuroscience letters*, 484(3), 163-167.
- World Health Organization. (2019). International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.). <https://icd.who.int/>
- Wrzesniewski, A., McCauley, C., & Rozin, P. (1999). Odor and affect: individual differences in the impact of odor on liking for places, things and people. *Chemical Senses*, 24(6), 713-721.

- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., & Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(20), 7976-7978.
- Yeomans, M. R., Mobini, S., & Chambers, L. (2007). Additive effects of flavour–caffeine and flavour–flavour pairings on liking for the smell and flavour of a novel drink. *Physiology & behavior*, 92(5), 831-839.
- Yunpeng, Z., Han, P., Joshi, A., & Hummel, T. (2021). Individual variability of olfactory fMRI in normosmia and olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278, 379-387.
- Zhang, B., & Nie, G. (2023). Factor structure and psychometric properties of the Chinese version of the Odor Awareness Scale. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1228179.
- Zheng, Y., You, Y., Farias, A. R., Simon, J., Semin, G. R., Smeets, M. A., & Li, W. (2018). Human chemosignals of disgust facilitate food judgment. *Scientific Reports*, 8(1), 17006.
- Zheng, Y., You, Y., Farias, A. R., Simon, J., Semin, G. R., Smeets, M. A., & Li, W. (2018). Human chemosignals of disgust facilitate food judgment. *Scientific Reports*, 8(1), 17006.
- Zoon, H. F., De Graaf, C., & Boesveldt, S. (2016). Food odours direct specific appetite. *Foods*, 5(1), 12.