

GRUPPO ALTA ITALIA
di OTORINOLARINGOIATRIA
e CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE

Presidente
Matteo Richichi

L'OLFATTO: IL SENSO DIMENTICATO

LVI Raduno

Milano, 27 novembre 2010

GRUPPO ALTA ITALIA
di OTORINOLARINGOIATRIA
e CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE

L'OLFATTO:
IL SENSO DIMENTICATO

Presidente
Matteo Richichi

LVI Raduno
Milano, 27 novembre 2010

Editor
Mauro Menziatti

Redazione
Virginia Gigante
Valentina Faricelli

Corso V. Emanuele, 147
65121 Pescara
Tel. e fax 085.374293


ECA
Pescara

ISBN 978-88-903388-9-2

Stampa
Artigrafiche Galvan
Chieti Scalo

© Copyright 2010
Tutti i diritti riservati

Finito di stampare
nel mese di novembre 2010

Indice

Introduzione	5
<i>M. Richichi</i>	
Autori	7
L'olfatto nella storia della medicina	11
<i>G. Sperati</i>	
L'aneddoto: storia di una ricerca olfattometrica	21
<i>O. Pignataro</i>	
Note di embriologia e anatomia del sistema olfattivo	23
<i>F. Ramella</i>	
Dimensione olfattiva	28
<i>F. Ramella, M. Richichi</i>	
La memoria olfattiva tra fisiologia, colore e ricordi	33
<i>F. Beatrice</i>	
La fisiologia dell'olfatto	37
<i>M. Richichi, S. Gibelli, F. Ramella</i>	
Terapia rigenerativa con cellule staminali	63
<i>V. Franceschini, S. Bettini, R. Revoltella</i>	
Semeiotica clinica della funzione olfattiva	76
<i>S. Gibelli, M. Richichi</i>	
La semeiotica strumentale della funzione olfattiva	86
<i>L.M. Bellussi, G.C. Passali, F.M. Passali, D. Passali</i>	
Valutazione olfattometrica oggettiva: nuova prospettiva di ricerca	100
<i>L. Salerno, A. Romano, P. Falco, S. Rossi, D. Nuti</i>	
Disordini olfattivi nel bambino	106
<i>P. Pisani, N. Roggero</i>	
Presbiosmia	114
<i>F. Ottaviani, A. Schindler, F. Ramella</i>	
Olfatto e patologie rinosinusali	123
<i>F. Verucchi</i>	

Olfatto e rinite acuta	131
<i>L. Pignataro, S. Torretta</i>	
Disosmie post traumatiche	139
<i>G.C. Passali, E. De Corso, G. Paludetti</i>	
Olfatto e patologie dismetaboliche	145
<i>P. Tatti, M. Lauriello, D. Passali</i>	
Malattie neurodegenerative e olfatto	150
<i>G.C. Passali, E. De Corso, A.R. Bentivoglio</i>	
L'olfattometria negli stadi preclinici della malattia di Alzheimer	164
<i>A.B. Fioretti, M. Fusetti</i>	
L'olfatto nei soggetti laringectomizzati	175
<i>M. Piemonte, V. Mele, E. Cavallo</i>	
L'olfatto nella sindrome da sensibilità chimica multipla (sSCM)	186
<i>L.M. Bellussi, G. Caruso, F.M. Passali, D. Passali</i>	
Anosmie e iposmie da tossici industriali	193
<i>J.P. Pintucci, M. Corizzato, S. Ponzi</i>	
Olfatto e chirurgia	205
<i>A. Dragonetti, R. Briatore, R. Gera, A. Bigoni</i>	
Il ruolo della chirurgia endoscopica naso sinusale nel recupero del senso dell'olfatto	216
<i>A. Salami, M. Dellepiane, G. Gaggero, R. Mora, L. Guastini, V. Santomauro</i>	
L'influenza del volume dei turbinati inferiori sulla funzione olfattiva	224
<i>M. Garzaro, G. Pecorari, M. Pezzoli, V. Landolfo, C. Giordano</i>	
 VALUTAZIONE DEI BENEFICI PROTESICI SULLE CAPACITÀ COGNITIVE	 233
 ATTI LV RADUNO DEL GRUPPO ALTA ITALIA DI OTORINOLARINGOIATRIA E CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE	 247
Assemblea dei soci	250
Statuto	251
Regolamento	253
Elenco dei soci	255

INTRODUZIONE

L'olfatto: il senso dimenticato

Dimenticato perché tra i cinque sensi è stato certamente quello che più ha perso significato, dal punto di vista funzionale, nel corso dell'evoluzione della razza umana attraverso i millenni. È noto come l'uomo primitivo, pur essendo un animale microsmatico, affidasse all'odorato compiti importantissimi per la propria sopravvivenza, quali la difesa dai pericoli, la ricerca del cibo e l'eccitazione dell'appetito sessuale. E poi che cosa è successo? È successo che, condizionati da una mentalità visivo-acustica che per 2500 anni ha determinato il nostro modo di sentire e di pensare, abbiamo relegato l'olfatto fra i sensi minori. Prova ne sia che dei 1000 geni (individuati nel genoma umano) dedicati alla codifica dei recettori olfattivi, il 43% sono dei "pseudogeni" cioè non codificano.

Se il primo a spiegare che la diversità degli odori si collegava alla diversità delle molecole fu Democrito, abbiamo dovuto attendere il 1991 perché due scienziati come Axel e Buck (insigniti dal Premio Nobel nel 2004) riuscissero ad individuare i recettori molecolari dell'olfatto ed a descriverne i più intimi meccanismi della percezione.

Oggi l'olfatto costituisce un modello privilegiato di studio per la comprensione dei processi molecolari di trattamento dell'informazione sensoriale.

Ed allora oggi dobbiamo abituarci a rivalutare il significato clinico dei disturbi dell'olfatto, laddove la disosmia sembra acquisire un valore semiologico forte come sintomo di allarme per malattie non solo rinosinusalì, ma anche sistemiche o neurodegenerative.

Ed ancora dobbiamo chiarire il ruolo dell'olfattometria: a tutt'oggi non vi sono criteri obiettivi pienamente condivisibili per misurare l'olfatto come quelli, per intenderci, usati per la vista e l'udito.

Ma forse è proprio questo il fascino dell'olfatto e che lo rende il senso più intimo: il suo regno resta confinato al cervello di chi annusa, anche se una scena olfattiva può essere descritta usando una metafora: comunque sempre si evidenzierà la disparità tra la ricchezza del mondo percepito con l'olfatto e la povertà del linguaggio!

L'olfatto: il senso dimenticato

Dimenticato perché l'olfatto non è stato più tema di una manifestazione ufficiale a carattere nazionale dal lontano 1990, quando fu trattato nell'ambito delle Giornate di Otoneurologia dall'amico Giuliano Perfumo. E dobbiamo risalire al 1958, per ritrovare la Relazione di Fortunato e Nicolini al Congresso Nazionale della Società Italiana allora

denominata di Laringologia, Otologia e Rinologia.

Dunque un argomento affascinante, stimolante, coinvolgente ma anche controverso, per il quale ho sentito la necessità di coinvolgere il maggior numero possibile di Illustri Colleghi dell'Alta Italia.

Gli Amici hanno risposto con grande entusiasmo!

Come spesso succede, nonostante tutte le migliori intenzioni, il testo può apparire talvolta un po' disomogeneo poiché alla trattazione di argomenti fondamentali, che rappresentano una premessa irrinunciabile per spiegare certi meccanismi e funzioni, abbiamo voluto aggiungere dati recenti (ed in certi casi un po' complessi) riportati nella letteratura specializzata. Questa disomogeneità d'altra parte rispecchia lo stato delle nostre conoscenze in molti settori della neurobiologia ed ha, in un certo senso, il merito di dare un quadro veritiero, e non artificiosamente semplificato, del modo in cui si sviluppa la conoscenza del mondo da parte degli studiosi di neuroscienze.

Spesso si è anche cercato di far capire al lettore che certi dati non sono del tutto consolidati e che esistono delle controversie (molto stimolanti) fra gli scienziati.

Naturalmente non poteva non essere la fisiologia l'indispensabile capitolo propedeutico, integrato con le più recenti novità forniteci dalla biologia molecolare; si è fatto poi seguire l'aggiornamento riguardante la clinica delle malattie dell'olfatto, distinguendone quelle legate alla patologia più strettamente neurologica.

A tutti i Presidenti Alta Italia che mi hanno preceduto, ai Consiglieri, ai Soci, un sentito ringraziamento per avermi concesso l'onore di presentare questa Relazione.

A tutti i Correlatori un grazie di cuore per il lavoro svolto con grande competenza ed amicizia.

Naturalmente dichiaro la mia totale responsabilità per quanto di insufficiente o di scorretto emergerà dalla lettura di questo testo.

Matteo Richichi

Autori

Beatrice F. UO Otorinolaringoiatria Ospedale San Giovanni Bosco, Torino.

Bellussi L. M. Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena.

Bentivoglio A. R. Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Bettini S. Dipartimento di Biologia Evoluzionistica Sperimentale, Università di Bologna.

Bigoni A. UO Otorinolaringoiatria Ospedale San Giuseppe - Milano.

Briatore R. UO Otorinolaringoiatria Ospedale San Giuseppe - Milano.

Caruso G. Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena.

Cavallo E. S.O.C. Otorinolaringoiatria, Az. Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia - Udine.

Corizzato M. Università degli Studi di Milano Bicocca.

De Corso E. Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Dellepiane M. Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.

Dragonetti A. UO Otorinolaringoiatria Ospedale San Giuseppe - Milano.

Falco P. Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia Sezione Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Siena.

Fioretti A.B. Dipartimento Scienze Chirurgiche- Insegnamento di Otorinolaringoiatria Università degli Studi dell'Aquila.

Franceschini V. Dipartimento di Biologia Evoluzionistica Sperimentale, Università di Bologna.

Fusetti M. Dipartimento Scienze Chirurgiche- Insegnamento di Otorinolaringoiatria Università degli Studi dell'Aquila.

Gaggero G. Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.

- Garzaro M.* I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino.
- Gera R.* UO Otorinolaringoiatria Ospedale San Giuseppe - Milano.
- Gibelli S.* Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano.
- Giordano C.* I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino.
- Guastini L.* Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.
- Landolfo V.* I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino.
- Lauriello M.* Dipartimento di Medicina Sperimentale Università de L'Aquila.
- Mele V.* S.O.C. Otorinolaringoiatria, Az. Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia - Udine.
- Mora R.* Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.
- Nuti D.* Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia Sezione Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Siena.
- Ottaviani F.* Cattedra di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Milano.
- Paludetti G.* Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
- Passali D.* Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena.
- Passali F. M.* Dipartimento di Chirurgia Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".
- Passali G.C.* Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
- Pecorari G.* I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino.
- Pezzoli M.* I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino.
- Piemonte M.* S.O.C. Otorinolaringoiatria, Az. Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia - Udine.
- Pignataro L.* Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Dipartimento di Scienze Specialistiche Chirurgiche, Università degli Studi di Milano.
- Pignataro O.* Otorinolaringoiatra Milano.
- Pintucci J.P.* U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Civile di Vercate.
- Pisani P.* SOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale - Ospedale Cardinal Massaia - Asti.
- Ponzi S.* Istituto Clinico Città Studi Milano.
- Ramella F.* Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria Università degli Studi - Milano

Revoltella R. Fondazione-onlus- Staminali e Vita e Istituto per i Processi Chimico-Fisici, CNR.

Richichi M. Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano.

Roggero N. SOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale - Ospedale Cardinal Massaia - Asti.

Romano A. Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia Sezione Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Siena.

Rossi S. Dipartimento di Neuroscienze Sezione di Neurologia, Università degli Studi di Siena.

Salami A. Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.

Salerni L. Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia Sezione Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Siena.

Santomauro V. Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova.

Schindler A. Cattedra di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Milano.

Sperati G. Otorinolaringoiatra Genova.

Tatti P. Direttore U.O. Endocrinologia e Diabetologia ASL RM H Roma.

Torretta S. Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Dipartimento di Scienze Specialistiche Chirurgiche, Università degli Studi di Milano.

Verucchi F. Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico - Milano.

L'olfatto nella storia della Medicina

G. Sperati

Ma quando niente sussiste d'un passato antico, dopo la morte degli esseri, dopo la distruzione delle cose, più tenui ma più vividi, ... l'odore e il sapore lungo tempo ancora perdurano, come anime, a ricordare...
(Marcel Proust, *La strada di Swann*)

Tra i cinque sensi l'olfatto è stato certamente quello che più ha perso di significato, dal punto di vista funzionale, nel corso della evoluzione della razza umana attraverso i millenni. È noto come l'uomo primitivo, pur essendo un animale microsmatico, affidava all'odorato compiti importantissimi per la propria sopravvivenza e per quella della specie, quali la difesa dai pericoli, la ricerca del cibo e l'eccitazione dell'appetito sessuale. In epoca storica, invece, un olfatto relativamente sviluppato è rimasto solo in gruppi etnici isolati, a civiltà elementare, dediti, per l'acquisizione dei mezzi di sostentamento, al nomadismo e alla caccia.

Il naturalista e viaggiatore tedesco **Alexander von Humboldt** (1769-1859) riferì, ad esempio, che alcuni indios centroamericani possedevano un odorato sviluppato come quello degli animali⁹ ed è ben nota l'acutezza olfattiva degli aborigeni australiani o dei pigmei delle foreste del Congo.



Il berlinese Alexander von Humboldt fu un appassionato studioso di scienze naturali e un celebre esploratore delle regioni del centro e del sud America.

Oggi in un mondo asettico, plastificato, innaturale, simbolizzato dal “deodorante”, il nostro olfatto non poteva non perdere gran parte del suo primitivo potere discriminativo a causa del disuso e dei danni provocati dalle sempre più frequenti e violente aggressioni delle delicate strutture sensoriali ad opera di agenti chimici inquinanti. Ma è il disuso il principale responsabile della perdita di efficacia di questo importante senso della nostra vita di relazione, come dimostra l'iperosmia compensatoria che si manifesta in soggetti privi di altri sensi fondamentali. Valga per tutti l'esempio famoso di Helen Keller, sorda e cieca dalla nascita, ma capace, dall'odore, di riconoscere le persone e di avvertire la presenza di estranei (Adam-Keller H. - *The Story of my Life* - N.York, Grosset & Duncan, 1905).

Va ricordato, dal punto di vista filogenetico, che i “sensi chimici”, come lo sono nell'uomo il gusto e l'olfatto, furono i primi a comparire nella scala evolutiva:

ne troviamo un primo abbozzo già negli esseri unicellulari, dotati di chemiotassi positiva o negativa, cioè della capacità di riconoscere sostanze potenzialmente utili o dannose e di avvicinarsi ad esse o di allontanarsene. Negli organismi più complessi queste proprietà divennero sempre più sofisticate, soprattutto in quelli appartenenti al regno animale, ma si svilupparono anche, pur se in misura inferiore, nei vegetali: basti pensare al movimento delle radici delle piante che si allungano in direzione dell'acqua, anche per minime quantità di essa.

Si passò quindi, risalendo la scala evolutiva, da un senso chimico primordiale, indifferenziato, ad apparati sensoriali più complessi: il senso dell'olfatto, ad esempio raggiunse nei mammiferi il suo più completo sviluppo, ma non dobbiamo dimenticare che in tutti gli animali sono presenti organi deputati alle medesime funzioni, cioè a riconoscere determinate sostanze, diffuse nell'aria o nell'acqua anche in minime quantità, grazie a specifici recettori sensoriali distribuiti in varie parti del corpo (antenne e zampe negli insetti, fossette olfattorie nei pesci, lingua bifida e organo di Jacobson nei rettili) ⁷.

Tornando alla evoluzione dell'uomo, dobbiamo rilevare che, in epoca storica, col progredire della civiltà, l'olfatto non è stato più limitato alle sue funzioni primordiali, ma ha cominciato invece ad acquisire anche un carattere edonistico che, col tempo, sarebbe divenuto gradualmente prevalente. A questo proposito va ricordato che il piacere ricavato nel fiutare gradevoli effluvi odorosi fu alla base della nascita dei profumi. Questi, all'inizio, erano probabilmente rappresentati da sostanze (per lo più resine vegetali come l'incenso) che con la combustione ("per fumum") liberavano composti volatili graditi all'olfatto ²³. Il loro impiego, destinato dapprima solo a fini rituali, si estese poi gradualmente, con intenzioni assai più profane, dai templi ai palazzi dei potenti e alle residenze delle classi più agiate. Nella Bibbia è scritto che Mosé, costruendo il tabernacolo, bruciò sopra l'altare "il profumo degli aromi, come il Signore gli aveva comandato" (Esodo 40, 27) e innumerevoli bruciaprofumi, per lo più destinati al culto, fanno parte dei reperti archeologici di tutte le più antiche e più importanti civiltà, dall'Egitto alla Mesopotamia, dall'India alla Cina, dalla Grecia all'Etruria, a riprova della universalità di questo costume. Successivamente si tentò di imprigionare le sostanze odorose, veicolandole in grassi animali o in oli vegetali, in modo che potessero cedere lentamente i loro effluvi. Così nacquero i profumi. **Plinio** affermò che questi non esistevano al tempo della guerra di Troia, tranne l'olio di rosa menzionato nell'Iliade, e attribuì la loro invenzione ai Persiani, citando l'episodio di Alessandro il Grande che durante il saccheggio del campo nemico recuperò dalla tenda di Dario una preziosa cassetta di profumi (Hist. Nat.XIII, 2).

Nella Bibbia si parla più volte dell'uso voluttuario di oli odorosi (Eccl.10,1 ; Cant.1,3) ed Erodoto (Storie IV, 75) ricordava una curiosa usanza delle donne degli Sciti che si spalmavano il corpo con una mistura di incenso, cedro e cipresso, ma è, come sempre, l'archeologia a fornirci le prove di questi antichi costumi, recuperando alla nostra curiosità, dalle aree più diverse, un numero cospicuo di contenitori per unguenti e per essenze. I profumi, nati inizialmente da un unico elemento, divennero col tempo sempre più complessi, per la mescolanza di molteplici componenti e richiesero per la loro confezione una sempre più elevata competenza professionale. Ricordiamo, in proposito che il famoso e raffinatissimo "profumo reale", composto per il re dei Parti, era costituito, secondo **Plinio** (H.N. XIII, 2), da ben 27 componenti, tra cui mirabolani, opobalsamo, cannella, nardo, mirra, zafferano, maggiorana, miele e vino.

Degli studi sulla composizione e sulla preparazione dei profumi si occuparono anche celeberrimi botanici del tempo antico: **Teofrasto** (371-287 a.C.), succeduto ad Aristotele nella guida della Scuola Peripatetica di Atene, nel suo trattato *Indagine sulle piante* descrisse le varie specie odorose e il modo di trattarle per ricavare profumi e altrettanto fece **Plinio** nella sua "Storia Naturale (H.N. XII e XIII). Seguì un lungo periodo di relativo disinteresse per l'argomento che si protrasse per tutta l'età medievale, finché i botanici rinascimentali, riscoprendo i classici, diedero alla profumeria un nuovo importante impulso, avvalendosi di una fondamentale antica scoperta degli Arabi: la distillazione.

Come abbiamo detto, la complessità dei procedimenti necessari per confezionare i profumi richiedeva l'opera di esperti che facessero della loro professione una vera e propria arte, mantenendo il più stretto segreto sulle loro creazioni. I profumieri sono ricordati già nella Bibbia (Eccl. 10, 1), ma la loro attività divenne rilevante e regolamentata da apposite norme con il progresso della civiltà: a Roma e poi a Bisanzio vennero raccolti in vere e proprie corporazioni come i *collegia unguentariorum* e i *collegia aromatariorum*, i quali ultimi, comprendenti gli speciali, vedranno progredire nei secoli le loro fortune economiche grazie al commercio delle spezie orientali ²⁷.

Nel Medioevo la categoria affermò ancor più la propria individualità, tanto è vero che a Parigi nel 1190 Filippo Augusto diede un ufficiale riconoscimento alla corporazione dei profumieri ⁶, ma fu dal Rinascimento in poi (specie nel XVII e XVIII secolo) che l'arte della profumeria avrebbe raggiunto, grazie all'opera di speciali illuminati, i vertici più alti. Sulla interessante storia dei profumi non sono state scritte per la verità molte pagine, anche se l'argomento si dimostra assai ricco di spunti e meriterebbe una considerazione ben maggiore, tra questi studi emergono, a mio avviso, due opere di piacevole lettura, che contengono una quantità notevole di notizie, spesso assai curiose: si tratta del libro di **Hippolyte Cloquet**, della prima metà del XIX secolo ⁴ e di quello di **Ruth Winther**, pubblicato nel 1978 ³¹, che vogliamo segnalare a chi volesse approfondire maggiormente l'argomento.



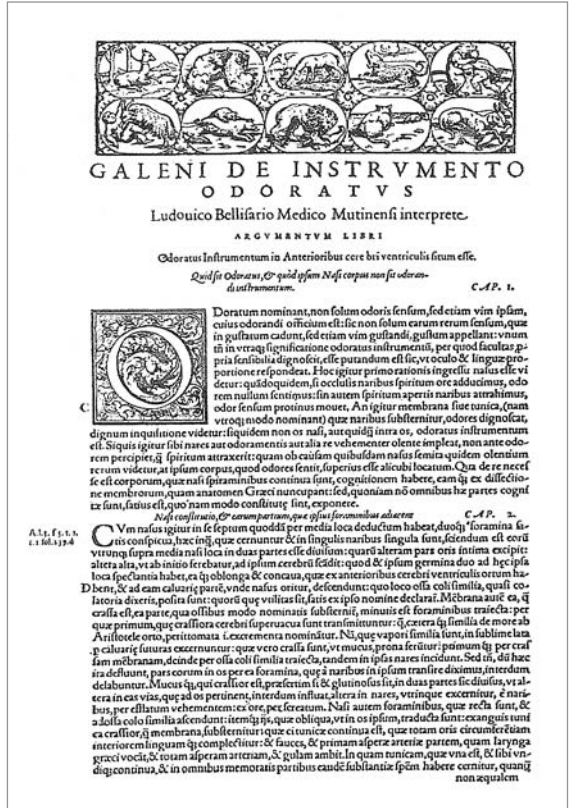
I 37 libri della Storia Naturale di Plinio il Vecchio costituirono un'opera enciclopedica che per molti secoli rappresentò una fonte preziosa di informazioni scientifiche.

Ai progressi compiuti nel corso dei secoli dall'arte della profumeria corrispondono altrettanti progressi nello sviluppo delle conoscenze anatomo-fisiologiche sull'organo dell'olfatto. Le prime notizie risalgono ad **Alcmeone di Crotone** (VI sec. a.C.) il quale localizzava la sede di tutte le sensazioni, compreso l'olfatto, non nel cuore, come si riteneva allora, ma nel cervello a cui gli odori pervenivano attraverso il naso con l'inspirazione ²⁹. **Ippocrate** (V-IV sec.a.C.) diede una interpretazione fisica del fenomeno olfattivo, sostenendo che solo l'aria derivante da corpi secchi era in grado di stimolare la sensazione a causa dell'umidità del cervello (in ossequio alla teoria dei contrari già formulata da Anassagora e da Eraclito), per questo l'acqua appare inodore e si ha anosmia quando il naso è troppo umido ¹¹. **Platone** (428-347 a.C.), nel *Timeo*, basandosi sulla teoria dei quattro elementi sostenne che i corpi non possiedono di per sé odore in quanto i pori che consentono la stimolazione olfattiva sono troppo stretti per la terra e l'acqua e troppo larghi per l'aria e il fuoco, solo con il passaggio di stato, quando i corpi volatizzano, si sciolgono o si fondono, si può produrre la sensazione. Questa teoria dei pori sembra rifarsi a quella formulata anni prima da **Empedocle di Agrigento** ²³.

Aristotele (384-322 a.C.) indicò come sede del tatto e del gusto il cuore e per la vista, l'udito e l'olfatto il cervello (*De sens.* 2) e, in particolare, per spiegare la sensazione olfattiva, ammise l'esistenza, nell'uomo, alla sommità delle fosse nasali, di una sorta di opercolo capace di aprirsi durante l'inspirazione per consentire il passaggio degli odori all'encefalo (*De Sens.* 5). Egli affermò anche che nella razza umana l'olfatto è il più debole dei sensi ed è assai meno sviluppato che negli animali, tra i quali anche insetti, pesci e uccelli risultano ben dotati (*Hist. Anim.* IV, 8). La cognizione di una spiccata sensibilità olfattiva negli uccelli e nei pesci è condivisa da quasi tutti gli autori classici: **Lucrezio** (98-55 a.C.), seguace di Epicuro e degli atomisti, ce ne dà un chiaro esempio nel noto verso che riguarda le oche del Campidoglio (...*et humanum longe praesentit odorem / Romulidarum arcis servator candidus anser*. *De Rer.Nat.*, IV, vv.681-682). Egli era dell'avviso che ogni animale riconoscesse più facilmente determinati odori elettivi per la specie, come il miele per le api, la selvaggina per i cani, i cadaveri per gli avvoltoi e, dal punto di vista fisiologico, riteneva che la sensazione olfattiva fosse provocata da atomi volatili (ibid. vv.673-705).

Anche **Plinio** (23 a.C.-79) concordava nell'attribuire a pesci ed uccelli una spiccata sensibilità olfattiva, affermando come i primi fossero attratti da particolari odori (polipi o seppie arrostiti) e respinti invece da altri (storace, salsa di pesce putrida) e ricordando la sensibilità eccezionale degli avvoltoi, in grado di percepire l'odore di un morente addirittura tre giorni prima del suo decesso (*Triduo autem ante advolare eos, ubi cadavera futura sunt...* H.N. VII, 2). A questo proposito dobbiamo ricordare che il grande naturalista, nella sua monumentale opera, cedendo al piacere della erudizione fine a sé stessa, non raramente si abbandonò alla esposizione di notizie fantasiose, ricavate da fonti inattendibili o addirittura dal folklore popolare, come quella riguardante la presenza, alle sorgenti del Gange, di un popolo di indiani, gli Astomi, che usavano l'olfatto come mezzo di alimentazione (... *gentem sine ore... halitu tantum viventem et odore, quem naribus trahant...* H.N. VII, 2). In questo caso Plinio aveva forse subito l'influsso delle teorie dei pitagorici secondo le quali alcuni animali erano capaci di alimentarsi con l'olfatto, teoria a suo tempo avversata da Aristotele che la riteneva priva di alcun fondamento (*De Sens.*5).

Un contributo fondamentale, nella evoluzione del pensiero scientifico, sulla anatomia e sulla fisiologia del naso venne dato da **Galeno** (131-201), il quale nel *De usu partium* (VIII, 3, 6, 7) sosteneva la collocazione di tutti i cinque sensi nel cervello, criticando aspramente Aristotele che, come abbiamo visto, riteneva il cuore sede del tatto e del gusto. In particolare Galeno sosteneva che l'organo dell'olfatto fosse situato a livello dei ventricoli cerebrali anteriori, ricolmi di un pneuma vaporoso, dove le sostanze odorose giungerebbero convogliate attraverso quei canali nasali che fungono anche da valvola di scarico per il muco prodotto dalla attività catabolica cerebrale. L'aria inspirata avrebbe anche la funzione di raffreddare il cervello e, passando attraverso *quelle ossa che si trovano davanti alle meningi, fortissime e cavernose, che gli anatomici chiamano etmoidi*, essa non compie un percorso rettilineo per cui il raffreddamento può avvenire in modo graduale e limitato e quindi non dannoso. La descrizione da parte di Galeno, nell'area cerebrale anteriore, di nervi sensoriali *molli* forse non si riferisce ai nervi olfattivi veri e propri, ma più probabilmente ai processi mammillari dato che le dissezioni anatomiche venivano eseguite, a quei tempi, quasi sempre su animali ⁸. Questi concetti fisiologici e, in particolare, quello riguardante la funzione del naso come emuntorio cerebrale sarebbero rimasti come un dogma indiscusso per molti secoli, fino alla revisione critica operata da **Vesalio**. In effetti in tutto questo lungo periodo furono compiuti assai scarsi progressi. Tra i pochi nomi degni di menzione ricordiamo quello di **Teofilo Protospatario** (VII sec.), medico dell'imperatore bizantino Eraclio, al quale viene classicamente attribuita la prima descrizione dei nervi olfattivi. Egli scrisse infatti, tra le altre, un'opera anatomofisiologica, intitolata *De humano corpore*, abbastanza diffusa nel medioevo, nella quale si dava una interpretazione teologica di ogni funzione vitale, tendente a glorificare Dio. Nel VII capitolo di quest'opera si legge: *Primum pars nervorum ex primis ventriculis cerebri exiens ad utrumque nasi foramen discurrit in causa que odoramenta cerebrum sentiat*, frase che pare non lasciare alcun dubbio in proposito, tuttavia gran parte degli studiosi sono oggi concordi nel ritenere che Teofilo non abbia compiuto altro che un rimaneggiamento degli scritti galenici senza apportarvi alcunché di originale ^{8, 21}.



Le opere di Galeno rappresentarono un dogma indiscusso fino al XVI secolo e rimasero ancora, per i successivi 200 anni, tra i testi indispensabili per completare gli studi universitari di Medicina.

Faccio q̄sto bisogna cleuare el ceruello legimẽte in tal m̄o che nõ si r̄opa alcũ neruo & comin-
cia ad cleuare dala pte dauãti: & subito te appariranno doi caruncule simile alle teste delle tette: &
i sustantia appariscono ala sustantia del ceruello: & pero sono nate da sustantia di medolla copre
da un p̄niculo iuttilissimo el q̄l si chiama pia madre: & po sono assai fr̄agibili p̄ch̄ si doueua
no uir̄ fuora nel h̄o: & q̄sto p̄che el ceruello si cõforta p̄ gli odori & fortificati: p̄che el ceruel
lo e di frigida cõplexiõe & humida excessiuamẽte. Ma lo odore effendo euaporation fuma
le ouero nõ effendo senza euaporatiõ fumale difecca & scalda: dõde rimette q̄lo che cade dal
ceruello: & po el uiene ad giouare & po nõ fo ordinato che si dilogasseno dal ceruello ma ri
manesseno dentro dal craneo nela cõcauita del colaroiõ dele narice: & riceuano gli vapori p̄
le porosita del osio del naso: & ripresentano gli odori fino al uentriculo dauanti del ceruello.

Mondino de' Liuzzi, agli inizi del '300, nel suo trattato anatomico, descrive i corpi mammillari e il passaggio degli effluui odorosi dal cribro etmoidale ai ventricoli cerebrali.

Per tutto il medioevo non vennero compiuti significativi passi in avanti e anche i più celebri Maestri di quel tempo rimasero stabilmente fedeli ai precetti di Galeno, come **Henry de Mondeville** (1260-1320), che descrisse i lobi olfattivi del cervello, o come **Mondino de' Liuzzi**, autore di un famoso trattato anatomico, che fu il primo ad eseguire pubbliche dissezioni sul cadavere. Mondino, da convinto galenista, scriveva che *gli ventricoli anteriori et el cervello purgano le lor superfluità più per li colatori del naso*, e, poco più avanti segnalava al lettore:

...subito te appariranno doi caruncule simili alle teste delle tette et in sustantia appariscono alla sustantia del cervello; e però sono nate da sustantia di medolla coperte da un pannicolo sottilissimo el qual si chiama pia madre ... et ricevono gli odori per le porosità del naso et ripresentano gli odori fino al ventriculo davanti el cervello ¹³.

Si dovette attendere fino al XVI secolo perché si realizzasse un significativo progresso anatomico: nel 1512 **Alessandro Achillini** (1463-1525) nelle sue *Adnotationes in Mundini* (pag. 14) diede per la prima volta una esauriente descrizione dei nervi olfattori, qualificandoli tuttavia come Il paio (il I paio era considerato per consuetudine formato dai nervi ottici). In particolare l'Achillini, professore a Padova e a Bologna, riconobbe i *fila olfactoria* che *penetrant ad nares sub carunculis transeuntes*, seguendone la distribuzione alla mucosa olfattoria ^{3, 25}.

Nel 1536 **Nicolò Massa** (1489-1569) descrisse anch'egli la distribuzione dei filuzzi olfattivi nella mucosa nasale attraverso il cribro etmoidale e ne riconobbe la funzione ¹⁴. Tuttavia anche il Massa, come gli studiosi precedenti, esitò a dare il nome di nervi alle formazioni anatomiche descritte, a causa della loro consistenza molle. Sarà finalmente **Andrea Vesalio** (1514-1564), nel 1543, nel IV libro del *De humani corporis fabrica*, a definirli tali, nonostante la consistenza, in considerazione della loro forma, colore e provenienza. Egli, tuttavia riteneva che i nervi olfattivi non penetrassero nel naso (*extra calvariae necque etiam extra durae membranae cavitatem non procedunt*) e considerava chiuso il cribro etmoidale, attribuendo, quale via di scarico per il muco, o pituita, di origine cerebrale addirittura il foro lacero. Nonostante così marchiani errori, va attribuito a Vesalio il grande merito di avere per la prima volta sottoposto a critica l'opera di Galeno che per secoli era stata la Bibbia intangibile su cui si formava la classe medica, contribuendo in modo sostanziale all'apertura di nuovi orizzonti per la scienza.



Andrea Vesalio, nel XVI secolo, descrive nel IV libro del *De humani corporis fabrica* i nervi olfattori, pur se in maniera alquanto approssimativa.

Tra la fine del XVI e l'inizio del XVII secolo **Bartolomeo Eustachi** (1500-1574) ⁵, **Giovanni Filippo Ingrassia** (1510-1580) ¹⁰, **Costanzo Varolio** (1543-1575) ²⁸, **Giulio Casserio** (1552-1616) ² e **Adrian Spigelius** (1578-1626) ²⁴ riconobbero il decorso del nervo olfattorio e lo descrissero abbastanza accuratamente, ma, dal punto di vista funzionale si mantenevano ancora legati, tranne Varolio, alla vecchia teoria che considerava il cribro etmoidale come canale di passaggio per gli effluvi odorosi che salgono al cervello e come emuntorio per i prodotti di rifiuto di questo.

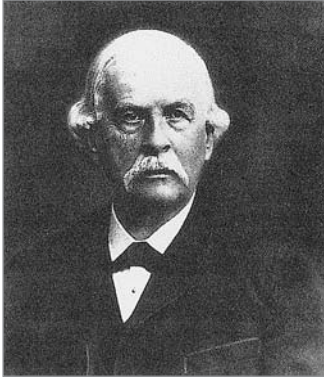
Per una svolta decisiva su questo argomento bisognò giungere alla seconda metà del XVII secolo quando **Konrad Schneider** (1614-1680), professore di Medicina a Wittenberg, in tre opere fondamentali (*De catarrhis libri VI* del 1660, *De catarrhis liber speciallissimus* (sic) del 1664 e *Dissertatio de osse cribriforme* del 1665) dimostrò che la secrezione nasale non proveniva dal cervello, ma era un prodotto locale della mucosa, che il cribro etmoidale non è permeabile all'aria e che *narium membranae interior est organum odoratus*. Egli, tuttavia, non sapeva ancora riconoscere al nervo olfattorio la sua funzione sensoriale, attribuendogli solo quella di trasportare siero ⁸. Negli stessi anni a Oxford il fisiologo e iatrochimico **Thomas Willis** (1622-1675) diede finalmente una descrizione esatta di questo nervo, definendolo il costituente del I paio di nervi cranici, pur sostenendo ancora che attraverso di esso passavano i fluidi cerebrali ³⁰. Il seicento, nonostante l'importante progresso scientifico conseguente all'avvento dello sperimentalismo, rimase ancora, in parte, legato alle vecchie tradizioni spiritualiste medievali: ne abbiamo un esempio nelle *Lettere odorose* (ristampa a cura di E. Falqui, Milano 1943) scritte dal conte Lorenzo Magalotti (1637-1712), illustre letterato, umanista, scienziato e diplomatico al servizio del Granduca di Toscana, il quale diede, in questo saggio, una interpretazione trascendente, metafisica della sensazione odorosa.

Nel secolo successivo, per la verità, non si registrarono sostanziali progressi nelle conoscenze anatomico-fisiologiche sull'olfatto: si dibatteva il problema delle possibili facoltà sensoriali olfattive dei seni paranasali (argomento peraltro già trattato cento anni prima da Spigelio) e si stilavano varie classificazioni degli odori ^{8, 25}. Tuttavia alcuni contributi meritano di essere ricordati: in primo luogo l'opera dedicata allo zar Pietro il Grande da **Domenico Santorini** (1681-1737), nella quale l'autore descrisse l'innervazione trigeminale della mucosa nasale ¹⁸ e il trattato di **G.B. Morgagni** (1662-1771), dove per la prima volta veniva analizzata la morfologia dei bulbi olfattivi, indicati quali centri di recezione degli odori che vi giungono convogliati dai nervi nasali ¹⁵.

Sul finire del secolo **Antonio Scarpa** (1748-1832) riprodusse su splendide tavole i risultati delle minuziose dissezioni da lui compiute sull'uomo e sugli animali, mettendo in evidenza le più fini ramificazioni del nervo olfattorio fino alla mucosa nasale e dimostrandone l'indipendenza dai rami del trigemino ^{19, 20}. Questi risultati furono poi confermati nel 1806 da **Samuel Thomas Soemmering** (1755-1830) nel suo celebre trattato ²².



Fu Antonio Scarpa a dimostrare il decorso delle più fini diramazioni del nervo olfattorio e del trigemino all'interno delle fosse nasali.

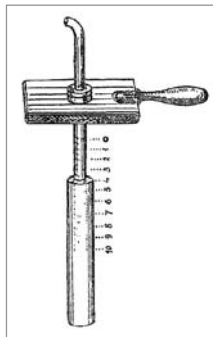


Rudolph Albert von Koelliker, insigne biologo e anatomico, confermò definitivamente la struttura microscopica della regione olfattoria.

Nuove acquisizioni si sarebbero avute ormai solo intorno alla metà del XIX secolo, nell'era del microscopio. Nel 1843 sir **William Bowman** (1816-1892), insieme a **Richard B. Todd** ²⁶, dimostrò che la *regio olfactoria* è limitata a una zona circoscritta di mucosa del tetto delle fosse nasali, contraddistinta da particolari caratteri istologici e descrisse le ghiandole pigmentate che Koelliker battezzò, pochi anni più tardi, ghiandole di Bowman. Nel 1856 **Max Schultz**, professore di anatomia a Bonn, descrisse le cellule sensoriali che portano il suo nome, scoperta che venne confermata nel 1863 ancora da Koelliker ¹².

notizia nel 1889 su una piccola rivista locale (*Gazeta Medica Catalana*) e pubblicò i risultati definitivi cinque anni più tardi nel suo famoso trattato di istologia del sistema nervoso ¹⁶ dimostrando anche definitivamente il decorso degli assoni olfattivi, decorso che **Edward Read** confermò nel 1908 ¹⁷.

Nel XIX secolo, oltre ai progressi in campo anatomo-fisiologico, presero avvio anche i primi studi clinici sulla patologia dell'olfatto e sulla valutazione quantitativa delle disosmie. Nel 1888 **Hendrick Zwaardemaker** (1857-1930) costruì a Utrecht il primo olfattometro efficace, che, pur nella sua semplicità, superava di gran lunga i primi tentativi compiuti da Wagenaar (1638), Froelisch (1851) e Valentin (1855) ^{7, 32}. Un altro olfattometro, molto semplice, che ebbe un discreto successo fu realizzato, nel 1899, da **Vittorio Grazi** (1849-1929) Questo apparecchio consisteva in un imbuto di vetro rovesciato, appoggiato su un foglio di carta bibula impregnato con una quantità determinata di sostanza odorosa e ricoperto da una serie di fogli con fori progressivamente



Hendrik Zwaardemaker fu l'iniziatore, nel 1888, della olfattometria grazie alla realizzazione di questo semplice apparecchio costituito da un tubo graduato che, scorrendo, permette alla sostanza odorosa di giungere al naso in quantità conosciute e progressive.

sempre più ampi in grado di permettere un passaggio sempre maggiore dell'odore, misurando il grado di olfazione a seconda del diametro dei suddetti fori.

Col XIX secolo si conclude il racconto di una lunga storia fatta di conquiste, di errori, di periodi di progresso e di periodi di oscurantismo, una storia basata sulle idee e sugli studi di molti illustri personaggi del passato che abbiamo il dovere di non dimenticare perché senza di loro non sarebbe stata possibile l'evoluzione della scienza attuale.

Bibliografia

1. ACHILLINI A.- *Adnotationes in Mundini opera* - Bologna, Rubrio, 1512;
2. CASSERIO G. - *Penthaesthesia hoc est de quinque sensibus*- vol.III,19, Venezia, Deuchino, 1609;
3. CASTIGLIONI A.- *Storia della Medicina*- Milano, ed. Unitas, 1927;
4. CLOQUET H. - *Osphrésiologie ou traité des odeurs, des sens et des organes de l'olfaction*, Parigi, Doin, 1821;
5. EUSTACHI B. - *Tabulae anatomicae* - Roma, Gonzaga, 1714;
6. GUERRIER Y., MOUNIER-KUHN P.- *Histoire des maladies de l'oreille, du nez et de la gorge* - pp.189 sgg., Parigi, Dacosta, 1980;
7. FORTUNATO V., NICOLINI P.- *L'olfatto* - Roma, ed.I.F.I., 1958;
8. HAMOIR M., van den EECKHAUT J. - *Odorat* - in WILLEMOT J. et al.- *Naissance et développement de l'ORL dans l'histoire de la Médecine*- vol.35,Suppl., Acta ORL, Belg.,1981
9. HUMBOLDT A. von - *Ansichten der Natur mit wissenschaftlichen Erläuterung*- Berlino, 1808, p.138;
10. INGRASSIA G.F. - *In Galeni de ossibus libri* - Venezia, Grifio, 1571;
11. IPPOCRATE - *Opera Omnia* - ed. LITTRÉ, Parigi, Baillière, 1851.vol.VIII, p. 605;
12. KOELLIKER R.A. von - *Handbuch der Gewebelehre des Menschen*- Lipsia, Engelmann,1852;
13. LIUZZI M. de'- *Anatomia Mundini* - in Fascicolo de Medicina, volgarizzata da Sebastiano Manilio, Venezia, 1494, cc.96/97;
14. MASSA N. - *Anatomiae liber introductorius* - Venezia Bindoni,1536, XXXIV, p. 87;
15. MORGAGNI G.B. - *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis, libri V* - Venezia, Remondini, 1761, vol. II, cap. 12;
16. RAMON Y CAJAL S. - *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* – Madrid, 1894;
17. READ E. - *The true Relations of the olfactory Nerves in man, dog and cat* - *Anat.Rec.*2, 107, 1908;
18. SANTORINI G.D. - *Observationes anatomicae* - Venezia, Recurti, 1724;
19. SCARPA. A. - *Anatomicarum adnot. lib.secundus. De organo olfactus precipuo deque nervis interior. et pari quinto nervorum cerebri*. Pavia, Galeazzi, 1779;
20. SCARPA A. - *Tabulae neurologicae* - Pavia, Galeazzi, 1794;
21. SEIFERTH K. - *Geschichte und Bibliographie der Erforschung des peripheren Geruchs-organen* - *Clio Medica* IV, 305, 1969;
22. SOEMMERING S.T. - *Abbildungen der menschlichen Organe des Geschmacks und der Stimme* - Francoforte, Varrentrapp & Wenner, 1806;
23. SPERATI G. - *Lolfatto nella storia della medicina*- in PERFUMO G. - *Lolfatto:attuali acquisizioni di fisiopatologia e di olfattometria obbiettiva* - *Rel.Giorn.It Oto-Neurol.*, Sorrento, 1990.
24. SPIEGHEL A. van den (SPIGELIUS) - *De humani corporis fabrica* - Venezia, Deuchino, 1628;
25. SPRENGEL K. - *Storia prammatica della Medicina* - Trad.It. di Arrigoni, Firenze, Tip. Speranza, 1839/1850, vol. III, pp. 177 e segg.;

26. TODD R.B., BOWMANN W. - *The physiological Anatomy and Physiology in man* - Londra, 1843, vol. I;
27. TONI A.P. - *Le corporazioni romane* - Roma, Bardi, 1941, p. 135;
28. VAROLI C. - *De nervis opticis nonnullis aliis praeter comunem opinionem in humano capite observatis* - Padova, Meietti, 1573;
29. VIGETTI M. - *Opere di Ippocrate* - Torino, UTET, 1976, pp. 98/99;
30. WILLIS T. - *Cerebri anatome cui accessit nervorum descriptio et usus* - Londra, Flesher, 1664;
31. WINTER R. - *Livre des odeurs* - Parigi, Hachette, 1978;
32. ZWAARDEMAKER M. - *Die Physiologie des Geruchs* - Lipsia, Engelmann, 1895.

L'aneddoto: storia di una ricerca olfattometrica

O. Pignataro

Antefatto

Nel 1960 un responsabile del famoso centro sperimentale profumi di Grasse (Francia), soggetto capace di riconoscere 32 essenze diverse odorando una goccia di profumo, dichiarò di aver subito danni all'olfatto a seguito di un incidente e pertanto richiese un risarcimento milionario (milioni di allora) ai Lloyd's di Londra i quali (forse con qualche dubbio) prima di pagare chiesero al Prof. Pietrantoni, Direttore della Clinica Otorinolaringologica dell'Università di Milano e allora considerato uno dei numeri uno in Europa, una consulenza tecnica.

Il Prof. Pietrantoni portò il problema nella settimanale riunione scientifica che si teneva al martedì in Clinica e dopo una lunga e approfondita discussione, da cui si evinse che nessuno sulla diagnosi e valutazione delle ipo-anosmie ne sapeva molto, girò il problema di una possibile oggettivazione di un deficit olfattorio a Calero, Teatini e a me.

Proseguo

Consci della necessità di una base tecnico-scientifica, che come medici non potevamo avere, agganciammo l'Istituto di Fisica Tecnica del Politecnico di Milano diretta dal Prof. Bozza che ci affiancò una sua collaboratrice, la Dottoressa Battiston, laureata in ingegneria chimica.

Il progetto che realizzammo risultò tanto innovativo e credibile da ottenere un finanziamento di 5.000.000 (di allora) dalla Cassa di Risparmio delle Province Lombarde.

Con quel finanziamento fu realizzato un cubo di vetro a pareti stagne ove era allocata l'apparecchiatura olfattometrica e il paziente in esame.

In questo cubo veniva immessa aria filtrata di cui si conosceva perfettamente in ogni istante il volume, la temperatura e il grado di umidità, cosa che permettevano di mantenere un microclima controllato. Un sofisticato complesso di micromisuratori e miscelatori consentiva di calcolare con estrema esattezza il numero di moli di sostanza odorizzante trasportata da 1 grammo di aria secca, inviata al miscelatore che portava poi l'aria odorizzata al naso del soggetto in esame.

Una serie di complessi calcoli matematici consentiva la realizzazione di grafici di concentrazione odorosa con cui era testato il soggetto in esame.

Collateralmente a questa ricerca era prevista una collaborazione neurofisiologica che consentisse di meglio oggettivare la risposta del paziente.

La ricaduta pratica della ricerca e della assoluta novità dell'apparecchiatura realizzata (credo la prima in Europa e allora forse anche negli altri paesi extraeuropei) suscitò un grande interesse sia in campo nazionale che internazionale e fu anche oggetto di una relazione al Karolinska Institut di Stoccolma, allora tempio delle sperimentazioni più avanzate.

La prematura morte del Prof. Pietrantonio avvenuta nel 1961 portò alla diaspora.

Io andai all'Università di Ginevra, Calearo e Teatini andarono subito a Sassari con il Prof. Bocca, dove poi un anno dopo li raggiunsi.

Il nuovo direttore, non interessato e senza collaboratori esperti nel ramo, dismise rapidamente tutta la struttura (che per la sua complessità non risultava trasportabile) e si tornò serenamente alle... boccette.

Addendum

Se a qualcuno interessasse visionare l'apparecchiatura, le formule e i risultati può trovarli nelle seguenti pubblicazioni:

- Battiston M.N. e Pignataro O. - Messa a punto di una apparecchiatura per olfattometria clinica- Arch. Ital. Otol. Rinol. Laringol., 75,726-735, 1962.
- Bozza G., Calearo C and Teatini G.P.- On the making rational Olfactometer. Acta Otolaryngol., 52, 190, 1960.
- Albano V. e Pignataro O. - Metodo indiretto e diretto di misura dei valori della soglia olfattiva - Studi sassaresi, 40, 479-483, 1962-

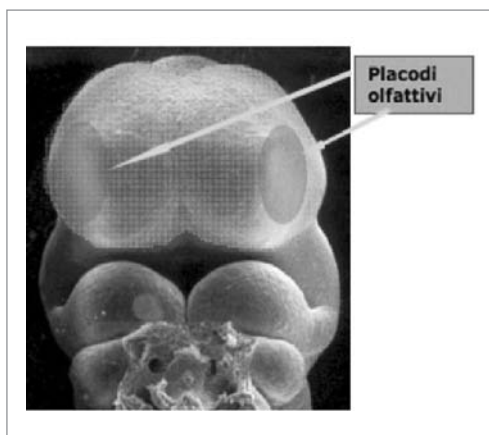
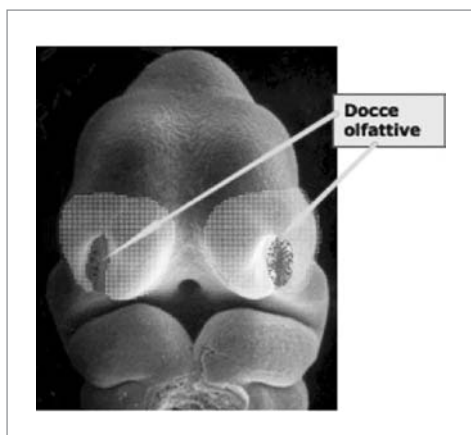
Note di embriologia e anatomia del sistema olfattivo

F. Ramella

Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria
Università degli Studi di Milano

Embriologia

L'organogenesi e la crescita del naso sono indissociabili da quelle dell'insieme della regione mediofaciale. La formazione della faccia si svolge tra la quarta e la decima settimana di sviluppo intrauterino, con lo sviluppo e la fusione di cinque bottoni mesenchimatosi: il processo nasofrontale impari e mediano all'origine della "tettoia" nasale e del setto; i bottoni mascellari e mandibolari, pari e simmetrici. Alla quinta settimana, il bottone frontale è limitato lateralmente dai placodi ottici, futuro abbozzo del cristallino. Contemporaneamente compaiono i placodi nasali, che costituiscono degli ispessimenti ectodermici pari e simmetrici a livello rostrale del bottone nasofrontale. Molto precocemente, alcune cellule del placode nasale si differenziano per formare le cellule neurosensoriali primarie del futuro epitelio olfattivo.

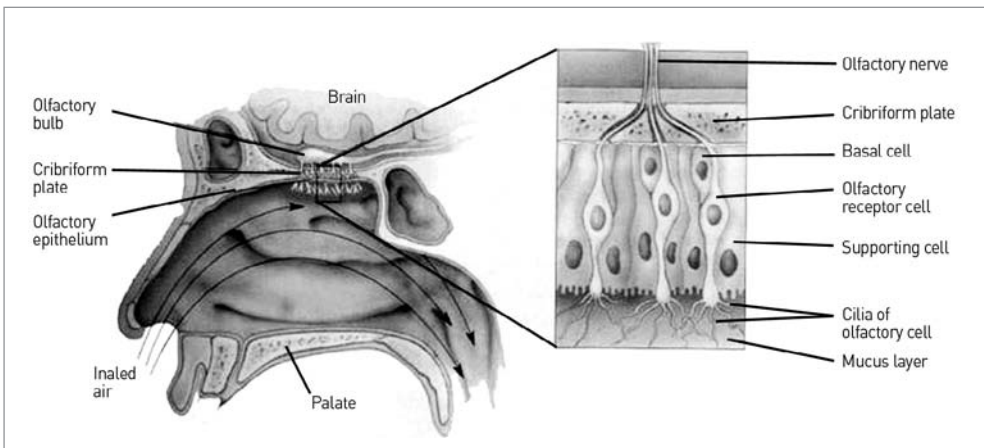


Alla fine della quinta settimana, si formano delle estensioni assonali a partire da queste cellule, che vanno a colonizzare la regione più rostrale del telencefalo. L'ossificazione secondaria dell'etmoide intorno a queste ramificazioni assonali sarà all'origine della lamina cribrosa. Nel corso della settima settimana i bottoni nasali confluiscono e si sal-

dano, abbozzando la configurazione della faccia, il bottone mascellare prolifera, per superare il livello del bottone nasale laterale e saldandosi al livello del bottone nasale mediale. L'accollamento si verifica su tutta la lunghezza e le docce olfattive diventano le fosse nasali primarie. Queste ultime sono dei cul-de-sac aperti in avanti con l'orifizio delle narici. Il bottone nasale si salda quindi alla parte omolaterale del bottone nasale mediano, delimitando così l'orifizio delle narici. Questa saldatura porta alla formazione di un setto orizzontale tra fosse nasali primarie e stomodeo (il palato primario) che occupa solo la parte anteriore della cavità buconasale primitiva. Con il crollo della membrana buconasale si individualizzano dei condotti olfattivi estremamente brevi, che corrispondono al premascellare. Mentre nelle fosse nasali primarie l'ectoderma inizia a differenziarsi in epitelio nasale, la regione del cervello dove le cellule neurosensoriali primarie fanno sinapsi con il telencefalo è sede di una crescita in lunghezza per formare i bulbi olfattivi. Le cellule dei bulbi olfattivi che fanno sinapsi con gli assoni delle cellule neurosensoriali primarie si differenziano per diventare neuroni sensoriali secondari della via olfattiva. La crescita volumetrica concomitante della faccia e del cervello porta al considerevole allungamento degli assoni dei nervi olfattivi secondari, spiegando la grande fragilità dei bulbi olfattivi a qualsiasi aggressione traumatica o chirurgica. Alla fine della settima settimana, la morfogenesi superficiale della faccia è compiuta. La migrazione setta- le trasporta con sé da entrambi i lati delle cellule olfattive che vanno a costituire una struttura tubulare basissetta- le e simmetrica, l'organo olfattivo vomerosetta- le di Jacobson. Queste strutture scompaiono rapidamente nell'uomo, mentre persistono nell'animale.

Anatomia

L'organo dell'olfatto vero e proprio si trova al di sopra del naso, appena sotto la linea degli occhi, alla stessa profondità del palato e a circa 7 cm calcolati a partire dalla narice di un naso medio.



L'epitelio olfattivo contiene circa 30.000 neuroni per mm^2 , disposti a una distanza alquanto regolare di 3-5 micrometri gli uni dagli altri. Considerata la superficie di ciascuna narice, l'epitelio contiene approssimativamente da 3 a 5 milioni di cellule sensoriali. Sembra

un numero considerevole, ma se si confronta il naso dell'uomo con quello dei macrosmatici, il quadro è ben diverso: il naso del cane contiene a seconda della razza circa 150 milioni di cellule (foxterrier) fino a 220 milioni (pastore), mentre i conigli ne hanno più o meno 50 milioni.

L'apparato olfattivo è composto nel suo insieme è formato da una mucosa, dall'epitelio olfattivo vero e proprio e da uno strato sottostante di supporto.

La mucosa olfattiva è un piccolo tratto di tessuto specializzato, di colorito giallo marrone causato dalla presenza di un pig-

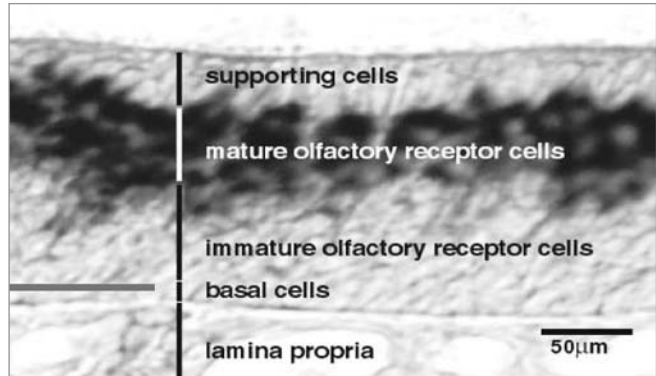
mento, la cui funzione si ignora. Ricopre, nell'uomo, un'area di circa 5 cm² per lato, situato nella parte superiore delle cavità nasali. Le sue sfumature di giallo sono determinate geneticamente: negli animali, che fiutano più dell'uomo, la mucosa è più scura. Quella del cane per esempio è marrone, tendente al rosso, ed è più estesa. Tra gli esseri umani con la pelle scura anche la mucosa è più scura e pertanto il loro naso più fino. L'epitelio olfattivo è costituito da tre tipi di cellule: neuroni olfattivi primari, cellule di sostegno e cellule basali.

I neuroni olfattivi primari (recettori olfattivi) sono cellule bipolari specializzate, sede di fenomeni di trasduzione e codifica degli stimoli olfattivi. Dal soma neuronale, inserito nello spessore dell'epitelio, parte un breve ramo centrifugo che, sulla superficie esterna della mucosa, si dilata in una struttura dendritica detta bottone olfattivo. Quest'ultimo è rivestito di lunghe ciglia, 6-15 per ogni cellula, immobili ed immerse nel muco. Le ciglia sono la sede in cui avviene la trasduzione dello stimolo chimico in segnale elettrico. Dal corpo del neurone olfattivo origina un assone centripeto, amielinico. Gli assoni olfattivi si riuniscono in numerosi fascetti (fila olfattoria) costituiti ognuno da alcune decine di fibre, che nell'insieme costituiscono i nervi olfattivi. I fascetti olfattivi attraversano la lamina cribrosa dell'etmoide e giungono al bulbo olfattivo ipsi laterale.

Le cellule di sostegno caliciformi formano la parte più consistente dell'epitelio olfattivo, il che significa che la maggior parte delle cellule dell'apparato olfattivo non contribuisce alla percezione degli odori. Le cellule di sostegno formano una matrice in cui i neuroni sono incassati a distanza regolare gli uni dagli altri, hanno molti microvilli e producono muco. Contribuiscono inoltre alla produzione e al riciclaggio delle cosiddette proteine leganti odori (OBP).

Le cellule basali rappresentano una popolazione di elementi nervosi immaturi di riserva. I neuroni olfattivi primari, infatti, vanno incontro ad un ricambio costante, con emivita di 30-50 giorni, e vengono rimpiazzati da cellule basali, che hanno terminato il loro processo di differenziamento e maturazione. Questo è l'unico esempio certo di rinnovamento cellulare nell'ambito del sistema nervoso.

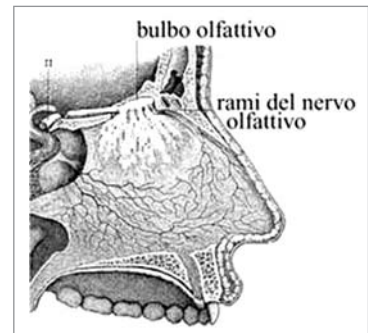
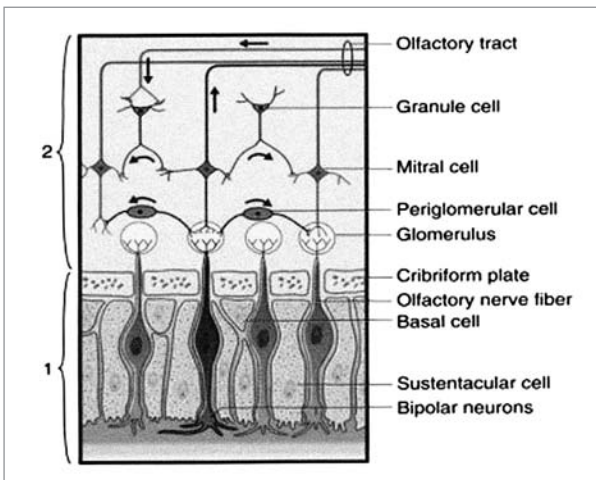
Sulla superficie epiteliale sboccano i dotti di piccole ghiandole (ghiandole di Bowman) che provvedono a mantenere il rivestimento di muco.



Nel campo dei recettori olfattivi, bisogna annoverare anche l'organo vomero nasale, detto anche organo di Jacobson. Benchè separato dal sistema olfattivo propriamente detto, esso ha una sua propria connessione con il sistema nervoso centrale, e le sue cellule sono funzionalmente simili alle cellule olfattive. Questo organo è evidente nelle lucertole e nei serpenti, può essere rudimentale nel bambino, mentre sembra atrofizzato nell'uomo. Si tratta di un aspetto particolarmente studiato negli ultimi anni in quanto legato alla controversa questione dell'esistenza o meno dei ferormoni nell'uomo, di cui l'organo di Jacobson potrebbe mediare le eventuali risposte.

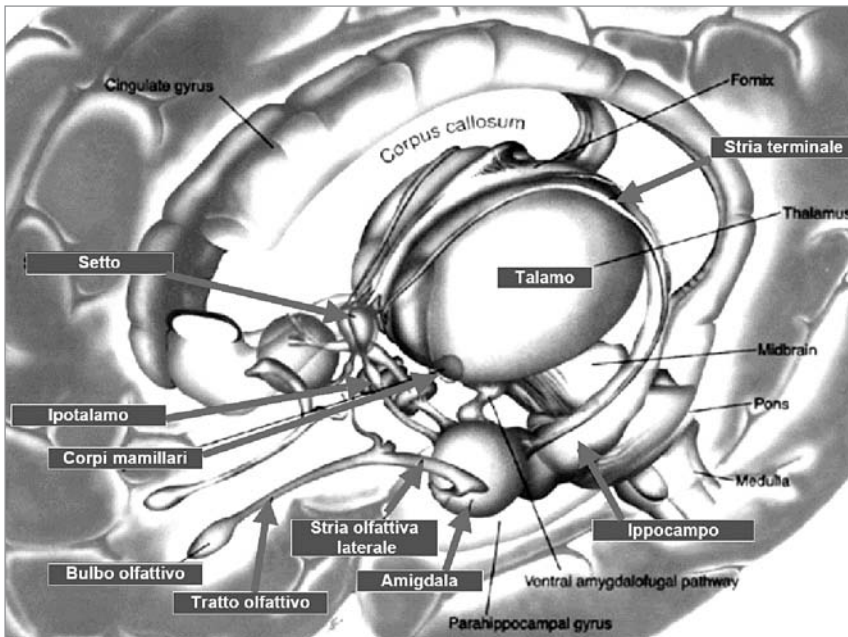
Vie centrali

I recettori olfattivi si prolungano dalla mucosa nasale al bulbo olfattivo e da lì si proiettano al rinencefalo o "cervello odorante", ovvero nel lobo limbico, senza passare dal talamo per un'analisi preliminare: è per questo motivo che un odore è sempre carico di emotività. I bulbi olfattivi sono due strutture paleo corticali simmetriche, situate sulla superficie orbitale del lobo frontale degli emisferi cerebrali, che poggiano sulla lamina cribrosa dell'etmoide. Essi sono caratterizzati da una struttura laminare di 6 strati e dalla presenza di diversi tipi cellulari, disposti a formare circuiti locali di elaborazione dell'informazione olfattiva, tra cui i cosiddetti glomeruli olfattivi, che ricevono le terminazioni del nervo olfattivo.



Nei glomeruli, gli assoni olfattivi primari formano sinapsi eccitatorie sui dendriti di tre tipi di cellule bulbari: le cellule mitrali, le cellule a pennacchio e le cellule periglomerulari. Le cellule mitrali e quelle a pennacchio proiettano ai centri superiori attraverso i tratti olfattivi. Le cellule periglomerulari e le cellule dei granuli, situate in uno strato profondo, sono interneuroni GABAergici, che sono eccitati dalle cellule mitrali o dalle cellule a pennacchio, e a loro volta le inibiscono. Esiste una rappresentazione topografica dello stimolo a livello dei bulbi olfattivi. Tuttavia, poiché ogni recettore riconosce diverse sostanze odorose, ed ogni sostanza odorosa attiva diversi tipi di recettore, vi può esse-

re una sovrapposizione, a livello bulbare, tra le zone di attivazione indotte da stimoli diversi. La discriminazione degli odori sembra quindi legata all'analisi della distribuzione spaziale, e probabilmente del profilo temporale dell'attività in diverse popolazioni di neuroni, a livello del bulbo e delle altre strutture olfattive (teoria del pattern). Dal bulbo olfattivo si diparte il tratto olfattivo, costituito dalle fibre delle cellule mitrali e a pennacchio. Compreso nel tratto olfattivo si trova il nucleo olfattivo anteriore, nel quale alcune fibre fanno sinapsi e da cui originano proiezioni dirette al bulbo contro laterale. Il tratto olfattivo si divide nella stria olfattiva mediale, che termina nei nuclei del setto, e nella stria olfattiva laterale, che proietta ad altre regioni corticali: il tubercolo olfattivo, la corteccia piriforme, la corteccia entorinale e l'amigdala, in particolare il complesso nucleare cortico mediale. La corteccia piriforme è la principale stazione paleo corticale coinvolta nei meccanismi sensoriali olfattivi (corteccia olfattiva primaria). È connessa bidirezionalmente con le altre strutture e riceve afferenze da sistemi noradrenergici a proiezione diffusa (locus ceruleus), serotoninergici (nuclei del rafe) e colinergici (nucleo basale del proencefalo). Mandando efferenze ad altre aree corticali (corteccia entorinale, orbitale e frontale) e sottocorticali quali il nucleo mediale dorsale del talamo, l'ipotalamo, lo striato ventrale.



Dimensione olfattiva

F. Ramella ¹, M. Richichi ²

*«...senza la partecipazione dell'odorato non esiste assaporamento completo, sono anzi tentato di credere che l'odorato e il gusto formino un unico senso di cui la bocca è il laboratorio e il naso il camino o, per parlare più esattamente, di cui l'una serve ad assaporare i corpi tattili e l'altro ad assaporare i corpi gassosi. Ogni corpo sapido è necessariamente odoroso ...»
(A. Brillat-Savarin)*

«L'olfatto è il senso del ricordo e del desiderio», scriveva Rosseau. Eppure è forse il più trascurato dei nostri sensi, soprattutto in confronto alla vista e all'udito. Questo raffronto si accompagna all'ipotesi che la scarsa capacità di discriminare gli odori manifestata dagli esseri umani indichi una perdita di significato per loro, quasi come se fosse un segno della loro avvenuta civilizzazione. Nato senza odore, nel posto più puzzolente del mondo, Grenouille, protagonista del romanzo "Il Profumo", emarginato come si pretende che sia oggi l'olfatto, desiderando di sedurre e di essere amato, alla fine si cosparge del potente profumo da lui composto e si offre alla folle passione che esso suscita negli altri: un amore cannibalico e letteralmente divorante.

L'olfatto instaura con le emozioni una relazione intima, è capace di smuovere passioni primarie e talvolta ingovernabili dal genere umano. Il potere evocativo dell'olfatto è la conseguenza di quello emotivo, perché l'odore è veicolo di memoria e come tale si immerge nella dimensione profonda del ricordo, a seconda dei livelli emozionali che ha stimolato, e fa riemergere piacere o dispiacere senza possibilità di esenzione dal coinvolgimento. Ancora, l'olfatto è un senso estremamente instabile e inafferrabile, alle prese con il dinamico scorrere del tempo sulle cose come per il suono e la luce naturale.

Secondo Synnott l'odore non è solo un fenomeno fisiologico, bensì anche morale. La sua dimensione morale rende l'olfatto una questione di rilevanza sociologica: gli odori tracciano linee di demarcazione tra diversi gruppi sociali, segnalano il pericolo, fungono da

1 Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Milano

2 Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico Milano

strumento per la definizione delle categorie del sé e dell'altro, di identità, di appartenenza. Nel passaggio attraverso i sensi, tra l'io, le cose e gli esseri, gli altri diventano oggetti interiori, intense tracce mentali: figure e aromi inafferrabili suscitati dalla vista che riflette e rovescia il mondo esterno nella retina della coscienza, ed evocati dall'olfatto che rende immediatamente attuale, nello spazio dell'assenza, una piacevole presenza.

Aromatico angolo di terra che mai si chiude, oscuro guscio di chiocciola o luminosa ragnatela, l'enigma dell'olfatto resta radicato in maniera complessa e ancora non del tutto chiara nel fondo arcaico della corporeità e di una fisicità che non cessa d'imbarazzare i numerosi studi multidisciplinari sull'argomento.

L'olfatto oltre a mezzo dell'evoluzione per guidare gli organismi superiori verso cose ed esseri che è bene avvicinare per la sopravvivenza della specie è anche uno dei più immediati messaggeri di una felicità sensoriale possibile o del pericolo da cui fuggire. Ed è anche diventato in alcune culture, una metafora del bene e del male. Per questi motivi anche Linda Buck e Richard Axel affermano che l'odorato e il sistema olfattivo costituiscono un "enigma meraviglioso e senza fine". Sebbene oggi non abbia un'importanza preminente nella civiltà del deodorante, l'uomo, rizzandosi in piedi, non ha perso il proprio naso, ma è vittima di culture che mettono l'olfatto fuori legge, perché esibirebbe troppo la propria presunta o suggerita animalità. Opera fondamentale per conoscere le modificazioni sociali e antropologiche legate agli odori è la Storia sociale degli odori, di Alain Corbin, pubblicata nel 1982. La ricerca di Corbin parte dal XVIII secolo e ricostruisce la battaglia contro gli odori portata avanti su più fronti, che ha condotto a ciò che l'autore chiama il "silenzio olfattivo" del Novecento. A partire dall'erronea identificazione, negli odori sgradevoli delle prigioni e degli ospedali, la causa prima delle epidemie, la tesi di Corbin è che la progressiva intolleranza verso gli odori non sia altro che la progressiva affermazione della cultura borghese, cultura urbana basata su un'idea di corpo disincarnato, puro.

Olfatto e divinità

Se è vero che Dio creò la luce in primis per illuminare il cosmo, è anche vero che la vita dell'uomo è collegata a un impasto di terra e un soffio vitale. Nella "Genesi" si legge: «E Jahve Elohim formò Adamo dalla polvere della terra e soffiò nelle sue narici un alito di vita e l'uomo fu un essere vivente». Dell'uomo si sottolinea la sua natura terrena, impasto di terra, la cui vita non è semplicemente animale, ma fiato divino che significa esistenza, alito di Dio. Il naso è lo scandaglio con cui si avverte e si misura l'abiezione del peccato, lo strumento di verifica della degradazione umana, il canale attraverso il quale passano i puzzi più infernali, il filtro attraverso cui si annusano i castighi più mefitici. Nella tradizione cristiana puzzo, male e peccato coincidevano completamente e l'inferno si profilava con la forma di un pozzo venefico nel quale anime e corpi venivano sottoposti a gassificazione. Si dice che le divinità classiche rendessero nota la loro presenza attraverso un profumo, e che conferissero aspetti della loro divinità ai mortali attraverso il dono di ambrosia profumata. Similmente, i cristiani credevano che una fragranza mistica segnalasse la presenza dello Spirito Santo. Quando la fragranza era emanata da un individuo, ciò non solo era un segno di grazia divina, come nella religione pagana, ma era anche prova di una santità esemplare. Mentre nel culto pagano l'ambrosia era strettamente associata con l'appagamento sensuale, l'odore di santità cristiano era un chiaro segno di rettitudine spirituale. In Classen

et al. vengono elencati numerosi casi di “odore di santità” cristiano: agli inizi della tradizione cristiana si riteneva che tutti i preti emanassero un odore gradevole: questa credenza era probabilmente dovuta anche al fatto che i preti erano sempre circondati dal profumo dell'incenso e delle ghirlande di rose che portavano nei giorni festivi.

Studi antropologici hanno individuato la tendenza comune in tutte le civiltà ad attribuire al profumo il ruolo di strumento di comunicazione tra uomini e divinità, parlando di un vero e proprio dialogo olfattivo. Le dense nubi profumate, infatti, vengono usate durante le celebrazioni di molti riti religiosi per le quali l'incenso, uno dei profumi più antichi al mondo, è rimasto patrimonio comune legato al trascendente. Affinché l'olfatto esplori l'invisibile, indaghi l'inafferrabile, inaccessibile agli altri sensi, tentando di captare l'effluvio del divino. Numerose le testimonianze in proposito. Dagli egiziani, che credevano che dopo la morte sopravvivesse un'anima che si nutriva degli aromi appositamente preparati per la sepoltura, perché contenenti lo spirito della vita, agli scritti della religione cristiana che parlano degli aromi della natura quali custodi delle segrete Intelligenze che l'Onnipotente volle in loro celare. Ed è ancora l'olfatto ad essere protagonista in due dei momenti più significativi del Vangelo. Quando i Re Magi offrono ad Emmanuel incenso e mirra, due resine profumate preziose e rare, e quando la Maddalena riscatta i suoi peccati unguendo di profumo i piedi di Gesù.

Olfatto e seduzione/sensualità

L'olfatto è uno strumento irrinunciabile per la seduzione che governa la straordinaria alchimia tra gusto e disgusto, che spinge verso alcune persone e luoghi anziché verso altri. Numerosi racconti storici o leggendari indicano come il profumo abbia un ruolo strategico per sedurre e cambiare il corso degli eventi: la regina di Lemnos, Caterina de Medici, Napoleone e una lunghissima lista di illustri hanno avuto un rapporto speciale con gli odori, ma sopra tutti ci fu Cleopatra. Il racconto più interessante su di lei è quello di Plutarco che narra di come la regina fosse riuscita a sedurre Antonio andandogli incontro con una chiatte le cui vele erano impregnate di acqua di rose.

La seduzione è un grande motore della creatività e del desiderio. L'olfatto non è un senso panoramico, ma uno strumento della vicinanza, dell'intimità, della presenza fisica. Per questa ragione insieme al tatto e al gusto sono i sensi dell'erotismo. Un corpo infatti oltre ad essere ricettore di odori è anche diffusore e questo duplice verso, questa reciprocità attiva i rituali del sesso, del riconoscimento e dell'attrazione. La scomparsa degli odori corporei, mascherati dal deodorante, ha in un certo modo estinto e dismesso alcuni odori iconici collegati a luoghi amorosi e a corpi eccitati.

I luoghi della passione erotica, hanno sempre avuto odori, prima fisiologici quasi bestiali, poi sempre più sofisticati e facenti parte della ricetta del piacere. Catullo nella satira contro Rufo scrive: «Non ti meravigliare per il fatto che nessuna donna desideri Rufo porre la sua tenera coscia sotto di te nonostante tu la insidi con la seta più pura o con doni di gemme lucenti. Una diceria maligna ti sta certamente danneggiando: si dice che una capra selvatica viva nelle tue ascelle, ognuno ha paura».

L'odore di alcova diventa nei secoli sempre più sofisticato e rituale più che naturale e animale come per esempio nei racconti di Casanova in cui il lavaggio del corpo della donna con acqua di rose ha solo valore estetico.

Olfatto e architettura

Prima delle scoperte di Louis Pasteur a metà ottocento si credeva che l'aria fosse veicolo di malattie e che gli odori fossero manifestazione della sporcizia dell'aria. Nel *De Architectura* Vitruvio sosteneva di non costruire una città vicino a una palude perché "l'alito dei mostri che la abitano possono infettare l'ambiente". Già gli antichi Egizi furono incredibili architetti e raffinati profumieri e per questo i sarcofagi e le piramidi possono essere letti come gigantesche confezioni di profumo ante litteram. Il fatto che gli antichi egizi ritenessero che nel naso degli omini ci fosse un santuario ci permette di comprendere il santuario corrispondente nel tempio di Luxor. Alcuni storici osservarono che se si appoggiava la sezione longitudinale del cranio sulla pianta del tempio, i sensori olfattivi corrispondevano alla V stanza che era il luogo dove si svolgeva la cerimonia sacra dell'unzione profumata del faraone. Le città greche e romane furono impeccabili in merito alla qualità urbana che si poteva raggiungere a quei tempi. Nel medioevo si pensava che attraverso il respiro potessero entrare nel corpo malattie come la peste, cosicché lavorando sull'aria, si pensava di poter battere la peste stessa. La separazione tra spazio pubblico e privato nella scala urbana si pose come questione irrevocabile dopo la rivoluzione francese. Dismessa la promiscuità medievale e la distribuzione a cannocchiale delle regge europee, la casa dell'ottocento fu un labirinto di privazioni olfattive: un odore per ogni stanza senza che si mescolassero. Vennero così allontanati i luoghi della preparazione alimentare da quelli del nutrimento, si sbarrarono le porte dei bagni, vennero separati gli odori organici da quelli decorativi. L'aria però non circolava a sufficienza per areare e l'odore si annidava nelle nicchie. Il novecento fu il secolo in cui si asciugavano gli spazi, mediante soleggiamento, deumidificazione. Quello che rimane è che l'odore di un luogo esiste sempre, anche se si vuole abolirlo. Anzi eliminarlo diventa un tale impegno progettuale che a volte viene impropriamente trascurato nella speranza che non interferisca con il risultato. Il modernismo nella sua asciuttezza e disidratazione dei materiali giunse a un ideale asettico, ad un'estetica priva di emozionalità e corporeità.

Olfatto e memoria

Marcel Proust nel libro "A la recherche des temps perdu" rievoca, attraverso il dolce, qualcosa di perduto: «ed ecco, macchinalmente, oppresso dalla giornata grigia e dalla previsione di un triste domani, portai alle labbra un cucchiaino di te, in cui avevo inzuppato un pezzetto di madeleine. Ma nel momento stesso che quel sorso misto a briciole di biscotto toccò il mio palato, trasalii, attento a quanto avveniva in me di straordinario. Un piacere delizioso mi aveva invaso, isolato, senza nozione della sua causa».

L'olfatto funziona senza preavviso, senza possibilità di proteggersi. Le immagini olfattive, rispetto a quelle visuali, non invecchiano, rimangono intatte nel tempo e riaffiorano decenni dopo con la freschezza del primo giorno. La memoria dell'uomo ha diverse ripartizioni, quella episodica e quella semantica. Quella episodica ricorda gli avvenimenti vissuti, quella semantica, invece, la capacità di riconoscere vari fenomeni e oggetti che vengono denominati attraverso il linguaggio. Nell'olfatto partecipano entrambi i processi mnemonici, anche se in maniera differente perché sentire un odore non significa esse-

re in grado di nominarlo. Poichè l'odore è identità in termini biologici, ma lo è anche in termini semantici e simbolici, attraverso l'olfatto identifichiamo, memorizziamo e riconosciamo luoghi, persone ed eventi emozionanti. Si pensi ad Al Pacino nel film "Profumo di donna", nella parte di ex soldato, cieco e depresso, che balla un tango avvincente dopo aver avvertito l'odore di una bella donna, oppure al contrario in *Apocalypse Now* quando Robert Duval, nelle vesti del luogotenente Kilgore, percepisce l'indelicato odore del napalm come odore della vittoria.

Olfatto e morte

La morte è un'esperienza fortemente collegata agli odori, del corpo-fisico che si separa dal corpo-spirito: l'uno si decompone ritornando alla terra, l'altro si volatilizza, esalando l'ultimo respiro, che veicola l'uscita dalla materia e il passaggio di stato. È sempre stata connessa a esalazioni profumate o mefitiche a seconda dei casi, dei contesti e perfino delle biografie dei defunti. Conseguentemente i riti e i luoghi della morte sono stati sin dall'inizio odorosi, impregnati di una dimensione olfattiva che è un vero racconto di questo trapasso.

Durante le grandi epidemie, le guerre, i drammatici stermini, veri e propri territori olfattivi univano tutti nel medesimo respiro esziale. Bisognerà arrivare al novecento e alla morte non più intesa come evento collettivo, ma privato, solitario, perché l'odore del corpo morto diventi clinico, disinfettato, congelato nei suoi processi di decomposizione e si acquisisca una distanza anche olfattiva dall'accadimento mortale.

Che la morte abbia a che fare con l'esalazione dell'aria in corpo lo si credeva sin dagli egizi. L'usanza di tappare il naso e la bocca al defunto o agli spettatori in diretta di una morte è sempre accaduto, e nei periodi di grandi epidemie e contagi addirittura chi andava a visitare un malato o un morente indossava una sorta di becco riempito di essenze a sottolineare quanto i fiati del morente potessero veicolare loro stessi la morte.

La memoria olfattiva tra fisiologia, colore e ricordi

F. Beatrice

U.O. Otorinolaringoiatria, Ospedale San Giovanni Bosco Torino

... “Ficcare il naso”, “col naso nell’acqua”, “non ti fidare di quegli uomini che hanno due fori sotto il naso!”, “a lume di naso”, “far saltar la mosca al naso”, “meglio un naso storto che nessun naso” e vive meglio chi “ha buon naso” perché “a naso” si riconoscono le cose buone, si ottengono successi “bagnando il naso” agli altri ...

Il naso dunque non è solo al centro del volto, è una sorta di “luogo” al centro della nostra memoria, e delle nostre emozioni. Attraverso l’olfatto si capta l’essenza delle cose con immediatezza, senza passare attraverso l’elaborazione razionale. L’olfatto imprime nella nostra psiche una memoria che resta in modo indelebile con noi. L’olfatto ci restituisce la possibilità di riconoscere le cose senza vederle e toccarle, ma captandone l’essenza, l’odore che da esse emana e che non dimentichiamo più.

Più che in un album di foto, più che nel cassetto dei ricordi, la nostra storia è forse una memoria di odori.

Gli odori si memorizzano nel cervello in base alle nostre scoperte ed esperienze. Possono essere buoni o cattivi in base al gusto personale di ognuno di noi. I profumi sono parte della nostra vita: ci ricordano, anche a distanza di anni, un istante preciso, una persona, un periodo della nostra vita, un’atmosfera particolare. Il funzionamento della memoria olfattiva è tale che i primi ricordi olfattivi che risalgono all’infanzia sono i più potenti nella loro capacità di suscitare delle emozioni gradevoli e anche i più facili da riattivare. In effetti, le memorie olfattive non svaniscono mai e la loro forza dipende dall’importanza che ha avuto la situazione in cui l’odore è stato percepito nel processo d’apprendimento delle persone. Più antiche sono le memorie olfattive, più profonde sono le emozioni che risvegliano. I profumi sono “impressioni” che evocano emozioni, accompagnano lo spirito su ampi orizzonti, sono il primo indumento che si porta sulla pelle, parlano di noi, ci permettono di interagire con gli altri, aprono le porte della conoscenza lasciando un’impronta di noi che si ricorda nel tempo. Il profumo talora ha una forza di persuasione più convincente delle parole, dell’apparenza, del sentimento e della volontà.

Al di là del “colore” lo sviluppo degli organi di senso inizia assai precocemente: infatti la corteccia è già completa tra il IV ed il V mese e la mielinizzazione procede dal V mese fino alla gestazione e subito dopo. È dimostrato che esiste una complessa rete di comu-

nicazione tra tutti i sensi disponibili: cioè l'olfatto è connesso con tutti gli altri sensi. In particolare i recettori e bulbi olfattivi compaiono tra l'ottava e l'undicesima settimana mentre la loro funzionalità si completa alla quattordicesima settimana. Il feto ha preferenze gustative come confermano lavori oramai storici degli anni 80 di Ianniruberto e del 1930 di Desnoo. La dieta materna è ricca di sapori ed odori del liquido amniotico così come il latte materno e la memoria olfattiva e gustativa sono fondamentali nell'orientamento e riconoscimento affettivo. Si può ritenere che esista proprio una sorta di imprinting olfattivo sin dal concepimento nella specialissima relazione madre-bambino. Il ricordo degli odori è stabile e duraturo a distanza di giorni, mesi, anni.

L'identificazione stessa dell'odore è così complessa che in tutti i linguaggi conosciuti sono poche le parole deputate alla descrizione degli odori: aromatico, fragrante, pungente...; in proposito poi non dovrebbero essere considerati i termini presi da oggetti, tipo floreale, fruttato etc... Questa possibile disconnessione tra olfatto e linguaggio potrebbe trovare una sua giustificazione nel fatto che le informazioni olfattive non vengono trasmesse al talamo (dove si collocano invece aree del linguaggio) ed in più la gran parte delle analisi olfattive si realizzano nell'emisfero cerebrale destro, proprio quello meno specializzato nel linguaggio. È ipotizzabile nella razza umana una competizione tra informazioni olfattive e linguistiche.

Dopo una lunga esposizione ad un odore la capacità di percepire quello stesso odore diminuisce. Lavoratori del tessile esposti ad acetone sviluppano una soglia per la percezione di questa sostanza più alta rispetto ad altri se paragonati a soggetti di controllo. Un altro esempio per comprendere questo aspetto è il ricordo del profumo di casa quando torniamo dopo un po' di tempo che siamo mancati. Diversamente dal fenomeno dell'adattamento, necessitano settimane per annullare l'effetto dell'abitudine olfattiva a conferma che questa memoria è davvero un qualcosa di viscerale e profondo. L'olfatto è poi un senso strettamente veicolato dall'attenzione: se si dorme non si sentono odori. Pare addirittura che fatti emozionali possano intervenire su meccanismi di ordine molecolare. Esiste una dimensione edonistica della percezione olfattiva. Questa è tipicamente misurata su tre dimensioni: gradevolezza, familiarità e intensità. Relativamente a familiarità ed intensità si tende a percepire come piacevoli odori che abbiamo già odorato precedentemente. Addirittura alcuni odori piacevoli vengono percepiti come familiari anche se non si sono mai incontrati prima. L'intensità è invece una dimensione interessante perché mostra una relazione "particolare" con la dimensione del gradimento di un odore.

Relativamente al tema se le risposte edonistiche all'olfatto siano innate o apprese vi è un acceso dibattito. Si sa che bambini molto piccoli non mostrano preferenze fra odori che normalmente vengono definiti come disgustosi (odore e feci) e quelli che sono normalmente definiti piacevoli (odore di banane). In più è noto che bambini partoriti da madri che utilizzano spesso sostanze dotate di odori molto forti (fumo, alcool, aglio) mostrano delle preferenze per questi odori. Ancora, studi fra popolazioni con background culturali diversi mostrano che non esiste un odore universalmente definito come buono o cattivo: ad esempio la tribù africana dei Masai usa utilizzare letame di vacca sui capelli come ornamento! Peraltro risulta che il Pentagono non sia riuscito a produrre un odore repellente per tutti i gruppi etnici!

Dal punto di vista dell'adattamento evolutivo, si evince una differenza fra animali specialisti e animali generalisti: gli animali specialisti vivono in ambienti ben specifici e quindi hanno un numero limitato di predatori e forme di cibo. Per loro avere preferen-

ze olfattive implementate a livello neurale (hardware) è vantaggioso, è una caratteristica adattativa. Alcuni scoiattoli della California mostrano comportamenti difensivi anche la prima volta che percepiscono l'odore di un loro predatore (il serpente a sonagli della costa ovest) ma non quando sentono l'odore di un serpente a sonagli della costa est. Per animali generalisti questo vantaggio non c'è ed è più adattativo aver sviluppato un sistema di avversione agli odori modificabile tramite apprendimento.

Riguardo alla teoria dell'apprendimento delle associazioni olfattive si ritiene opportuno rammentare che gli odori che irritano il nervo trigeminale possono elicitare risposte dolorose e tutti gli umani hanno un senso innato ad evitare il dolore! Inoltre ci sono potenzialmente infinite possibilità nell'espressione dei geni (e nella non espressione degli pseudogeni) in ogni singolo individuo che possono portare per esempio ad una impossibilità a percepire certi odori. Sono gli odori i migliori cues per la memoria? Si pensi che varie modalità possono elicitare ricordi molto accuratamente come visione, tatto e gusto; però i ricordi elicitati da informazioni odorose sono molto più salienti per quanto riguarda il livello emozionale. L'emozione e la capacità di rievocazione dei ricordi sollecitati dagli odori portano alla falsa impressione che queste memorie siano particolarmente accurate. L'olfatto è analizzato nella corteccia orbi-frontale e questa è anche l'area per l'assegnazione di valenze affettive (giudizi edonistici); gli umani sono fra i pochi animali che hanno specializzato altri sensi (vista, udito) come mezzi per sopravvivere nel loro ambiente. L'olfatto però ha in essi mantenuto la stessa caratteristica binaria "mi piace non mi piace" che rende la sua funzione simile a quella della dimensione emozionale: vai verso ciò che ti piace, rifuggi ciò che non ti piace; in questa ottica il sistema emozionale umano potrebbe essere una versione cognitiva astratta del sistema comportamentale motivazionale degli altri animali guidati dall'olfatto.

È noto che gli odori possono far riapparire antichi ricordi, ma è possibile anche il contrario? E in caso affermativo, cosa implicherebbe per il modo in cui i ricordi vengono immagazzinati nel cervello? Nel tentativo di rispondere a queste domande, un team di ricercatori dell'University College di Londra ha scoperto che il ricordo di un evento viene diviso nelle diverse regioni sensoriali del cervello, quali l'ippocampo e la corteccia olfattiva. In uno studio pubblicato sulla rivista "Neuron", il neurologo Jay Gottfried e colleghi hanno effettuato un esperimento per stabilire se il meccanismo reso celebre da Marcel Proust (in cui un particolare odore suscita ricordi del passato) potesse essere invertito, ovvero se i ricordi fossero in grado di risvegliare le regioni del cervello sensibili agli odori. A un gruppo di volontari è stato chiesto di creare storie o legami fra foto di oggetti e numerosi differenti odori. Quando successivamente ai volontari sono state mostrate immagini degli stessi oggetti, la loro corteccia piriforme si è riattivata anche se l'odore non era più presente. Questa osservazione suggerisce che il cervello, anziché raggruppare le immagini, i suoni e gli odori di un ricordo in un unico punto, distribuisce la memoria nelle differenti aree e può risvegliarla anche mediante uno solo di questi canali sensoriali. Questo meccanismo potrebbe consentire agli esseri umani una maggiore flessibilità nel recuperare i propri ricordi (Le scienze 07/06/2004). La capacità del cervello di rivivere un determinato ricordo semplicemente sentendo un profumo, un essenza o un odore potrebbe portare a nuove condotte terapeutiche per esempio nell'affrontare la demenza senile: nell'Alzheimer uno dei primi sintomi è proprio quello di non riuscire più a collegare correttamente una determinata essenza ad un'esperienza vissuta. Studiosi dell'Università di Cleveland hanno identificato particolari neuroni a stella diver-

si da tutti gli altri e capaci di amplificare enormemente il segnale olfattivo ambientale. I neuroni a stella sarebbero provvisti di assoni più lunghi che consentirebbero loro un trasporto più efficiente delle informazioni; essi si collocano proprio nel bulbo olfattivo garantendo il passaggio dei segnali all'ippocampo dove ha luogo la vera e propria elaborazione del ricordo. Taluni ritengono che l'esperienza delle emozioni legata all'odore sia alla base del processo di apprendimento degli organismi viventi dotati di olfatto e pensano che sia così importante per la sopravvivenza che le memorie olfattive siano tramandate per via genetica di generazione in generazione.

“...abitavo a Roma e frequentavo il liceo classico Virgilio, si tirava tardi la notte tra Campo Marzio e Via Giulia: all'alba il profumo dei cornetti appena sfornati nelle panetterie ci guidava verso il forno più vicino ... un grande vassoio di legno pieno di cornetti caldi appena sfornati ... ricordi, profumo di gioventù ... funziona così”.

“Cenerai bene, o mio Fabullo, a casa mia, fra pochi giorni, se gli dei ti sono propizi, se porterai con te una buona ed abbondante cena, non senza una bella ragazza, vino, sale ed ogni motivo per essere allegri. Se, ripeto, porterai queste cose, bello mio, cenerai bene : infatti il borsellino del tuo Catullo è pieno di ragnatele. Ma in cambio riceverai sincere dimostrazioni di amicizia o quanto vi è di più soave e squisito: infatti io ti darò un unguento che Veneri ed Amori hanno donato alla mia ragazza, e quando lo annuserai, Fabullo, pregherai gli dei di farti tutto naso”. (Catullo, Carme XIII, Cenabis)

La fisiologia dell'olfatto

M. Richichi ¹, S. Gibelli ¹, F. Ramella ²

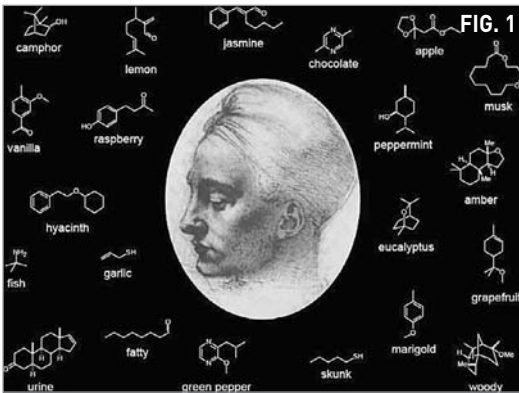
...“The progress of biological research would be measured by how long it took to gain a complete understanding of odour”...

Lewis Thomas

Introduzione

Secondo la vecchia distinzione tra sensi di “vicinanza” (tatto e gusto, in cui la sensazione è localizzata sulla superficie recettoriale) e sensi di “lontananza” (vista e udito, in cui la sensazione è proiettata nel mondo esterno) l'olfatto andrebbe collocato in una porzione intermedia. L'odore “è” nel naso, ma anche nell'ambiente: l'odore è il risultato dell'interazione con i recettori della mucosa nasale di molecole volatili provenienti da sostanze stimolanti che in parte rimangono all'esterno. Si tratta di stimoli importanti non solo per valore alimentare, ma anche per il significato comunicativo, per reazioni di allarme,

per la connotazione di piacevolezza o spiacevolezza. L'olfatto è uno dei cinque sensi attraverso cui percepiamo il mondo. È un senso chimico: risponde cioè ad agenti chimici naturali od artificiali. È stato stimato che gli esseri umani possano percepire come odori differenti dai 10.000 ai 100.000 composti chimici. Tutti questi “odoranti” sono piccole molecole volatili: hanno strutture diverse ed in qualche modo le differenze vengono percepite come odori differenti (Fig. 1).



1 Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico Milano

2 Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Milano

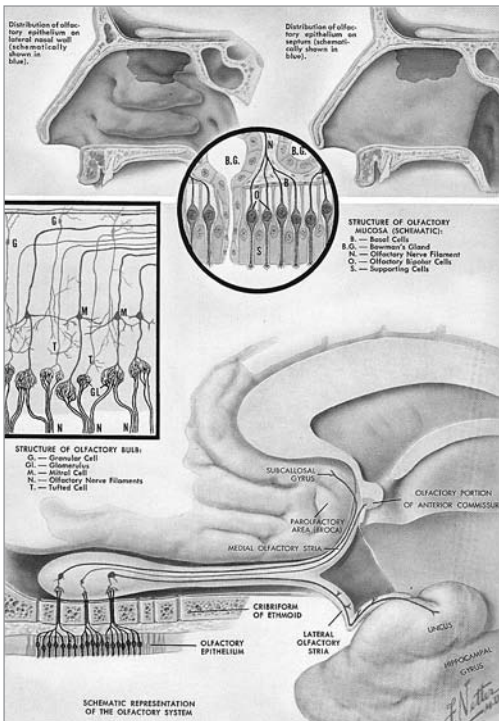


FIG. 2

Il senso dell'olfatto è mediato dal sistema olfattivo (Fig. 2), un sistema caratterizzato da una notevole sensibilità e una notevole capacità discriminativa; un sistema che ha sviluppato una strategia sensoriale assolutamente unica, moltiplicando il numero dei recettori in grado di identificare lo stimolo. Un sistema che è in grado di rinnovare continuamente i suoi neuroni periferici, prerogativa unica ma fondamentale, essendo l'olfattivo l'unico recettore sensoriale direttamente esposto. Inoltre il sistema olfattivo è in grado di rilevare i ferormoni, composti chimici liberati dagli animali e capaci di agire su membri della stessa specie. Tali sostanze stimolano variazioni ormonali o comportamenti istintivi, condizionando così l'accoppiamento, l'aggressività, paure innate ed istintive.

I recettori sensoriali

Una caratteristica generale degli organismi viventi più evoluti è l'elevato grado di efficienza e la straordinaria capacità di adattamento che consentono loro di sopravvivere e moltiplicarsi in un ambiente spesso difficile e insidioso. Il fatto di possedere organi in grado di rilevare tempestivamente piccoli mutamenti dell'ambiente, offre a questi organismi, vantaggi considerevoli. Nessun essere vivente, neanche il più primitivo, può fare a meno di recettori che rispondono alle variazioni chimiche e meccaniche dell'ambiente esterno.

Il recettore è una struttura che si modifica quando viene eccitata da uno stimolo ambientale, determinando la produzione di un segnale biologico. Tutti i recettori sono trasduttori, cioè strutture che trasformano i segnali da una forma in un'altra. Un recettore sensoriale è un'intera cellula (spesso un neurone), specializzata nel rispondere con un segnale elettrico a particolari stimoli dell'ambiente in cui si trova; vale a dire, essa traduce gli stimoli sensoriali nel linguaggio del sistema nervoso. I recettori sensoriali sono raggruppati in organi sensoriali, come l'occhio, l'orecchio, la lingua, il naso; la loro attività elettrica dà luogo a percezioni soggettive di luce, suono, gusto e olfatto che descriviamo come i nostri "sensi".

La stimolazione di un recettore sensoriale genera un potenziale di ricezione (un segnale elettrico la cui ampiezza è proporzionale all'intensità dello stimolo). I potenziali di ricezione possono dar luogo a potenziali d'azione negli stessi neuroni recettori.

Proprietà fisico chimiche delle molecole odorose

Le molecole odorose appartengono a numerose famiglie chimiche e si distinguono in funzione dei gruppi funzionali (ad es. ottanolo: arancio; acido ottanoico: rancido), per la lunghezza delle catene (ad es. ottanolo: arancio; eptanolo: violetta), per la stereoselettività (ad es. L-carvone: carruba; D-carvone: inodore). (**Fig. 3**)

		ORs																
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
hexanoic acid																		rancid, sweaty, sour goat-like, fatty
hexanol																		sweet, herbal, woody Cognac, Scotch whiskey
heptanoic acid																		rancid, sweaty, sour fatty
heptanol																		violet, sweet, woody herbal, fresh, fatty
octanoic acid																		rancid, sour, repulsive sweaty, fatty
octanol																		sweet, orange, rose, fatty fresh, powerful, waxy
nonanoic acid																		waxy, cheese, nut-like, fatty
nonanol																		fresh, rose, oily, floral odor of citronella oil, fatty

FIG. 3 Alcoli e acidi carbossilici con uguale numero di atomi C hanno odori diversi. Le strutture stimulate da ciascuna sostanza sono diverse

Diciamo subito che per essere attiva olfattivamente, una molecola dovrà essere volatile per raggiungere una sufficiente concentrazione nell'aria penetrata nelle fosse nasali.

Negli animali che vivono in ambiente terrestre le molecole odorose possono essere percepite solo se si trovano allo stato gassoso.

Mentre i corpi normalmente allo stato di gas possono essere di per sè odorosi, i corpi solidi o liquidi devono possedere una volatilità sufficiente per riunirsi in concentrazione tale nell'aria da stimolare l'organo olfattivo.

La volatilità, cioè la capacità di diffusione di un corpo reso allo stato gassoso (per evaporizzazione), esprime il numero di molecole che si disperdono in dato volume d'aria nell'unità di tempo. È regolata dalle leggi di diffusione dei gas ed è inversamente proporzionale alla radice quadrata della densità del gas presente. Nell'aria pertanto la diffusione di un odore sarà tanto più forte quanto più bassa sarà la sua densità.

La diffusione non è possibile se non vi è volatilità, cioè se la tensione di vapore non è sufficiente. Alcune sostanze, come il saccarosio o il glicerolo, hanno una tensione di vapore talmente debole da non poter mai trovarsi nell'aria a una concentrazione tale da risultare odorose: tali sostanze vengono quindi considerate "inodori". È stato tuttavia dimostrato che anche sostanze inodori, quali il saccarosio e il glicerolo, applicate direttamente in soluzione acquosa sulla superficie del neuro epitelio, sono in grado di stimolare i neuro recettori. La volatilità di un corpo odorifero è estremamente variabile e non vi è, di conseguenza, un rapporto diretto tra volatilità e azione odorifera. Quest'ultimo dipende da un'azione dinamica legata al numero di molecole che stimolano le cellule olfattive nell'unità di tempo. Il parametro essenziale della stimolazione è dunque la concentrazione dell'agente stimolante nell'aria che arriva alla fossa nasale.

La concentrazione massima di un corpo allo stato gassoso corrisponde alla sua tensione di vapore saturo (legata alla temperatura) ed è inversamente proporzionale al peso molecolare, infatti poche sostanze odorose hanno un p.m. superiore a 300.

Anche alcune molecole di scarso p.m. pur avendo una tensione di vapore saturo elevata, possono avere una minore affinità per i recettori di membrana, per cui la soglia di stimolazione viene a porsi ad una pressione parziale elevata. È il caso di certi gas inodori a pressione atmosferica che divengono odorosi in iperbaria.

Altra condizione necessaria perché una sostanza possa stimolare i recettori è che essa sia idro o liposolubile, tuttavia va rilevato che tale condizione è necessaria ma non sufficiente in quanto molte sostanze solubili non sono odorose.

Inoltre è importante ricordare che le sostanze odorose sottostanno a fenomeni di superficie come l'assorbimento, i fattori tensioattivi e il potere diluente. Grazie all'assorbimento gli odori si fissano su corpi non odorosi con grande facilità. A ciò consegue un blocco della diffusione nello spazio circostante e un suo prolungamento nel tempo. L'assorbimento non è un fenomeno ad andamento lineare, ma prevale all'inizio tendendo poi a diminuire per raggiungere un valore pressoché costante.

L'assorbimento a livello della mucosa gioca un ruolo assai importante e rappresenta certamente la prima tappa della percezione olfattiva. Gli odori fanno parte delle sostanze tensioattive, sostanze cioè che, come è noto, diminuiscono la tensione superficiale in modo che lo strato a contatto, detto strato di separazione, si espanda al massimo possibile fino al punto di ridursi allo spessore di una molecola (strato di Gibbs). In questo strato le molecole sono non solo stipate le une alle altre, in una sola fila, ma anche orientate parallelamente secondo la loro costituzione, il loro raggruppamento e la loro polarità elettrica. Ciò permette reazioni chimiche generatrici di differenze di potenziale di alcuni millivolts, non realizzabili nella chimica ordinaria ed evidenti anche per reazioni biochimiche generate da soluzioni al miliardesimo. La tensione superficiale è diminuita di una quantità caratteristica e differente per ogni sostanza odorosa e questa diminuzione segue nel tempo una curva ugualmente caratteristica.

Altra espressione dei fenomeni di superficie è il potere diluente con cui la capacità odorifera di una sostanza è in relazione diretta. Dobbiamo infine ricordare che il potere odoroso di una molecola può essere modificato considerevolmente dal suo supporto fisico. È così che la messa in soluzione sotto forma di aerosol (gocce delle dimensioni di $1\ \mu$ di diametro in sospensione aerea) può aumentare notevolmente la concentrazione di molecole aereotrasportate e quindi il loro potere odorifero.

Bibliografia scelta

- Amoore Je, Buttery R.G. Partition coefficients and comparative olfactometry. *Chem Senses* 1978;3:57-71.
- Amoore JE, Johnston JW,jr, Rubin M. The stereochemical theory of odor. *Sci Am* 1974a;210:42-49.
- Gatchell TV. The interaction of the peripheral olfactory system with non odours stimuli. *Olfaction and taste*. Ed Rockefeller Univ. Press, New York 1969; 117-124.

La fisiologia

La fisiologia dell'olfatto si compone di quattro momenti fondamentali (**Fig. 4**):

1. il trasporto aereo che assicura la conduzione delle molecole odorose alla regione olfattiva;
2. l'attività perirecettoriale, che vede l'interazione della molecola odorosa con il neurone olfattivo primario;
3. la trasduzione (amplificazione e trasformazione) dell'informazione chimica in segnale biologico;
4. l'analisi centrale dell'informazione olfattiva così trattata.

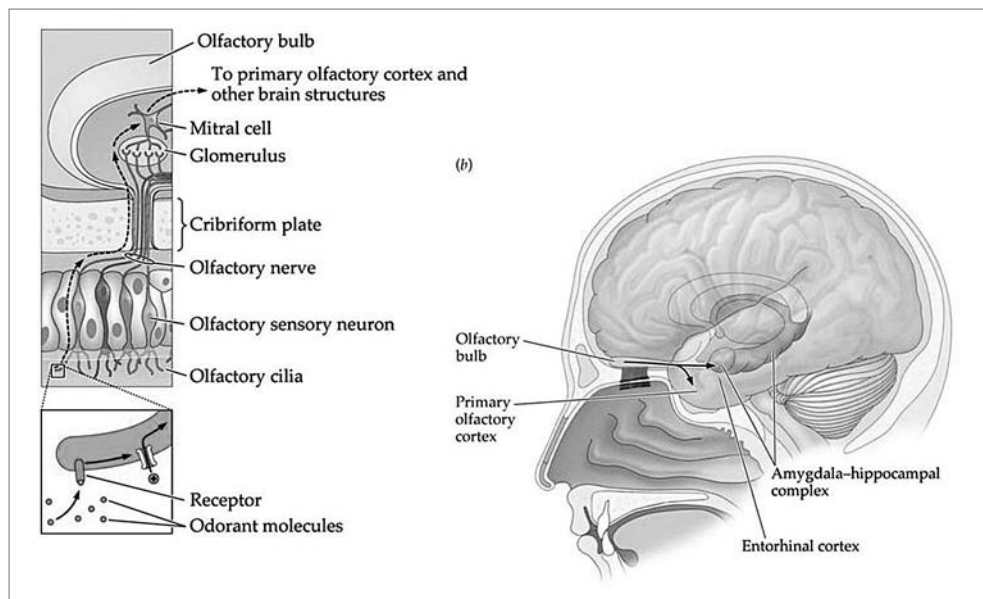


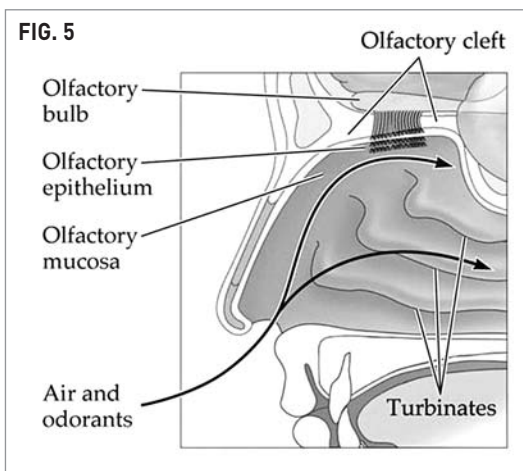
FIG. 4 Schema anatomico-funzionale del sistema olfattivo

1. Il trasporto aereo

Le molecole odorose arrivano alla mucosa olfattiva sia per via anteriore con l'inspirazione o con il fiuto, sia per via posteriore coanale con l'espirazione e con la deglutizione.

Durante l'inspirazione normale, la mucosa olfattoria è raggiunta direttamente da un flusso aereo laminare che descrive una traiettoria semilunare nelle fosse nasali (Fig. 5).

È verosimile che una parte del flusso d'aria che arriva alla fossetta olfattiva derivi indirettamente dai vortici, dalle turbolenze che si producono nelle fosse nasali.



La velocità del flusso d'aria ha un'importanza considerevole sulla stimolazione olfattiva. Questa infatti dipende non da valori statici, ma dal numero di molecole che raggiungono la mucosa nell'unità di tempo. Nell'uomo, in respirazione normale, il flusso d'aria inspirata è di circa 100 ml/sec alla velocità di 1 m/sec. Il fiuto aumenta tali parametri, in particolare la velocità di flusso, ed inoltre devia la direzione della circolazione stessa verso la volta delle fosse nasali, aumentando il quantitativo d'aria a livello della fossetta olfattiva e di conseguenza la percezione. In questo senso, il fiuto dovrebbe essere considerato il motore della stimolazione olfattiva. Se la respirazione permette di individuare l'odore, il fiuto permette di distinguerne la natura.

Il flusso inspiratorio nella fossa nasale è inoltre modulato dalle variazioni della resistenza nasale. Così la sensibilità olfattiva potrà variare parallelamente alle variazioni delle resistenze nasali siano esse fisiologiche (ciclo nasale) o patologiche (disosmie di trasmissione). Infatti un restringimento delle valvole determina una riduzione della velocità di flusso dell'aria favorendo così il contatto mucoso della molecola odorosa, mentre variazioni fisiologiche del ciclo nasale non sembrano alterare la percezione olfattiva, a meno che non vi siano concomitanti anomalie anatomiche.

Inoltre è presente all'ingresso della fessura olfattiva un dispositivo di regolazione, una vera pupilla olfattiva, costituita dal turbinato medio che influenza l'ingresso delle sostanze odorose grazie a modificazioni del suo spessore. Si può pertanto determinare una "midriasi olfattiva", con dilatazione della fessura per eccitazione delle fibre simpatiche, che aumenta l'acuità olfattiva o una "miosi olfattiva", con restringimento della filiera per paralisi delle stesse fibre che assume un ruolo di protezione dell'epitelio olfattivo nei confronti di stimoli irritanti e tossici.

Il secondo modo di stimolazione olfattiva è espiratorio e si esplica prevalentemente durante la deglutizione. È così che percepiamo per via posteriore, coanale, gli odori di origine alimentare (Fig. 6).

Si determina in questo modo una doppia stimolazione, gustativa e olfattiva, che da informazioni più precise sulla natura chimica degli alimenti, fornendoci quella sensazione complessa che va sotto il nome di aroma (flavour). Le altre funzioni nasali quali l'umidificazione e il riscaldamento dell'aria inspirata influenzano anch'esse l'olfatto. Un'umidità eccessiva determina ovviamente una diluizione maggiore delle sostanze odorose, mentre un'umidità troppo bassa non permette una loro diffusione ottimale. Inoltre il riscaldamento dell'aria inspirata aumenta la diffusione delle sostanze odorifere favo-

rendone la percezione e proteggendone allo stesso tempo l'epitelio sensoriale da eccessivi sbalzi termici.

The dual olfactory system		
Operations	Orthonasal olfaction	Retronasal olfaction
Stimulation route	Through the external nares	From the back of the mouth through the nasopharynx
Stimuli	Floral scents Perfumes Smoke Food aromas Prey/predator smells Social odors Pheromones MHC molecules	Food volatiles
Processed by	Olfactory pathway influenced by the visual pathway	Olfactory pathway combined with pathways for taste, touch, sound and active sensing by proprioception form a 'flavour system'
<small>Note the interesting contrast, that orthonasal olfactory perception involves a wide range of types of odors processed through only the olfactory pathway, in comparison with retronasal olfactory perception which involves only food volatiles but processed in combination with many brain pathways.</small>		

FIG. 6 L'olfatto ha una natura "duale": può sentire segnali generati esternamente (ortonasale) e dall'interno del corpo (retronasale). L'olfatto retronasale è l'elemento essenziale per la percezione umana del flavour.

Bibliografia scelta

- Guerrier Y, Uziel A. Physiologie neuro-sensorielle en oto- rhino-laryngologie . Masson (eds) Paris 1983.
- Mozell MM, Sheehe PR, Swiek SW Jr, Kurtz DB, Hornung DE. A parametric study of the stimulation variables affecting the magnitude of the olfactory nerve response. *J Gen Physiol* 1984;83:233-67.
- Mozell MM, Sheehe PR, Kurtz DB, Hornung DE. What should be controlled in studies of smell? Dans: meiselman HL, Rivling RS eds. Clinical measurements of taste and smell. New York, NY: MacMillan Publishing Company, 1986; 154-69.
- Mozell MM, Sheehe PR, Hornung DE. "imposed" and "inherent" mucosal activity patterns. Their composite representation of olfactory stimuli. *J Gen Physiol* 1970;90:625-50.

2. Attività perirecettoriale (passaggio in soluzione delle molecole odorose nel muco olfattivo)

Le molecole odorose che arrivano in corrispondenza del neuro epitelio olfattivo devono attraversare la pellicola di muco, che bagna le ciglia dei neuroni olfattivi primari. Le prime due funzioni del muco sono di proteggere le delicate strutture sensoriali dall'essiccamento provocato dal flusso aereo e di mantenere un ambiente fluido, a composizione costante, attorno ai recettori di membrana.

La terza funzione è quella di permettere il trasferimento delle molecole odorose volatili presenti nell'aria all'ambiente acquoso delle ciglia.

Il muco è composto da due fasi ben distinte: un sottile strato superficiale acquoso, secreto dalle ghiandole di Bowman, (Fig. 7) e uno strato profondo, spesso, mucoide, prodotto dalle cellule di sostegno.

Essendo la porzione distale delle ciglia olfattive contenuta nell'interfaccia tra i due strati, le molecole odorose dovranno attraversare almeno il primo di essi per giungere a contatto con il recettore, per cui si comprende perché una condizione essenziale per essere percepite derivi dalla loro solubilità nell'acqua.

La concentrazione di queste molecole in soluzione del muco è la misura più adeguata dell'intensità dello stimolo, poiché è questa che in ultima analisi, determina la possibilità di interazione tra agente stimolante e membrana del recettore olfattivo. Questa concentrazione dipende dal coefficiente di ripartizione aria-acqua che misura l'effettiva idro-

filia di una molecola. Nella misura in cui molti profumi sono idrofobi, si potrebbe pensare che la loro diffusione nello strato acquoso sia estremamente limitata. Sorprendentemente però i modelli matematici mostrano che i

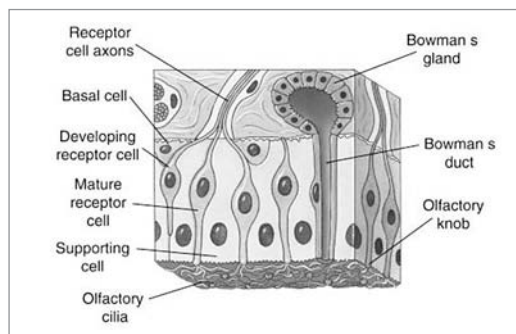
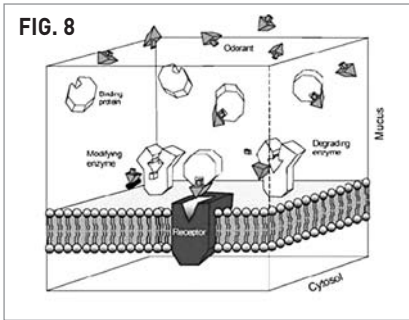


FIG. 7 Le cellule epiteliali di sostegno e la Ghiandola di Bowman producono il muco. Funzione: contiene proteine solubili che captano le molecole odorose. Contribuisce alla concentrazione e all'eliminazione degli odori.



composti idrofobici sono più concentrati in acqua che in aria. Sarebbe quindi che il trasferimento delle molecole odorose dall'aria al muco sia una prima tappa di "amplificazione del segnale", dal momento che la loro concentrazione nei pressi dei recettori appare aumentata. Esiste infatti un sistema per facilitare il trasporto delle molecole odorose: le Olfactory Binding Protein (OBP) (**Fig. 8**). Il ruolo delle OBP (veri e propri carrier) sembra proprio quello di facilitare il trasporto delle molecole meno idrosolubili.

Le OBP sono sintetizzate e secrete in grande quantità e costituiscono l'1% delle proteine nasali solubili. Se le OBP sono sottoposte ad alte concentrazioni di odorante, modificano la loro conformazione con conseguente diminuzione della capacità legante. Ultimo ruolo del muco è quello di eliminare le molecole odorose, una volta avvenuta la trasduzione, dalla vicinanza del recettore. Il flusso del muco, è certamente responsabile in parte dell'eliminazione, ma gli enzimi di detossificazione probabilmente giocano un ruolo essenziale. Sono state identificate diverse forme di citocromo P 450, mono-ossigenasi a largo spettro. Alcuni Autori hanno peraltro ipotizzato che questi enzimi potrebbero avere un ruolo nella percezione degli odori (P 450 agirebbe come trasduttore). La molecola odorosa, giunta alla mucosa olfattiva ed entrata in soluzione nel muco, ha ora la possibilità di stimolare il neuro recettore, per contatto con la membrana cellulare delle ciglia olfattive.

Bibliografia scelta

- Gatchell TV, Margolis FL, Gatchell ML. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog Neurobiol* 1984; 23:317-45.
- Nef P, Heldman J, Lazard D, Jaye M, Hanu Koglu I, Lancet D. Olfactory-specific cytochrome P450. *J Biol Chem* 1989;264: 6780-85.
- Pelosi P. Odorant binding protein. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1994;29:199-228.
- Pevsner J, Sklar PB, Snyder SH. Odorant binding protein: localization to nasal glands and secretions. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83: 4942-4946.

Take Home Messages

1. Le molecole odorose vengono trasportate dal flusso aereo verso l'epitelio olfattivo per via anteriore e posteriore.
2. Il flusso aereo è un amplificatore del sistema.
3. L'importanza della percezione olfattiva è condizionata dall'effetto combinato del flusso aereo nasale e dal numero delle molecole odorose.
4. Le variazioni fisiologiche del ciclo nasale non sembrano influenzare la percezione olfattiva.

5. Il muco gioca un ruolo essenziale e largamente sottostimato:
 - protegge i recettori olfattivi;
 - condiziona la qualità della trasduzione grazie alla sua composizione ionica;
 - elimina le molecole odorose “denaturate”.
6. Tutte le patologie a carico delle ghiandole di Bowman con effetto sulla produzione e sull'omeostasi del muco possono alterare la percezione olfattiva.
7. L'innervazione sensitiva delle fosse nasali interferisce direttamente, a livello periferico e centrale, con lo stimolo olfattivo.

3. La trasduzione

La trasduzione è quell'insieme di meccanismi che permettono la ricezione da parte dei recettori dello stimolo e la sua conversione in segnale elettrico (**Fig. 9**). I neuro recettori olfattivi sono dei chemiorecettori e dunque in grado di trasdurre, di convertire, uno stimolo chimico in un segnale bioelettrico.

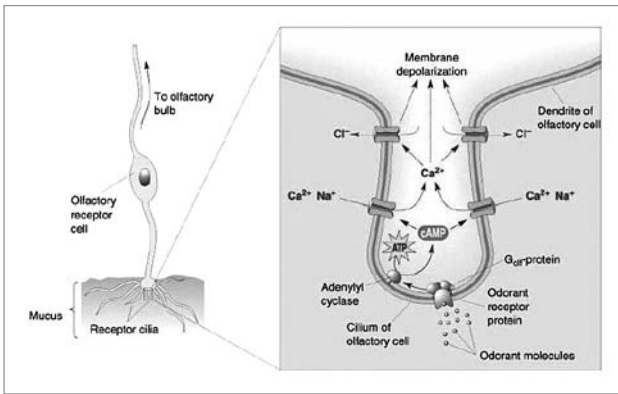


FIG. 9

- Nelle ciglia dei neuroni olfattivi: recettori per le sostanze odoranti
- Attivazione dei recettori
- Attivazione della proteina G_{olf}
- Attivazione della ACIII
- Attivazione di un canale CNG
- Attivazione di un canale del Cl^- Ca^{2+} -dipendente
- Depolarizzazione del cilio

La prima fase è la ricezione dello stimolo che nel nostro caso corrisponde ad un fenomeno di riconoscimento molecolare (**Fig. 10**); lo stimolo olfattivo è identificato per la configurazione tridimensionale che, la molecola liganda, è in grado di realizzare con un recettore.

Il neuro epitelio olfattivo (**Fig. 11**) (superficie di circa 370 mm²) contiene milioni (200.000 xmm²) di cellule olfattive atte a rilevare lo stimolo odoroso.

Le cellule olfattive sono in realtà neuroni bipolari, derivati in origine dal sistema nervoso centrale, la cui durata di vita non supera i due-tre mesi, il che impone un rinnovamento costante a partire dai neuroni olfattivi immaturi dello strato basale. Hanno un'architettura bipolare con un polo apicale ed uno basale; sulla superficie dell'epitelio ogni neurone estende delle ciglia (6-12 strutture dendritiche lunghe sino a 20 micromm) all'interno del lumen nasale, consentendo così alla cellula di venire in contatto con gli odoranti disciolti nel muco nasale. Ogni neurone comunica con il cervello per mezzo di un singolo assone (polo basale) che si estende sino al bulbo olfattivo.

Nel polo apicale del neuro recettore le ciglia olfattive formano comunque un dispositi-

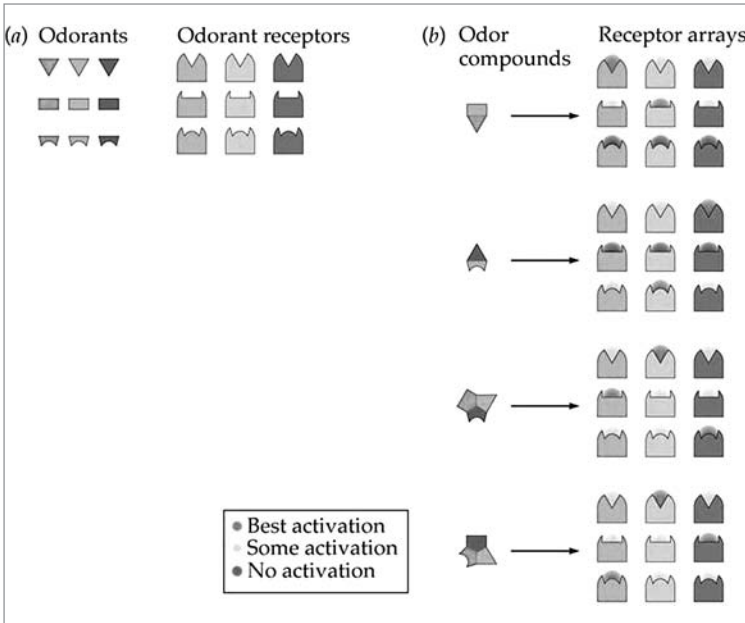


FIG. 10

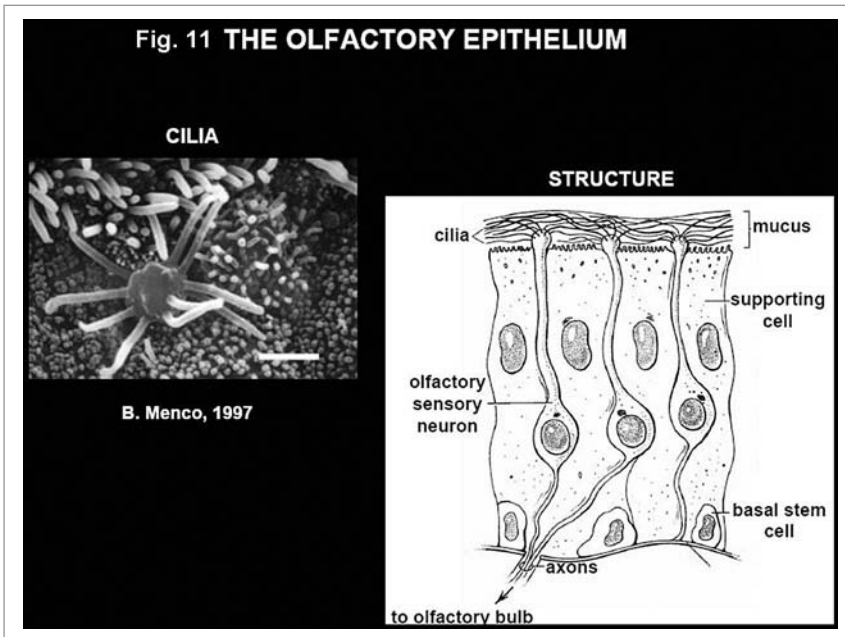


FIG. 11
The olfactory epithelium

vo perfettamente adatto alla cattura delle molecole odorose. Si stima che la superficie di contatto tra le ciglia e il muco sia 100 volte più grande che la superficie apparente della mucosa olfattiva. Proprio su queste ciglia sono localizzati i recettori per gli odoranti, ma con una particolarità: ogni cellula olfattiva, ogni neurone olfattivo, esprime sempre e

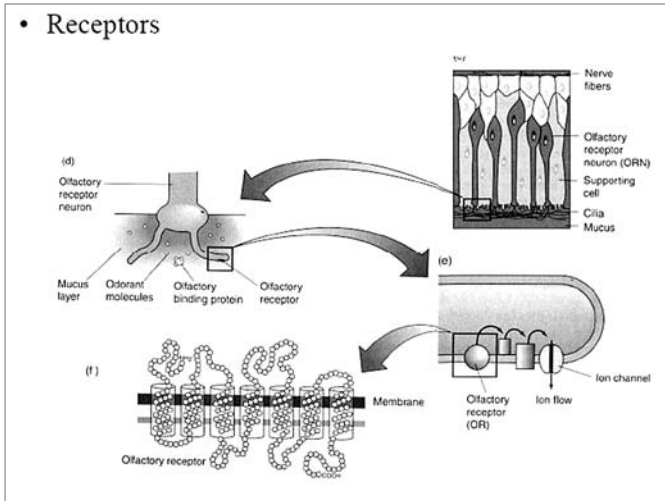


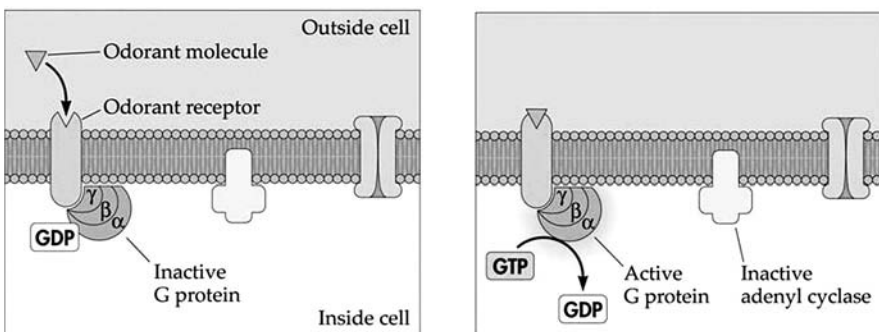
FIG. 12 Chemical Senses-Smell

solo un tipo di recettore (ciascuno in grado di fornire una componente del complesso codice di riconoscimento delle diverse sostanze odorose) per un totale di circa 350. Richard Axel e Linda Buck, Nobel per la Fisiologia o Medicina hanno dimostrato come i 350 recettori siano codificati da altrettanti geni e

come nel genoma umano esistono circa 1000 geni differenti, potenzialmente in grado di codificare. Questi recettori sono costituiti da proteine integrali con 7 domini trans membrana (**Fig. 12**). La struttura variabile del recettore consente allo stesso di interagire con diverse molecole odorose.

Si tratta di proteine di piccole dimensioni (300-350 aminoacidi) accoppiate a proteine G e denominate appunto G protein-coupled receptors (GPCRs). Le G protein (primo messaggero del processo di trasduzione) fungono da catalizzatori dell'enzima adenilciclastasi che trasforma l'ATP in AMP-c (secondo messaggero) determinando la successiva apertura di canali ionici permeabili a Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- (**Fig. 13 e 14**). In condizioni fisiologiche la permeabilità di questi canali è massima per gli ioni Ca^{2+} , il che individua nel calcio il terzo messaggero nel processo di trasduzione. Ciascun recettore di membrana è in grado di stimolare diverse G protein, dando così luogo ad una seconda considerevole amplificazione del segnale, dopo quella operata dalle OBP.

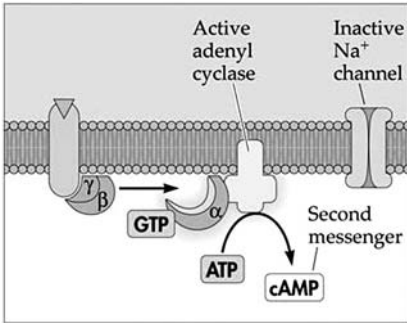
FIG. 13



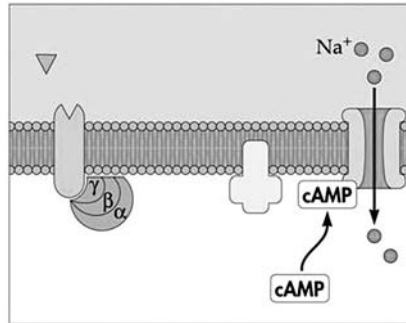
1. Odorant molecule binds to specific receptor protein

2. Receptor-odorant complex activates G protein, which combines with a molecule of GTP, displacing GDP

FIG. 14



3. G protein · subunit dissociates and activates adenyl cyclase, which produces cAMP



4. Cyclic AMP binds a sodium channel and opens it, and Na⁺ enters the cell, creating a generator potential. Receptor protein returns to unbound state

L'interazione tra odorante e ciglia olfattive determina, attraverso il processo enzimatico appena descritto, con una latenza di centinaia di mille secondi, la depolarizzazione della membrana del neurone olfattivo primario fino a circa -30 mV. Questo potenziale generatore, graduato secondo l'intensità dello stimolo, si trasmette fino alla zona di emergenza dell'assone, dove vengono generati i potenziali d'azione (Fig. 15).

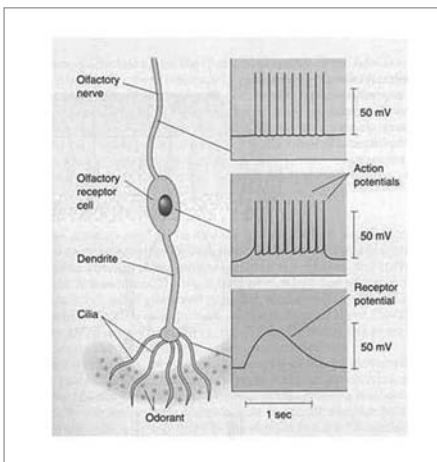


FIG. 15

- Il legame di molecole odorose alle ciglia produce un potenziale di recettore depolarizzante
- La depolarizzazione invade il dendrite apicale e viene codificata in una scarica di potenziali d'azione
- Gli assoni olfattivi contattano neuroni del bulbo olfattivo
- Fibre non mielinizzate: lente

La frequenza di scarica è in relazione alla concentrazione dell'odorante. Ogni 3-4 ore, alternativamente, ciascuna delle due fessure nasali entra ed esce dalla fase attiva, in modo che mentre una resta impegnata ad odorare, l'altra

si chiuda all'olfazione, instaurando un vero e proprio ciclo di riposo. L'esposizione prolungata ad alte concentrazioni di una opportuna sostanza odorosa induce inizialmente un picco di attività che decade rapidamente verso un livello più basso; ciò contribuisce verosimilmente alla rapida diminuzione dell'intensità della sensazione (adattamento).

È apparentemente impossibile sistematizzare un profilo di risposta neuronale in funzione delle proprietà fisiche o chimiche delle molecole odoranti. Di sicuro la selettività dei neuroni olfattivi è bassa: rispondono individualmente ad un gran numero di diversi stimoli odorosi (bassa specificità) (Fig. 16).

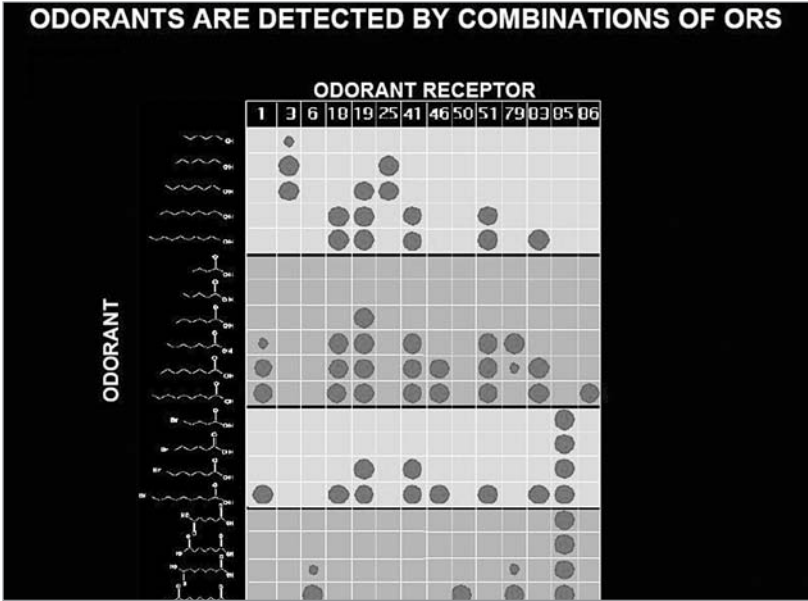


FIG. 16

D'altro canto però la fissazione di una o di un piccolo numero di molecole è sufficiente per innescare un potenziale d'azione, una risposta evento-correlata (alta sensibilità). La molecola odorosa non viene riconosciuta in toto (Fig. 17), ma ciascuno dei suoi gruppi funzionali si lega ad un recettore diverso.

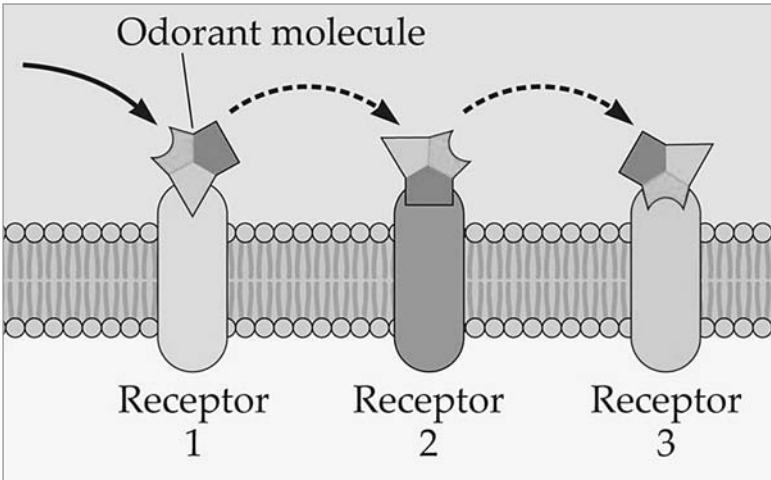


FIG. 17

Ne consegue che l'identificazione dell'odorante scaturisce dall'attività combinata di una popolazione "correlata", simile, di neuro recettori, ma tutti con una diversa selettività. Dunque ad ogni molecola odorosa catturata dal neuro epitelio olfattivo corrisponde l'at-

tivazione di una specifica combinazione di recettori, una sorta di codice recettoriale, topograficamente organizzato nell'ambito dell'epitelio olfattivo e per questo simile ai colori di una stoffa patchwork o ad un mosaico. L'informazione così ottenuta è ripartita tra numerosi canali paralleli (le fibre del nervo olfattivo): ogni neurone olfattivo finisce così col trasmettere al cervello solo il segnale ottenuto da un singolo tipo di recettore (segregazione dell'informazione).

L'interazione molecola - recettore avviene senza alcuna combinazione chimica e senza alcuna trasformazione molecolare. Sui recettori di membrana vi è infatti un sito alcuni radicali delle molecole odorose e di formare con essi un legame reversibile che è all'origine dei fenomeni di trasduzione. In ambiente acquoso (muco) i soli legami possibili sono quelli idrogeno (H+) che corrispondono allo scambio di protoni tra due radicali liberi caricati negativamente. Sono stati stimati a circa tre i punti di ancoraggio delle molecole sui siti recettoriali. È possibile determinare teoricamente l'affinità dello stimolo per il recettore servendosi di 4 parametri molecolari: il volume molecolare, l'affinità per i protoni, la capacità di cederli e la polarizzabilità locale. Usando un'equazione relativamente semplice si può calcolare la soglia olfattiva di una sostanza e l'esponente della funzione potenza che lega l'intensità olfattiva alla concentrazione. La durata del contatto tra le molecole e la membrana recettrice è molto breve e varia tra 10⁻⁸ e 10⁻³ sec. Questa pur breve interazione è sufficiente ad indurre alterazioni strutturali della membrana che portano ad una modificazione della sua permeabilità ionica e all'apparizione di una risposta elettrica locale: il potenziale di recettore. Come tutti i neuroni i recettori olfattivi sono caratterizzati dall'esistenza di un potenziale di riposo, cioè di una polarizzazione elettrica della loro membrana, con una differenza di potenziale tra il mezzo interno negativo e quello esterno positivo di circa -80 mV. Questa polarizzazione è la risultante di due fattori: uno metabolico legato alla diversa concentrazione ionica tra il mezzo interno (più ricco di ioni K) e il mezzo esterno, più ricco di ioni Na+, e uno strutturale dovuto alla permeabilità selettiva per i soli ioni K+ della membrana cellulare in assenza di stimolazione.

Bibliografia scelta

- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991 ; 65:175-187.
- Firestein S, Werblin F. odor-induced membrane currents in vertebrate olfactory receptor neurons. *Science* 1989; 244:79-82.
- Jones DT, Reed RR. Golf: an olfactory neuron specific G protein involved in odorant signal transduction. *Science* 1989; 244: 790-795.
- Kurahashi T, Menini A. Mechanism of odorant adaptation in the olfactory receptor cell. *Nature* 1997; 385:725-729.
- Menco BPM, Bruch RC, Dau B, Danho W. Ultrastructural localization of olfactory transduction components : the G protein subunit Golf and type III adenylyl cyclase. *Neuron* 1992; 8: 441-453.
- Ngai J, Chess A, Dowling M.M, Necles N, Axel R. Coding of olfactory information : topography of odorant receptor expression in the catfish olfactory epithelium . *Cell* 1993;72:667-680.
- Raming K, Krieger J, Strotmann, Boehhoff I, Kubick S, Baumstark. Cloning and expression of odorant receptors. *Nature* 1993;361:353-356.

- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell* 1993;73:597-609.
- Schild D, Restrepo D. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells. *Physiol Rev* 1998;78:429-466.
- Willemont J, Wielemans R, MacLeod P, Perrin C. L'olfaction. *Acta otorhinolaryngol. Belg* 1971;25: 267-536.
- Tucker D. Olfactory, vomeronasal and trigeminal receptor responses to odorants. *Olfaction and taste*. Zotterman Y. Ed Pergamon Press New York 1963; 45-69.
- Davies JT. Recent developments in the penetration and puncturing theory of odour, taste and smell in vertebrates. *Wolstenholme G.E.W. and Knight J*. Ed Churchill London 1970; 265-280.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 1993;74:309-31.

La codificazione

L'assone del neurorecettore trasmette ai centri cerebrali un'informazione che deve riprodurre tutte le caratteristiche fisico-chimiche della stimolazione in una forma analizzabile dal sistema nervoso (codificazione). L'informazione "odore" è una grandezza bidimensionale: allo stesso tempo di intensità e di qualità. La ricchezza e la complessità di questa informazione deriva dal fatto che essa è trasmessa da venticinque milioni di fibre del nervo olfattivo che rappresentano altrettanti canali indipendenti. Tuttavia il messaggio trasmesso dalla fibra nervosa può variare secondo una sola dimensione, cioè la frequenza degli impulsi veicolati; per cui questo tipo di codificazione sarebbe insufficiente se ad esso non se ne aggiungesse un altro, di tipo qualitativo, legato alla ripartizione topografica dei neuro recettori attivati.

a) codificazione quantitativa o di intensità

L'intensità è la sola informazione che una fibra nervosa unitaria può codificare. Come abbiamo visto, l'estremità apicale del neuro recettore genera, in risposta ad uno stimolo olfattivo, un potenziale di recettore la cui ampiezza è proporzionale alla concentrazione dello stimolo. In dipendenza di ciò la cellula neuro recettrice, attraverso il suo assone, emette una serie di impulsi la cui frequenza è funzione diretta della concentrazione dello stimolo. Ciascun recettore presenta una soglia di sensibilità diversa (che dipende dal numero di siti recettori per una data molecola) e un'ampiezza di risposta diversa in funzione della concentrazione dello stimolo. È quindi verosimile ammettere che la codificazione di intensità del messaggio olfattivo si realizzi attraverso la frequenza globale dell'insieme degli impulsi trasmessi dal nervo olfattivo.

b) codificazione qualitativa

È possibile registrare con l'ausilio di microelettrodi impiantati nella profondità della mucosa olfattiva di certi animali, l'attività isolata della fibra nervosa del neuro recettore, e quindi studiare le risposte a stimoli odorosi diversi, e determinare le modalità della codificazione qualitativa degli odori. Ciascun neuro recettore olfattivo ha una attività di base di bassa frequenza di scarica, e ad una stimolazione odorosa può rispondere in tre modi:

- 1) aumento significativo della frequenza degli impulsi = attivazione;
- 2) diminuzione di frequenza dell'attività di base = inibizione;
- 3) assenza di risposta.

L'attivazione si riscontra molto più frequentemente dell'inibizione e, d'altra parte il suo contenuto informativo è molto più ricco: infatti, su un'attività di fondo di circa tre impulsi al secondo, è necessario all'incirca un secondo perché un silenzio elettrico completo possa divenire significativo, mentre è stato osservato che un'attivazione possa divenire significativa già dal primo impulso e in un tempo tanto più breve quanto più la stimolazione è forte.

Il decorso temporale della sua risposta permette di annoverare il recettore olfattivo nella categoria "fasico-tonico": un recettore cioè in cui per forti stimolazioni d'intensità costante, la risposta è massimale nel primo secondo, poi decresce, ma senza annullarsi finché dura lo stimolo. L'ampiezza del pseudo plateau così ottenuto è dell'ordine di un terzo o un quarto della risposta iniziale. Inoltre si può osservare talvolta un effetto "off" di segno inverso per un'inibizione temporale prima della fine di un'attivazione e viceversa.

Lo studio delle risposte di un neuro recettore isolato da un certo numero di molecole odorose permette di determinare lo spettro di sensibilità. In primo luogo va segnalato come i recettori olfattivi non siano affatto selettivi: uno di essi risponde a circa il 20% degli stimoli inviati; si può pertanto dimostrare che ciascun neuro recettore ha un profilo di risposta particolare per cui non è possibile trovarne due identici. Non si deve comunque ritenere che il profilo di risposta di un neuro recettore abbia origini e modalità del tutto casuali. Dal punto di vista discriminativo va rilevato che i neuro recettori sono in grado di individuare con le loro risposte elettriche somiglianze e dissomiglianze tra le proprietà dei corpi usati per stimolarli; sono dunque in grado di discriminare alcune caratteristiche fisico chimiche degli odori in relazione alla loro struttura molecolare e di stabilire legami o disequivalenze tra diverse sostanze chimiche. Per riprodurre la qualità dello stimolo, la mucosa olfattiva deve, come gli altri sistemi sensoriali (coclea- retina) trasformare il messaggio qualitativo in dati topografici. È infatti la ripartizione topografica dell'attivazione e dell'inibizione delle fibre nervose, uscite da differenti punti della superficie del neuroepitelio, a costituire il messaggio qualitativo. Lo stimolo olfattivo induce l'attivazione di una popolazione di neuroni geograficamente distinti, inegualmente ripartiti su tutta la superficie della mucosa olfattiva. Si forma così sulla superficie del neuro epitelio una specie di immagine corrispondente alla distribuzione dei neuroni attivati, inibiti o che non hanno subito influenze dallo stimolo. Il grado di risposta dei neuroni definisce il contrasto di questa immagine, che materializza la distribuzione spaziale del messaggio olfattivo trasmessa dalla mucosa al bulbo olfattivo.

Pertanto ogni stimolo sensoriale da luogo a distribuzioni spaziali specifiche, sebbene le distribuzioni di attività, da uno stimolo all'altro, coincidono ampiamente. Alla fine, l'identificazione dell'odore consisterà, per i centri olfattivi superiori, nel riconoscimento dell'assetto spaziale costituito dalla distribuzione dell'attivazione delle fibre.

Bibliografia scelta

- Dulac C. How does the brain smell? *Neuron* 1997; 19: 477-480.
- Reval MF, Duchamp A, Holley A. Odour discrimination by frog olfactory receptors: a second study. *Chem Senses and Flavor* 1978; 3, 7-21.
- Steven SS. On the psychophysical law. *Psychol Rev.* 1975; 64: 153-181.

Take Home Messages

1. Sono stati messi in evidenza più di mille geni che codificano per i recettori olfattivi. Le proteine codificate sono sulle ciglia dei neuroni olfattivi primari (recettori).
2. I recettori olfattivi sono proteine con 7 domini transmembranari, geneticamente pre-determinati, accoppiati a proteine G, a loro volta accoppiate a enzimi intracellulari.
3. La fissazione di una molecola odorosa sul recettore provoca l'attivazione o l'inibizione di una o più G protein, il che permette l'amplificazione del segnale olfattivo. Le proteine G attivano le reazioni enzimatiche intracellulari.
4. La risposta intracellulare è mediata da una cascata di secondi messaggeri.
5. Uno di questi è l'AMP-c, che porta all'apertura dei canali ionici. In condizioni fisiologiche, la permeabilità di questi canali è massima per gli ioni Ca.
6. Un altro secondo messaggero è l'inositolo trifosfato, che porta ad un aumento della concentrazione di Ca.
7. Il Calcio sembra agire come terzo messaggero. L'aumento della concentrazione di Ca^{2+} porta all'apertura dei canali per il Cl^- , che depolarizzano la cellula.
8. Esistono probabilmente anche dei canali K e Cl direttamente attivati dalla molecola odorosa.
9. NO e CO potrebbero giocare un ruolo di secondi messaggeri gassosi.
10. Più la concentrazione di uno stimolo odoroso aumenta, più la frequenza di scarica dei neuroni olfattivi primari aumenta, mentre la latenza e la durata dello stimolo iniziale diminuisce.
11. Il potenziale di recettore attiva il potenziale d'azione che veicola l'informazione chemio sensoriale verso il bulbo olfattivo.
12. La diversità delle vie di trasduzione spiega che i neuroni olfattivi primari possono essere sia attivati, sia inibiti dalle molecole odorose, e questo permette una prima codifica olfattiva di tipo qualitativo.

4a. L'analisi centrale: il bulbo olfattivo

I neuroni olfattivi primari terminano nei bulbi olfattivi (prima stazione intracranica della via olfattiva) (**Fig. 18**), prendendo contatto con i neuroni secondari, a livello dei glomeruli olfattivi (2000 micro regioni ben definite).

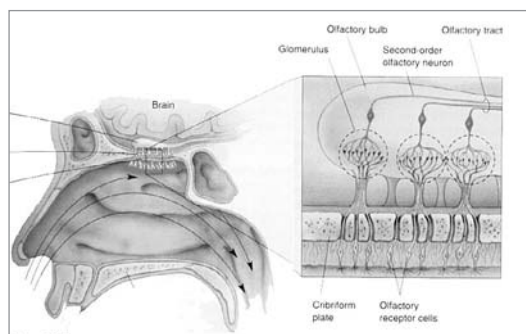
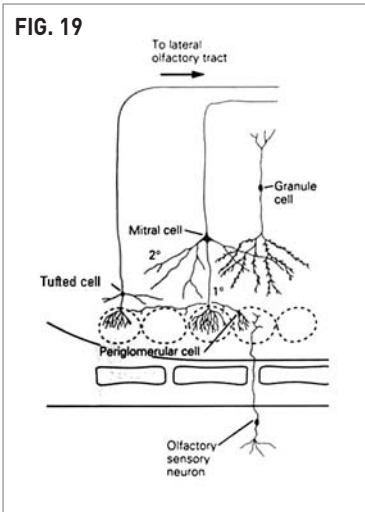


FIG. 18

- Nel bulbo olfattivo i neuroni olfattivi formano glomeruli sinaptici
- Forte convergenza: 5.000-20.000 neuroni/glomerulo
- Nessuna divergenza: un neurone olfattivo innerva uno solo glomerulo



Nei glomeruli (**Fig. 19**) considerati circuiti locali di elaborazione dell'informazione olfattiva, gli assoni primari formano sinapsi eccitatorie con i dendriti di tre tipi di cellule bulbari: le cellule mitrali, le cellule a pennacchio e le cellule periglomerulari. Le cellule mitrali e le cellule a pennacchio proiettano ai centri superiori attraverso i tratti olfattivi. Le cellule periglomerulari e le cellule granulari sono invece interneuroni modulatori della trasmissione del segnale olfattivo sia in senso eccitatorio che inibitorio.

Come i neuroni dell'epitelio olfattivo, anche questa popolazione di cellule sono labili e vengono continuamente rimpiazzate da precursori staminali, che migrano nel bulbo, partendo da zone subependimali dei ventricoli laterali. Tale rinnovamento continuo, nell'arco dell'intera vita, costituisce un'eccezione notevole rispetto al carattere perenne delle popo-

lazioni neuronali del resto del sistema nervoso centrale, e fornisce un modello per lo studio della ricostruzione continua di circuiti nervosi funzionali. Si ritiene che il bulbo olfattivo sia sede anche di altri processi di plasticità neuronale che potrebbero partecipare alla formazione di memorie olfattive. Sembrano importanti, per questi processi, i mediatori sinaptici gassosi (ossido d'azoto e ossido di carbonio) che intervengono anche in modificazioni sinaptiche della formazione ippocampale (struttura fondamentale per vari meccanismi generali della memoria).

Di fatto il bulbo olfattorio riceve dall'epitelio stimolato un messaggio nervoso che codifica gli aspetti quantitativi e qualitativi dello stimolo sotto forma di un'immagine di attivazione. Qui la specificità dell'informazione subisce delle modificazioni che hanno per effetto di accentuarne le caratteristiche e di assicurarne la stabilità (**Fig. 20**).

Studi sulla degenerazione selettiva delle cellule mitrali dopo esposizione prolungata ad un odore e l'evidenziazione dell'attività dei neuroni bulbari con il 2- desossiglucosio durante la stimolazione olfattiva, hanno rilevato come il messaggio nervoso che codifica la qualità

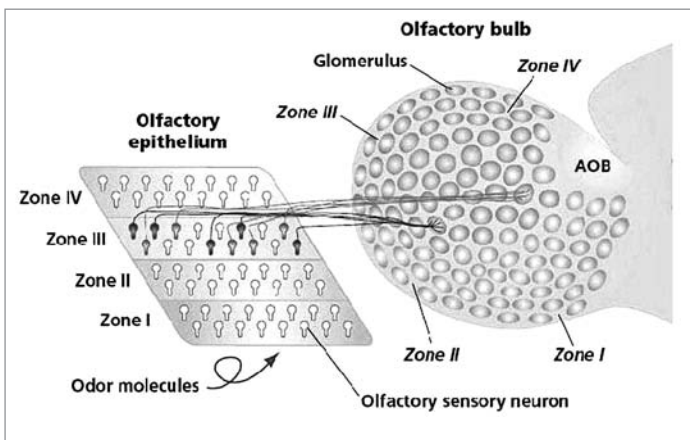


FIG. 20

Olfactory Mucosa has four zones. ORNs from each zone communicate to a zone on the olfactory bulb. Each glomerulus receives 5-10K ORNs. Each glomerulus receives one type of ORN. The bulb becomes a map of the types of substances detected by smell

dello stimolo conserva all'interno del bulbo olfattivo un'organizzazione spaziale (**Fig. 20**). Questi studi dimostrano che la stimolazione olfattiva induce a questo livello delle zone di attivazione circoscritte di topografia selettiva. La mappa spaziale che ne deriva appare simile in individui diversi e rimane costante nel tempo, malgrado il già citato continuo rinnovamento dei neuroni olfattivi primari e secondari, come se la sua organizzazione fosse attribuibile ad un codice chimico di riconoscimento cellulare, assicurando così la possibilità di elicitare memorie distanti. L'organizzazione funzionale del bulbo olfattivo modifica l'immagine periferica con due meccanismi: la concentrazione e l'inibizione.

Lo strato glomerulare del bulbo olfattivo realizza il primo stadio di integrazione. La convergenza anatomica a livello dei glomeruli comporta un'enorme concentrazione di informazione: infatti ogni glomerulo collega circa 25000 assoni primari a una ventina (20-25) di dendriti mitrali. Essa rappresenta il tasso di concentrazione più elevato che si riscontra nel sistema nervoso.

Inoltre l'esame dei glomeruli al microscopio elettronico mostra che le sinapsi asso-dendritiche, colinergiche, sono assai numerose in quanto ciascuna fibra afferente è collegata più volte con ciascuna dendrite efferente. L'informazione olfattiva è dunque non solamente concentrata, ma anche resa omogenea, per il fatto che tutte le cellule mitrali collegate allo stesso glomerulo ricevono le stesse afferenze.

Ne risulta una riduzione enorme del numero di canali che trasmettono l'informazione olfattiva: tale numero passa da 25.000.000 a livello del neuro epitelio a 1.000 a livello dei glomeruli (**Fig. 20**).

La semplificazione anatomica fa sì che l'informazione nel glomerulo conservi un importante grado di specificità qualitativa ma divenga indipendente dall'intensità della stimolazione con un carattere di "tutto o niente". L'ampiezza della risposta glomerulare, infatti, cresce molto più in fretta in funzione della concentrazione dello stimolo di quella dell'insieme dei neuro recettori. Le proprietà amplificatrici di questa convergenza permettono all'immagine olfattiva di essere ben strutturata nel bulbo, anche quando la debole intensità dello stimolo non evoca che una immagine imprecisa sullo sfondo di attività spontanee dei recettori a livello più periferico.

Ma la funzione dei glomeruli non si limita alla concentrazione di informazioni sopradescritta, esistono infatti delle connessioni asso-dendritiche fra chemiorecettori olfattivi e dendriti delle cellule mitrali e fra dendriti di diverse cellule mitrali che creano un'inibizione reciproca (inibizione orizzontale) amplificatrice dei contrasti. Quando due glomeruli vicini sono differenzialmente attivati, il più attivo si circonda di un alone di inibizione che influenza l'altro in maniera che la differenza viene esaltata.

Il secondo livello di integrazione si realizza a livello della cellula mitrale. I deutoneuroni delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio, eccitati dagli assoni olfattivi primari, sono controllati da due sistemi di neuroni associativi inibitori: da una parte le cellule periglomerulari e le cellule ad assone corto profonde negli strati profondi. Questi neuroni associativi sono eccitati dai deutoneuroni ed esercitano a loro volta su questi ultimi un'azione inibitrice. Il mediatore chimico delle sinapsi tra i dendriti delle cellule granulari ed i dendriti secondari delle cellule mitrali sarebbe l'acido gamma-amino-butyrico (GABA).

I neuroni associativi hanno una doppia azione inibitrice sia sulla cellula mitrale stessa (auto inibizione) che sulle cellule mitrali vicine (inibizione laterale). L'autoinibizione permette alla cellula mitrale di limitare il suo tono di eccitazione e tende ad attenuare gli effetti della convergenza in caso di stimolazione di forte intensità. Inoltre, riducendo la

dinamica del processo di amplificazione, assicura all'immagine sensoriale una stabilità relativa rispetto ai cambiamenti di intensità dello stimolo, favorendo così la codifica qualitativa, che permette di riconoscere un odore, nei confronti delle fluttuazioni qualitative. Il fenomeno dell'inibizione laterale, per cui i neuroni eccitati tendono a limitare l'attività dei neuroni vicini, permette un'amplificazione di contrasti che affina la configurazione del messaggio bulbare.

A questo punto del processing del segnale olfattivo possiamo fissare alcuni momenti fondamentali:

- a) nell'epitelio olfattivo il codice di un odorante è assicurato da una combinazione di recettori, organizzati topograficamente come un mosaico, geneticamente predisposti.
- b) nel bulbo olfattivo (**Fig. 21**) tale immagine viene affinata per l'enorme concentrazione del segnale a livello glomerulare, che consente inoltre di aumentare al massimo la sensibilità del sistema.

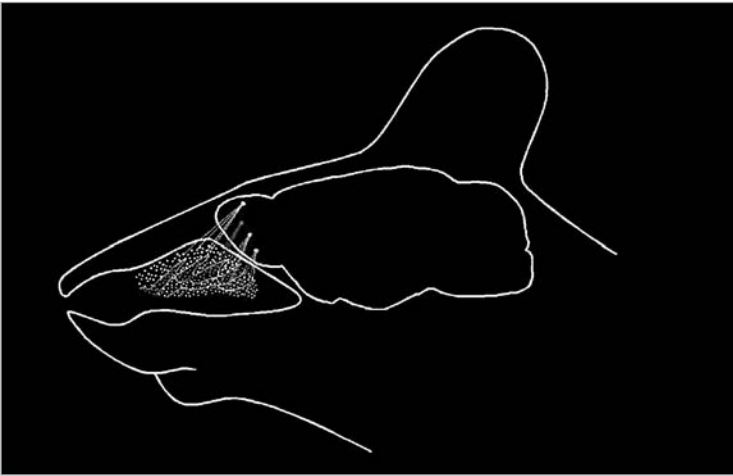


FIG. 21 A stereotyped map of OR inputs in the olfactory bulb

- c) una frazione di secondo dopo la ricezione dello stimolo olfattivo da parte dei recettori della mucosa nasale, nel bulbo avviene la trasformazione e il rilevamento periferico in una vera e propria mappa sensoriale di attivazione neuronale, detta "Carta Odotopica".

Bibliografia scelta

- Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao S, Nemes A. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 1996; 87: 657-686.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck L. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell* 1994; 79:1245-1255.
- Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Voss-Hall LB. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell* 1994; 79: 981-991.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell* 1993; 74 : 309-318.

- Doving KB, pinking AJ. Selective degeneration of neurons in the olfactory bulb following prolonged odour exposure. *Brain Res* 1973; 52: 115-129.
- Jourdan F, Duveau A, Astic L. Spatial distribution of 2- deoxyglucose uptake in the olfactory bulbs of rats stimulated with two different odours. *Brain Res* 1980; 188: 139-154.
- Levetau J, MacLeod P. Reciprocal inhibition at glomerular level during bilateral olfactory stimulation. *Olfaction and taste*, Pfaffmann C. Ed. Rockefeller University Press, New York 1969.
- Levetau J, MacLeod P. La discrimination des odeurs par les glomerules olfactifs au lapin : influence de la concentration du stimulus. *J Physiol* 1969; 61: 5-16.
- Quinn MR, Cagan RH. Biochemical evidence for GABA as a neurotransmitter at the dendrodendritic synapses in the rat olfactory bulb. *Olfaction and taste*. Van Der Starre H, Ed Information Retrieval Ltd, London 1980; 259-262.

4 b. L'analisi centrale: la corteccia olfattiva primaria e secondaria

Le informazioni trattate nel bulbo vengono poi diffuse alle corteccie olfattive, dove si viene a formare un modello tridimensionale (spazio-temporale) della percezione olfattiva (Fig.22).

Gli assoni delle cellule mitrali e delle cellule a pennacchio percorrono il tratto olfattivo, proiettando a diverse regioni della faccia inferiore dell'encefalo che costituiscono la corteccia olfattiva primaria (Fig. 23).

Infatti l'olfatto è l'unico sistema di senso le cui proiezioni afferenti primarie raggiungono la corteccia primaria senza passare per il talamo. La corteccia olfattiva primaria (paleo corteccia) fa parte dell'allocorteccia ed è caratterizzata da una struttura tristratificata, più semplice e più primitiva di quella a sei strati tipica della isocorteccia (neocorteccia) che ricopre gran parte degli emisferi cerebrali. Essa include il tubercolo olfattivo, la corteccia

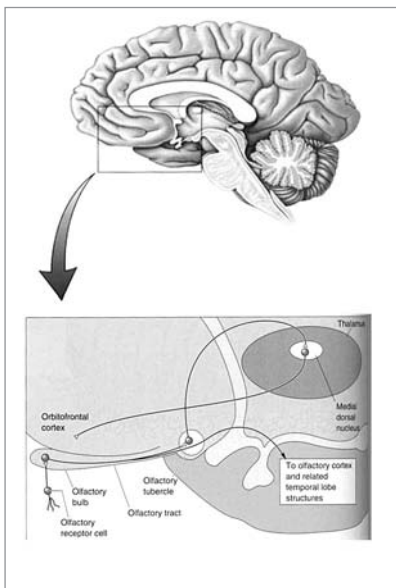
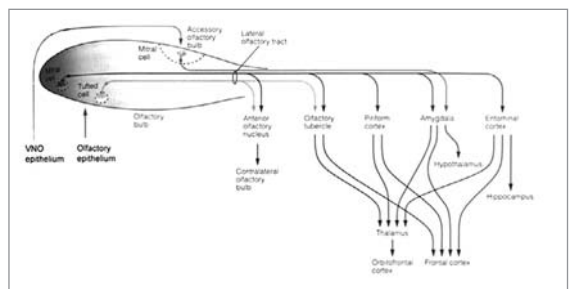


FIG. 22

- Le cellule mitrali proiettano alla corteccia olfattiva (direttamente) e alla corteccia orbitofrontale (attraverso il talamo)
- La via talamo-orbitofrontale dà la percezione cosciente degli odori
- La via alla corteccia olfattiva dà la componente affettiva degli odori

FIG. 23



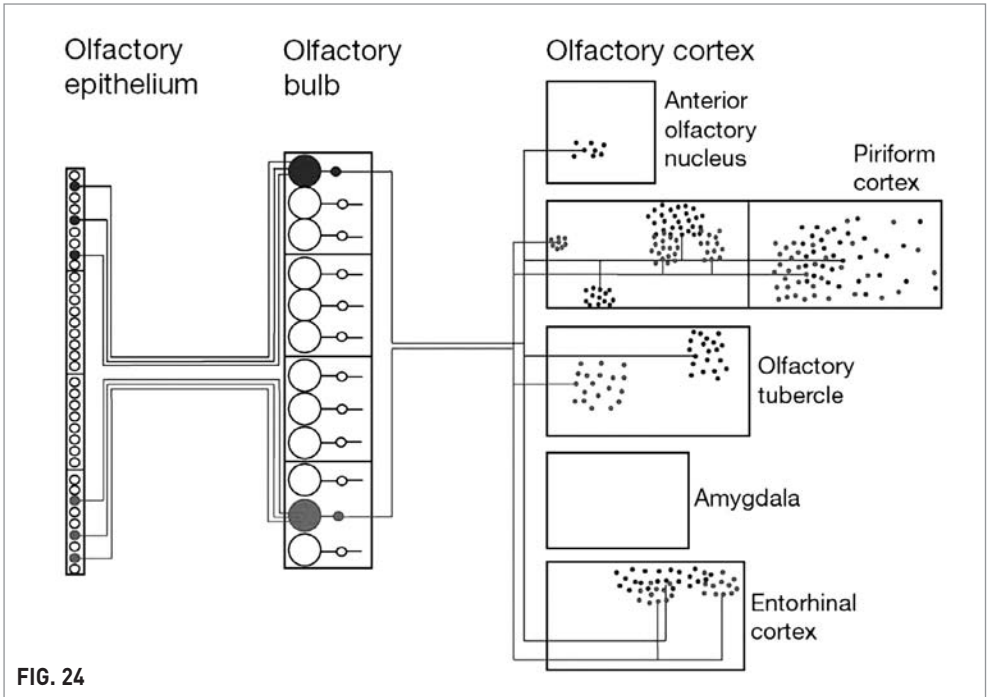


FIG. 24

cia piriforme della regione dell'uncus ippocampale, la corteccia entorinale e il nucleo corticale dell'amigdala. Per la forte divergenza di assoni del tratto olfattivo su singoli neuroni corticali, la mappa spaziale esistente nel bulbo olfattivo non si riproduce nella corteccia olfattiva primaria che presumibilmente usa un diverso codice combinatorio per l'identificazione degli odori. Infatti mentre gli ingressi dei recettori olfattivi sono spazialmente segregati nei differenti glomeruli del bulbo, nella corteccia risultano essere invece estensivamente sovrapposti: ogni neurone corticale riceve segnali da molti e differenti recettori periferici (Fig. 24).

E dato che ogni odorante viene riconosciuto da una combinazione di recettori olfattivi, questo può consentire un'integrazione iniziale delle componenti multiple del codice olfattivo, momento essenziale nella generazione delle diverse percezioni. Dunque, come per gli altri sistemi sensoriali, gli stimoli provenienti dall'ambiente esterno risultano scomposti e quindi ricomposti dalla corteccia cerebrale, al fine di ricostruire un'immagine sensoriale e la percezione della stessa.

La corteccia olfattiva proietta a varie altre regioni corticali e a centri sottocorticali. Nei primati, l'ippocampo e i nuclei profondi dell'amigdala, anche se hanno perso lo stretto rapporto con l'olfatto che è proprio dei mammiferi macrosmatici, ricevono proiezioni dirette dalla corteccia olfattiva primaria destinate probabilmente all'integrazione di memorie ed emozioni. Altre proiezioni della corteccia olfattiva primaria sono dirette allo striato ventrale, in particolare al nucleus accumbens e ai nuclei profondi dell'amigdala. A queste connessioni va attribuito il compito di collegare le informazioni olfattive con i centri cosiddetti del "piacere" e "del dispiacere", della "gratificazione" e della "puni-

zione", che mediano anche a lungo termine le reazioni comportamentali di gradimento o di disgusto agli odori e ai sapori. Tramite l'amigdala altre proiezioni della corteccia olfattiva primaria raggiungono l'ipotalamo, dove le informazioni olfattive possono integrare con i substrati nervosi primari delle attività endocrine e dei comportamenti alimentari.

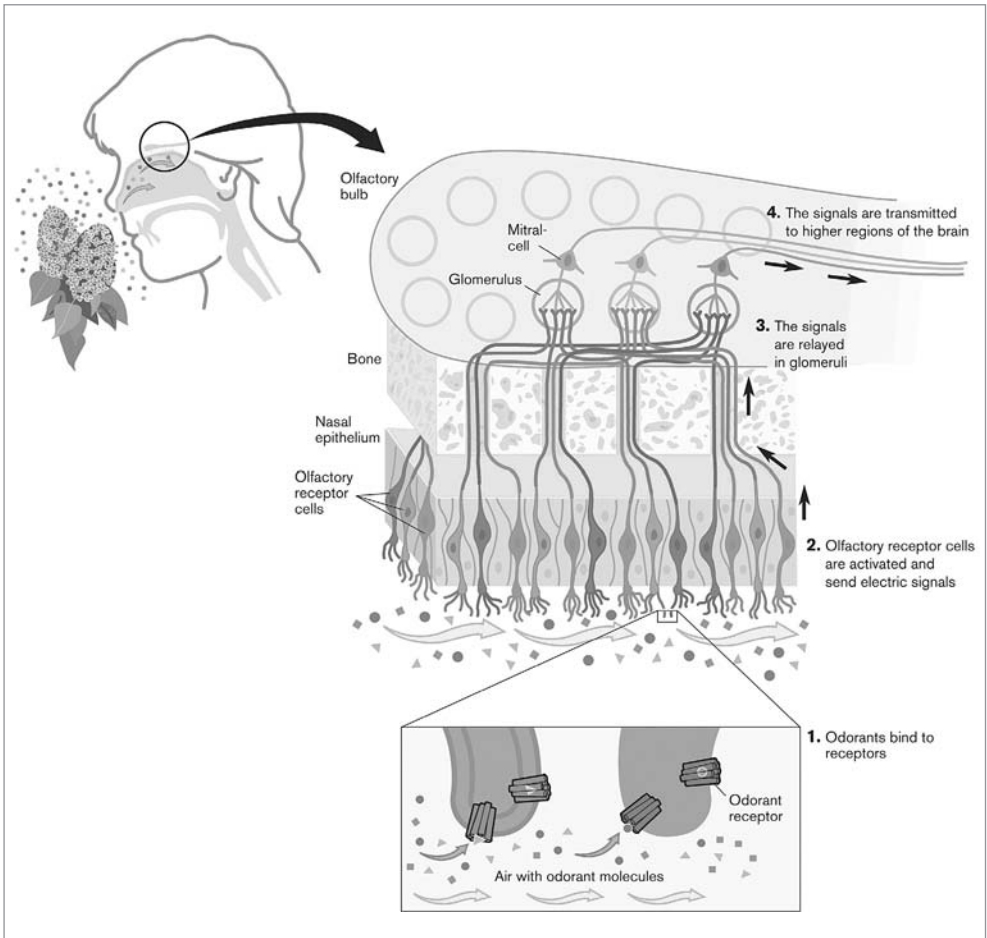
Infine, la corteccia olfattiva primaria proietta alla corteccia olfattiva secondaria, che strutturalmente fa parte dell'isocorteccia e ha sede sulla faccia orbitale del lobo frontale. Le proiezioni della corteccia olfattiva primaria raggiungono la corteccia orbito frontale sia direttamente sia indirettamente, tramite i nuclei profondi dell'amigdala e il nucleo medio-dorsale del talamo. La corteccia orbito frontale, essendo la sede della convergenza delle informazioni olfattive e gustative con quelle di altri sistemi di senso, integra a livello cognitivo la regolazione riflessa e istintiva del comportamento alimentare da parte dell'ipotalamo e di altri centri. Poiché l'organizzazione laterale delle vie olfattive è in buona parte non crociata, le informazioni provenienti da ciascuna narice sono elaborate prevalentemente nei centri corticali e sottocorticali dell'emisfero cerebrale dello stesso lato. Le connessioni fra i bulbi olfattivi e altre regioni olfattive dei due lati sono, peraltro, ampiamente assicurate da connessioni trasversali e in particolare ed alla commessura anteriore.

L'olfatto ha dunque due proiezioni separate, una al sistema limbico (ippocampo e amigdala), l'altra al talamo e dalla parte filogeneticamente recente della corteccia (neocorteccia). Come negli altri sistemi di senso l'elaborazione degli stimoli procede in parallelo, la via rinencefalo-limbica media la componente affettiva dello stimolo odoroso, mentre la proiezione talamica-corticale è coinvolta nella percezione cosciente. Pazienti con lesioni della corteccia orbito frontale non sono in grado di discriminare gli odori.

Bibliografia scelta

- Haberly LB, Price JL. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. *J Comp Neurol* 1978 ; 178: 711-740.
- Giachetti I, MacLeod P. Cortical neuron responses to odours in the rat. *Olfaction and taste*. Denton DA and Coghlan J. Ed Academic Press, New York, 1975: 303-307.
- Yousem DM, Williams SC, Howard RO, Andrew C, Simmons A, Allin M. Functional MR imaging during odor stimulation: preliminary data. *Radiology* 1977;204:833-838.
- Levy LM, Henkin RI, Hutter A. Mapping brain activation to odorants in patients with smell loss by functional MRI. *J Comput Assist tomogr.* 1998; 22:96-103.
- Litaudon P, Cattarelli M. Multi-site optical recording of the rat piriform cortex activity. *Neuroreport* 1994 ; 5:743-746.
- Jung MW, Larson J, Lynch G. Long term potentiation of monosynaptic EPSPs in rat piriform cortex in vitro. *Synapse* 1990; 6:279-283.
- Kanter ED, Haberly LB. Associative long-term potentiation in piriform cortex slices requires GABA blockade. *J Neuroscience* 1993;13:2477-2482.
- Kanter ED, Haberly LB. NMDA-dependent induction of long term potentiation in afferent and association fiber systems of piriform cortex in vitro. *Brain Res* 1990; 525:175-179.

- Koizuka I, Yano H, Nagahara M, Seo R. Functional imaging of the human olfactory cortex by magnetic resonance imaging. *ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec.* 1994; 56:273-275.
- Naberly LB. Summed potentials evoked in opossum prepyriform cortex. *J Neurophysiol* 1973;36: 775-788.
- Jehl C, Royer JP. Odor discrimination and recognition memory as a function of familiarization. *Percept Psychoph* 1995;57:1002-1011.



Odorant Receptors and the organization of the olfactory system

Take Home Messages

1. La codifica dell'informazione olfattiva è al tempo stesso spaziale e temporale.
2. L'identificazione della molecola odorosa è assicurata dalla separazione funzionale dei singoli neuroni olfattivi primari: alcuni sottogruppi di questi esprimono gli stessi

recettori e rispondono agli stessi stimoli odorosi in maniera specifica secondo un disegno topografico.

3. Questa prima immagine è tuttavia grossolana, in considerazione del fatto che i neuroni olfattivi primari sono molto sensibili, ma poco specifici.
 4. L'immagine viene affinata a livello bulbare perchè i neuroni attivati si proiettano su un piccolo numero di glomeruli specifici del bulbo stesso. Questa convergenza d'informazione fa sì che il glomerulo sia l'unità funzionale - o proto colonna- del messaggio olfattivo.
 5. L'immagine di attivazione bulbare è migliorata poi dai circuiti inibitori, essenzialmente GABAergici intrabulbari, che amplificano i contrasti.
 6. La posizione dei glomeruli all'interno del bulbo sembra fissa ed aver una finalità funzionale per ogni specie. Questa è definita "chimiotopie" bulbare.
 7. Il ciclo respiratorio sincronizza la scarica dei neuroni olfattivi secondo un meccanismo di probabile origine trigeminale.
 8. La codifica dell'intensità (concentrazione) dell'odore è assicurata dall'aumento della frequenza di scarica iniziale dei neuroni olfattivi primari e delle cellule mitrali.
 9. Il bulbo olfattivo è implicato non solamente nella trasmissione e nel trattamento transitorio dell'informazione olfattiva, ma anche in alcune forme di memoria o in alcune tappe dello stoccaggio dell'informazione.
 10. L'analisi centrale del messaggio olfattivo è doppia: cognitiva a livello della corteccia frontale e affettiva a livello del lobo limbico che riconosce il vissuto anteriore e dell'ipotalamo che innesca le reazioni emozionali.
-

Ruolo dell'innervazione sensitiva

Il riconoscimento dell'odorante e la trasduzione dello stimolo olfattivo, avvengono di norma nelle ciglia dei neuroni olfattivi primari. Bisogna però ricordare che alla genesi di alcuni tipi di sensazioni olfattive, in particolare connesse al riconoscimento delle proprietà irritanti di sostanze odorose, concorre l'attivazione di terminazioni libere di fibre trigeminali presenti nell'epitelio nasale. Tali terminazioni sono sensibili a sostanze chimiche come l'alcool, lo xilene, l'ammoniaca o a sostanze pungenti presenti nelle spezie come la capsaicina (peperoncino), il lisiotiocianato di allile (senape) e il solfuro di allile, (cipolla e aglio). Queste fibre trigeminali chemio sensibili hanno proprietà in comune con i nocicettori e costituiscono un sistema di rilevamento delle sostanze potenzialmente dannose.

Significato biologico e comportamentale del sistema olfattivo

La complessità delle funzioni del sistema olfattivo è riflessa dalla molteplicità dei centri implicati nell'elaborazione delle informazioni olfattive. Si possono distinguere diversi circuiti, alcuni dei quali, filogeneticamente più antichi, sono coinvolti nei riflessi olfattivi ed altri, più recenti, nella percezione degli odori.

Circuiti riflessi: esistono vari meccanismi riflessi innescati da stimoli olfattivi quali la salivazione, la peristalsi del tubo digerente o la fuga di fronte ad odori sgradevoli, quest'ultimo più sviluppato negli animali. Questi comprendono le proiezioni dall'amigdala all'ipotalamo e ad altre strutture del sistema limbico, nonché proiezioni che dall'amigdala giungono all'abenula e da qui attraverso la sostanza reticolare del mesencefalo, ai nuclei salivatori (salivazione) e al nucleo dorsale del vago (peristalsi).

Circuito limbico: la corteccia entorinale riceve informazioni non solo dalla corteccia piriforme ma anche da molte aree neocorticali appartenenti ad altri sistemi sensoriali, e invia fibre alla formazione dell'ippocampo e all'amigdala. Questo circuito è importante per i processi di associazione di vari stimoli sensoriali, per l'apprendimento e la memoria olfattiva.

Circuito cortico-talamico-neocorticale: dalla corteccia piriforme e dal tubercolo olfattivo partono fibre dirette al nucleo dorso mediale del talamo, che proietta a sua volta alla corteccia orbito frontale. Si ritiene che questo circuito sia coinvolto nella percezione cosciente degli odori.

Letture consigliate

Linda Buck .Unraveling the sense of smell. Nobel Lecture, December 8,2004 .Howard Hughes Medical Institute, Fred Hutchinson Cancer Research Center.

Richard Axel. Scents and sensibility: a molecular logic of olfactory perception . December 8,2004. Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, College of Physicians and Surgeons.

Scasso F, Borasi F, Sperati G. Fisiologia in "L'olfatto: attuali acquisizioni di fisiopatologia e di olfattometria obiettiva" a cura di Perfumo G. Atti Giornate Italiane di Otoneurologia.1990.

Bonfils P, Tran Ba Huy P, Nancy P, Uziel A, Jankowski R. Les troubles du gout e de l'odorat. Societe Francaise d'Oto-rhino- laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 1999.

... *“Prendiamo per esempio l'olfatto: arrivano al nostro naso atomi di fiore e noi lo sentiamo profumato non per il fatto che gli atomi abbiano già di per se quell'odore, ma perché con la loro forma stimolano il naso in modo tale da fiutare quell'odore”...*

Democrito 460-360 a. C.

Terapia rigenerativa con cellule staminali

V. Franceschini ¹, S. Bettini ¹, R. Revoltella ²

Caratteristiche citologiche e molecolari delle tipologie cellulari nell'epitelio olfattivo

Labilità di percepire stimoli olfattivi è molto antica ed è presente nella maggior parte delle specie animali. La percezione olfattiva inizia a livello dell'epitelio olfattivo costituito da un epitelio pseudostratificato in cui sono presenti pochi tipi cellulari. Partendo dalla lamina basale e procedendo verso la superficie apicale si trovano: le cellule basali, i neuroni olfattivi (ON) immaturi, i neuroni olfattivi maturi e le cellule sustentacolari (SC). Le SC sono cellule non nervose di sostegno dotate di microvilli nella regione apicale. Queste cellule sono in grado di fagocitare neuroni morti ed inoltre, per la presenza di vari tipi di citocromo P450 e di vari altri enzimi di biotrasformazione, sono ritenute la sede di fenomeni di detossificazione (Ding e Coon, 1988; Chen et al., 1992; Suzuki et al., 1995, 1996). Gli ON maturi presentano una forma bipolare con un dendrite apicale che termina alla superficie dell'epitelio olfattivo con un caratteristico bottone terminale provvisto di ciglia o microvilli, secondo il vertebrato. I pesci ossei, infatti, presentano sia ON provvisti di ciglia sia ON dotati di microvilli, ed alcune specie presentano anche un terzo tipo di cellule recettoriali: le cellule a cripta; al contrario negli uccelli e nei mammiferi gli ON sono solo del tipo cigliato. A livello della regione basale dei neuroni sensitivi prende origine un assone amielinico che entra nella sottostante lamina propria dove vari assoni associandosi tra loro e con le cellule avvolgenti formano i fascetti nervosi del nervo olfattivo che si proietta al bulbo olfattivo.

Gli ON maturi sono caratterizzati dall'espressione di OMP e vari componenti della cascata di trasduzione del segnale. Subito sotto gli ON maturi si trovano quelli immaturi che non hanno ancora un bottone terminale esposto alla superficie dell'epitelio, caratterizzati dalla presenza di GAP43 ma non di OMP (Verhaagen et al., 1989; Meiri et al.,

1 Dipartimento di Biologia Evoluzionistica Sperimentale, Università di Bologna, Via Selmi 3, 40126 Bologna

2 Fondazione-onlus- Staminali e Vita e Istituto per i Processi Chimico-Fisici, CNR, Via G. Moruzzi, 1, 56127 Pisa

1991; Schwob et al., 1992). Il rapporto tra ON maturi ed immaturi varia notevolmente durante la vita dell'animale. L'epitelio presenta prevalentemente ON immaturi durante lo sviluppo embrionale e immediatamente dopo una lesione reversibile dell'epitelio olfattivo. Numerosi dati sperimentali indicano che la transizione ON immaturo/ON maturo si compie in circa una settimana a partire dall'ultima mitosi (Miragall and Monti Graziadei, 1982; Schwob et al., 1992). Lo strato germinativo basale, nei roditori, presenta due popolazioni cellulari morfologicamente distinte, le cellule orizzontali (HBC), che costituiscono un monostrato steso sulla lamina basale, e le cellule globose (GBC), nello strato immediatamente soprastante, mentre nella totalità delle altre specie ad oggi studiate, compreso l'uomo (Hahn et al., 2005), questa suddivisione non esiste. Le GBC sono di forma rotondeggiante e possiedono un indice mitotico alto, in particolare negli strati superiori. Queste cellule sono ritenute i precursori degli ON e costituiscono un insieme eterogeneo di cellule. Al suo interno risiede una piccola popolazione di cellule staminali neurali, presumibilmente sottoposte a lenti cicli di divisioni asimmetriche, che non esprimono i marcatori tipici delle linee cellulari successive (Beites et al., 2005). Pur non essendo ancora state caratterizzate, tuttavia è stata dimostrata la loro pluripotenza attraverso l'espansione *in vitro* di singole GBC isolate tramite *Fluorescence Activated Cell Sorting* (FACS), da cui si sono ottenuti cloni contenenti neuroni maturi, cellule di sostegno e cellule delle ghiandole di Bowman (Chen et al., 2004). Da queste cellule staminali/precursori hanno origine generazioni di cellule capaci di dividersi rapidamente e differenziarsi, definite "*transit amplifying progenitors*" (Beites et al., 2005; Calof et al., 2002; Murdoch e Roskams, 2007; Nicolay et al., 2006), che costituiscono la percentuale maggiore delle cellule basali. La prima di queste generazioni è costituita da cellule che esprimono il fattore trascrizionale Mash1 della stessa famiglia genica proneurale descritta in *Drosophila* (Johnson et al., 1990) e che ha omologhi anche in *Xenopus* (Zimmerman et al., 1993) e pollo (Maier e Gunhaga, 2009). Queste cellule variano la propria attività proliferativa in risposta alla stimolazione di fattori mitogeni come LIF e Fgf2, emergendo da una fase quiescente per rigenerare l'epitelio in seguito a lesioni della popolazione di ON, come nel caso di bulbectomia o assotomia. Con il ripristino delle cellule recettoriali la proliferazione viene soppressa, attraverso un feedback negativo attivato proprio dai nuovi neuroni. Essi, infatti, rilasciano diversi fattori anti-neurogenici come BMP4 e BMP7. BMP4, in particolare, ha un'azione dose-dipendente (Shou et al., 2000): ad alte concentrazioni (quando, cioè, l'epitelio è integro) inibisce l'espansione delle cellule Mash1+, mentre a basse concentrazioni, conseguenti alla carenza di neuroni maturi in seguito a danno, non la ostacola. Inoltre favorisce la sopravvivenza dei neuroni differenziati. Il fatto che il numero di cellule Mash1+ risenta profondamente della stimolazione ambientale legata alla maggiore o minore integrità dello strato di cellule recettoriali mature, oltre ad evidenziare il loro *commitment* neuronale, le distingue dalle staminali propriamente dette, meno soggette a questo genere di oscillazioni (Hall e Watt, 1989). La linea cellulare che discende direttamente dalle Mash1+ è costituita da cellule che esprimono il fattore di trascrizione Ngn1 e che sono in grado di dividersi solo 1-2 volte, prima di iniziare il neurodifferenziamento (Calof et al., 2002; Gordon et al., 1995). Tali cellule sono state ribattezzate "*Immediate neuronal precursors (INPs)*" e sono localizzate nella regione più apicale delle GBC, secondo il gradiente di specializzazione spostato verso lo strato intermedio dell'epitelio. Esso è caratterizzato da neuroni immaturi a diversi stadi di maturazione, identificabili da svariati markers neuronali come NeuroD,

uno dei primi fattori di trascrizione coinvolti nel neurodifferenziamento, β -Tubulina III, proteina citoscheletrica coinvolta nelle fasi precoci del differenziamento, precedenti all'emersione del neurite, GAP43, fattore di crescita assonica, PGP 9.5, N-CAM, fino a OMP caratteristico dei ON maturi. Questa successione di linee cellulari (progenitori Mash1+, INPs, neuroni immaturi) sembra essere molto conservata non solo durante tutto l'arco della vita, dallo sviluppo allo stadio adulto, ma anche in altre classi di Vertebrati, dagli anfibi (Burns e Vetter, 2002) agli uccelli (Maier e Gunhaga, 2009). Tuttavia nell'uomo la stratificazione dei markers delle varie linee di neuroni immaturi osservata nei roditori non è evidente, lasciando intuire una minore organizzazione spaziale del differenziamento (Hahn et al., 2005).

Per lungo tempo è prevalso un modello secondo il quale le cellule staminali da cui derivano gli ON risiedono unicamente nell'ambito della popolazione delle GBC basali (Caggiano et al., 1994; Nuard et al., 1998). Recentemente è stato ipotizzato che le HBC, le cui natura e funzione non sono state ancora accertate, siano vere "cellule staminali/progenitori multi potenti", normalmente quiescenti e dalla ridotta attività mitotica, nonostante non sembrano esprimere markers neuronali o di staminali multipotenti conosciuti (Beites et al., 2005). Più recentemente Leung e collaboratori hanno dimostrato che esse sono in grado, in seguito ad estesa lesione dell'OE, di proliferare, generando sia cellule della linea neuronale che non neuronale. Una conferma è giunta da studi *in vitro*, dove è stata osservata un'analoga produzione di diverse linee cellulari a partire da singole HBC (Carter et al., 2004). Questo ha portato ad ipotizzare che le HBC non intervengano nel ripristino della popolazione neuronale nelle condizioni di turnover fisiologico o di degenerazione selettiva degli ON, lasciando il compito alle GBC, ma se il danno è esteso a tutto l'epitelio, come dopo inalazione di MeBr, contribuiscono al ripopolamento dei vari tipi cellulari (Leung et al., 2007). Iwai et al. (2008) hanno invece dimostrato che in topi sani e adulti le HBC sono in grado di dare origine a GBC, da cui poi derivano gli ON, a SC ed a cellule ghiandolari del Bowman, con una prevalenza delle prime. Inoltre la degenerazione selettiva di ON maturi indotta da bulbectomia porta ad un incremento di tale attività suggerendo che le HBC costituiscono una riserva di cellule staminali/progenitori multipotenti attive sia durante il normale turnover dell'epitelio olfattivo che nei fenomeni rigenerativi conseguenti a lesioni selettive e/o estese dell'epitelio medesimo. La loro sopravvivenza e proliferazione è attivata da alcuni fattori di crescita che non agiscono sulle GBC (Getchell et al., 2000), ad esempio EGF e TGF- α . TGF- α inoltre, blocca l'espressione dei recettori per TGF- β nei neuroni immaturi. Alcuni trascritti della famiglia TGF- β , come GDF11, sono inibitori della neurogenesi che arrestano il ciclo cellulare a livello delle cellule INPs inducendo il neurodifferenziamento (Wu et al., 2003).

Anche le neurotrofine sono coinvolte nella neurogenesi olfattiva, e i loro recettori mostrano differenti *patterns* di espressione tra le diverse popolazioni cellulari (Carter e Roskams, 2002). NGF, noto come promotore del differenziamento, risulta presente nell'epitelio olfattivo esclusivamente durante lo sviluppo embrionale o, nell'adulto, in seguito a massiccia rigenerazione, anche se non è ancora chiara la sua azione su cellule staminali/progenitori quiescenti. NGF è riconosciuto da due diversi recettori: TrkA, ad elevata affinità, e p75, a bassa affinità. TrkA è presente nelle membrane delle sole HBC in condizioni normali, ma la sua localizzazione si estende anche a neuroni che hanno intrapreso il processo maturativo, in concomitanza con l'aumento dei livelli di NGF

(Carter e Roskams, 2002). La presenza di p75 nella mucosa adulta, invece, è più dibattuta (Feron et al., 2008). Sembrerebbe, in ogni caso, che i due recettori per NGF non identifichino lo stesso tipo cellulare. È possibile che p75, recettore anche per le neurotrofine 3, 4 (NT3 e 4) e BDNF sia espresso da cellule sottoposte ad una più complessa modulazione di segnali. Nell'uomo (Hahn et al., 2005) la presenza di recettori p75 nello strato basale appare molto evidente, suggerendo un diverso pattern di regolazione. Gli altri fattori trofici sopra menzionati, e i loro recettori TrkB e TrkC marcano tutte le popolazioni neuronali dell'epitelio, eccetto i progenitori basali, a conferma del loro ruolo induttivo sia nel differenziamento che nel mantenimento della popolazione adulta.

La origine embriologica e gli effetti del microambiente alla base della diversa capacità rigenerativa olfattiva

Per meglio comprendere le tipologie di cellule e i meccanismi che le controllano, alla base della capacità rigenerativa olfattiva occorre esaminarne l'origine embriologica. L'epitelio olfattivo ha origine da un ispessimento della superficie ectodermica detto placca olfattiva, che è visibile, nel topo, a partire dal nono giorno di sviluppo embrionale (E9). In seguito la placca inizia un processo di invaginazione che porta alla formazione della fossetta olfattiva (Cuschieri e Bannister, 1975). In questa fase l'istologia dell'epitelio è estremamente dinamica ed in evoluzione, e non mostra l'uniforme stratificazione tipica del periodo postnatale. Ad E11 l'attività mitotica è concentrata (95%) nella regione apicale dell'epitelio anziché in quella basale, dove, a sviluppo completato, risiederà lo strato germinativo (Smart, 1971). Questa fase è definita "neurogenesi primaria" (Kawauchi et al., 2005; Beites et al., 2005). Attorno al 14° giorno l'epitelio olfattivo fetale mostra una doppia stratificazione, apicale e basale, di cellule in proliferazione, che costituiscono la popolazione di progenitori neurali, da cui origineranno sia i ON maturi che le cellule di sostegno. Nello strato intermedio si collocano gli elementi in differenziamento. Questa stratificazione lascia presupporre una transizione verso una nuova fase detta "neurogenesi determinata". Uno dei fattori di trascrizione che più precocemente interviene nel processo morfogenetico e neurogenerativo è Fgf8 che è espresso da cellule ectodermiche localizzate sul margine della fossetta nasale nella fase di inizio invaginazione (E10.5) (Kawauchi et al., 2005). Da tali cellule si originano cellule staminali primordiali dell'epitelio olfattivo caratterizzate dall'espressione di markers neuroepiteliali precoci, quali Sox2, Dlx5, Pax6. Inoltre Fgf8 pare agire come "survival factor" nei confronti della popolazione di staminali primordiali, altrimenti sottoposta a massiccia apoptosi, con conseguente drammatica alterazione della neurogenesi olfattiva. Con il progredire dello sviluppo embrionale l'espressione di Fgf8 gradualmente si riduce, mentre inizia quella di Fgf2, della stessa famiglia. Fgf8 risulta essere un fattore determinante nell'indurre la neurogenesi olfattiva anche in *Xenopus laevis* (Ahrens e Schlosser, 2005) e nel pollo (Bailey et al., 2006). I progenitori embrionali sono cellule multipotenti, dall'elevato tasso di proliferazione e ridotta capacità di differenziarsi. Da essi si sviluppano nuove popolazioni sempre più specializzate, con cicli di divisione limitati, in grado di esprimere molecole caratteristiche di precursori sempre più avviati al neurodifferenziamento, quali Mash1. Durante la morfogenesi della fossetta olfattiva viene privilegiata l'espansione della popolazione di staminali/progenitori multipotenti, regolata da numerosi fattori

di trascrizione, tra cui i prodotti della famiglia genica Hes e Foxg1. Nel topo Hes1 è espresso molto precocemente da cellule della placca olfattiva (E10.5) e agisce impedendo il passaggio da progenitori primordiali a cellule Mash1+, limitando le prime tappe della neurogenesi. Hes5 svolge un ruolo analogo, ma interviene successivamente, a valle dei precursori neuronali (Cau et al., 2000). Viene, infatti, espresso da cellule dello strato basale, a differenza di Hes1, presente negli elementi dello strato apicale dell'epitelio olfattivo embrionale, quindi già in fase di neurogenesi primaria. Hes5 è stato studiato anche nel pollo, dove mostra un pattern di espressione temporale più simile a quello di Hes1 nel topo, addirittura precedente alla formazione della placca olfattiva (Maier e Gunhaga, 2009). Anche Foxg1 è espresso da progenitori precoci nel pollo (Bailey et al., 2006), nel topo e in *Zebrafish* (Duggan et al., 2008) dove è stato localizzato sia nello strato apicale che basale. Esso agisce in opposizione a TGF- β mantenendo attivo il ciclo cellulare e pertanto favorendo la proliferazione degli elementi indifferenziati. Nel topo adulto è ancora espresso, ma solamente nelle cellule basali della regione latero-ventrale. È noto che gli ON nella mucosa adulta, a seconda dell'assortimento di recettori che esprimono, sono segregati in 4 distinte zone, all'incirca concentriche con asse dorso-mediale/latero-ventrale (Schwob, 2002). Si riteneva che questo pattern spaziale si delineasse solo ad uno stadio avanzato del processo neurogenerativo embrionale, attraverso una regolazione genica sempre più fine dell'informazione posizionale in grado di restringere progressivamente il pool di recettori olfattivi espressi dai neuroni in differenziamento (Norlin et al., 2001). Tuttavia, recenti studi (Murdoch e Roskams, 2008) hanno evidenziato come il *commitment* della Zona 1 dell'epitelio olfattivo sia impostato già al termine della neurogenesi primaria (E13.5), a partire da elementi mitoticamente attivi, localizzati sia nello strato basale che in quello apicale, ma non presenti nell'adulto. Tali elementi hanno una morfologia simile a quella delle cellule della glia radiale e sono positivi alla Nestina, una proteina dei filamenti intermedi caratteristica delle cellule staminali neuroepiteliali del SNC che, nella mucosa olfattiva adulta, è espressa in prevalenza dalle cellule avvolgenti (Au e Roskams, 2003). Questo aspetto lascia ipotizzare che da essi si sviluppino anche una linea cellulare gliale. *In vivo* le proprietà multipotenti di questa eterogenea e ancora non ben caratterizzata popolazione di cellule progenitrici in espansione è confermata anche dalla positività ai fattori di trascrizione Sox2 e Pax6. Entrambi, infatti, sono noti regolatori dello sviluppo del sistema nervoso embrionale. In particolare preservano le linee cellulari multipotenti inducendo la proliferazione e, nel caso di Sox2, inibendo direttamente il differenziamento (Guo et al., 2010). La loro inattivazione limita il potenziale delle cellule progenitrici, riducendo di conseguenza la varietà di tipi cellulari del tessuto maturo (Taranova et al., 2006; Marquardt et al., 2001). Sono espressi a partire da E10.5 in tutto l'epitelio olfattivo, prima nell'unico strato apicale, poi, da E14, anche in quello basale (Kawauchi et al., 2004 e 2005). La loro espressione nelle cellule dello strato germinativo permane anche dopo la nascita (Guo et al., 2010), suggerendo un ruolo nel mantenimento della popolazione di staminali adulte e nella capacità rigenerativa del tessuto. Pax6 risulta un fattore di regolazione dell'embriogenesi olfattiva conservato anche negli anfibi, dove è stato individuato nella placca olfattiva di *Xenopus* (Reiss e Burd, 1997). Da queste cellule pluripotenti si suppone discendano le progenitrici Mash1+, inizialmente localizzate in tutti gli strati epiteliali, poi definitivamente confinate nello strato basale (Cau et al., 2000). Nel pollo questa stratificazione, temporalmente in linea con quanto descritto nel topo, appare rovesciata, con le

cellule Cash1+ (omologo di Mash1 nel pollo) inizialmente collocate nello strato basale, poi anche in quello apicale ed, infine (HH34), solo in quest'ultimo (Maier e Gunhaga, 2009). Da questo punto in poi la successione di precursori che porta al differenziamento neuronale sembra ricalcare la neurogenesi adulta. Nonostante molte tappe siano regolate similmente nell'embrione e nell'adulto, esistono però differenze, sia nella struttura istologica, sia nell'espressione di molti fattori regolatori. Molti di questi, infatti, sembrano esaurire il loro compito con il progredire dello sviluppo, mentre di altri inizia l'espressione al termine dell'embriogenesi.

Nuove strategie sperimentali per stimolare la rigenerazione del sistema neuro-olfattivo dopo danno permanente

Il nostro modello di trapianto xeno-genico

Nonostante la sua capacità rigenerativa, l'epitelio olfattivo mostra una sensibilità variabile quando esposto a differenti agenti nocivi. Il dichlobenil (2,6-diclorobenzonitrile) è un erbicida che, a basse concentrazioni, danneggia preferenzialmente e, soprattutto, in modo irreversibile la regione dorso-mediale dell'epitelio olfattivo, non colpendone la regione olfattiva laterale e l'organo vomeronasale (**Fig. 1A**). Partendo da questa premessa abbiamo creato un nuovo modello sperimentale di xenotrapianto somministrando a topi *nod-scid* (immunosoppressi), trattati con l'erbicida, cellule staminali umane da sangue di cordone ombelicale (UCB) CD133+, per verificarne le potenzialità rigenerative in un neuroepitelio. I risultati di questi studi sono stati di recente pubblicati (Franceschini et al., 2009a; Franceschini et al., 2009b). In questo sistema, le cellule CD133+ sono state isolate, tramite *Magnetic Activated Cell Sorting* (MACS), dal sangue di donatrici consenzienti. Due gruppi di topi *nod-scid*, di 9 e 12 animali, sono stati trattati con dichlobenil (50+20 mg/kg di peso corporeo, tramite due iniezioni intraperitoneali a 5 giorni di distanza l'una dall'altra); a quelli del Gruppo A sono state inoculate le cellule staminali CD133+ (?70000), mentre ai topi del Gruppo B no. Cinque topi del Gruppo A e 4 del B sono stati sacrificati dopo 31 giorni dall'inoculo delle cellule CD133+ e diversi tessuti sono stati prelevati (fegato, milza, epidermide, bulbo e mucosa olfattivi) e separati in due gruppi: nel primo i campioni sono stati fissati in Glyofixx per 24 ore, disidratati, inclusi in paraffina e sezionati; nel secondo i campioni sono stati crioprotetti e predisposti per analisi di biologia molecolare. Sulle sezioni di OE sono state effettuate reazioni istochimiche con lectine (LEA, RCA-I, SBA, BSA-I, BSA-I-B₄, DBA ed UEA-I) per identificare i glicoconjugati di membrana, reazioni immunoistochimiche con alcuni anticorpi specifici per proliferazione (PCNA) e neurodifferenziamento (β -III tubulina, GAP43 e PGP 9.5) e ibridazioni in situ multiple con 7 sonde fluorescenti (M-FISH) per sequenze umane (pan-centromerica, pan-telomerica, LSI-p16, Tel 12 (12p) e Tel 18 (18p), LSI-LPL, LSI-c-myc) e con 2 sonde pancentromeriche (DC-FISH), umana e murina, allo scopo sia di investigare l'eventuale fenomeno rigenerativo, sia di tracciare le cellule staminali e valutare il chimerismo. Dai campioni congelati è stato estratto il DNA su cui, tramite analisi PCR, è stata vagliata la presenza di 3 microsattelliti (STRs) umani (D8S1179, D18S51, D21S11), con l'intento di esaminare il loro possibile *engraftment*, ed il formarsi di un chimerismo, cellulare e/o molecolare, da parte delle cellule trapiantate nei vari tessuti, in particolare di quelli più sensibili e danneggiati dal dichlobenil.

Parallelamente, sui restanti topi di entrambi i gruppi, è stata misurata l'attività neuronale tramite elettro-olfattogrammi (EOGs), per verificare se, ad una possibile rigenerazione istologica, corrispondesse anche un recupero funzionale.

Quattro giorni dopo la somministrazione di dichlobenil in topi di controllo a cui non sono state trapiantate cellule staminali CD133+, l'area dorso-mediale della regione olfattiva presentava un epitelio sottile e disorganizzato. Dopo 31 giorni la regione dorso-mediale dei topi di controllo presentava un atipico epitelio simil-respiratorio e nessun segno di rigenerazione (**Fig. 1B**). La lamina basale neuroepiteliale era pressochè scomparsa come pure le ghiandole di Bowman nella sottostante mucosa. Al contrario la mucosa dei topi del Gruppo A trattati con dichlobenil e successivamente inoculati con staminali umane mostrava un significativo recupero neuronale (**Fig. 1C**). L'epitelio che riveste la regione olfattiva dorso-mediale era caratterizzato da clusters di cellule dislocate su, approssimativamente, tre o quattro strati sopra la fascia di cellule basali. La loro localizzazione e la presenza di β -III tubulina, GAP43 e PGP 9.5, evidenziata dall'indagine immunohistochimica, ci ha permesso di identificarle come ON in varie fasi del processo differenziativo. La colorazione con lectine effettuata su sezioni adiacenti ha mostrato che la maggioranza di queste cellule erano intensamente marcate da SBA, BSA-I, BSA-I-B₄, DBA ed UEA-I, rivelando una composizione eterogenea dei residui saccaridici tra i neuroni a differenti stadi di maturazione, del tutto simile a quella riscontrabile nell'epitelio sano. Erano incluse anche alcune GBC indifferenziate a ridosso della lamina basale. Un mese dopo il trapianto delle staminali non erano visibili, dopo rilevazione con anticorpi per PCNA, elementi in divisione nell'epitelio olfattivo. L'analisi tramite PCR, ha rivelato che, *in vivo*, le cellule trapiantate erano migrate in differenti organi (milza, fegato, pelle, bulbo olfattivo), inclusa la mucosa olfattiva danneggiata e il suo neuroepitelio. La positività alle tre STRs umane ha mostrato, in ciascun topo, variazioni casuali tra i diversi tessuti analizzati, con differenze significative tra i topi sottoposti a trapianto. I topi di controllo del Gruppo B, lesionati ma non sottoposti a trapianto, non hanno mai manifestato la presenza delle STRs. LM-FISH ha rivelato la presenza, nella mucosa olfattiva dei topi sottoposti a trapianto, di rare cellule chimeriche umane (2% cellule positive contate in cinque sezioni adiacenti) localizzate attorno a piccoli capillari ed a strutture ghiandolari, o disperse tra cellule mesenchimali o dello stroma; seppur meno frequentemente, cellule positive sono state anche osservate sopra la lamina basale attorno ai neuroni bipolari nella regione superiore del neuroepitelio. LM-FISH non sempre ha rive-

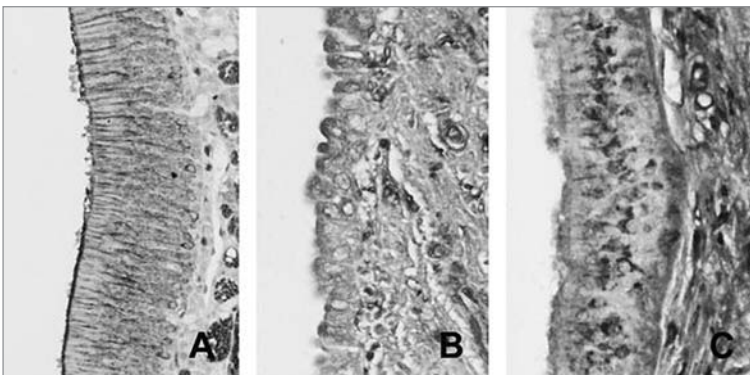


Fig.1: Epitelio olfattivo sano marcato con β -III tubulina (A); epitelio dorso-mediale lesionato di topo del Gruppo B dopo marcatura con lectina BSA-I-B₄ (B); ON BSA-I-B₄-positivi nell'epitelio di topi del Gruppo A (C).

lato la presenza nella mucosa olfattiva di tutte e sette le distinte STRs umane esaminate, probabilmente a causa di un diverso angolo di taglio o differenti proporzioni di engraftment delle cellule positive nei vari tessuti, come pure di una diversa sensibilità metodologica alle sette sonde fluorescenti. La DC-FISH ha ribadito la bassa concentrazione di chimere umane/murine nei tessuti esaminati. Nell'epitelio olfattivo, dove la percentuale è risultata inferiore allo 0,5%, non è stato possibile individuare DNA umano nei nuclei dei neuroni in differenziamento. Infine, l'esame elettrofisiologico ha mostrato una significativa differenza nei valori di potenziale misurati sulla superficie dorsomediale dei topi del Gruppo A e quelli del Gruppo B, suggerendo un deciso recupero funzionale, a dispetto di una quasi totale assenza di risposta elettrofisiologica nei topi di controllo trattati solo con dichlobenil. Le altre regioni epiteliali latero-ventrali non presentavano alterazioni nei valori di risposta agli stimoli odorosi, a conferma della selettività dell'erbicida.

Conclusioni e prospettive di terapia rigenerativa

In questo studio abbiamo dimostrato che il trapianto di cellule staminali umane UCB-CD133+ in topi *nod-scid* del Gruppo A, trattati con l'erbicida dichlobenil, ha stimolato la rigenerazione ed il ripristino dell'epitelio olfattivo lesionato. Al contrario, nessun recupero spontaneo si è verificato nelle regioni analoghe dei topi di controllo del Gruppo B, trattati con dichlobenil ma poi non trapiantati con le cellule staminali CD133+. Mediante l'esame istologico della regione dorso-mediale della mucosa olfattiva dei topi del Gruppo A ad 1 mese dal trapianto, abbiamo osservato *clusters* di neuroni in differenziamento organizzati in un epitelio pseudostratificato. Queste cellule erano intensamente marcate da tutte le lectine utilizzate, eccetto LEA e RCA-I, ed anche da anti β -III tubulina, anti-GAP43 ed anti-PGP 9.5. L'espressione neuronale di GAP43 era associata con l'allungamento assonico e la sinaptogenesi osservabili durante lo sviluppo embrionale e la rigenerazione nel sistema nervoso centrale adulto (Awenagha et al., 2003). Inoltre, è dimostrato che l'immunoreattività per PGP 9.5 è un utile marcatore per i neuroni olfattivi e vomeronasali non solo nelle prime fasi dello sviluppo ma anche nell'adulto (Taniguchi et al., 1993; Johnson et al., 1994; Schofield et al., 1995). I *patterns* di marcatura delle lectine mostrati da queste cellule suggeriscono che questi neuroni siano caratterizzati da un'elevata densità di residui di α -D-galattosio, α -N-acetil-D-galattosamina e α -fucosio. È risaputo che i residui glucidici sulla superficie cellulare svolgono un ruolo chiave nelle funzioni cellulari, nel differenziamento, nella degenerazione e rigenerazione dei neuroni olfattivi intervenendo nelle interazioni assone-assone e assone-matrice (Key e Akeson, 1990a; Key e Akeson, 1990b; Breer, 1991; Franceschini et al., 1994; Lipscomb et al., 2003; Henion et al., 2005; St. John e Key, 2005). Abbiamo inoltre verificato che ad un recupero morfologico è affiancato anche un ripristino della funzionalità sensoriale, e che, quindi, il differenziamento neuronale osservato a livello immunoistochimico è stato, almeno in parte, completato (Franceschini et al., 2009).

La presenza di questi ON in rigenerazione nella regione dorso-mediale suscita interrogativi su quali siano i precursori da cui tali cellule abbiano avuto origine, dato che è ben noto come il trattamento con dichlobenil causa lesioni permanenti in questa area olfattiva. Attraverso lo screening tramite PCR per accertare la presenza di tre STRs umane abbiamo escluso potenziali artefatti dovuti al campionamento od a contaminazioni pro-

cedurali. Inoltre le STRs sono state utilizzate come markers per tracciare, in differenti tessuti appartenenti ai topi sottoposti a trapianto, le cellule staminali umane. Abbiamo individuato, dopo l'*engraftment*, la presenza di questi marcatori del DNA in diversi organi, con una distribuzione casuale nei vari animali. La loro presenza era più frequente ed a livelli maggiori in alcuni tessuti dei topi lesionati, principalmente nell'epitelio olfattivo, nel bulbo olfattivo, ma meno nel fegato, nell'epidermide e nella milza. Studi *in vitro* hanno indicato che le cellule UCB CD133+ includono una sottopopolazione di staminali o precursori che mostrano un fenotipo pluripotente: quando coltivate in mezzi appropriati esse sono in grado di differenziarsi in cellule endoteliali o neurali (Hao et al., 2003; Baal et al. 2004). È possibile che *in vivo* le staminali umane CD133+ circolanti, una volta migrate in un microambiente adatto, generino una progenie con caratteristiche diverse, per esempio della linea mesenchimale, neuronale od endoteliale. Comunque, il basso numero di cellule chimeriche umane identificate tramite FISH nei topi ad 1 mese dal trapianto, suggerisce la possibilità alternativa che l'*engraftment* delle cellule CD133+ trapiantate possa essere favorito dai contatti cellula-cellula e dal rilascio di fattori di crescita da parte di cellule mesenchimali o stromali e di macrofagi, che sono abbondanti ed attivi nel tessuto olfattivo danneggiato. Studi sulla morte cellulare e sulla neurogenesi nell'epitelio olfattivo dimostrano che i macrofagi hanno un ruolo importante nel rinnovo e nel differenziamento delle cellule staminali mesenchimali (Nan et al., 2001). Entro 3-5 giorni dalla rimozione bilaterale del bulbo olfattivo, i macrofagi residenti nell'epitelio olfattivo possono essere stimolati ad indurre la sintesi ed il rilascio di chemochine, che richiamano altri macrofagi, che a loro volta stimolano il rinnovo, la crescita ed il differenziamento di progenitori multipotenti pseudo-mesenchimali endogeni ancora presenti nella mucosa olfattiva. Oltre a fagocitare cellule morte o danneggiate, i macrofagi reclutati potrebbero essere in grado di indurre la secrezione di numerose molecole bioattive, incluse molte chemochine, citochine, come LIF, ed altri fattori di crescita e differenziamento attivi su differenti linee tissutali ed in grado di stimolare localmente cellule pseudo-mesenchimali (Nan et al., 2001; Getchell et al., 2002a; Getchell et al., 2002b). Inoltre, altre ricerche hanno evidenziato che staminali embrionali sono in grado di produrre proteine della matrice extracellulare, molecole di adesione cellulare, recettori di membrana, e lectine ed i loro glicoligandi, durante il differenziamento in sistemi di coltura tridimensionali, dando origine ad un microambiente, una "niche", capace di influenzare positivamente il comportamento delle cellule staminali ed il loro ambiente circostante (Michelini et al., 2006). *In vivo*, creando un tale adeguato ambiente tridimensionale modulato da fattori solubili esogeni, le cellule staminali umane potrebbero costituire un valido modello per la rigenerazione del tessuto lesa.

In conclusione, queste scoperte confermano fortemente l'ipotesi che nel nostro modello di xeno-trapianto le cellule staminali umane trapiantate possano aver contribuito a guidare il ripristino del neuroepitelio danneggiato dal diserbante tossico, diventando una potenziale strategia terapeutica per stimolarne la rigenerazione.

Legenda:

BMP4 e BMP7, Bone Morphogenetic Proteins 4 e 7 - BDNF, Brain-Derived Neurotrophic Factor - EGF, Epidermal Growth Factor - Fgf2, Fibroblast growth factor 2 - GAP43,

Growth associated protein 43 - *GDF11*, Growth and Differentiation Factor 11 - *LIF*, Leukemia Inhibitory Factor - *Mash1*, Mammalian achaete scute homologue 1 - *MeBr*, Metil Bromuro - *N-CAM*, Neural Cell Adhesion Molecule - *Ngn1*, Neurogenina 1 - *NGF*, Nerve Growth Factor - *OMP*, Olfactory Marker Protein - *PGP 9.5*, Protein Gene Product 9.5 - *PCNA*, Proliferating Cell Nuclear Antigen - *TGF- α* , Transforming Growth Factor alpha - *TrkA*, Tyrosine kinase receptor A - *STRs*, Short Tandem Repeats

Ringraziamenti

Gli Autori sono grati al Prof. Riccardo Saccardi, alla Dott.ssa Serena Urbani, alla Dott.ssa Benedetta Mazzant, alla Dott.ssa Isabella Andreini, alla Dott.ssa Emanuela Ognio e ad Alfredo Rosellini per i loro validi suggerimenti ed aiuto. Finanziamenti sono stati ottenuti dal CNR (progetto RSTL 2007), dal MIUR, dalla Regione Toscana (Progetto CUCCS) e dalla Fondazione-onlus-Staminali e Vita.

Bibliografia

1. Ahrens K, Schlosser G. Tissues and signals involved in the induction of placodal Six1 expression in *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 2005; 288:40-59.
2. Au E, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cells of the lamina propria in vivo and in vitro. *Glia* 2003; 41(3):224-236.
3. Awenagha O, Campbell G, Bird MM. Distribution of GAP-43, β -III tubulin and F-actin in developing and regenerating axons and their growth cones in vitro, following neurotrophin treatment. *J Neurocyt* 2003; 32:1077-1089.
4. Baal N, Reisinger K, Jahr H, Bohle RM, Liang O, Münstedt K, Rao CV, Preissner KT, Zygmunt MT. Expression of transcription factor Oct-4 and other embryonic genes in CD133 positive cells from human umbilical cord blood. *Thromb Haemost* 2004; 92:767-775.
5. Bailey AP, Bhattacharyya S, Bronner-Fraser M, Streit A. Lens specification is the ground state of all sensory placodes, from which FGF Promotes Olfactory Identity. *Dev Cell* 2006; 11:505-517.
6. Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE, Calof AL. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res* 2005; 306:309-316.
7. Breer H. Molecular reaction cascade in olfactory signal transduction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39:621-625.
8. Burns CJ, Vetter ML. Xath5 regulates neurogenesis in the *Xenopus* olfactory placode. *Dev Dyn* 2002; 225:536-543.
9. Caggiano M, Kauer JS, Hunter DD. Globose basal cells are neuronal progenitors in the olfactory epithelium: A lineage analysis using a replication-incompetent retrovirus. *Neuron* 1994; 13:339-352.
10. Calof AL, Bonnin A, Crocker C, Kawauchi S, Murray RC, Shou J, Wu HH. Progenitor cells of the olfactory receptor neuron lineage. *Microsc Res Tech* 2002; 58:176-188.
11. Carter LA, MacDonald JL, Roskams AJ. Olfactory horizontal basal cells demonstrate a conserved multipotent progenitor phenotype. *J Neurosci* 2004; 24(25):5670-5683.
12. Carter LA, Roskams AJ. Neurotrophins and their receptors in the primary olfactory neuraxis. *Microsc Res Tech* 2002; 58:189-196.

13. Cau E, Gradwohl G, Casarosa S, Kageyama R, Guillemot F. Hes genes regulate sequential stages of neurogenesis in the olfactory epithelium. *Development* 2000; 127:2323-2332.
14. Chen X, Fang H, Schwob, JE. Multipotency of purified, transplanted globose basal cells in olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2004; 469:457-474.
15. Chen Y, Getchell ML, Ding X, Getchell TV. Immunolocalization of two cytochrome P450 isozymes in rat nasal chemosensory tissue. *Neuroreport* 1992; 3:749-752.
16. Cuschieri A, Bannister LH. The development of the olfactory mucosa in the mouse: light microscopy. *J Anat* 1975; 119:277-286.
17. Ding XX, Coon MJ. Purification and characterization of two unique forms of cytochrome P-450 from rabbit nasal microsomes. *Biochemistry* 1988; 27:8330-8337.
18. Duggan CD, DeMaria S, Baudhuin A, Stafford D, Ngai J. *Foxg1* is required for development of the vertebrate olfactory system. *J Neurosci* 2008; 28(20):5229-5239.
19. Feron F, Bianco J, Ferguson I, Mackay-Sim A. Neurotrophin expression in the adult olfactory epithelium. *Brain Res* 2008; 1196:13-21.
20. Franceschini V, Lazzari M, Revoltella RP, Ciani F. Histochemical study by lectin binding of surface glycoconjugates in the developing olfactory system of rat. *Int J Dev Neurosci* 1994; 12:197-206.
21. Franceschini V, Bettini S, Saccardi R., Revoltella R. Stem cell transplantation supports the repair of injured olfactory neuroepithelium after permanent lesion. H. Baharvand (ed.), *Trends in Stem Cell Biology and Technology*; 2009:283-97 (a).
22. Franceschini V, Bettini S, Pifferi S, Rosellini A, Menini A, Saccardi S, Ognio E, Jeffery R, Poulosom R, Revoltella RP. Human cord blood CD133+ stem cells transplanted to nod-scid mice provide conditions for regeneration of olfactory neuroepithelium after permanent damage induced by dichlobenil. *Stem Cells* 2009; 27:825-835 (b).
23. Getchell TV, Narla RK, Little S, Hyde JF, Getchell ML. Horizontal basal cell proliferation in the olfactory epithelium of transforming growth factor- α transgenic mice. *Cell Tissue Res* 2000; 299:185-192.
24. Getchell TV, Shah DS, Partin JV, Subhedar NK, Getchell ML. Leukemia inhibitory factor mRNA expression is upregulated in macrophages and olfactory receptor neurons after target ablation. *J Neurosci Res* 2002; 67:246-54 (a).
25. Getchell TV, Subhedar NK, Shah DS, Hackley G, Partin JV, Sen G, Getchell ML. Chemokine regulation of macrophage recruitment into the olfactory epithelium following target ablation: involvement of macrophage inflammatory protein-1 and monocyte chemoattractant protein-1. *J Neurosci Res* 2002; 70:784-93 (b).
26. Gordon MK, Mumm JS, Davis RA, Holcomb JD, Calof AL. Dynamics of *mash1* expression in vitro and in vivo suggest a nonstem cell site of *mash1* action in the olfactory receptor neuron lineage. *Mol Cell Neurosci* 1995; 6:363-379.
27. Guo Z, Packard A, Krolewski RC, Harris MT, Manglapus GL, Schwob JE. Expression of Pax6 and Sox2 in adult olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2010; 518:4395-4418.
28. Hahn CG, Han LY, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, Arnold SE. In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 2005; 483:154-163.
29. Hall PA, Watt FM. Stem cells: The generation and maintenance of cellular diversity. *Development* 1989; 106:619-633.
30. Hao HN, Zhao J, Thomas RL, Parker GC, Lyman WD. Fetal human hemopoietic stem cells can differentiate sequentially into neural stem cells and then astrocytes in vitro. *J Hematother Stem Cell Res* 2003; 12:23-32.
31. Henion TR, Raitcheva D, Grosholz R, Biellmann F, Skarnes WC, Hennes T, Schwarting GA,

- 1,3N-Acetylglucosaminyltransferase 1 glycosylation is required for axon pathfinding by olfactory sensory neurons. *J Neurosci* 2005; 25:1894-1903.
32. Huard JM, Youngentob SL, Goldstein BJ et al. Adult olfactory epithelium contains multipotent progenitors that give rise to neurons and non-neural cells. *J Comp Neurol* 1998; 400:469-486.
33. Iwai N, Zhou Z, Roop DR, Behringer RR. Horizontal Basal Cells Are Multipotent Progenitors in Normal and Injured Adult Olfactory Epithelium. *Stem Cells* 2008; 26:1298-1306.
34. Johnson EW, Eller PM, Jafek BW. Protein gene product 9.5 in the developing and mature rat vomeronasal organ. *Dev Brain Res* 1994; 78:259-264.
35. Johnson JE, Birren SJ, Anderson DJ. Two rat homologues of drosophila achaete-scute specifically expressed in neuronal precursors. *Nature* 1990; 346:858-861.
36. Kawauchi S, Beites C, Crocker CE, Wu HH, Bonnin A, Murray RC, Calof AL. Molecular signals regulating proliferation of stem and progenitor cells in mouse olfactory epithelium. *Dev. Neurosci.* 2004; 26:166-180.
37. Kawauchi S, Shou J, Santos R, Hébert JM, McConnell SK, Mason I, Calof AL. Fgf8 expression defines a morphogenetic center required for olfactory neurogenesis and nasal cavity development in the mouse. *Development* 2005; 132:5211-5223.
38. Key B, Akeson RA. Olfactory neurons express a unique glycosylated form of the neural cell adhesion molecule NCAM. *J Cell Biol* 1990; 110:1729-1743 (a).
39. Key B, Akeson RA. Immunochemical markers for the frog olfactory neuroepithelium. *Dev Brain Res* 1990; 57:103-117 (b).
40. Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci* 2007; 10:720-726.
41. Lipscomb BW, Treolar HB, Klehoff J, Greer CA. Cell surface carbohydrates and glomerular targeting of olfactory sensory neuron axons in the mouse. *J Comp Neurol* 2003; 467:22-31.
42. Maier E, Gunhaga L. Dynamic expression of neurogenic markers in the developing chick olfactory epithelium *dev dyn* 2009; 238:1617-1625.
43. Marquardt T, Ashery-Padan R, Andrejewski N, Scardigli R, Guillemot F, Gruss P. Pax6 is required for the multipotent state of retinal progenitor cells. *Cell* 2001; 105(1):43-55.
44. Meiri KF, Bickerstaff LE, Schwob JE. Monoclonal antibodies show that kinase C phosphorylation of GAP-43 during axonogenesis is both spatially and temporally restricted in vivo. *J Cell Biol* 1991; 112:991-1005.
45. Michelini M, Franceschini V, Sihui Chen S, Papini S, Rosellini A, Ciani F, Margolis L, Revoltella RP. Primate embryonic stem cells create their own *niche* while differentiating in three-dimensional culture systems. *Cell Prolif* 2006; 39:217-229.
46. Miragall F, Monti Graziadei GA. Experimental studies on the olfactory marker protein. II. Appearance of the olfactory marker protein during differentiation of the olfactory sensory neurons of mouse: An immunohistochemical and autoradiographic study. *Brain Res* 1982; 329:245-250.
47. Murdoch B, Roskams AJ. Olfactory epithelium progenitors: insights from transgenic mice and in vitro biology. *J Mol Hist* 2007; 38:581-599.
48. Murdoch B, Jane Roskams AJ. A novel embryonic nestin expressing radial glia-like progenitor gives rise to zonally restricted olfactory and vomeronasal neurons. *J Neurosci* 2008; 28(16):4271-4282.
49. Nan B, Getchell ML, Partin JV, Getchell TV. Leukemia inhibitory factor, interleukin-6, and their receptors are expressed transiently in the olfactory mucosa after target ablation. *J Comp Neurol* 2001; 435:60-77.

50. Nicolay DJ, Doucette JR, Nazarali AJ. Transcriptional regulation of neurogenesis in the olfactory epithelium. *Cel Mol Neurobiol* 2006; 26(4–6):803-821.
51. Norlin EM, Alenius M, Gussing F, Hägglund M, Vedin V, Bohm S. Evidence for gradients of gene expression correlating with zonal topography of the olfactory sensory map. *Mol Cell Neurosci* 2001; 18:283-295.
52. Reiss JO, Burd GD. Cellular and molecular interactions in the development of the *Xenopus* olfactory system. *Cell Dev Biol* 1997; 8:171-179.
53. Schofield JN, Day INM, Thompson RJ, Edwards YH. PGP 9.5, a ubiquitin C-terminal hydrolase; pattern of mRNA and protein expression during neural development in the mouse. *Dev Brain Res* 1995; 85:229-238.
54. Schwob JE, Szumowski KE, Stasky AA. Olfactory sensory neurons are trophically dependent on the olfactory bulb for their prolonged survival. *J Neurosci* 1992; 12:3896-3919.
55. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002; 269:33-49.
56. Shou J, Murray RC, Rim PC, Calof AL. Opposing effects of bone morphogenetic proteins on neuron production and survival in the olfactory receptor neuron lineage. *Development* 2000; 127:5403-5413.
57. Smart IHM. Location and orientation of mitotic figures in the developing mouse olfactory epithelium. *J Anat* 1971; 109(2):243-251.
58. St. John J, Key B. A model for axonal navigation based on glycodes in the primary olfactory system. *Chem Senses* 2005; 30 Suppl 1:i123-24.
59. Suzuki Y, Schafer J, Farbman AI. Phagocytic cells in the rat olfactory epithelium after bulbectomy. *Exp Neurol* 1995; 136:225–233.
60. Suzuki Y, Takeda M, Farbman AI. Supporting cells as phagocytes in the olfactory epithelium after bulbectomy. *J Comp Neurol* 1996; 376:509–517.
61. Taniguchi K, Saito H, Okamura M, Ogawa K. Immunohistochemical demonstration of protein gene product 9.5 (PGP 9.5) in the primary olfactory system of the rat. *Neurosci Lett* 1993; 156: 24-26.
62. Taranova OV, Magness ST, Fagan BM, Wu Y, Surzenko N, Hutton SR, Pevny LH. SOX2 is a dose-dependent regulator of retinal neural progenitor competence. *Genes Dev* 2006; 20:1187-1202.
63. Verhaagen J, Oestreicher AB, Gispens WH, Margolis FL. The expression of the growth associated protein B50/GAP43 in the olfactory system of neonatal and adult rats. *J Neurosci* 1989; 9:683-691.
64. Wu HH, Ivkovic S, Murray RC, Jaramillo S, Lyons KM, Johnson JE, Calof AL. Autoregulation of neurogenesis by GDF11. *Neuron* 2003; 37:197-207.
65. Zimmerman K, Shih J, Bars J, Collazo A, Anderson DJ. XASH-3, a novel *Xenopus* achaete-scute homolog, provides an early marker of planar neural induction and position along the medio-lateral axis of the neural plate. *Development* 1993; 119:221-232.

Semeiotica clinica della funzione olfattiva

S. Gibelli, M. Richichi

Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli E Oftalmico - Milano

Introduzione

Le disfunzioni olfattive possono insorgere per molte ragioni e possono influenzare profondamente la qualità di vita del paziente. Simili problemi non sono rari, sono presenti almeno nell'1% della popolazione sotto i 65 anni ed in ben più del 50% della popolazione sopra i 65 anni. Sappiamo che la diminuzione delle funzioni olfattive è tra i primi segnali clinici del morbo di Alzheimer e nel morbo di Parkinson idiopatico e sono comunemente presenti in epilessia, sclerosi multipla e schizofrenia.

In questo capitolo descriveremo i maggiori disordini olfattivi, come essi sono classificati e come sono valutati e curati.

Cenni storici

Una prima classificazione dei disturbi olfattivi risale al 1890 con Zwaardemaker che suddivise in disturbi: 1- respiratori, 2- gustativi, 3- essenziali e 4- intracranici.

Bilancioni nel suo "Manuale di otorinolaringoiatria" del 1930 differenziò i disturbi olfattivi in due gruppi:

- 1) il primo legato a lesioni delle fosse nasali (meccaniche respiratorie, lesioni mucosa olfattiva, miste);
- 2) il secondo senza lesioni delle fosse nasali (associati a malattie sistemiche o generali, nevriti, turbe centrali, da esclusione delle fosse nasali come nei laringectomizzati).

Alcuni anni più tardi Hennenbert (nel 1953) propose una classificazione che è alla base di tutte le suddivisioni odierne:

- 1) sintomatica: grado e tipo del disturbo (ipossia, anosmia, iperosmia, parosmia, cacosmia);
- 2) nosologico: con evidenziazione del livello della lesione (ostruzione meccanica, lesione zona olfattiva, patologie centrali);
- 3) eziologica: tutte le condizioni morbose che portano ad un problema olfattivo (malattie congenite, ereditarie, senili, infiammatorie, tossiche, dismetaboliche, carenze vitaminiche, discrasie ematiche, malattie nervose).

Recentemente Guerrier (1988), sulla falsa riga di ciò che succede per i disturbi uditivi, suddivide le disosmie in trasmissive e percettive; nelle prime un ostacolo meccanico impedisce all'aria inspirata di raggiungere la mucosa olfattiva, nella seconda la lesione è a carico della porzione nervosa dell'apparato olfattivo.

Uziel aggiunge la categoria delle disosmie miste, suddivise a loro volta in disosmie miste di conduzione e centrali (1988).

Disosmia

Con il termine DISOSMIA si definiscono le alterazioni della sensibilità olfattiva dovute a patologie delle strutture periferiche e centrali. Si distinguono in disosmia quantitativa e qualitativa.

Le disosmie *quantitative* si suddividono in:

- a) IPOSMIA e ANOSMIA, che costituiscono, anche se non necessariamente, due momenti successivi di uno stesso evento, caratterizzate da riduzione o incapacità di percepire gli odori; possono estrinsecarsi in forma permanente o transitoria, totale o parziale (riguardante cioè alcuni odori), mono o bilaterale, congenita ed acquisita;
- b) IPEROSMIA cioè eccessiva capacità nel percepire gli odori.

Le disosmie *qualitative* si suddividono in PAROSMIA, cioè erronea percezione olfattiva, CACOSMIA o percezione dei cattivi odori, a sua volta suddividibile in oggettiva o soggettiva, FANTOSMIA o percezione in assenza di stimolo olfattivo.

Esiste inoltre un'AGNOSIA olfattiva che consiste nell'incapacità di riconoscere un odore, sebbene il processo olfattivo, il linguaggio e le funzioni intellettive siano essenzialmente intatte, come succede in alcuni pazienti colpiti da ictus.

Il nostro scopo è di fornire una veduta sintetica della condotta da tenere di fronte ad un paziente con problemi di olfatto.

La valutazione di un paziente affetto da disosmia deve partire dai seguenti punti fermi:

- 1) ricercare una possibile misconosciuta patologia rinosinusale, causa più frequente di disosmia;
- 2) conoscere il valore della disosmia come possibile segnale d'allarme per gravi affezioni generali o neuro-psichiatriche;
- 3) prescrivere a ragion veduta degli esami funzionali complementari.

1. Anamnesi

La raccolta dei dati anamnestici dovrà essere sempre molto accurata, poiché da essa deriva spesso un esatto orientamento diagnostico. L'anamnesi comprenderà notizie relative alla modalità di insorgenza, alle caratteristiche, alla durata dei vari sintomi lamentati dal paziente. Un'appropriata considerazione per i dati personali è essenziale per un'anamnesi accurata. L'età del soggetto è importante da considerare poiché con l'invecchiamento il sistema olfattivo diventa meno sensibile. Un sistematico peggioramento della funzione olfattiva è stato rilevato per entrambi i sessi dalla settima decade di vita con un andamento più marcato per gli uomini. Anche lo stile di vita, fumo di sigaretta, l'abuso

di droghe inalatorie, l'esposizione ad agenti tossici ed il lavoro rivestono un ruolo importante nell'inquadramento diagnostico.

Stabilire il disturbo

DISOSMIA: TURBA DELL'OLFATTO

Disosmia quantitativa:

- Iposmia: diminuzione dell'olfatto
- Anosmia: perdita completa dell'olfatto

Disosmia qualitativa:

- Parosmia: percezione olfattiva erranea in presenza di uno stimolo olfattivo
- Fantosmia: allucinazione olfattiva
- Cacosmia: percezione di cattivo odore

La maggior parte delle disosmie sono delle disosmie quantitative. Il tipo di disosmia può orientare verso **una causa del disturbo**:

IPOSMIA O ANOSMIA

- PATOLOGIA RINOSINUSALE
- POST RINITE ACUTA
- POST TRAUMATICA
- TOSSICA
- NEUROPSICHIATRICA
- MEDICAMENTOSA

PAROSMIA

POST-RINITE ACUTA
POST TRAUMATICA

CACOSMIA

SINUSITE ODONTOGENA
OZENA
PATOLOGIA RINOSINUSALE

FANTOSMIA

EPILESSIA
PATOL. PSICHIATRICHE
NEOPLASIE CEREBRALI

Stabilire la modalità di insorgenza:

RAPIDA

POST TRAUMATICA
POST-RINITE ACUTA
POST CHIRURGICA
PATOLOGIA RINOSINUSALE
IDIOPATICA

PROGRESSIVA

PATOLOGIA NEUROLOGICA
TOSSICA
PATOLOGIE GENERALI
PATOLOGIA RINOSINUSALE
INVECCHIAMENTO OLFATTIVO
IDIOPATICA

- **Ricerca precedenti clinici e possibili fattori scatenanti**

Progressi traumi cranici

Un trauma cranico anche minimo può essere la causa di un'iposmia o di un'anosmia ma anche le parosmie sono frequenti. La disfunzione olfattiva conseguente al trauma è legata a: (a) rottura di assoni dei nervi olfattivi, (b) contusione cerebrale ed emorragia nella regione olfattiva, (c) alterazioni del tratto nasosinusale. Bisogna porre attenzione a:

1. la relazione temporale fra il traumatismo cranico e l'insorgenza della disosmia;
2. la topografia del trauma: frontale, occipitale, ecc.;
3. l'importanza del trauma: semplice perdita di conoscenza, coma.

Pregressi interventi chirurgici

Un'ipo/anosmia può essere secondaria ad interventi chirurgici:

Chirurgia nasosinusale: settoplastica, turbinoplastica, rinoplastica, ecc.

La frequenza delle complicanze olfattive dopo questi interventi è di circa l'1%. La chirurgia etmoidale è più frequentemente associata a dei danni dell'olfatto.

Chirurgia della porzione anteriore e media del basicranio: asportazione di tumori, riparazione dei traumi craniofacciali, ecc.

Neurochirurgia: trattamento degli aneurismi dell'arteria comunicante anteriore, asportazione dei tumori endocranici frontali o temporali, trattamento chirurgico dell'epilessia.

Chirurgia Laringea: laringectomia totale e tracheotomia.

Precedenti clinici

La disosmia è stata riscontrata in un gran numero di malattie generali o sistemiche:

- malattie epatiche: epatiti acute, cirrosi etiliche;
- un'insufficienza renale cronica;
- AIDS;
- ipotiroidismo e pseudoipoparatiroidismo;
- malattia di Addison;
- diabete;
- malattia di Horton, malattia di Gougerot-Sjogren;
- epilessia (illusioni olfattive);
- emicrania (fantosmia).

Terapie mediche

Raramente la disosmia è originata da un farmaco, tale eziologia può essere sospettata di fronte ad una relazione temporale precisa fra l'inizio della terapia medica e la comparsa dei sintomi olfattivi.

Frequentemente vi è la comparsa di disosmia, per altro temporanea (qualche settimana), dopo radioterapia sul distretto facciale.

Precedenti psichiatrici

La depressione e la schizofrenia sono spesso associate a disturbi dell'olfatto.

Pregresso episodio di rinite acuta

Una rinite acuta può complicarsi con ipo o anosmia. La relazione temporale fra la rinite acuta e l'insorgenza della disosmia dovrà essere precisa; la disosmia deve essere anamnesticamente successiva all'episodio infiammatorio. Una sofferenza del neuro epitelio olfattivo è presumibilmente il presupposto fondamentale del problema nelle disosmie post rinitiche, come dimostrano le biopsie dell'epitelio olfattivo effettuate su pazienti anosmici post-rinite acuta con riscontro di ampie cicatrizzazioni, diminuzione nelle cellule dei recettori, assenza o diminuzione nel numero delle ciglia nelle cellule recettrici rimanenti e sostituzione dell'epitelio sensoriale con epitelio respiratorio.

Pregressa esposizione a dei prodotti tossici

Vi sono delle ipo-anosmie conseguenti all'esposizione singola o ripetuta a dei prodotti chimici, spesso industriali. Il tabagismo dovrà essere sistematicamente ricercato. Nel 30% dei casi di disosmia non si ritrova comunque alcuna causa.

- **Ricercare eventuali fluttuazioni spontanee**

Queste orientano verso una disosmia di natura rinosinusale.

- **Valutare l'effetto di una terapia coricosteroidica**

L'effetto del cortisone prescritto per una disosmia o per altre ragioni dovrà essere valutato:

- il miglioramento fino all'apparente guarigione temporanea è un elemento semeiologico a favore di un'origine rinosinusale;
- la durata del miglioramento dovrà essere considerata; ci dà un'informazione sulla sensibilità della disosmia ai cortisonici.

- **Ricercare dei sintomi rinologici**

La raccolta dei dati anamnestici dovrà sospettare un'eziologia rinosinusale di fronte a:

- un'ostruzione nasale;
- una rinorrea;
- degli starnuti;
- dei dolori o pesantezza facciale;
- delle epistassi.

Due considerazioni vanno fatte in proposito:

- la frequenza delle disfunzioni rinosinusalari nell'adulto (30% della popolazione) non può permetterci di affermare che la disosmia sia di origine rinosinusale di fronte alla sola presenza di sintomi rinologici;
- di fronte ad un paziente con una sintomatologia rinosinusale, bisogna sempre valutare una eventuale disosmia. La presenza di iposmia ha uno *scarso* valore semeiologico poiché questo sintomo può essere riscontrato in tutte le malattie nasali e dei seni paranasali. La presenza di un'anosmia ha per contro un *forte* valore orientando la diagnosi verso una poliposi nasosinusale o una patologia etmoidale bilaterale. La presenza di cacosmia è *fortemente* indicativa per una patologia sinusitica di origine dentaria, raramente verso un'ozena.

2. Esame clinico

Comporta:

- 1) un esame endoscopico delle cavità nasali per valutare:
 - la presenza di anomalie anatomiche: patologia del vestibolo e della valvola nasale, deviazione del setto, malformazione dei turbinati;
 - lo stato della mucosa nasale: edema, polipi, granulomi, atrofia della mucosa;
 - un'eventuale sequela chirurgica: valutazione degli esiti di un'etmoidectomia, sinechie, ecc.;
 - lo stato della sensibilità nasale (V); i pazienti che hanno un disturbo della sensibilità nasale spesso riferiscono disosmia.

- 2) un esame ORL completo;
- 3) un esame generale orientato all'eziologia sospettata.

3. Esami complementari

Gli esami complementari sono richiesti in funzione dell'orientamento eziologico. I due principali esami complementari sono:

- **TAC massiccio facciale, assiale e coronale senza mezzo di contrasto:** ci aiuta a confermare o a escludere una patologia rinosinusale; numerose patologie non possono essere messe in evidenza che con questo esame: etmoidite cronica bilaterale, patologia della fessura olfattoria, valutazione esiti chirurgici. L'esito negativo di questo esame è un elemento importante per affermare l'integrità delle cavità rinosinusalì e indirizzare verso altre ipotesi diagnostiche.
- **Test olfattivi:** ci permettono di valutare la funzione olfattiva vera e propria, di quantificare e, in base al contesto, di precisare la natura dei disturbi neurosensoriali centrali (l'argomento verrà trattato nello specifico capitolo).
- La prescrizione dei classici **test allergici** non è giustificata per un simile problema.
- **Risonanza magnetica dell'encefalo:** è in discussione. È difficile trovare un compromesso fra l'importanza di una diagnosi precoce di un tumore cerebrale, in particolare il glioma ed il meningioma olfattivo, e l'estrema rarità di questa eziologia (0,5% delle cause di disosmie).

4. Ragionare in funzione del contesto e dei sintomi

Disosmie secondarie ad una rinite cronica

- La disosmia è un'iposmia, raramente un'anosmia.
- Liposmia è presente dal 30 al 40% delle riniti croniche.
- La NARES è la forma di rinite cronica più spesso associata ad un'anosmia.
- L'ozena è associata ad iposmia e soprattutto a cacosmia.
- La disosmia delle riniti croniche è probabilmente secondaria a delle alterazioni del muco.
- I trattamenti medici delle riniti (cortisonici locali ed antistaminici) migliorano la disosmia nella rinite cronica.
- La chirurgia dei turbinati non è provata sia efficace per migliorare l'olfatto dei pazienti iposmici, non sembra quindi giustificato proporre un intervento di chirurgia dei turbinati.

Disosmie secondarie ad una poliposi nasosinusale

- La disosmia è un'iposmia, più spesso un'anosmia.
- L'anosmia è spesso il solo sintomo rilevatore.
- Concomitano spesso i classici segni rinologici: ostruzione nasale, rinorrea anteriore e posteriore, pesantezza o dolore facciale, starnuti.
- La diagnosi si fonda sull'esame rinoscopico: presenza di polipi nelle cavità nasali.
- La terapia medica con i cortisonici locali e generali e/o il trattamento chirurgico sono efficaci sulla disosmia; la percentuale di miglioramento dalla stessa varia dal 30% al 50% in funzione dei protocolli utilizzati.

Disosmie secondarie alla deviazione settale

- Raramente una deviazione settale è causa di disosmia.

- Solo le grosse deviazioni del setto possono dare un'iposmia.
- Un intervento di settoplastica non è giustificato al fine di migliorare solo l'olfatto.

Disosmie secondarie a tumori rinosinusalali

- I tumori rinosinusalali sono raramente associati ad una disosmia.
- Il tumore più spesso associato a questa patologia è l'estesioneuroblastoma.

Disosmie secondarie ad una sinusite

- La principale disosmia associata alle sinusiti è la cacosmia.
- È più spesso segno di origine dentaria.
- Il trattamento medico e/o chirurgico delle sinusiti permette di risolvere la cacosmia.
- La persistenza di una cacosmia deve fare ricercare un focolaio di infezione dentaria mal trattata.

Disosmie secondarie all'invecchiamento del sistema olfattivo

- Il 50% dei soggetti sopra i 65 anni sono iposmici o anosmici.
- Il 75% dei soggetti sopra gli 80 anni sono anosmici.
- La disosmia è probabilmente la causa dei problemi d'alimentazione dei soggetti anziani.
- Non esiste alcun trattamento medico: inutile prescrivere una cura a base di vitamine, di zinco, di corticosteroidi locali o generali.

Disosmie secondarie ad un trauma cranico

- La disosmia è un'iposmia o un'anosmia. Le parosmie sono frequenti.
- La frequenza della disosmia aumenta di pari passo con la gravità del trauma cranico.
- La frequenza della disosmia aumenta in caso di traumatismo facciale.
- Le lesioni sono varie: rottura di assoni dei nervi olfattivi, contusione cerebrale ed emorragia nella regione olfattiva, lesioni vie nervose, corteccia (bulbo olfattivo nell'80% dei casi).
- L'esame TAC e RMN permette di valutare le diverse lesioni.
- Il miglioramento della disosmia è vario (dall'8% al 30%), probabilmente in correlazione con il miglioramento dello stato cerebrale.
- Nessun trattamento è riconosciuto come efficace.

Disosmie secondarie ad una malattia neurodegenerativa

- Le due principali malattie neurodegenerative che possono causare disosmia sono il morbo di Parkinson e la malattia di Alzheimer.
- Oltre ad una diminuzione della soglia di identificazione degli odori, la malattia di Alzheimer è caratterizzata da una agnosmia, incapacità cioè ad identificare e riconoscere gli odori. La lesione del senso olfattivo è precoce nella malattia di Alzheimer e la perdita dell'olfatto è direttamente proporzionale alla gravità di questa.
- Nei pazienti affetti da morbo di Parkinson sono stati individuati la perdita di neuroni nel bulbo olfattivo e nel nervo olfattivo.
- I disturbi olfattivi del morbo di Parkinson non migliorano con il trattamento della malattia Parkinsoniana.
- Non esiste alcun trattamento per entrambi i disturbi olfattivi.

Disosmie secondarie ad una rinite acuta

- Prima causa di disosmia.
- Una banale rinite può generare iposmia o anosmia, ma queste disosmie non migliorano quando la rinite guarisce.
- Grande frequenza delle parosmie, iniziali o secondarie (> 30%).
- È più frequente nella donna che nell'uomo (2/3 contro 1/3).
- Il miglioramento varia da studio a studio, fra il 15% ed il 90% dei casi.

Disosmie secondarie a tumori cerebrali

- Raramente, in circa lo 0,3% dei pazienti, la disosmia è un sintomo rivelatore di un tumore cerebrale.
- L'unica eccezione è il meningioma olfattivo che per lungo tempo ha esclusivamente una sintomatologia olfattoria (iposmia progressiva fino all'anosmia).
- Se il tumore interessa la base del lobo frontale l'unico sintomo è l'anosmia isolata.
- Se il tumore è voluminoso può evidenziarsi una sindrome di Foster-Kennedy; cioè anosmia associata ad atrofia ottica dal lato del tumore e una stasi papillare sul lato opposto.
- Se il tumore interessa il lobo anteriore e l'insula la disosmia è più frequentemente qualitativa (fantosmia).

Disosmie secondarie ad un'insufficienza renale

- Liposmia è la più frequente spesso correlata alla gravità dell'IR.
- Non migliora dopo emodialisi o dialisi peritoneale.
- Miglioramento dopo trapianto del rene.
- In caso di ipozinchemia, si ha un miglioramento dopo un trattamento a base di zinco.

Disosmie secondarie ad una cirrosi etilica

- Grande frequenza di problemi di disturbi dell'olfatto in questa patologia (> del 60% dei casi).
- Il più frequente è l'iposmia.
- In caso di ipovitaminosi A, un trattamento sostitutivo con vitamina A, migliora il disturbo.

Bibliografia scelta

1. Bilancioni Manuale di otorinolaringoiatria, 1930.
2. Bonfils P, Tran Ba Huy P, Narcy P, Uziel A., Jankowski R. Les troubles du gout et de l'odorat, Societè Francaise d'Oto-rhino-laryngologie ed de Chirurgie de la Face et du Cou, 1999.
3. Bozena B. et al Clinical assessment of patients with smell and taste disorders, Otolaryngol Clin N Am 37 (2004) 1127-1142.
4. Bozena B. et al Smell and taste disorders, Facial Plast Surg Clin N. Am 12 (2004) 459-468.
5. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. Clin Otolaryngol 2003;28:59:4174-9.

6. Bruno E, Napolitano B, Di Girolamo A - *Le ipo-anosmie periferiche*. Atti della Tavola Rotonda "Attualità in Olfattometria". L'Aquila, 3 novembre 2003.
7. Calcinoni O - *Riniti e disfonie occupazionali*. Orientamenti per un efficace iter diagnostico nella patologia O.R.L. di interesse occupazionale, Rovigo 26.04.2005.
8. Chiappino G, Broich G, Mascagni P, Picchi O - *Le alterazioni olfattive da causa professionale: orientamenti per la diagnosi*. Med lav 1998; 89, 283-291.
9. Corvin J, Loury M, Gilbert AN. Workplace, age and sex as mediators of olfactory function: data from National Geographic Smell Survey. Gerontol Series B Psychol Sci Soc Sci 1995;50:179-86.
10. Cowart BJ, Young IM, Feldman RS, Lowry LD, Clinical disorders of smell and taste. Occup Med 1997; 12:465-83.
11. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:519-28.
12. Doty RL, Mishra A. Olfaction and its alternation by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. Laryngoscope 2001;111:409-23.
13. Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. Brain Res Bull 1987;18:597.
14. Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA. Chemosensory dysfunction. Clinical evaluation results from taste and smell clinic. Postgrad Med 1987;81:251-7.
15. Guerrier Y, Uziel A - *Propositions pour un olfactometre clinique*. Acta Oto-Rhino-laryngologica Belgica, 1972, 26:530-5341.
16. Hong SC, Leopold DA, Oliverio PJ, et al. Relationship between CT scan findings and human sense of smell . Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118829:183-6.
17. Jacobi G, Ritz A, Emrich R. Cranial nerve damage after pediatric head trauma: a long term follow-up study of 741 cases. Acta Pediatr Hung 1986;27:173.
18. Jafek BW, Eller PM, Esses BA, Moran DT. Post-traumatic anosmia: ultrastructural correlates. Arch Neurol 1989;46-300.
19. Jafek BW, et al. Postviral olfactory dysfunction. Am J Rhinol 1990;4:91.
20. Kern RC. Chronic rhinosinusitis and anosmia. Laryngoscope 2000;110:1071-7.
21. Kimmelman CP. The risk to olfaction from nasal surgery. Laryngoscope 1994;104(8pt 1):981-8.
22. Leopold DA, Hornong DE, Schwob YE. Congenital lack of olfactory ability. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:229-36.
23. Marini C, De Santis F, Russo T - *Le iposmie centrali*. Atti della Tavola Rotonda "Attualità in Olfattometria". L'Aquila, 3 novembre 2003.
24. Ogawa T, Rutka J. Olfactory dysfunction in head and neck injured workers. Acta Otolaryngol Suppl 1999;540:50-7.
25. Parola S, Liberini P - *Assesing olfaction in the Italian population: methodology and clinical application*. Ital J Neurol Sci, 1999; 20: 287-96.
26. Righi S, Pastorini A, De Matteis PL., Perfumo G. La clinica delle disosmie da "Lolfatto: attuali acquisizioni di fisiopatologia e di olfattometria obiettiva" Giornate Italiane di otoneurologia AOOI, Sorrento 31/3-01/04 1990.
27. Schechter PJ, Henkin RI. Abnormalities of the taste and smell after head trauma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:802.

28. Schwob JE, Saha S, Youngentob SL, et al. Intranasal inoculation with the olfactory bulb line variant of mouse hepatitis virus causes extensive destruction of the olfactory bulb and accelerated turnover of neurons in the olfactory epithelium mice. *Chem Senses* 2001;26:937-52.
29. Ship JA, Chavez EC - *Special senses: taste and smell*. In *Essentials of oral medicine*. Silverman S Jr, Eversole R, Truelove E. Eds. Decker Publishing Co., Canada. 2000.
30. Stevens CN, Stevens MH. Quantitative effects of nasal surgery on olfaction. *Am J Otolaryngol* 1985;6:264-7.
31. Twemmler, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635-41.
32. Uziel A., "Classification des troubles de l'odorat", *Les Cahiers d'ORL*, 13, 929-936, 1978.
33. Uziel A, Guerrier Y - *L'exploration fonctionnelle de l'olfaction et son rôle dans le diagnostic des troubles de l'odorat*. *Ann Oto-Laryng (Paris)*, 1975;9:475-490.
34. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994;32:113.
35. Yousem DM, Turner WJ, Snyder PJ, Doty RL. Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *Am J Neuroradiol* 1993;14(4):839-43.
36. Zusho H. Post-traumatic anosmia. *Arch Otolaryngol* 1982;108:90.

La semeiotica strumentale della funzione olfattiva

*L. M. Bellussi*¹, *G. C. Passali*², *F. M. Passali*³, *D. Passali*¹

La pletera di metodiche proposte per la valutazione della funzione olfattiva può essere meglio compresa alla luce delle complesse variabili capaci di influenzare questo esame. Un primo ordine di problemi riguarda le caratteristiche dello stimolo specifico: alcune sostanze possono stimolare sia le terminazioni olfattive che quelle gustative confondendo l'analisi dei risultati; inoltre il potere stimolante degli odori varia in funzione di temperatura, e umidità, parametri che devono essere mantenuti costanti nel corso dell'esame (Bellussi, 1994). Altre difficoltà si incontrano nella quantificazione di intensità e durata degli stimoli oltre che nel controllo oggettivo di una corretta sincronizzazione con gli atti respiratori.

Non bisogna inoltre dimenticare il ruolo che nell'apparato olfattivo assumono i fenomeni di adattamento e fatica che condizionano negativamente la percezione se gli stimoli non vengono adeguatamente distanziati. L'iter diagnostico da intraprendere per la valutazione delle disfunzioni olfattive comprende:

- l'anamnesi che è deputata a raccogliere informazioni riguardanti tappe successive e aspetti complementari del disturbo; sono altresì di ausilio il rilievo di eventuale sintomatologia nasale, dello stato di salute generale, dell'uso di farmaci, di precedenti interventi chirurgici e del tipo di attività lavorativa;
- i rilievi semeiologici che derivano da rinoscopia anteriore e posteriore o rinofaringoscopia; essenziale risulta anche l'esame neurologico con valutazione dei nervi cranici;
- gli esami radiologici convenzionali e la TC che vanno eseguiti per escludere neoplasie o fratture della fossa cranica anteriore, sinusiti, neoplasie della cavità nasale e dei seni paranasali; alla RMN si ricorre per lo studio di ipotalamo, bulbo e strie olfattive.

In merito all'etiopatogenesi delle disosmie, ostacoli meccanici al flusso aereo nasale possono interferire con l'arrivo delle sostanze odorose a contatto con il neuroepitelio olfattivo. Ne possono essere responsabili l'ipertrofia della mucosa turbinale, le riniti allergiche o infettive, sinusiti, polipi o neoplasie nasali.

1 Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena

2 Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

3 Dipartimento di Chirurgia Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

A tal riguardo è opportuno ricordare come la pratica clinica ci metta spesso di fronte a situazioni difficilmente inquadrabili. Infatti quadri nasali apparentemente normali si manifestano talvolta in pazienti con anosmia, mentre massive ostruzioni non sempre si accompagnano a disturbi dell'olfatto.

A nostro avviso tale apparente discrepanza è da attribuire alla modificazione del microambiente nasale e più specificamente delle caratteristiche reologiche e biochimiche (pH) delle secrezioni che possono essere causate anche da semplici quadri flogistici e non da situazioni ben più impegnative. Infatti, poiché l'olfatto è un senso chimico, variazioni della concentrazione di idrogenioni nelle secrezioni, possono interferire con i meccanismi di interazione molecola odorosa-recettore nervoso e quindi interferire con la stimolazione nervosa rendendosi responsabili di gravi disturbi dell'olfatto.

Il deficit olfattivo riconosce in altre circostanze un'origine sensoriale, dovuta a lesioni del neuroepitelio olfattivo ad opera di infezioni virali, neoplasie, inalazione di sostanze chimiche tossiche, ovvero assunzione di farmaci che interferiscono con il turnover cellulare e a terapie radianti a carico dell'estremo cefalico.

Danni neurologici possono infine essere causati da strappamento traumatico dei filuzzi olfattivi, ematomi con eventuale frattura della fossa cranica anteriore, neoplasie di tale sede, interventi neurochirurgici, somministrazione di farmaci neurotossici e alterazioni congenite, quali la sindrome di Kallmann.

La valutazione, nell'uomo, della funzionalità olfattiva, si effettua tramite le cosiddette metodiche olfattometriche, od olfattometria. L'obiettivo principale dell'olfattometria è la valutazione della soglia di detezione, ossia della dose necessaria alla evocazione di una generica sensazione olfattiva, e della soglia di identificazione, la dose, cioè, alla quale è possibile il riconoscimento della sostanza in esame.

Tra i criteri adottabili per la classificazione delle metodiche olfattometriche riteniamo opportuno fare riferimento al grado di intervento richiesto al paziente nella rilevazione dei risultati che consente la suddivisione in soggettive, metodiche di screening, semi-obiettive e obiettive.

Olfattometria soggettiva

A seguito del primo olfattometro realizzato da Zwaardemaker (1904), consistente in un tubo poroso di porcellana imbevuto di sostanza odorosa dentro il quale scorreva un tubo cilindrico che consentiva di inviare quantità graduate dello stimolo, molti altri ne sono stati ideati.

L'olfattometro di Elsberg e Levy (1935) risulta costituito da un flacone ermeticamente chiuso contenente una quantità nota di aria e di sostanze odorose in soluzione; all'interno pescano due tubicini di cui uno è collegato con una siringa e l'altro con le narici del paziente.

Il test effettuato con semplici manovre, consente di determinare sia la soglia di detezione che quella di identificazione.

L'olfattometro di Fortunato e Niccolini (1958) si avvale dello stesso principio, ma presenta il vantaggio di poter testare in serie sei sostanze con caratteristiche diverse (olfattive pure, olfatto-trigeminali, olfatto-gustative ecc.), fornendo in tempi rapidi un esame completo.

All'inizio degli anni '70 Guerrier e Uziel (1972) hanno introdotto una interessante variante tecnica tra gli strumenti basati sul metodo a soffio. L'apparecchio era costituito da un motore elettrico accolto in una struttura atta al trasferimento dell'energia ad un congegno che determina il movimento del pistone di una siringa da 20 cc. Una provetta, chiusa da un tappo dotato di un foro per il raccordo con la siringa e di un altro attraversato da un tubicino di vetro con terminale ad oliva, conteneva la sostanza odorosa che il paziente doveva inalare. Il pistone della siringa in vetro si muoveva alla velocità costante di 1 cm/sec. in modo da introdurre una quantità nota di aria nella provetta. Nel contempo, attraverso il tubicino di vetro appoggiato delicatamente al vestibolo nasale mediante il terminale ad oliva, una uguale quantità di aria odorosa raggiungeva la fossa nasale in esame. L'erogazione di aria veniva sospesa, tramite un pulsante, dal paziente stesso quando avvertiva la sensazione olfattiva. Dalla scala graduata della siringa si rilevava la quantità d'aria in cm^3 che si era resa necessaria per evocare la percezione. Nella pratica clinica potevano essere stimolate con questa procedura le terminazioni nervose olfattive mediante sostanze con proprietà olfattive pure (lavanda); olfatto-gustative (vaniglia); olfatto-trigeminali (cloroformio e menta); olfatto-trigemino-gustative (cannella).

I valori ottenuti con i vari odori venivano riportati su un apposito grafico (olfattogramma) che favoriva una rapida lettura dei risultati.

Negli anni '90 (Passali, 1990), la nostra scuola ha introdotto alcune modifiche all'esecuzione dell'esame con olfattometro di Guerrier-Uziel finalizzate a migliorare l'attendibilità dei risultati.

La siringa da 20 cc è stata sostituita con una da 60 cc per ampliare il range dinamico tra la soglia di detezione e quella di identificazione.

Nel corso dell'esame il paziente poteva consultare una lista delle sostanze proposte compilata in ordine alfabetico (Anice, Cannella, Cloroformio, Lavanda, Menta, Timo, Vaniglia) e contenente due distrattori: lo scopo era quello di agevolare la rievocazione del nome relativo all'odore percepito, evitando la confusione tra disturbi olfattivi e difficoltà mnemoniche.

Infine la routine veniva ripetuta dopo decongestione farmacologica delle fosse nasali per differenziare le forme trasmissive da quelle percettive.

La complessità di alcune delle apparecchiature appena descritte e la conseguente poca praticità d'impiego nella routine clinica, ha consentito il diffondersi a partire dagli anni '80 di tests di screening di più agevole somministrazione come il Test olfattometrico del Connecticut, l'U.P.S.I.T. (University of Pensilvania Identification Test) (Doty, 1984) o più recentemente gli "Sniffin' Sticks" (Hummel, 1997). In tali tests lo stimolo odoroso, contenuto in idonee boccette di vetro (test del Connecticut), inserito in microcristalli adesivi a fogli di carta "da grattare e annusare" (UPSIT), o contenute nel tamponcino di pennarelli da "odorare" (Sniffin' Sticks) viene presentato in modo fisiologico al paziente che è invitato a riconoscerlo in base alla scelta obbligatoria da una lista di 3-4 nomi.

In base alla nostra personale esperienza, nell'ambito della vasta gamma di metodiche soggettive attualmente a disposizione del clinico, la metodica di scelta per la valutazione olfattiva è lo "Sniffin' Stick" (Burghart medical technology Germany).

Entrando nei dettagli tecnici di esecuzione di questa non più recentissima, ma ancora promettente metodica, per una corretta esecuzione del test nei 15 minuti antecedenti la prova il paziente deve astenersi dal mangiare o bere, tranne acqua, dal masticare chewing gum, caramelle o fumare; l'esaminatore utilizzando guanti inodore, senza mostra-

re reazioni circa la qualità della performance dei pazienti, presenta lo stimolo posizionando dei pennarelli, imbevuti di sostanza odorosa di uso comune, davanti ad una o entrambe le narici (test mono-binarinale).

Il test ha inizio con una valutazione preliminare, di screening, che ha lo scopo di valutare grossolanamente se la performance olfattiva del paziente è normale o ridotta. In tale fase vengono utilizzati 8 pennarelli di cui i primi tre impregnati con sostanze che stimolano soprattutto il nervo olfattivo, altri tre il nervo olfattivo e il trigemino contemporaneamente; la penna n 7 esclusivamente le fibre C del trigemino; la penna n. 8 è inodore.

In pratica, al paziente viene proposta una lista con quattro alternative per la scelta obbligatoria del nome dell'odore presentato dall'operatore.

La scelta obbligatoria e l'impiego di sostanze di uso comune sono stati sempre considerati un vantaggio nella messa a punto di un test olfattometrico in quanto è stato dimostrato (Cain, 1982) che l'identificazione di un odore è strettamente connessa con la sua familiarità, per la lentezza con cui si instaurano le associazioni mentali tra sensazione olfattiva e sostanza che l'ha generata.

Al test di screening fa seguito un esame articolato su tre livelli per la valutazione più approfondita della soglia olfattiva (cioè la dose corrispondente all'evocazione di una generica sensazione olfattiva) della discriminazione e l'identificazione degli odori.

La valutazione della soglia olfattiva prevede l'utilizzo di un kit di pennarelli (numerati da 16 a 1) con concentrazioni crescenti di n-butanolo. Vengono presentate al soggetto in esame, previa istruzione dello stesso al riconoscimento dell'odore dell'n-butanolo, triplete di penne di cui una sola contiene la sostanza odorosa, mentre le altre due contengono solvente inodore.

Stabilito il valore di concentrazione iniziale alla quale il paziente identifica per due volte di seguito correttamente la penna contenente l'odore, viene presentata al paziente la tripla di penne a concentrazione immediatamente inferiore rispetto alla precedente; si continua fin quando il paziente non sbaglia. L'errore determina un'inversione della scala valutativa, per cui si procede alla somministrazione di penne a concentrazione crescente fin quando il paziente riesce nuovamente ad identificare la penna contenente la sostanza. Il test si considera concluso dopo l'ottenimento di sette inversioni di scala. La soglia viene calcolata in base alla media delle ultime 4 inversioni.

Il passo successivo del test prevede la valutazione della soglia di discriminazione degli odori; in questo caso vengono utilizzate triplette di penne di cui due contengono lo stesso odore a concentrazione sopraliminare, un'altra un odore differente. Si chiede ai pazienti di identificare la penna che odora differentemente rispetto alle altre due. Questi 2 primi test vengono eseguiti con il paziente ad occhi bendati per impedire l'individuazione della risposta corretta in base al colore del cappuccio delle penne presentate.

Infine, per la valutazione dell'identificazione degli odori, cioè il riconoscimento della sostanza in esame, vengono presentate al paziente 16 penne ognuna con un odore differente e il soggetto deve scegliere, in una lista tra 4 opzioni, quella che meglio identifica la sensazione odorosa percepita.

Al termine dell'esecuzione dei tre test si calcola il punteggio complessivo TDI (threshold, discrimination, identification,) ricavato dalla somma del punteggio ottenuto ad ogni singolo test. Da uno studio multicentrico (Kobal, 2000) sono stati ricavati ed analizzati statisticamente i risultati del test eseguito su 1036 soggetti di cui 966 sani suddivisi in quattro fasce d'età (5-15 anni, 16-35 anni, 36-55 anni, over 55) e 70 anosmici il cui deficit

era stato confermato mediante rilevazione dei potenziali evocati. Non tenendo conto delle differenze legate al sesso, il punteggio TDI al decimo percentile era di 24.9 nei soggetti più giovani di 15 anni, 30.3 per l'età dai 16 ai 35 anni, 27.3 per le età dai 36 ai 55, 19.6 per gli ultra 55enni. Dato che il decimo percentile è stato definito come la separazione dell'iposmia dalla normosmia, i dati sono stati standardizzati per stimare l'abilità olfattoria individuale in relazione all'età del soggetto e al sesso con una performance migliore del sesso femminile ai tre test. Nessuno dei 70 anosmici aveva raggiunto uno score al TDI >15. Pertanto se TDI <15 il soggetto è anosmico, se >30 normosmico, se >15 e <30 il soggetto è iposmico.

A fronte di questa breve descrizione metodologica, lo Sniffin' Stick si identifica come un test di facile esecuzione, maneggevole, e di basso costo; unico limite fondamentale è il mantenimento della massima concentrazione da parte del paziente per tutta la durata dell'esame.

Evidente è, inoltre, la superiorità del test rispetto ad altre metodiche soggettive appartenenti alla tradizione europea come l'olfattometria di Guerrier-Uziel per la possibilità della determinazione non solo delle soglie di detezione e identificazione, ma anche di discriminazione degli odori e il range più ampio di stimoli impiegati.

In conclusione, gli "Sniffin' Sticks" rappresentano l'ultima novità tra le metodiche soggettive, ormai non più recente, ma ancora attuale ed attendibile nell'ambito della diagnostica e semeiotica delle patologie dell'olfatto; naturalmente l'utilizzo del test è vincolato dagli stessi limiti di tutte le metodiche soggettive non essendo in grado di prescindere dalla volontarietà del soggetto in esame anche se la complessità ed articolazione della metodica facilitano l'individuazione di eventuali simulatori.

Merita di essere menzionato tra le indagini di esplorazione della funzione olfattiva il protocollo diagnostico messo a punto dai ricercatori giapponesi per la sua completezza nell'esplorazione funzionale e il grado di standardizzazione grazie ai quali ha rappresentato per lungo tempo un punto di riferimento nella semeiotica olfattometrica (Zusho, 1983; Zusho, 1984).

Il protocollo includeva, come prima indagine, il "test di acutezza olfattiva del Giappone". Al paziente venivano presentate 5 sostanze odorose, in otto diversi gradi di diluizione. Ognuna corrispondeva ad odori comuni di facile identificazione: l'alcool feniletileico che viene percepito come profumo di rosa, il ciclotene come bruciato, l'acido iso-valerico come sudore, il gamma-undecalactone come frutta e lo scatolo come putrido. Il kit olfattometrico era costituito da 40 boccettine, sul cui tappo è indicata una lettera (a, b, c, d, e) corrispondente all'odore (a = rosa; b = bruciato; c = sudore; d = frutta; e = putrido) e un numero compreso tra 2 e 5, che segnalava il grado di diluizione. Una striscia di carta da filtro (7x150 mm) veniva imbevuta della sostanza in esame, partendo dalla concentrazione più bassa, e fatta annusare ad un cm dalla punta del naso. Per ciascuna sostanza venivano così individuate la soglia di detezione e quella di riconoscimento: riportando i valori su grafico ne risultavano olfattogrammi in grado di indirizzare la diagnosi verso situazioni di normosmia, o iposmia periferica, o iposmia centrale e anosmia.

In caso di negatività del test, il protocollo prevedeva l'esecuzione del "test olfattivo endovenoso" che consisteva nel somministrare per via endovenosa 2 ml. di anilamina che in circolo dà origine al mercaptano; questo, a sua volta, passando nell'aria espirata produce una sensazione olfattiva della quale veniva registrata la latenza (normosmici 7-8 secondi) e la durata (normosmici 1-2 minuti). La successione degli esami descritti completa-

ta dall'endoscopia e dalla diagnostica per immagini consentivano di differenziare un'eventuale iposmia periferica di tipo trasmissivo (alterazioni strutturali delle cavità nasali e/o della fessura olfattiva), recettivo (lesioni dell'epitelio olfattivo) da lesioni la cui genesi andava ricercata in alterazioni delle strutture nervose centrali.

Olfattometria obiettiva

La pluralità delle metodiche definite obiettive nasce, evidentemente, dall'esigenza di mettere a punto tecniche applicabili ai soggetti incapaci di collaborare e in campo medico-legale ai simulatori, in grado cioè di prescindere dalla volontarietà del soggetto in esame. Comune denominatore di queste metodiche è la rilevazione delle risposte alla stimolazione sotto forma di riflessi neurovegetativi.

In base all'affidabilità di tali risposte e quindi all'applicabilità nella pratica clinica possiamo distinguere tuttavia due gruppi di metodiche: le semiobiettive e le obiettive vere e proprie.

Nel primo gruppo rientrano la rilevazione del riflesso psicogalvanico (riduzione della resistenza elettrica cutanea in risposta alla percezione dello stimolo odoroso); del riflesso psicovoltaico (che misura la forza elettromotrice di un elemento voltaico costituito da diversi elettrodi posti in zone cutanee ricche di ghiandole sudoripare); il riflesso olfatto-pupillare (che sfruttando le connessioni tra sistema olfattivo e centri di controllo della motilità dell'iride si manifesta con una risposta miotica alla percezione olfattiva seguita da una fase di midriasi reattiva).

La rilevazione di tali riflessi non è andata tuttavia più in là della fase sperimentale di ingegnosi ricercatori per il fatto che tali riflessi risultavano spesso incostanti, raramente correlati all'intensità dello stimolo e comunque la loro registrazione necessitava sempre della messa a punto di uno strumentario complesso.

Dal 1974 al 1977 Montserrat e Viladieu introdussero la **rino-olfattometria** allo scopo di rilevare con tecnica rinomanometrica le modificazioni ventilatorie nasali prodotte dalla stimolazione olfattoria.

In linea con questa proposta, negli anni '80 (Passali, 1985) è stato da noi realizzato l'assemblaggio del rinomanometro di Cottle con l'olfattometro di Guerrier-Uziel. Con tale situazione tecnica lo stimolo odoroso erogato dall'olfattometro confluiva nel canale di flusso del rinomanometro mediante un'apposita uscita laterale. Perchè la stimolazione olfattiva risultasse efficace era necessario fornire la sostanza odorosa in concentrazione sopraliminare erogandola con l'ausilio di una siringa più grande (60 cc) il cui pistone veniva spostato ad una velocità maggiore di 1,5 cm/sec.

Con l'avvento della Rinomanometria Computerizzata tale set è stato ulteriormente modificato, sostituendo il rinomanometro di Cottle; è stato così possibile disporre di una valutazione quantitativa delle variazioni del gradiente pressorio, del flusso e delle resistenze in/espilatorie che seguono la stimolazione.

Il kit adottato era composto da:

- una maschera pediatrica modificata, in modo da consentire l'insufflazione per mezzo di una siringa di una sostanza odorosa;
- un dischetto con il software applicativo di Rinomanometria e Olfattometria con chiave hardware;

- un set di essenze, (vaniglia, cannella, menta e cloroformio) da utilizzare per i test.
- Per il test olfattometrico si effettuava dapprima una rinomanometria basale, si procedeva quindi ai diversi test olfattometrici per ogni fossa nasale seguendo le tappe indicate:
- registrazione di alcuni secondi di respirazione tranquilla, definita PRE;
 - stimolazione, con una “dose” prefissata di gas impregnato dell’odore in esame: l’insufflazione doveva essere eseguita immediatamente prima della fase inspiratoria definita POST;
 - attesa di un periodo di assestamento, necessario alla fossa nasale per ritornare ai valori pre-stimolazione.

Normalmente l’effetto dell’odore scompariva dopo qualche atto respiratorio, quindi in pochi secondi. Durante l’acquisizione era possibile marcare tali tratti per mezzo di markers “privilegiati”.

In definitiva si otteneva un tracciato olfattometrico che si prestava ad una valutazione qualitativa in termini di variazioni morfologiche evidenziate sui tracciati corrispondenti ai canali di flusso e pressione.

Una complessa tecnica che possiamo catalogare tra le semi-obiettive è il **metodo poligrafico** (van Den Eackhaut, 1978) che consisteva nella registrazione simultanea di una serie di parametri indipendenti influenzati dalla stimolazione olfattiva. I parametri rilevati dal poligrafo ad 8 canali erano rappresentati da: indice oscillometrico della frequenza cardiaca, riflesso psicogalvanico (mediante due elettrodi posti sul palmo della mano), attività respiratoria e ampiezza toracica.

L’esame veniva eseguito in cabina in un arco temporale di circa 15 minuti, durante il quale il paziente doveva rimanere supino con le braccia distese lungo il corpo. Dapprima veniva inviata aria inodore attraverso una maschera anestesiológica, quindi ad intervalli di circa 1 minuto venivano testate le sostanze olfattive (acqua di rose, lavanda, piridina, ammoniaca e anice). I riflessi potevano essere registrati come dubbi, assenti e significativi.

Lolfatto-Elettro-Encefalo-Grafia registra le modificazioni del tracciato EEG di base elicitate dalla stimolazione olfattiva. Introdotta a partire dagli anni ‘60 del secolo scorso, la metodica, tuttavia, consentiva una valutazione solo approssimativa delle risposte cerebrali allo stimolo chemosensoriale: queste infatti, incostanti e mutevoli, apparivano nel contesto del tracciato EEG, variabile e polimorfo di per sé, come modificazioni istantanee (definite “reazioni d’arresto”) delle caratteristiche di frequenza e voltaggio del tracciato di base. Di tali risposte era impossibile effettuare una valutazione morfologica, così come un’analisi dei caratteri di latenza, frequenza e ampiezza che costituiscono il fondamento per lo studio dell’attività corticale evocata da afferente sensoriali.

Il rilevamento dei **potenziali evocati olfattivi**, effettuato in analogia ad altre stimolazioni sensoriali ha rappresentato pertanto, a partire dagli anni ‘70 fino all’introduzione delle tecniche di imaging, l’unica metodica di esplorazione obiettiva della funzionalità di vie e centri nervosi coinvolti nella sensazione olfattiva.

Tra i limiti che la fisiologia dell’apparato olfattivo impone a tale metodica di indagine, rendendola più difficilmente standardizzabile rispetto a tecniche analoghe uditive e visive, vanno menzionati la coesistenza di stimolazioni trigeminali le cui risposte non vanno confuse con le reazioni specifiche (Smith, 1970; Smith, 1971; Cianfrone, 1977) e la rapida adattabilità che riduce il numero di ripetizioni su cui effettuare le operazioni di averaging. Normalmente gli elettrodi sono posizionati bitemporalmente e al vertice o in rinofaringe. L’invio dello stimolo è ripetuto, ma in treni non superiori alle 20 volte per evitare il feno-

meno dell'adattamento e per una durata di circa 200 msec.: sembra infatti questa la durata in grado di evocare con maggiore chiarezza il potenziale che si presenta sotto forma di deflessione negativa con una latenza di circa 350 msec. (Cianfrone, 1978; Whittet, 1991). L'ampiezza e la latenza della risposta sono correlate all'intensità dello stimolo.

Il posizionamento dell'elettrodo esplorante in rinofaringe adottato nelle prime esperienze, aveva lo scopo di evitare la registrazione di componenti elettriche extraolfattorie, essenzialmente quelle trigeminali; ci si è presto accorti tuttavia (Cianfrone, 1978) che tali interferenze avrebbero potuto, al contrario, fornire utili ragguagli clinico-diagnostici minimizzando contemporaneamente, col posizionamento dell'elettrodo esplorante al vertice, il fastidio e la difficoltà di posizionamento dell'elettrodo in faringe. L'evoluzione della metodica ha previsto pertanto una stimolazione con una sostanza eccitante esclusivamente le terminazioni trigeminali (ossido di carbonio inodore) o contemporaneamente olfattive e trigeminali (solfo di idrogeno, eucaliptolo) seguita da una stimolazione olfattiva pura (n-butano, alcool fenil-etilico, scatolo). Viene svolto un compito di monitoraggio visivo per garantire la costante attenzione del paziente sottoposto a ripetute stimolazioni tra di loro intervallate da intervalli interstimolo relativamente lunghi (30-40 sec.). Il paziente indossa inoltre delle cuffie per mascherare con un rumore bianco eventuali stimoli uditivi. Si ottengono in questo modo due picchi: il primo con una latenza di 220 msec. (risposta trigeminale) e il secondo dopo 450 msec. che rappresenta la vera risposta olfattiva.

In caso di alterazione della sensibilità olfattiva la registrazione dei potenziali evidenzia modificazioni sotto forma di: 1) allargamento o sdoppiamento dei picchi, 2) scomparsa di entrambi i picchi (anosmia) 3) o solo del secondo picco (anosmia) 4) scomparsa del primo picco (iposmia).

Ricerche successive indirizzate alla standardizzazione e semplificazione della metodica per un più agevole impiego e una maggiore affidabilità nella routine clinica, hanno messo a punto sistemi in grado di sincronizzare l'invio dello stimolo con l'inspirazione del soggetto in esame (Wada, 1999).

Meritano infine di essere ricordati gli studi di Auffermann (1993) che combinano lo studio dei potenziali evocati con il rilievo della Contingent Negative Variation (CNV): questa si presenta sotto forma di un'onda negativa di circa 10 microvolts registrata al vertice ed è indice di discriminazione tra due odori mentre il paziente è in attesa di un altro stimolo (visivo o uditivo).

A tutt'oggi i limiti della metodica di rilevamento dei potenziali olfattivi sono rappresentati dalla mancanza di standardizzazione e dal costo dell'apparecchiatura.

L'introduzione delle metodiche di **imaging** ha rappresentato sicuramente una svolta per la diagnosi della patologia dell'olfatto: infatti, individuato il disordine, il passo successivo nel processo diagnostico è rappresentato dalla localizzazione della lesione. I test olfattometrici clinici non forniscono alcuna informazione in tal senso, mentre l'esplorazione morfologica e funzionale mediante TC, RM, PET e SPET di cavità nasali e paranasali, vie e centri nervosi, risulta fondamentale nella classificazione del disturbo (forme trasmissive periferiche e neurosensoriali centrali) e nella localizzazione della lesione. Nelle forme periferiche o trasmissive TC e RM forniscono informazioni anatomiche evidenziando varianti strutturali che possono impedire meccanicamente l'afflusso dello stimolo alla mucosa olfattiva; sono inoltre di supporto al chirurgo nella programmazione ed esecuzione di eventuali interventi.

Nella valutazione delle forme centrali con la TC ad alta risoluzione e la RM possono non solo mapparsi lesioni regionali, ma anche eseguire misurazioni delle dimensioni del bulbo olfattorio e di altre strutture nervose agevolando la diagnosi differenziale (Levy, 1995).

Infine le tecniche di **imaging funzionale** come la Risonanza Magnetica funzionale (RMf), la Positron Emission Tomography (PET) e la Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) sono in grado di svelare alterazioni biochimiche e funzionali del cervello in vivo.

La **RMf** è una tecnica di neuro-imaging che sfrutta l'imaging a risonanza magnetica per valutare la funzionalità di centri e vie nervose cerebrali nei processi cognitivi. Negli studi più recenti, l'obiettivo è quello di spiegare i fenomeni anatomici e fisiologici della cognizione umana in termini fisici: la tecnica è infatti in grado di visualizzare la risposta emodinamica (cambiamenti nel contenuto di ossigeno del parenchima e dei capillari) correlata all'attività neuronale del cervello utilizzando le proprietà magnetiche dell'ossiemoglobina (diamagnetica) e della desossiemoglobina (paramagnetica).

Negli studi eseguiti, Levy e Henkin (1997, 1998) hanno dimostrato come la metodica, applicata all'esplorazione olfattiva, sia in grado non solo di evidenziare l'attività cerebrale dopo stimolazione con sostanze diverse, ma in un certo senso di effettuare anche una valutazione quantitativa della sensazione: nel primo studio (1997) infatti, sono stati sottoposti a stimolazione con amil-acetato, (odore di banana), l-mentone (odore di menta) o piridina (odore pungente) 17 soggetti (9 uomini e 8 donne): l'attivazione nei soggetti di sesso femminile pur sempre presente, era meno evidente rispetto agli esaminati di sesso maschile: e questo dato è in perfetto accordo sia con l'osservazione clinica di una maggior capacità olfattiva propria delle donne che con la valutazione soggettiva dell'intensità dello stimolo effettuata dal campione contestualmente all'esecuzione della risonanza. Nel secondo studio che prendeva in esame 8 pazienti iposmici a confronto con 17 soggetti normali, l'attivazione cerebrale era significativamente meno intensa negli iposmici per tutti gli stimoli testati. Inoltre benché non fosse intenzione degli studi citati un'analisi qualitativa delle aree di attivazione, questa ha interessato alcune aree della corteccia frontale, del giro cingolato e del sistema limbico delle quali non era noto il coinvolgimento nei processi di percezione e rielaborazione della sensazione olfattiva.

La **PET** è una tecnica di imaging che si avvale della medicina nucleare per fornire immagini di processi fisiologici del nostro organismo. Il sistema "scova" coppie di raggi γ emessi indirettamente da un radioisotopo (tracciante) che libera positroni e viene introdotto nel nostro organismo incluso in una molecola biologicamente attiva; il positrone liberato dal radioisotopo, durante il processo di decadimento viaggia nei tessuti percorrendo distanze inferiori al millimetro fino a quando, esaurita l'energia cinetica, si incontra con un elettrone antiparticella di carica positiva. Dall'incontro fra positrone e elettrone si genera un fotone privo di carica elettrica che, viaggiando nella direzione opposta, viene rintracciato sotto forma di raggi γ dallo scintillatore dello scanner. Le immagini che si ottengono vengono ricostruite attraverso un'analisi computerizzata in 3 o 4 dimensioni (la quarta dimensione è il tempo). Se la molecola biologicamente attiva è rappresentata dal Fluorodesossiglucosio (FDG) un analogo del glucosio, ed è questo in realtà il tracciante più comunemente usato anche se non l'unico, le concentrazioni del tracciante corrispondono all'attività metabolica del tessuto od organo indagato in termini di uptake di glucosio.

La SPECT è molto simile alla PET in quanto si basa sull'impiego di un tracciante radioattivo e sulla "cattura" dei raggi γ emessi, in questo caso, direttamente dal tracciante. La PET è dotata di una risoluzione più elevata, la SPECT ha una risoluzione di circa 1 cm, ma è significativamente meno costosa in quanto usa radioisotopi (^{99m}Tc) con tempi di decadimento più lunghi e meno costosi.

Tutte e tre le metodiche appena descritte, possono essere proposte quali indagini da affiancare alla routine clinica per la valutazione obiettiva delle disosmie.

La possibilità di essere eseguita contemporaneamente alla RM convenzionale, di essere affatto invasiva, di richiedere tempi di esecuzione relativamente brevi (la risposta emodinamica raggiunge un picco in 4-5 secondi prima di tornare a diminuire fino al livello iniziale) e di non esporre il paziente a radiazioni, rappresentano i vantaggi che la RMf offre nei confronti della PET e della SPECT. Tuttavia, la definizione della metodica non è sempre ottimale a causa di artefatti dovuti alla lamina cribra e all'osso temporale che impediscono di visualizzare in modo adeguato alcune aree di attivazione in corrispondenza della base del cranio. Delle tre, la PET è la tecnica dotata di maggior precisione diagnostica, ma richiede tempi di esecuzione lunghi, apparecchiature costose ed espone il paziente a radiazioni. La SPECT è relativamente meno costosa, più semplice da eseguirsi e presuppone la somministrazione di dosi di radioattività accettabili.

Dopo un iniziale periodo di entusiasmo durante il quale si è ritenuto di aver risolto con l'imaging gran parte delle problematiche legate all'indagine obiettiva delle alterazioni dell'olfatto, negli ultimi dieci anni in letteratura si sono resi disponibili numerosi studi che confrontano validità ed utilità delle diverse metodiche.

L'importanza dell'ipoperfusione frontale orbitale come segno paraclinico del danno olfattivo post-traumatico, soprattutto in pazienti con trauma cranico lieve non evidenziabile alle scansioni TC e in RM, viene sottolineata dallo studio di Di Nardo (2000). L'autore analizza le immagini SPECT di 5 pazienti affetti da anosmia post-traumatica e di 10 soggetti normali. In tutti i soggetti che accusavano anosmia, confermata ai test olfattometrici soggettivi, veniva osservata un'ipoperfusione in corrispondenza della corteccia orbito-frontale e del giro frontale inferiore. Lo studio ha inoltre evidenziato l'attivazione di alcune aree che precedenti studi avevano segnalato come interessate da processi cognitivi specifici quali la capacità di richiamare alla memoria un odore (Malaspina, 1998). In sintesi, secondo gli Autori la SPECT offre promettenti campi di applicazione non solo come olfattometria obiettiva in ambito medico-legale, ma anche nell'approfondimento della neurofisiologia della sensazione olfattiva. Ulteriori studi tuttavia sono necessari per standardizzare la metodica e evitare bias di interpretazione.

Mann e Vento (2006) hanno analizzato i risultati ottenuti mediante SPECT e RM in sei pazienti (3 maschi e 3 femmine di età compresa tra 18 e 50 anni) con anosmia post-traumatica. Dopo una breve revisione dei meccanismi implicati nell'insorgenza di anosmia post-traumatica (ostruzione al passaggio delle molecole odorose nell'aria inspirata per traumi alle fosse nasali e ai seni paranasali, taglio degli assoni olfattori primari a livello del passaggio attraverso la lamina cribrosa, contusione del bulbo, contusione o distruzione delle aree olfattorie della corteccia cerebrale), gli Autori hanno analizzato e confrontato le immagini anatomiche in TC e RM con le immagini funzionali ottenute mediante SPECT: lo studio conferma i risultati dell'indagine di Di Nardo dal momento che la SPECT ha rilevato anomalie di perfusione anche nei casi in cui le scansioni anatomiche risultavano negative. Inoltre, nei casi in cui le immagini anatomiche erano posi-

tive per evidenza anche a distanza di tempo di fratture craniche o aree emorragiche diffuse, queste si accompagnavano ad alterazioni funzionali in specifiche aree della corteccia cerebrale documentando in modo obiettivo non solo un deficit di percezione dello stimolo, ma anche di discriminazione e identificazione degli odori. Ai fini prognostici e medico-legali, la possibilità di spiegare ad un paziente che la lesione confinata all'assone primario può esitare in un recupero completo della funzione olfattiva, mentre lesioni corticali non consentono alcun recupero ci sembra di importanza fondamentale.

Gli Autori riconoscono tuttavia alla metodica alcuni limiti: non esiste a tutt'oggi una definizione di normalità perfusionale dal momento che la variabilità di perfusione è influenzata dall'età, da stati di depressione, demenza, abuso di droghe, encefalopatie così da rendere spesso complessa l'interpretazione della SPECT. Del resto alcune discordanze erano state evidenziate anche in precedenti studi dai quali risultava un'attivazione cerebrale lateralizzata all'emisfero di destra (giro frontale inferiore di destra) negli studi in RMf (Sobel, 1998) non rilevabile invece all'indagine SPECT (Di Nardo, 2000).

Interessante a tale proposito ci sembra lo studio sperimentale di Cross e collaboratori (2006) che valuta il recupero funzionale e la rigenerazione di circuiti nervosi alternativi dopo lesione. Gli Autori partono dal presupposto, ormai universalmente accettato e documentato da studi elettrofisiologici e di imaging, che le connessioni e le funzioni neuronali si adattano all'attività e al danno. Nello studio sono state impiegate le immagini seriali in RM per analizzare il trasporto transsinaptico del Mn^{++} (un analogo del calcio paramagnetico) dal bulbo olfattivo alla corteccia piriforme dopo lesione del tratto olfattivo laterale nel ratto. Cambiamenti funzionali compensatori sono stati rilevati già a una settimana dalla lesione con trasporto ionico ridotto caudalmente alla lesione come prevedibile, ma aumentato in corrispondenza della commessura anteriore verso l'emisfero controlaterale.

È possibile dunque ipotizzare che le metodiche di imaging funzionale non consentano una mappatura precisa e dettagliata dell'attività cerebrale non solo per difficoltà interpretative o diversità metodologiche, ma che alcune discordanze possano essere lette anche in termini di modificazioni fisiologiche legate all'estrema plasticità del SNC.

Lo studio di Miyanari (2007) valuta le aree di attivazione cerebrale in risposta a stimolazione olfattiva endovenosa. Gli effetti BOLD (Blood Oxigenation Level-Dependent) correlati alla funzione olfattoria sono stati analizzati in dodici soggetti normali tramite scansioni in RMf. I test olfattivi endovenosi largamente impiegati in Giappone, usano la somministrazione endovenosa in quanto in grado di ridurre gli effetti della stimolazione diretta del trigemino. Con questa metodica le sostanze odorose dal sangue raggiungono il polmone nel quale sono escrete e, durante l'espiazione, si portano a stimolare l'epitelio olfattivo per via retrograda dal rinofaringe alle fosse nasali attraverso le coane: si ottiene in tal modo una stimolazione di lunga durata. Nello studio considerato, a 10 soggetti normali sono stati somministrati per via endovenosa ed in modo random 2 ml di una soluzione di Tiamina Propil Disulfide (TPD) e 2 ml di Tiamina TetraidroFurfuril Disulfide (TTFD) entrambe in grado di generare un odore di aglio nell'aria espirata, ma con intensità diversa (più debole la prima, più intensa la seconda); in tal modo gli Autori si riproponevano di analizzare e confrontare le aree di attivazione in risposta a stimoli di diversa intensità. Ai soggetti veniva innanzi tutto chiesto di esprimere un giudizio edonistico in base ad una scala suddivisa in 5 gradi: 1) fortemente sgradevole; 2) sgradevole 3) indifferente 4) piacevole 5) fortemente piacevole. In generale si è osservato un aumento di flusso nella cor-

teccia olfattiva secondaria (SOC: corteccia orbitofrontale, insula e corpo striato), mentre in quella primaria (POC: corteccia piriforme, entorinale e amigdala) l'aumento non è stato significativo: in altri termini i processi corticali di analisi sembrerebbero differenziarsi in base all'intensità degli odori. Gli Autori ipotizzano che tali risultati possano rappresentare il substrato fisiologico dei fenomeni di adattamento e fatica che coinvolgerebbero in modo più evidente la corteccia olfattoria primaria.

In conclusione seppure dotate di significato clinico, anche le più valide metodiche diagnostiche non offrono un quadro completo e pienamente attendibile della disfunzione olfattiva. Se infatti le metodiche soggettive risultano carenti nella differenziazione tra disturbi periferici e affezioni centrali, le più moderne tecniche di neuro-imaging risultano spesso di difficile o dubbia interpretazione.

Solo dalla integrazione tra dati anamnestici, rilievi clinici e risultati di esami strumentali può scaturire il complesso di indizi che orientano verso il movente etiopatogenetico, definiscono la prognosi e consentono di suggerire eventuali provvedimenti terapeutici. Secondo la nostra esperienza un paziente che giunge alla nostra osservazione con disturbi olfattivi va sottoposto, dopo la raccolta anamnestica ed esame obiettivo, alle prove di funzionalità nasale e test olfattometrico soggettivo.

L'indagine anamnestica deve indagare l'eventuale presenza di patologie infiammatorie e infettive delle fosse nasali e dei seni paranasali, la coesistenza di patologie dismetaboliche, neurologiche, psichiatriche e di traumi cranici pregressi.

La rinomanometria anteriore attiva (RAA) e la rinometria acustica vengono eseguite per valutare il grado di ostruzione nasale, di natura anatomica e/o funzionale, che potrebbe incidere sulla funzione olfattiva. Una valutazione del Tempo di Trasporto Mucociliare con un tracciante colorato (polvere di carbone vegetale e saccarina al 3%) (Passali, 1984) può fornire informazioni sul trofismo della mucosa e sulle caratteristiche fisico-chimiche delle secrezioni. Importante anche una valutazione allergologica con esecuzione di test cutanei ed eventualmente del Test di Provocazione Nasale. L'indagine olfattometrica può essere eseguita con un test olfattometrico soggettivo possibilmente di facile esecuzione, ma al tempo stesso in grado di fornire informazioni sulla soglia olfattiva, sulle capacità di discriminazione e identificazione degli stimoli odorosi.

La routine degli esami appena descritti dovrebbe essere ripetuta dopo test di decongestione nasale per valutare quanto il deficit olfattivo sia alterato dalla congestione della mucosa nasale o comunque da un ostacolo meccanico, fisico-chimico (modificazioni delle caratteristiche reologiche e/o del pH delle secrezioni), (Passali, 1994) che impedisca la trasmissione e la trasduzione dell'input sensoriale indirizzandoci verso forme di iposmia trasmissiva o neurosensoriale. Le indagini obiettive si rendono necessarie per dirimere i dubbi diagnostici in caso di controversie medico-legali o quando ci troviamo di fronte a simulatori o soggetti non collaboranti.

Bibliografia

1. Aufferman H, Gerull G, Mathe F, Mrowinski D Olfactory evoked potentials and contingent negative variation simultaneously recorded for diagnosis of smell disorders *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:6-10.
2. Bellussi L.: Olfatto e Olfattometria. In: *Lezioni di clinica otorinolaringoiatria II*, ed. I.G.C., 1994; 319-336.

3. Cain W.S. Summary on testing the sense of smell revisited. *Yale J. Biol. Med.* 1982, 55(5-6): 515.
4. Cianfrone GC, Subiaco L Olfattometria obiettiva computerizzata (a risposte evocate mediate) *Les Cahiers d'ORL* 1978; 13(10):963-969.
5. Cianfrone GC, Tomei A, Subiaco L Olfattometria elettroencefalografica computerizzata: osservazioni preliminari *Il Valsalva* 1977;53:121-124.
6. Cross DJ, Flexman JA, Anzai Y, Morrow TJ, Maravilla KR, Minoshima S In vivo imaging of functional disruption, recovery and alteration in rat olfactory circuitry after lesion *Neuroimage* 2006;32:1265-1272.
7. Di Nardo W, Di Girolamo S, Galli A, Meduri G, Plaudetti G, De Rossi G Olfactory function evaluated by SPECT *Am J Rhinology* 2000;14(1):57-61.
8. Doty R.L., Shaman P, Kimmelman C.P., Dann M.S.: University of Pennsylvania Smell Identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984; 94:176-182.
9. Elsberg CA, Levy I Sense of smell: a new and simple method of quantitative olfactometry *Bull Neurol Int N.Y.* 1935; 4: 5-12.
10. Fortunato V, Niccolini P Olfatto e sue correlazioni. 46° Congresso della Società Italiana di Otorinolaringologia. Catania, 1958.
11. Guerrier Y, Uziel A Propositions pour un olfactometrie clinique. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1972;26:530-535.
12. Hummel T., Sekinger B., Wolf SR., Pauli E. Kobal G. Sniffin Stick: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 1997; 22(1): 39-52.
13. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Kummel T Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combinino tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory threshold *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:205-211.
14. Levy LM, Bartsch AJ, Rajan S, Schellinger D, Henkin RI MRI of olfactory structures: normal subjects and patients with olfactory dysfunction *Neuroradiology* 1995;37(suppl):25-26.
15. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D Functional MRI of human olfaction *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997;21(6):849-856.
16. Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Schellinger D Mapping brain activation to odors in patients with smell loss by functional MRI *Journal of Computer Assisted Tomography* 1998;22(1):96-103.
17. Malaspina D, Perera GM, Lignelli A et al. SPECT imaging of odor identification in schizophrenia *Psychiatr Res* 1998;82:53-61.
18. Mann NM, Vento JA A study comparing SPECT and MRI in patients with anosmia after traumatic brain injury *Clin Nucl Med* 2006;31(8):458-462.
19. Miyanari A, Kaneoke Y, Noguchi Y, Honda M, Sadato N, Sagara Y, Kakigi R Human brain activation in response to olfactory stimulation by intravenous administration of odors *Neuroscience Letters* 2007; 423:6-11.
20. Montserrat JM, Montes S, Vilas J Olfattometria: aportacion dela rinomanometria a la olfattometria objetiva *Anales ORL Iber – Amer* 1978;5:488-492.
21. Passali D, Bianchini-Ciampoli M, de Seta E Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time *Acta Otolaryngol Stockh* 1984;97:319-323.
22. Passali D, Lauriello M, Bellussi L Importance of nasal secretion pH for the olfactory function in: Passali D (ed) *Rhinology up-to-date* Roma Industria Grafica Romana 1994:268-271.

23. Passali D, Paternesi A, Lauriello M Olfattometria soggettiva In Perfumo G (ed) L'olfatto: Attuali acquisizioni di fisiopatologia e di olfattometria obiettiva Formenti/Puropharma (Milano) 1990:125-130.
24. Passali D, Sciuto A, Benfari G Studio delle modificazioni del riflesso naso-respiratorio conseguente a stimolazione olfattiva Riv Ital di ORL Aud Fon 1985;5:488-492.
25. Smith DB, Allison T, Goff WR Effect of destruction of the trigeminal or olfactory nerve on the human cerebral evoked response to odorous stimuli Electroenceph Clin Neurophysiol 1970;30:313-317.
26. Smith DB, Allison T, Goff WR, Principato JJ Human odorant evoked responses: effect of trigeminal or olfactory deficit Electroenceph Clin Neurophysiol 1971;29:402-408.
27. Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. Nature 1998;392:282-286.
28. Van Den Eeckhaut J L'odorat clinique Office international de Librairie S.A. Bruxelles, 1978
29. Wada M Measurement of olfactory threshold using an evoked potential technique Rhinology 1999;37:25-28.
30. Whittet H.B., Royston R.: Cortical evoked response olfactometry. J.R. Soc. Med. 1991;84(7): 400-402.
31. Wright H.H.: Characterization of olfactory dysfunction. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1987;113:163-165.
32. Zusho H Olfactometry in Japan Rhinology 1983;21:281-285.
33. Zusho H Olfactometry in Japan II Rhinology 1984;22:211-215.
34. Zwaardemaker H.: Propositions-olfactometrie. Arch. Laryng, Rhinol. 1904; 15:171-175.

Valutazione olfattometrica oggettiva: nuova prospettiva di ricerca

*L. Salerni*¹, *A. Romano*¹, *P. Falco*¹, *S. Rossi*², *D. Nuti*¹

Università degli Studi di Siena

Introduzione

Questo studio si propone di aprire un nuovo capitolo nell'ambito delle metodiche olfattometriche oggettive e lo fa attraverso un nuovo approccio ai disturbi dell'olfatto. Lo scopo è infatti quello di dimostrare l'efficacia di una nuova metodica olfattometrica basata sullo studio dei Potenziali Motori dei pazienti ipo-anosmici evocati da una stimolazione odorosa, registrati attraverso la Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS).

Premesse sulla Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

La nascita della Stimolazione Magnetica Transcranica risale alla metà degli anni 80, anno in cui Anthony Barker e collaboratori della University of Sheffield¹, costruirono il primo stimolatore magnetico in grado di eccitare i neuroni corticali in maniera non invasiva attraverso la superficie dello scalpo. Quella tecnica rivoluzionaria inviava un breve (circa 200 msec) e intenso (fino a 2,5 Tesla) campo magnetico generato da una corrente scaricata in un coil costituito da fili di rame. Questa corrente veniva prodotta da un banco di condensatori. Un campo magnetico così generato induceva una scarica elettrica a pochi centimetri dal coil. La direzione di tale campo era opposta a quella della corrente che attraversava il coil, mentre la sua intensità era proporzionale al flusso del campo magnetico. La scarica elettrica indotta non veniva influenzata dalle strutture extracerebrali (scalpo, cranio e meningi), non provocando, in tal modo alcuna attivazione dei recettori nocicettivi, e dando vita ad una procedura, totalmente tollerabile, di stimolazione non invasiva di neuroni corticali.

Immediatamente dopo l'introduzione della tecnica, fu subito evidente che le applicazioni della TMS potevano riguardare numerosi campi della neurologia clinica, della neurofisiologia e delle neuroscienze in generale. Una prima applicazione fu fatta in base alla

¹ Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia - Sezione Otorinolaringoiatria

² Dipartimento di Neuroscienze Sezione di Neurologia



scoperta che, posizionando il coil (Fig. 1 e 2) sullo scalpo in corrispondenza della corteccia motoria, i soggetti avevano contrazioni involontarie dei muscoli controlaterali che si verificavano ad ogni stimolo, con una latenza compatibile con il tempo di trasferimento dell'impulso lungo le più veloci fibre del tratto cortico-spinale ¹.

La TMS a singolo stimolo permet-

te quindi la valutazione dell'eccitabilità e della conducibilità delle vie corticospinali. Lo stimolo produce una serie di volley corticospinali registrabili (dette "onde indirette") che riflettono l'attivazione trans-sinaptica di neuroni corticali superficiali ². La sommazione di tali onde a livello del motoneurone spinale genera il Potenziale Evocato Motorio (PEM) nel muscolo target controlaterale.

Altro parametro, indice di eccitabilità corticale, misurabile con la TMS, è la soglia motoria individuale. In accordo a quanto suggerito dalle linee guida internazionali, la soglia è definita come l'intensità minima (espressa in percentuale sulla massima uscita dello stimolatore) in grado di elicitarne un PEM di almeno 50 uV nel muscolo in esame, in almeno il 50% di 15-20 stimoli ³.

La TMS a singolo stimolo viene utilizzata nell'attività routinaria della pratica clinica permettendo di studiare il coinvolgimento delle vie motorie in un ampio spettro di patologie che interessano il tratto corticospinale (Sclerosi Multipla, Spondilosi Cervicale, etc.).

Razionale dell'utilizzo della TMS nei disturbi di ipo-anosmia

Il razionale dell'utilizzo della Stimolazione Magnetica Transcranica nella diagnosi delle ipo-anosmie deriva da una recente pubblicazione del Dottor Rossi et al. della Università di Siena, sezione di Neurofisiopatologia ⁴.

Il concetto che sta alla base di questo lavoro riguarda l'attivazione dei neuroni premotori, i cosiddetti "neuroni specchio", e il loro ruolo sulla corteccia motoria. In studi precedenti è stata descritta l'attivazione di questa particolare popolazione neuronale in soggetti tenuti ad osservare lo svolgimento di azioni (o solo ad ascoltare frasi contenenti la descrizione di azioni). Attraverso l'utilizzo della TMS è stato poi dimostrato che l'attivazione dell'area premotoria ha un ruolo di modulazione sulla risposta motoria. Infatti, l'attivazione dei "neuroni specchio" ha un effetto facilitatorio sul sistema corticospinale che si traduce, a livello dei muscoli target controlaterali, in un aumento dell'ampiezza dei potenziali evocati motori. Partendo da queste premesse, mediante l'utilizzo della TMS Rossi et al. hanno indagato quale relazione potesse sussistere, in soggetti normosmi, tra il senso dell'olfatto e il sistema corticospinale, giungendo alle seguenti conclusioni:

- l'eccitabilità del sistema motorio è modulata dal senso dell'olfatto;
- questa modulazione dipende in maniera specifica dalle caratteristiche della sostanza utilizzata per la stimolazione odorosa, essendo massima per stimoli di tipo olfatto-gustativi e praticamente assente per sostanze con componente trigeminale al loro interno.

Alla luce di queste importanti e ben dimostrate conclusioni sul rapporto tra olfatto e sistema motorio, abbiamo ritenuto la stimolazione magnetica transcranica, insieme alla registrazione dei potenziali motori da essa generati, una metodica utile nello studio delle ipo-anosmie.

Materiali e Metodi

Il campione è stato selezionato tra i soggetti che si sono rivolti al dipartimento di Otorinolaringoiatria per ipo-anosmia nel periodo ottobre 2009 - maggio 2010. L'unico requisito di inclusione è stato un grado di ipo-anosmia pari ad un risultato allo Sniffin' Sticks Test ≤ 20 . Seguendo questo criterio è stato raccolto un campione composto da 10 soggetti, 5 maschi e 5 femmine, di età compresa tra 19 e 62 anni (età media 46 anni), destrorsi. Per quanto riguarda le cause dell'anosmia, sono rientrati nel nostro campione 4 casi di anosmia post traumatica, 4 casi di anosmia idiopatica (non identificata), 1 caso di anosmia congenita e 1 paziente affetto da Sclerosi Multipla.

Il campione di controllo costituito da 10 soggetti sani, 4 maschi e 6 femmine, di età compresa tra 22 e 58 anni (età media 44), destrorsi. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un esame rinologico, risultato nella norma, e nessuno lamentava deficit olfattivi. La stimolazione magnetica transcranica e la registrazione dei potenziali evocati motori sono state effettuate nelle stesse condizioni e con le stesse procedure descritte per i pazienti ipo-anosmici.

Procedimento

In un primo step il grado di ipo-anosmia è stato determinato con la metodica olfattometrica degli Sniffin' Sticks⁵. I risultati di questo primo esame hanno diagnosticato per tutti i soggetti del campione un grado di ipo-anosmia (TDI) compreso tra un valore minimo di 4 e un valore massimo di 20.

In un secondo momento i pazienti sono stati valutati con la tecnica TMS secondo la procedura che segue.

La stimolazione magnetica transcranica è stata effettuata mediante un coil connesso ad uno stimolatore Magstim 200 monofasico. Il coil era posizionato sulla parte sinistra del cuoio capelluto, sopra l'area motoria target. Si è poi proceduto alla determinazione della Soglia di Eccitabilità a riposo della corteccia motoria definita, in accordo a quanto suggerito dalle linee guida internazionali, come la minima intensità di stimolazione necessaria ad evocare risposte elettromiografiche controlaterali di circa 50 μ V in un determinato muscolo a riposo, con una probabilità del 50% di 15-20 stimoli.

Per convenzione vengono scelti i muscoli della mano, Muscolo interosseo dorsale 1° e Muscolo abduktore del mignolo, come riferimento per l'individuazione della soglia individuale. I potenziali evocati motori sono stati registrati da un elettromiografo a 4 canali con un filtro bandpass di 20 Hz- 5 KHz, campionato a 20 KHz, con un range di guadagno di 0,1- 1 mV.

Coppie di PEM sono state registrate dai due muscoli in ciascuna condizione sperimentale e ogni impulso TMS è stato distanziato di 10-15 secondi dal precedente. Soltanto

PEM con la stessa latenza e morfologia sono stati immagazzinati per il post- processing. Alla fine 5 paia di PEM, dei 7-8 acquisiti per ogni condizione, sono stati immagazzinati per ulteriori analisi. Questo numero apparentemente basso di prove-condizioni è dovuto al fatto che gli effetti della percezione degli odori sull'eccitabilità corticospinale rappresentano un campo poco o per nulla esplorato, e dunque non potevamo prevedere per quanto tempo questi effetti sarebbero rimasti attivi o se lo fossero stati solo all'inizio della stimolazione per poi scomparire.

Procedura dell'esperimento: coppie di PEM sono state registrate dai muscoli FDI e ADM come controllo (attività basale). Successivamente coppie di PEM sono state registrate per ciascuna delle 4 condizioni di stimolazione olfattiva. Queste comprendevano uno stimolo olfattivo puro (caffè, O), uno stimolo olfatto-gustativo (banana, OG), uno stimolo olfatto-trigeminale (menta, OT) e uno stimolo olfatto-gustativo-trigeminale (cannella, OTG).

Gli odoranti sintetici, erogati dai dispositivi standard di Sniffin' Sticks precedentemente descritti, sono stati portati dall'esaminatore a circa 2 cm dalle narici del paziente. Si è avuto cura di tenere gli odoranti fuori dalla vista del soggetto e di inviare l'impulso TMS a 3-5 secondi dalla stimolazione con l'odorante. In una condizione di controllo (Neutro) il dispositivo sotto forma di pennarello non dispensava nessun odore.

Risultati

I risultati ottenuti nei pazienti ipo-anosmici tramite la metodica TMS mostrano, a differenza di quanto avviene nella popolazione normo-osmica di confronto, un consistente e omogeneo decremento dell'ampiezza dei PEM (**Grafici 1 e 2**).

GRAFICO 1

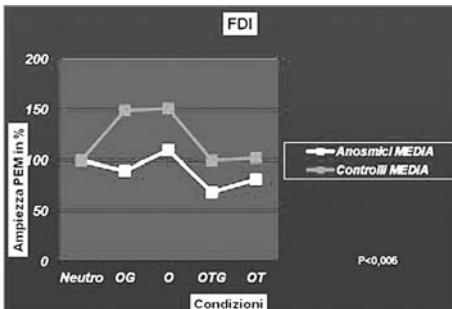


GRAFICO 2

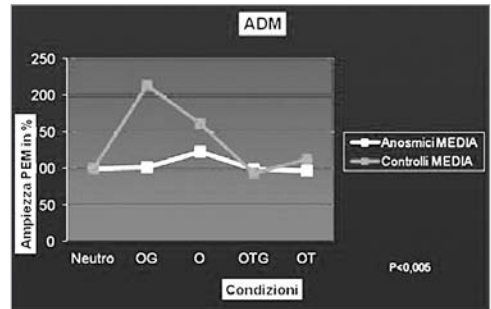


TABELLA 1

	FDI	Basale	Condizioni			
			OG	O	OTG	OT
Anosmici	MEDIA	100	89,8	110,0	68,8	81,5
	SD		25,3	56,6	22,8	46,5
Controlli	MEDIA	100	149,1	151,0	100,0	102,0
	SD		43,7	62,5	53,0	31,8

P < 0,005

			Condizioni			
	ADM	Basale	OG	O	OTG	OT
Anosmici	MEDIA	100	101,4	122,6	99,1	97,3
	SD		67,7	45,5	73,1	45
Controlli		100	213,3	161,1	93,4	112,6
	SD		141,5	74,5	71	81,7
P < 0,005						

TABELLA 2 E GRAFICO ADM2

Analizzando per primi i risultati ottenuti a livello del Muscolo interosseo dorsale 1° (vedi **Tabella 1** e **Grafico FDI 1**) osserviamo che la riduzione di ampiezza è maggiormente evidenziabile per le stimolazioni olfattive pure e olfatto- gustative. In termini percentuali, assegnando all'attività basale il valore unitario di riferimento (100%), si nota infatti come nei soggetti normosmici le stimolazioni O e OG determinino un incremento medio dell'ampiezza dei PEM rispettivamente del 49,1% e del 51%. Al contrario, nei pazienti ipo-anosmici, le medesime stimolazioni non provocano alcun incremento significativo. Infatti, nei pazienti ipo-anosmici la stimolazione O provoca un incremento dell'ampiezza molto limitato, appena il 10%, e nel caso di odoranti OG un decremento, rispetto alla linea basale di riferimento, dell'11,2%.

Per quanto riguarda i risultati ottenuti con sostanze dotate di una componente trigeminale, vediamo che il fisiologico effetto inibitorio di tali sostanze osservato nella popolazione di controllo è, nei soggetti ipo-anosmici, aumentato in maniera sensibile. Infatti, dai risultati ottenuti osserviamo che mentre nei controlli le stimolazioni OTG e OT determinano un aumento di ampiezza dei PEM quasi nullo rispetto all'attività basale, nei soggetti ipo-anosmici le stesse stimolazioni provocano un decremento del 31,2% per sostanze OTG e del 18,5% per quelle OT. Per capire questo comportamento bisogna ricordare che anche l'innervazione sensitiva trigeminale della mucosa nasale partecipa alla percezione olfattiva, soprattutto nel caso di stimolazioni odorose a carattere nocivo, e che quindi nei pazienti ipo-anosmici venendo meno l'attività del nervo olfattivo si può manifestare maggiormente la componente trigeminale.

Passando all'analisi dei risultati riguardanti il Muscolo abduttore del mignolo (**Tabella 2** e **Grafico ADM**) notiamo che il decremento di ampiezza dei PEM è ancora più accentuato. Più precisamente, nei normosmici per stimolazioni OG si osserva un'ampiezza aumentata più del doppio (+113%) rispetto alla condizione basale, a fronte di un aumento praticamente nullo nei pazienti ipo-anosmici (+1,4%). Analogo comportamento è stato notato per stimolazioni di tipo O : +61,1% nei normosmici e solo + 22,6 nei soggetti ipo-anosmici.

Per quanto riguarda invece le stimolazioni con sostanze di tipo OTG e OT, possiamo osservare che tra soggetti sani e soggetti ipo-anosmici non esistono grandi differenze : stimolazioni OTG provocano un decremento del 6,4% nel primo gruppo e dello 0,9% nel secondo; sostanze odorose di tipo OT fanno registrare un +12,6% nei controlli e un -2,7% nei pazienti ipo-anosmici. In questa seconda condizione, nei soggetti con lesioni a carico del nervo olfattivo, si conferma la tendenza ad avere un effetto inibitorio maggiore rispetto ai controlli.

Conclusioni

Dall'analisi dei risultati si può concludere che la metodica olfattometrica proposta è in grado di dimostrare in maniera oggettiva un deficit a carico dell'apparato olfattivo. Non solo, la dimostrazione è sia diretta che indiretta. La prima si ha con l'assenza del fisiologico potenziamento dei PEM per stimolazioni che coinvolgono primariamente il nervo olfattivo (O e OG), la seconda si deduce dalla accentuata attività trigeminale osservata per stimolazioni in cui anche il nervo trigeminale partecipa alla funzione olfattiva (OT e OTG).

Le conclusioni alle quali siamo giunti necessitano ovviamente di ulteriori conferme, di una casistica più ampia e di un processo di standardizzazione (posizionamento del coil, condizioni ambientali, durata dello stimolo odoroso) che possa aumentare l'affidabilità e ripetibilità della metodica proposta.

Tale metodica, qualora ne venga confermata l'affidabilità, troverebbe applicazione in numerosi campi della medicina. In ambito Rinologico innanzitutto come esame oggettivo di valutazione della funzione olfattiva; in ambito medico legale dove manca ancora oggi un protocollo operativo, standardizzato, per la diagnosi e la quantizzazione del deficit sensitivo, e dove assumono per questo motivo grande importanza le discutibili metodiche olfattometriche soggettive, poco adatte tra l'altro a smascherare eventuali simulatori. Altro importante campo di applicazione è la neurologia, in particolar modo può risultare fondamentale nello svelare la stretta relazione tra malattie neurodegenerative e alterazioni della funzione olfattiva. Il deficit olfattorio infatti rappresenta uno dei marker precoci di malattie come il morbo di Parkinson, il morbo d'Alzheimer e la Sclerosi Multipla e una metodica olfattometrica oggettiva affidabile potrebbe rivelarsi utile nella diagnosi precoce e nella determinazione della prognosi di tali malattie neurologiche.

Bibliografia

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non invasive magnetic stimulation of human motor cortex letter. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107
2. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Tonali PA. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res* 2003; 25: 143-150
3. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijevic MR, Hallett M, Katayama Y, Lucking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994 ; 91 : 79-92
4. Distinct olfactory cross-modal effects on the human motor system. Rossi S, De Capua A, Pasqualetti P, Olivelli M, Fadiga L, Falzarano V, Bartalini S, Passero S, Nuti D, Rossini PM. *PLoS One*. 2008 Feb 27;3(2):e1702.
5. "Sniffin' sticks": olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. *Chem Senses*. 1997 Feb;22(1):39-52.

Disordini olfattivi nel bambino

P. Pisani, N. Roggero

SOC Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Ospedale Cardinal Massaia - Asti

Fino a periodi relativamente recenti, molti argomenti, come l'assenza di reazioni codificate o l'imaturità corticale, hanno fatto sì che il neonato fosse considerato pressoché insensibile a tutta una serie di stimoli sensoriali, ivi inclusi quelli olfattivi.

La ricerca scientifica di questi ultimi tre decenni ha permesso di ribaltare progressivamente tale convincimento, identificando nell'infante come nel neonato delle capacità sensitive e cognitive relativamente elaborate.

È stato così possibile dimostrare come, sia in fase fetale che post-natale, l'olfatto non solo sia in funzione e sensibile ad un'ampia gamma di stimoli olfattivi, ma che rivesta anche un fondamentale significato nello sviluppo ^{1, 2}.

La crescita cerebrale è infatti sotto l'influenza di due processi fondamentali: uno centrifugo, innato, e l'altro centripeto, ovvero acquisito.

Il processo centrifugo, di origine genetica, è responsabile della moltiplicazione e della migrazione neuronale. Il processo centripeto, di origine periferica e in gran parte determinato dalle stimolazioni provenienti dai sistemi sensoriali, è responsabile della stabilizzazione e dello sviluppo delle sinapsi neuronali.

Nell'uomo, analogamente a tutti gli altri vertebrati, la morfogenesi dei sistemi sensoriali si effettua sempre nello stesso ordine: gli organi della sensibilità chimica (olfatto e gusto) compaiono subito dopo quelli somatoestesici e vestibolari, ma ben prima della comparsa dei sistemi uditivo e visivo.

L'epitelio sensoriale del placode olfattivo si differenzia alla quarta settimana. Verso la sesta-settima settimana il nervo olfattivo inizia a svilupparsi a partire da tale epitelio. I bulbi olfattivi sono evidenziabili a partire dalla ottava-nona settimana e si possono osservare recettori olfattivi differenziati intorno all'undicesima settimana. La giunzione sinaptica tra queste fibre nervose olfattive e i bulbi olfattivi, necessaria per lo sviluppo ulteriore delle vie nervose e dei bulbi, avviene in un momento situato tra la 16^a e la 17^a settimana di gestazione.

È verosimile, vista anche la superficie occupata dal neuroepitelio olfattivo, maggiore nel feto che nell'adulto, che la sensibilità olfattiva giochi un ruolo importante assieme alle altre afferenze sensoriali nello sviluppo fetale del sistema nervoso centrale.

Sempre sotto il profilo embriologico appare ben dimostrato come anche le strutture anatomiche che vanno a formare, con il sistema olfattivo principale, le aree nasali sensibili

alle stimolazioni chimiche (sistema terminale, sistema trigeminale e sistema vomero-nasale) siano presenti con caratteristiche funzionali rispettivamente già alla 6^a, 14^a e 18^a settimana di sviluppo ³.

Le alterazioni patologiche olfattive del bambino rappresentano un ambito ancora assai poco conosciuto, poco esplorato e sicuramente sottovalutato. Anche nei più recenti trattati di clinica otorinolaringoiatria pediatrica o in monografie dedicate ai disordini di gusto e olfatto il problema dei disordini olfattivi in età pediatrica è spesso tralasciato o trattato in modo rapido e sommario.

Tutto ciò nonostante sia ormai stato dimostrato quanto siano importanti i processi di apprendimento olfattivo che vengono a svilupparsi nei primi anni di vita. Se da un lato i deficit olfattivi congeniti sono di relativamente infrequente osservazione, dall'altro esistono molte condizioni patologiche proprie dell'età pediatrica che possono determinare iposmie, anosmie o distorsioni olfattive.

Quanto sopra esposto è molto probabilmente legato ai due fattori che maggiormente concorrono nel rendere complesso un approccio diagnostico in pazienti in giovane età:

- la difficoltà a identificare e a definire, da parte del bambino, una alterazione olfattiva;
- la scarsità di protocolli diagnostici olfattometrici affidabili e dedicati ai soggetti pediatrici.

Una valutazione olfattometrica può essere condotta secondo criteri elettrofisiologici o psicofisici.

Metodiche elettrofisiologiche, quali elettro-olfattogramma (EOG) e potenziali evocati olfattivi (PEO) rappresentano metodiche dal prevalente significato di ricerca, trovando eccezionali applicazioni cliniche nell'adulto e ancor più nel bambino.

Lo studio olfattometrico psicofisico, pur vincolato a specifiche caratteristiche di soggettività rappresenta a tutt'oggi il gold standard per lo studio della capacità olfattiva tanto nell'adulto quanto nel bambino ⁴.

I test utilizzati si distinguono sostanzialmente in test di soglia e test di discriminazione. Come sottolineato da Narcy (3), perché un test olfattometrico sia utilizzabile nel bambino, deve rispondere a 5 fondamentali requisiti:

- deve essere rapido, facile da realizzare, esente da rischi, facile da trasportare e accattivante;
- deve essere in grado di identificare una disosmia;
- deve permettere di misurare la funzionalità olfattiva riducendo al contempo quanto più possibile l'influenza delle capacità verbali e cognitive sui risultati;
- deve comportare dei livelli di difficoltà variabili a seconda delle differenze di "performance" legate all'età;
- deve essere affidabile ed i suoi risultati devono essere facilmente riproducibili.

Rispondendo a tali requisiti, negli ultimi 15-20 anni sono stati proposti vari test a indirizzo specificatamente pediatrico, tutti sostanzialmente strutturati sulla ricerca di soglia e/o sul riconoscimento di alcuni stimoli olfattivi più facilmente riconoscibili da soggetti in età infantile spesso identificabili in immagini preliminarmente presentate ^{5, 6, 7, 8, 9}.

Richman ^{5, 6} sottolinea come la corretta identificazione degli stimoli odorosi sia in funzione dell'età: in soggetti normali vengono identificati mediamente il 90% delle sostan-

ze testate all'età di cinque anni, raggiungendo un plafond del 94-95% all'età di otto anni, con risultati mediamente lievemente migliori per le bambine. Sempre lo stesso Autore ⁷, utilizzando un test un discriminazione ha potuto osservare una sensibilità direttamente proporzionale all'età del soggetto testato: dal 53% nella fascia 2-4 anni al 98% per i soggetti da 16 a 18 anni.

Utilizzando il French Biolca test, Chalouhi et Al ⁸ hanno potuto osservare una sostanziale sovrapposibilità dei risultati dei test olfattometrici in soggetti adulti e pediatrici, senza differenze evidenziabili in questi ultimi per sesso e fascia di età.

Gli stimoli olfattivi di maggior utilizzo in test di discriminazione ad indirizzo pediatrico sono riportati in Tab.1.

Per quanto riguarda i test per ricerca di soglia, gli stimoli olfattivi più utilizzati sono rappresentati da eugenolo, aldeide C14 e alcool feniletileico (PEA).

Nel soggetto in età pediatrica, alterazioni dell'odorato possono essere presenti in un'ampia gamma di affezioni, a differenti espressione di gravità e di complessità, sostanzialmente riconducibili a forme congenite e acquisite.

Lanosmia congenita può essere definita come una incapacità totale alla percezione olfattiva, presente alla nascita e legata all'esistenza di una anomalia dello sviluppo embriologico del sistema olfattivo. Questa viene ad essere individuata in un certo numero di sindromi polimalformative o di anomalie cranio-facciali congenite o ancora in forma isolata, risultando in questo caso di più difficile riconoscimento diagnostico.

La **Sindrome di Kallmann** rappresenta il quadro sindromico correlato ad una anosmia più conosciuto e più frequentemente citato in letteratura. La sindrome è caratterizzata da ipogonadismo, sordità e anosmia ^{3, 10}.

L'incidenza della sindrome di Kallmann è stimata in 1/10.000 nuovi nati di sesso maschile e 1/50.000 per quanto riguarda il sesso femminile.

In caso di ipogonadismo maschile e di anosmia, la frequenza stimata della sindrome di Kallmann è rispettivamente pari a 2,5% e 4%.

Il quadro clinico è caratterizzato da un ipogonadismo ipogonadotrofico che determina nel maschio la presenza di organi genitali di piccola taglia, criptorchidismo, aspermia, ginecomastia ed aspetto eunucoide.

Nei soggetti di sesso femminile sintomatici abbiamo assenza o irregolarità delle mestruazioni, peli pubici ed ascellari di aspetto rudimentale, assenza dello sviluppo mammario. I deficit olfattivi sono presenti nell'80% dei casi e permettono di formulare la diagnosi in soggetti con deficienza isolata di gonadotropine. L'anosmia, presente nel 40% dei maschi e più raramente nelle femmine, è secondaria all'agenesia dei bulbi olfattivi. Il neuroepitelio olfattivo, ancorché presente, è generalmente caratterizzato da anomalie istologiche.

La sordità è incostante. Si tratta di una sordità di tipo medio, percettiva o mista. L'esame vestibolare depone per una assenza della risposta canalare alle prove caloriche e rotatorie. La TC dimostra la presenza di frequenti anomalie anatomiche a carico dei canali semi-circolari e del meato acustico interno.

TAB. 1: Stimoli olfattivi ad indirizzo pediatrico

Banana
Bubble gum
Burro d'arachidi
Caffè
Cioccolato
Limone
Liquirizia
Menta
Pesce
Rosa

Un'indagine RM dell'encefalo generalmente documenta l'ipoplasia dei bulbi e dei tratti olfattori.

Altri sintomi quali anomalie scheletriche, schisi labiale e/o palatina, atresia coanale, alterazioni cardiache congenite e segni neurologici sono più raramente osservati.

Le modalità di trasmissione ereditaria della Sindrome di Kallmann sono assai eterogenee: possiamo osservare forme autosomiche dominanti, forme autosomiche recessive o, eventualità più frequente, legate al cromosoma X.

Il gene della forma legata al cromosoma X, indicato come KAL1, è localizzato in Xq22.3 e codifica per una proteina (anosmina) che ha un ruolo centrale nella migrazione dei neuroni che secernono l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e dei nervi olfattori all'ipotalamo.

Più recentemente il gene che codifica per il recettore di tipo 1 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF1), chiamato anche KAL2, è stato identificato come responsabile della forma autosomica dominante della malattia.

Lo screening del gene KAL1 viene oggi consigliato in tutti i soggetti azoospermici con ipogonadismo ipogonadotropico ed anosmia.

La concomitanza di una Sindrome di Kallmann e di una anosmia congenita isolata è segnalata in membri di una stessa famiglia e anche in caso di gemelli omozigoti.

Con l'acronimo "**CHARGE**" viene indicata l'associazione non-random di una serie di anomalie congenite (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness) a espressione sindromica.

Le malformazioni sono stratificate secondo un criteri di significatività clinica in maggiori, minori ed occasionali (Tab. 2). La presenza concomitante dei 4 criteri maggiori o di 3 criteri maggiori e 3 minori consente di formulare il sospetto diagnostico.

TAB. 2: Criteri diagnostici per la sindrome CHARGE		
CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI	CRITERI OCCASIONALI
Coloboma oculare	Malformazioni cardiovascolari	Anomalie renali
Atresia canale	Ipoplasia genitale	Anomalie spinali
Anomalie dei nervi cranici	Labio-palatoschisi	Anomalie delle mani
Malformazioni dell'orecchio	Fistola tracheoesofagea	Anomalie di collo e spalle
	Deficit d'accrescimento	
	Ritardo mentale	

L'incidenza della sindrome CHARGE varia tra 0,1 e 1,2/10.000. Nel 75% dei soggetti affetti sono presenti mutazioni a carico del gene CHD7.

L'atresia coanale può essere membranosa o ossea, bilaterale o unilaterale, la sua presenza deve sempre far sospettare un ambito sindromico.

Tra i criteri diagnostici maggiori di sindrome CHARGE vi è la presenza di anomalie a carico dei nervi cranici, anomalie usualmente asimmetriche. L'anosmia è uno dei deficit sensoriali più frequentemente osservati. L'assenza o la presenza di anomalie a carico del bulbo olfattorio sono altamente indicative di una sindrome CHARGE ¹¹. Secondo quanto riportato da Chaloui e Coll. ⁸, in una serie di 14 soggetti in età pediatrica affetti da Sindrome CHARGE, il 50% presentava anosmia ed il restante 50% era affetto da iposmia grave.

Secondo quanto sostenuto da Pinto e Coll. ¹², una serie di dati relativi a 32 soggetti affetti da sindrome CHARGE permetterebbe di considerare la sindrome di Kallmann come una espressione della CHARGE piuttosto che come una entità autonoma.

Con il termine “**anosmia congenita isolata**” si intende una entità clinica poco frequente, di osservazione quasi eccezionale nel soggetto pediatrico, interpretata come una forma minore di arinencefalia. Il meccanismo patogenetico, sostanzialmente simile a quanto prospettato per la sindrome di Kallmann, ha indotto alcuni Autori a considerarla come casi sporadici di s. di Kallmann a espressione olfattiva esclusiva ¹³.

In questi casi la diagnosi di anosmia congenita isolata non può che scaturire per esclusione, una volta che tutte le cause più comuni di anosmia siano state ricercate ed escluse.

L'apporto di una RM cerebrale può risultare dirimente nel permettere di definire l'origine congenita dell'anosmia, mettendo in evidenza una aplasia o una ipoplasia delle vie e dei bulbi olfattivi. Una biopsia del neuroepitelio olfattivo, per quanto metodica maggiormente invasiva e di difficile realizzazione, può risultare utile nei casi dubbi.

Latresia coanale rappresenta una malformazione frequentemente riconducibile a quadri sindromici come quelli rappresentati dalle sindromi CHARGE e di Kallmann.

Esistono peraltro anche casi di atresia coanale isolata, mono o bilaterale, caratterizzate da alterazioni olfattive da deprivazione sensoriale, dovuta all'assenza di flusso nasale ed alla stasi delle secrezioni. In tali casi, il miglioramento funzionale determinato dalla correzione chirurgica permette di escludere la presenza di una arinencefalia ³.

Come recentemente riportato da Sobin e Coll ¹⁴, la **sindrome da delezione di 22Q11**, altrimenti nota come sindrome di DiGeorge o sindrome velo-cardio-faciale, si associa ad una elevata incidenza di disordini olfattivi. Nel loro studio, relativo a 39 soggetti affetti da tale sindrome, nel 68% dei casi era presente una iposmia marcata.

È stato dimostrato che in presenza di **mucoviscidosi** può essere presente una diminuzione della sensibilità olfattiva, senza evidenti differenze tra soggetti adulti e pediatrici. Tali alterazioni olfattive sembrano correlate alla presenza ed all'importanza di una poliposi nasale.

Triglia e Coll ¹⁵ in una serie di 55 bambini affetti da mucoviscidosi hanno potuto osservare la presenza di disturbi olfattivi nel 15% dei casi, legati all'importanza dell'ostruzione nasale determinata dalla poliposi e regrediti a seguito di disostruzione chirurgica.

Alterazioni della sensibilità olfattiva sono segnalati in presenza di **schisi palatina**. Come riportato in varie esperienze, tali deficit sembrano interessare maggiormente i soggetti affetti da schisi palatale di sesso maschile piuttosto che di sesso femminile ³.

Una alterazione della sensibilità olfattiva può anche essere presente in una ampia serie di affezioni acquisite.

Come ampiamente dimostrato, qualunque condizione che determini una diminuzione della normale pervietà nasale può essere causa di una alterazione della capacità olfattiva. Ghorbanian e Coll. ¹⁶, in una serie di 65 bambini con età tra 5 e 15 anni ha potuto osser-

vare come la presenza di una ostruzione nasale secondaria a **ipertrofia adenoidea, rinite cronica e/o infezione delle alte vie respiratorie** fosse associata ad una diminuzione della capacità olfattiva. Ancora, nello stesso studio, focalizzando l'attenzione sui soggetti affetti da ipertrofia adenoidea, si è potuto dimostrare che il deficit olfattivo è direttamente proporzionale alla ostruzione nasale.

Delank ¹⁷, in una serie di 37 bambini tra 5 e 12 anni sottoposti ad adenoidectomia, ha potuto osservare che la discriminazione olfattiva viene migliorata dall'intervento di adenoidectomia in tutti i casi mentre la soglia olfattiva risulta migliorata maggiormente nei soggetti portatori di una ostruzione nasale preoperatoria severa piuttosto che in quelli accreditati di una ostruzione respiratoria preoperatoria di grado medio.

Konstantinidis e Coll. ¹⁸, nel confermare sostanzialmente i risultati riportati da Delank, mettono in evidenza come la funzione olfattiva retronasale sia maggiormente affetta, rispetto a quella ortonasale, nei soggetti portatori di ipertrofia adenoidea e che il miglioramento olfattivo post-operatorio è ancora soprattutto a carico della componente olfattiva retronasale.

Al contrario, in presenza di una rinosinusite, non vi è correlazione tra pervietà nasale e iposmia, essendo quest'ultima legata più ai danni determinati al neuroepitelio olfattivo dall'evento flogistico che alle conseguenti perturbazioni del flusso respiratorio nasale ⁴.

Anche la presenza di una **tracheotomia** può essere causa di una riduzione della normale capacità olfattiva nel bambino, in analogia a quanto dimostrato nel soggetto adulto laringectomizzato.

Rothschild e Coll. ¹⁹, in una serie di 15 bambini con età compresa tra 4 e 16 anni sottoposti a tracheotomia, hanno potuto osservare una diminuzione, rispetto ad un gruppo di controllo, della capacità di discriminazione olfattiva. Questo secondo gli Autori sarebbe legato da un lato alla riduzione del flusso aereo nasale e dall'altro alla difficoltà nello sviluppo di un sistema sensoriale così complesso come quello dell'olfatto in assenza di un adeguato input.

In una serie di 37 soggetti pediatrici portatori di **sequele di traumatismo cranico**, Sandford e Coll ²⁰ hanno valutato le capacità olfattive rilevando come un basso punteggio secondo la Glasgow Coma Score e la presenza di danni neurologici documentati dalla TC fossero associati ad un peggioramento della performance olfattiva complessivamente valutata.

In conclusione è possibile sottolineare come la presenza di disturbi olfattivi nel soggetto pediatrico rappresenti un quadro clinico di riscontro non frequente ma possibile espressione di una ampia gamma di affezioni vuoi congenite che acquisite.

Fondamentale risulta l'apporto di un'adeguata strategia diagnostica nel riconoscimento dei sintomi olfattivi: in soggetti pediatrici con età superiore ai 5-6 anni le capacità di identificazione di soglia e di discriminazione non risultano sostanzialmente dissimili da quanto riscontrabile in soggetti adulti, ferma restando la necessità di utilizzare nel bambino test che non pongano difficoltà di tipo semantico od interpretativo soprattutto per quanto attiene la valutazione della discriminazione olfattiva.

In soggetti di età inferiore gli esiti di test psicofisici eventualmente messi in essere devono sempre essere interpretati tenendo conto delle difficoltà espressive e conoscitive del

soggetto. In ogni caso, l'applicazione di protocolli diagnostici appositamente dedicati, sembra in grado di poter determinare la presenza di un deficit olfattivo anche in soggetti pediatrici, ancorchè portatori di handicap e in giovane età.

Bibliografia

1. Schaal B, Kummel T, Soussignan R. Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 2004; 31: 261-285.
2. Marlier L, Gaugler C, Astruc D, Messere J. The olfactory sensitivity of the premature newborn. *Archives de pediatrie* 2007; 14: 45-53.
3. Narcy P. Les troubles de l'odorat chez l'enfant. in: Bonfils P, Tran Ba Huy P, Narcy P, Uziel A, Jankowski R. Les troubles du gout et de l'odorat. SFORL, Paris, 1999: 257-267.
4. Doty RL. Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol* 2007; 21: 460-473.
5. Richman RA, Post EM, Sheehe PR, Wright HN. Olfactory performances during childhood. I. Development of an odorant identification test for children. *J Pediatr* 1992; 121: 908-911.
6. Richman RA, Wallace K, Sheehe PR. Assessment of an abbreviated odorant identification task for children: a rapid screening device for schools and clinics. *Acta Paediatr* 1995; 84: 434-437.
7. Richman RA, Sheehe PR, Wallace K et Al. Olfactory performances during childhood. II. Developing a discrimination task for children. *J Pediatr* 1995; 127: 421-426.
8. Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C et Al. Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE Syndrome. *Pediatrics* 2005; 116: 81-88.
9. Dalton P, Mennella JA, Cowart BJ et Al. Evaluating the prevalence of olfactory dysfunction in a pediatric population. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 537-542.
10. Kallmann FJ, Schoenfeldt WA, Karrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944; 48: 203-236.
11. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Diseases* 2006; 1: 34-41.
12. Pinto G, Abadie V, Mesnage R et Al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5621-5626.
13. Hermanussen M, Sippel WG. Heterogeneity of Kallmann's syndrome. *Clin Genet* 1985; 28: 106-111.
14. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Dale K et Al. Olfactory disorder in children with 22q11 deletion syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 697-703.
15. Triglia JM, Bellus JF, Dessi P, Noirclerc M, Cannoni M. Les manifestations rhino-sinusiennes de la mucoviscidose. *Ann Oto-Laryngol (Paris)* 1993; 110: 98-102.
16. Ghorbanian SN, Paradise JL, Doty RL. Odor perception in children in relation to nasal obstruction. *Pediatrics* 1983; 72: 510-516.
17. Delank KW. Olfactory sensitivity in adenoid hyperplasia. *Laryngorhinootologie* 1992; 71: 293-297.
18. Konstantinidis I, Triaridis S, Triaridis A et Al. How do children with adenoid hypertrophy smell and taste? Clinical assessment of olfactory function pre- and post-adenoidectomy. *Int J Pediatric Otorhinolar* 2005; 69: 1343-1349.

19. Rothschild MA, Myer CM III, Duncan HJ. Olfactory disturbance in pediatric tracheotomy. *Otolaryngol Head neck Surg* 1995; 113: 71-76.
20. Sandford AA, Davidson TM, Herrera N et Al. Olfactory dysfunction: a sequela of pediatric blunt head trauma. . *Int J Pediatric Otorhinolar* 2006; 70: 1015-1025.

Presbiosmia

F. Ottaviani ¹, A. Schindler ¹, F. Ramella ²

Epidemiologia

Le vie olfattive sono il principale afferente del sistema limbico e giocano un ruolo importante nelle emozioni. Per certo l'olfatto ha un ruolo essenziale nella vita sociale e nell'assunzione del cibo. È paradossalmente noto come il senso dimenticato, non solo dai ricercatori e dai clinici, ma innanzitutto dagli stessi pazienti che spesso sono inconsapevoli dei deficit olfattivi. Come discusso più oltre sono i soggetti anziani ad incorrere nelle conseguenze più gravi dei disturbi olfattivi, sia in termini di accentuazione dei rischi nell'ambiente domestico che di deterioramento dello stato nutrizionale. A livello di popolazione il fenomeno è rilevante: se infatti la prevalenza di disturbi olfattivi misurabili nella popolazione generale è del 24,5%, negli anziani può superare il 75% ¹ giustificando, almeno in termini epidemiologici, l'utilizzo del termine presbiosmia ².

Un altro dato interessante che emerge dall'analisi della letteratura è la notevole discrepanza tra prevalenza obiettiva e consapevolezza soggettiva dei disturbi olfattivi nell'anziano (rispettivamente 24,5% e 9,5% in un recente studio longitudinale su 2491 soggetti ³): questo dato si può comprendere agevolmente alla luce degli stretti rapporti esistenti tra olfatto e memoria.

Anatomia funzionale dell'apparato olfattivo nell'anziano

Le sostanze odorose veicolate nelle fosse nasali stimolano le cellule recettoriali neuroepiteliali (le cellule bipolari: circa 6 milioni) poste nelle fessure olfattive. Gli assoni dei neurorecettori si associano in fascicoli (*fila olfattoria*) che attraversano la lamina cribra e vanno a contrarre sinapsi con i glomeruli dei bulbi olfattivi di ciascun lato. I neuroni di secondo ordine presenti nei bulbi olfattivi (le cellule mitrali) decorrono nei tratti olfattivi e si collegano all'encefalo attraverso le strie mediali e laterali a raggiungere la corteccia prepiriforme, che costituisce la olfattoria primaria (localizzata bilateralmente alla base del lobo del-

1 Cattedra di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università degli Studi di Milano

2 Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Milano

l'insula alla giunzione tra lobo temporale e porzione inferiore del lobo frontale). Da qui in poi originano numerose e diffuse connessioni verso altre aree encefaliche, in particolare dalla corteccia piriforme alla corteccia entorinale, alla corteccia orbitofrontale destra (area citoarchitettonica 11 di Brodmann), al nucleo olfattorio anteriore, alla regione periamigdaloidale dell'ippocampo, infine all'ippocampo stesso. Tutte queste ultime aree appartengono al sistema limbico e sono implicate nelle emozioni, mentre l'ippocampo è la struttura più importante per la memoria episodica. Le connessioni di terzo ordine sono numerose e dirette prevalentemente ad altre porzioni del sistema limbico ed al sistema nervoso autonomo. Il bulbo olfattorio e l'ippocampo ^{4, 5} sono entrambe regioni del cervello nelle quali è stata dimostrata la neurogenesi anche in età adulta, non solo durante la vita embrionale e nelle prime fasi dello sviluppo. Da un punto di vista periferico la diminuzione della capacità olfattiva con l'età può essere sostenuta da:

- a) riduzione del volume dell'epitelio neurosensoriale, a causa per esempio di ripetuti insulti infiammatori (tipicamente infettivi-virali);
- b) de-differenziazione o sostituzione metaplasica dell'epitelio neurosensoriale delle fessure olfattive con epitelio pseudostratificato cilindrico di tipo respiratorio ⁶;
- c) diminuzione della densità e della complessità dell'innervazione adrenergica nella lamina propria della mucosa olfattoria ⁷;
- d) diminuita espressione nel neuroepitelio di calbindina (ligante del calcio), con conseguente aumentata vulnerabilità dei recettori alla morte calcio-mediata ⁸;
- e) diminuzione della funzionalità respiratoria nasale;
- f) variazioni del ciclo nasale.

Resta da dimostrare se la riduzione di volume del neuroepitelio con l'avanzare dell'età sia un fenomeno fisiologico, geneticamente predeterminato, o indotto o quanto meno accelerato da insulti infiammatori (chimici, farmacologici, traumatici, infettivi, ecc.) incontrati nel corso della vita. Numerose e forse meglio studiate, in ragione delle analogie con le alterazioni osservate nelle malattie neurodegenerative, sono le modificazioni delle strutture olfattive centrali alle quali, nell'uomo, è stato attribuito un ruolo etiologico nella presbionmia:

- a) il numero delle cellule mitrali nei bulbi olfattivi diminuisce progressivamente con l'età: si stima che si passi da 600×10^2 cellule mitrali a 25 anni, a 145×10^2 cellule a 95 anni ⁹; non stupisce che lo spessore degli strati del bulbo olfattivo nell'anziano sia ridotto ¹⁰;
- b) nell'encefalo dell'anziano compaiono degenerazioni neurofibrillari (*neurofibrillary tangles*: NFT) che all'istologia sono analoghe a quelle che si riscontrano nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer: (mA) e placche senili, ma con distribuzione differente. Le strutture olfattorie centrali appaiono comunque particolarmente interessate dai fenomeni di degenerazione, senile e non. Nell'86% di soggetti 75enni normali sono presenti NFT nei bulbi olfattivi, a fronte di una percentuale inferiore (circa un terzo) di presenza di formazioni amiloidi nella stessa struttura ¹¹. Le correlazioni tra mA ed altre patologie neurodegenerative sono ben note e saranno affrontate più avanti;
- c) con l'avanzare dell'età le fibre del nervo olfattivo si distribuiscono in porzioni più profonde dei bulbi olfattori e tendono a formare glomeruli ectopici, al di fuori dello strato glomerulare ¹²;
- d) nell'uomo sono state dimostrate alterazioni degenerative a carico del sistema dopaminergico nigro-striatale ¹³ analoghe e prodromiche di quelle del morbo di Parkinson (mP); con metodiche PET è stata calcolata una progressione di queste lesioni nell'ordine di grandezza del 5-7% per decade ¹⁴;

- e) l'invecchiamento dei sistemi cognitivi, che coinvolge le capacità intellettuali di ordine superiore e che si associa al deterioramento delle funzioni cerebrali, ha tra i primi segni l'alterazione della memoria recente - la capacità di richiamare alla mente esperienze recenti specifiche - il cui substrato anatomico risiede nell'area mediale del lobo temporale e, nel mammifero da esperimento, nell'ippocampo ¹⁵. È verosimile che iniziali alterazioni cognitive nell'anziano influenzino particolarmente funzioni quali la discriminazione olfattiva ¹⁶ che è fondata sulla memoria olfattiva.

Tra le cause principali della diminuzione della funzione olfattiva con l'aumento dell'età vi sono il fumo, il sesso (i maschi sono più esposti delle femmine), le allergie, le riniti croniche, i traumi cranici e numerose patologie neurodegenerative, che proprio nell'anziano si manifestano compiutamente. È necessario pertanto riconoscere quali sono le basi fisiopatologiche della diminuzione della capacità olfattiva caratteristica dell'anziano. Come accennato sopra i bulbi olfattivi rappresentano strutture del tutto peculiari del cervello, nelle quali è possibile la neurogenesi anche in età adulta. L'identificazione di evidenti alterazioni degenerative correlate all'avanzare dell'età pone interrogativi interessanti. Non è per esempio ancora dato sapere se le alterazioni nelle strutture centrali rappresentino fenomeni indipendenti, come farebbe pensare la analogia con le patologie neurodegenerative, o siano piuttosto siano la conseguenza della riduzione del numero dei recettori nelle fessure olfattive. In quest'ultimo caso la diminuzione di volume dell'epitelio neurosensoriale olfattivo in soggetti oltre la quinta decade di vita che è stata osservata da decenni ¹⁷ rappresenterebbe il substrato logico di studi recenti in RM che hanno dimostrato che i tratti olfattivi nell'uomo hanno dimensioni ridotte nell'anosmia congenita, nei disturbi olfattivi post-traumatici e nelle patologie neurodegenerative ¹⁸. Poiché si ritiene che il numero dei glomeruli nei bulbi olfattivi diminuisca nel normale con l'avanzare dell'età è comprensibile un'analogia riduzione del volume dei bulbi e dei tratti olfattivi oltre la sesta decade di vita ¹⁹. Questi dati trovano correlazione con la riduzione dello score dell'UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) nei medesimi soggetti e andrebbero quindi considerati come un fenomeno normale. Poiché tuttavia esiste una porzione discreta di soggetti anziani con capacità olfattive conservate, rimane da dimostrare l'ipotesi che proprio la vicinanza anatomica dei recettori ai centri ed alla corteccia primaria possa facilitare l'ingresso e la progressione nel corso della vita di *noxae* patogene (chimiche, infettive) in grado di sostenere i deficit funzionali.

Note di fisiologia e fisiopatologia

La valutazione della capacità olfattiva si basa sulla misurazione della soglia, della identificazione degli odori e della discriminazione di odori differenti.

La soglia olfattiva è la misurazione della più piccola concentrazione di una sostanza odorosa in grado di attivare le cellule recettoriali olfattorie; la identificazione olfattiva è la capacità di identificare le sostanze odorose all'interno di un gruppo di 4-6, mentre la discriminazione permette di distinguere due odori diversi. Identificazione e discriminazione presuppongono competenze cognitive e sono influenzate dalle strutture olfattorie centrali.

Il declino della funzione olfattiva con l'età riguarda sia il versante sensoriale che quello cognitivo. La diminuzione dell'efficienza olfattiva nell'anziano è la conseguenza di una

combinazione di fattori: l'innalzamento della soglia olfattiva, la diminuzione della percezione di intensità, la perdita cognitiva e l'alterazione della consapevolezza delle qualità degli odori. In misura prevalente e peculiare l'anziano soffre di una specifica perdita di memoria associata agli odori, sia nella capacità di richiamo che di riconoscimento. Le prime proiezioni del sistema olfattivo coinvolgono aree cerebrali che partecipano alle emozioni ed alla memoria (ippocampo, corteccia entorinale, amigdala, corteccia frontale orbitale laterale e ventrolaterale ²⁰) e rappresenterebbero il substrato anatomico delle potenti connessioni tra sensazioni olfattive, memoria ed emozioni. Studi iniziali di fMRI hanno dimostrato l'attivazione di queste aree durante test olfattivi di identificazione e riconoscimento degli odori nei soggetti normo-osmici ²¹. Olfatto e memoria, soprattutto la memoria olfattiva, sono significativamente alterate nell'anziano.

I test soggettivi e oggettivi

Nello studio fondamentale di Doty e coll. ²² sulla variazione della capacità olfattiva nelle diverse decadi, veniva riportato un progressivo miglioramento dell'identificazione degli odori intorno alla terza decade di vita, periodo nel quale si raggiunge il massimo della funzionalità olfattoria misurata con test soggettivi (UPSIT). A partire dalla settima decade inizia un progressivo decadimento olfattorio, tale per cui intorno agli 80 anni i tre quarti dei soggetti normali hanno una funzionalità (valutata con l'UPSIT) pressoché dimezzata. Come atteso, anche la piacevolezza del gusto diminuisce con l'età ²³. Non stupisce l'osservazione che i fumatori abbiano soglie di percezione dei singoli odori aumentate e, più in generale, turbe olfattorie ²⁴.

Sono stati recentemente resi disponibili dati sulla funzionalità olfattoria in soggetti anziani valutati con metodi obiettivi (potenziali evocati olfattori: ERP ²⁵; risonanza magnetica funzionale: fMRI) che hanno reso conferme sulle modificazioni delle funzioni olfattorie con l'incremento dell'età. Per quanto riguarda gli ERP sia la componente sensoriale (complesso N1/P2) che cognitiva (onda P3) vanno incontro a un progressivo declino con l'età, con aumento delle latenze e diminuzione delle intensità. Su una popolazione di 140 soggetti normali di età compresa tra i 16 e i 79 anni si sono calcolati una diminuzione dell'ampiezza del complesso N1/P2 e dell'onda P3 pari a 2 μ V/decade ed un incremento della latenza di circa 2,0 ms/anno ²⁶. È interessante notare che il decadimento funzionale valutato con metodica ERP segue una funzione lineare. Studi di fMRI indicano che nell'anziano normale vengono attivate tutte le aree cerebrali coinvolte nel riconoscimento degli odori nei soggetti giovani, tuttavia con volume ed intensità ridotti ²⁷.

Senescenza e malattie neurologiche degenerative

Il sistema olfattivo, sia periferico che centrale, viene danneggiato nel corso di molte patologie neurodegenerative (mA; mP; atrofia multisistemica: MSA; malattia di Creutzfeldt-Jacob: CJD). La vulnerabilità delle strutture olfattive fornisce un ambito di studio privilegiato, sia per la capacità dei neuroni olfattivi di rigenerare anche in età adulta, sia per la particolare situazione anatomico-funzionale che presentano le cellule recettoriali a solo due sinapsi dalla corteccia primaria.

La diminuzione della funzione olfattiva può precedere di anni la manifestazione clinica di alcune tra le più comuni forme neurodegenerative dell'anziano: studi longitudinali in popolazioni di anziani normali a rischio di deficit cognitivi moderati e di mA presintomatica hanno dimostrato una significativa associazione tra i test di identificazione degli odori e successiva riduzione della memoria a breve termine ²⁸.

I fattori di rischio della mA sono noti: età, riduzione del volume dell'encefalo, basso livello culturale ed occupazionale, ridotta attività fisica e mentale in età adulta, traumi cranici. Il fattore genetico singolo con il più elevato valore di rischio è la variante allelica $\epsilon 4$ della apolipoproteina E (ApoE) ²⁹ che è diffusamente presente nell'encefalo e che risulta particolarmente espressa nei neurorecettori olfattivi dei pazienti con mA. I deficit olfattivi sono chiaramente associati all'allele $\epsilon 4$ della ApoE: anche in soggetti anziani non dementi i portatori di $\epsilon 4$ mostrano una meno efficiente identificazione degli odori ed alterazioni pressoché specifiche degli ERP (aumento significativo della latenza di P3 rispetto ai soggetti $\epsilon 4^-$ e maggiore attivazione dell'emisfero destro nelle prove di riconoscimento degli odori ³⁰). Non è chiaro se questo sia un fenomeno prodromico di una neurodegenerazione non ancora manifestatasi clinicamente o se indichi una maggiore suscettibilità dei soggetti $\epsilon 4^+$ allo sviluppo di mA se esposti ad altri fattori di rischio.

Le forme avanzate di mP che si associano a perdita delle competenze cognitive fino alla demenza si caratterizzano tra l'altro per una significativa perdita di elementi del sistema colinergico. Recentemente è stata osservata in questa sottopopolazione patologica una significativa riduzione dell'efficienza olfattoria ³¹. È verosimile che i deficit nell'identificazione degli odori riscontrati nel mP conseguano ad un processo multifattoriale e multifasico, con una fase precoce sostenuta dalla denervazione dopaminergica ed una fase avanzata associata alla degenerazione colinergica e caratterizzata dalla disfunzione cognitiva. Poiché nell'anziano esiste una evidente correlazione tra disfunzione olfattiva e degenerazione del sistema nigro-striatale, le recenti acquisizioni suggeriscono che:

- 1) la riduzione della capacità olfattiva può essere considerata un indice attendibile dei fenomeni neurodegenerativi cerebrali legati all'età;
- 2) gli ERP permettono di identificare i soggetti geneticamente proni a sviluppare la mA;
- 3) i dati normativi nei soggetti anziani per l'identificazione degli odori devono essere ridefiniti, escludendo coloro che hanno segni o sintomi prodromici di mA e di mP ³². In questo modo i limiti di normalità della funzione olfattiva in tutte le fasce di età sarebbero più stretti e i test olfattivi potrebbero assumere un ruolo fondamentale nella precoce identificazione delle malattie neurodegenerative nell'anziano;
- 4) anche i test di valutazione della memoria olfattiva mediante ERP assumono un'importante valenza predittiva nelle malattie neurodegenerative, essendo fortemente modificati in soggetti $\epsilon 4^+$.

Disturbi dell'olfatto e della nutrizione nell'anziano

Le malattie cardiovascolari, il cancro e l'obesità sono le sfide più importanti alla salute degli individui nel mondo sviluppato: tra i numerosi fattori implicati in queste patologie croniche le scelte alimentari individuali ricoprono un ruolo non secondario, sia perché possono contribuire allo sviluppo della malattia, sia perché possono proteggere dall'insorgenza. Se le abitudini personali e le influenze culturali e sociali sono noti fattori in

grado di condizionare le scelte alimentari degli individui, anche il genotipo dei recettori olfattivi ³³ e le modificazioni della funzionalità dei chemocettori (gustativi ed olfattivi) con l'avanzare dell'età vengono sempre più chiamati in causa nella etiologia dei disturbi alimentari ³⁴.

La sensazione di sazietà riferita ad un singolo cibo è un fenomeno fisiologico prevalentemente sensoriale che si definisce come la riduzione differenziale della piacevolezza di un cibo consumato rispetto ad altri cibi e contribuisce a limitarne l'assunzione eccessiva. La sensazione di sazietà specifica olfatto-dipendente determina l'attivazione della corteccia orbitofrontale ³⁵: nell'anziano, nel quale i sensi chimici (gusto e olfatto) sono meno efficaci, questo tipo di sazietà risulta compromesso, facilitando l'assunzione monotona di un singolo cibo. Inoltre la riduzione della componente edonistica dell'alimentazione e l'innalzamento delle soglie olfattiva e gustativa restringono il piacere dell'assunzione del cibo a pochi elementi, con riduzione della varietà alimentare ed aumento del rischio di malnutrizione quantitativa e qualitativa ³⁶. La riduzione dell'appetito causata dalla riduzione della capacità olfattiva nell'anziano non è solo conseguenza delle modificazioni epiteliali, recettoriali e neurologiche sopra descritte, ma anche dell'assunzione di farmaci in grado di interferire con la funzionalità olfattiva ³⁷.

I deficit olfattivi condizionano lo stato nutrizionale: le modificazioni della percezione chimica (olfatto e gusto) dei cibi può contribuire alla modificazione della loro palatabilità ed alla modificazione dell'assunzione di nutrienti ³⁸. È noto che nella popolazione anziana malnutrizione ed alterazioni subcliniche della nutrizione sono comuni: poiché l'olfatto è parte fondamentale nella scelta e nell'assunzione dei nutrienti, l'alterazione delle capacità olfattive può favorire la riduzione della quantità e della varietà dei nutrienti che caratterizza l'alimentazione spontanea nell'anziano. Questi fenomeni, le cui conseguenze sullo stato di salute non sono oggetto della presente trattazione, rivestono particolare importanza se non sono riconosciuti dagli anziani stessi, dai conviventi e dai fornitori di prestazioni assistenziali.

Conclusioni

L'invecchiamento colpisce tutte le specie e condiziona in modo sostanziale lo scopo delle nostre azioni e la qualità della nostra vita, anche se rimane privo di una definizione precisa. La concomitanza di varie patologie organiche modifica strutture e modalità di funzionamento: nell'anziano queste modificazioni sono spesso indistinguibili dall'invecchiamento *per se*. Inoltre molti processi patologici o insulti ambientali influenzano profondamente la velocità dell'invecchiamento nel singolo individuo e le alterazioni prevalenti a carico di un organo o di un sistema si ripercuotono inevitabilmente su altri organi e sistemi. Infine lo studio delle modalità di invecchiamento nell'animale da esperimento sono diverse da quelle che si verificano nell'uomo, non solo per le evidenti differenze di ambito temporale, ma anche perché nell'uomo il potenziale genetico di crescita viene perso in periodi relativamente precoci della vita. Il sistema olfattorio rappresenta probabilmente una discreta eccezione a questa regola, grazie alla presenza di elementi cellulari dotati di neurogenesi anche in età adulta.

La riduzione della capacità olfattiva induce nell'anziano problemi nutrizionali contribuendo alla cosiddetta anoressia dell'anziano ³⁹, e lo espone a rischi ambientali (tossici,

esplosioni). Se questi ultimi sono evidenti e prevenibili, i disturbi nutrizionali nella pre-biosmia sono ben più rilevanti a livello di popolazione e di singoli individui, soprattutto perché misconosciuti agli stessi anziani.

Bibliografia

1. Lafreniere D, Mann N. Anosmia: loss of smell in the elderly. *Otolaryngol Clin North Am* 2009, 42, 123-131.
2. Bartalena G, Bocci G. Presbiosmia in relazione all'età cronologica e biologica. *Boll Mal Orecch Gola Naso* 1965, 83, 33-35.
3. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002, 288, 2307-2312.
4. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat med* 1998, 4, 1313-1317.
5. Chen K, Hughes SM, Connor B. Neural progenitor cells derived from the adult rat subventricular zone: characterization and transplantation. *Cell Transplant* 2007, 16, 799-810.
6. Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, 118, 731-738.
7. Chen Y, Getchell TV, Sparks DL, Getchell ML. Patterns of adrenergic and peptidergic innervation in human olfactory mucosa: age-related trends. *J Comp Neurol* 1993, 334, 104-116.
8. Yamagashi M, Takami S, Getchell TV. Ontogenetic expression of spot 35 protein (calbindin-D28k) in human olfactory receptor neurons and its decrease in Alzheimer's disease patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996, 105, 132-139.
9. Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec* 1987, 218, 73-87.
10. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev* 2004, 3, 215-232.
11. Kovács T, Cairns NJ, Lantos PL. *beta*-amyloid deposition and neurofibrillary tangle formation in the olfactory bulb in ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999, 25, 481-491.
12. Hoogland PV, van den Berg R, Huisman E. Misrouted olfactory fibres and ectopic olfactory glomeruli in normal humans and in Parkinson and Alzheimer patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003, 29, 303-311.
13. Wong KK, Muller ML, Kuwabara H, Studenski SA, Bohnen NI. Olfactory loss and nigrostriatal dopaminergic denervation in the elderly. *Neurosci Lett* 2010, 484, 163-167.
14. Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, Wernette KA, Kilbourn MR, Minoshima S, Frey KA. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006, 26, 1198-1212.
15. Fortin NJ, Wright SP, Eichenbaum H. Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nature* 2004, 431, 188-191.
16. Eichenbaum H e Robitsek RJ. Olfactory memory: a bridge between humans and animals in models of cognitive aging. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1170, 658-663.

17. Smith CG. Age incident of atrophy of olfactory nerves in man. *J Comp Neurol* 1942, 77, 589-594.
18. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol* 1999, 6, 264-272.
19. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann NY Acad Sci* 1998, 546, 546-555.
20. Price JL. Beyond the primary olfactory cortex: olfactory-related areas in the neocortex, thalamus and hypothalamus. *Chem Senses* 1985, 10, 239-258.
21. Cerf-Ducastel B, Murphy C. Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2006, 31, 386-396.
22. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: changes with age. *Science* 1984, 226, 1441-1443.
23. Murphy C, Withee J. Age-related differences in the pleasantness of chemosensory stimuli. *Psychol Aging* 1986, 1, 312-318.
24. Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology* 2007, 45, 273-280.
25. Murphy C, Solomon ES, Haase L, Wang M, Morgan CD. Olfaction in aging and Alzheimer's disease: event-related potentials to a cross-modal odor-recognition memory task discriminate ApoE epsilon4+ and ApoE epsilon4- individuals. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1170, 647-657.
26. Murphy C, Morgan C, Geisler MW, Wetter S, Covington JW, Madowitz MD, Nordin S, Polich JM. Olfactory event-related potentials and aging: normative data. *Int J Psychophysiol* 2000, 31, 133-145.
27. Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005, 60, 510-514.
28. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1170, 730-735.
29. Raber J, Huang Y, Ashford JW, Huang Y, Ashford JW. ApoE genotype accounts for the vast majority of AD risk and AD pathology. *Neurobiol Aging* 2004, 25, 641-650.
30. Murphy C, Bacon AW, Bondi MW, Salmon DP. Apolipoprotein E status is associated with odor identification deficits in nondemented older persons. *Ann NY Acad Sci* 1998, 855, 744-750.
31. Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MA, Albin RL, Frey KA. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010, 133, 1747-1754.
32. Hawkes CH. Parkinson's disease and aging: same or different process? *Mov Dis* 2008, 23, 47-53.
33. Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* 2007, 449, 468-472.
34. Duffy VB, Hayes JE, Sullivan BS, Faghri P. Surveying food and beverage liking: a tool for epidemiological studies to connect chemosensation with health outcomes. *Ann NY Acad Sci* 2009, 1170, 558-569.
35. O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kopal G, Renner B, Ahne G. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 2000, 11, 399-403.

36. Rolls BJ. Do chemosensory changes influence food intake in the elderly? *Physiol Behav* 1999, 66, 193-197.
37. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA* 1997, 278, 1357-1362.
38. Drewnowski A, Evans WJ. Nutrition, physical activity, and quality of life in older adults: summary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001, 56, 89-94.
39. Morley JE. Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 1997, 66, 760-773.

Olfatto e patologie rinosinusalì

F. Verucchi

Struttura Complessa di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli ed Oftalmico - Milano

Introduzione

Le patologie rinosinusalì, nella loro grande varietà, sono una delle più frequenti cause di disturbi dell'olfatto o disosmie, dato che le strutture nasosinusalì, ed in particolare la regione della fessura olfattoria, con la loro complessa anatomia e fisiologia, sono l'organo bersaglio delle molecole odorose ed il primo ed indispensabile step per la loro individuazione, apprezzamento e discriminazione.

Classificazione

Le disosmie vengono classificate, allo stesso modo delle ipoacusie, in due gruppi principali, trasmissive e percettive, a seconda che il meccanismo patogenetico sia legato ad un ostacolo anatomico e/o fisiologico (p.es. alterazioni del muco e del trasporto mucociliare) tale da impedire alle molecole odorose trasportate dall'aria inspirata di raggiungere i recettori olfattori contenuti nella mucosa della fessura olfattoria (trasmissiva) od invece legato ad un'alterazione delle vie nervose olfattorie, periferiche e/o centrali (percettiva).

Le patologie rinosinusalì causano più frequentemente delle disosmie trasmissive, più raramente percettive.

In alcuni casi, possono coesistere entrambi i meccanismi patogenetici di cui sopra.

Le disosmie possono essere di tipo quantitativo (aumento o diminuzione della percezione olfattoria) e/o qualitativo (distorsione della percezione olfattoria).

Una disosmia qualitativa può accompagnare una disosmia quantitativa.

Patologie rinosinusalì causanti disosmie

Anomalie anatomiche

Le anomalie o varianti anatomiche nasosinusalì, in quanto tali o in quanto fattori predisponenti l'insorgenza di altre patologie nasosinusalì, possono essere, anche se in un

numero limitato di casi, causa di disosmie.

Le principali sono: marcate deviazioni del setto nasale, prevalentemente alte, spesso associate ad una voluminosa concha bullosa del turbinato medio, ipertrofia marcata dei turbinati inferiori, atresia coanale.

Alcuni studi hanno dimostrato che meno del 50% dei pazienti sottoposti a settoplastica e/o turbinoplastica per migliorare la funzione respiratoria nasale hanno contemporaneamente implementato la propria soglia olfattiva.

Riniti allergiche

Nelle riniti allergiche è frequentemente presente, in fase acuta, un'iposmia, solitamente di entità moderata e reversibile, spesso limitata ad alcune aree dell'esperienza olfattoria, che viene considerata dai pazienti stessi un sintomo accessorio poco significativo rispetto ai sintomi più debilitanti come l'ostruzione nasale, la rinorrea e la starnutazione.

Il carattere periodico limitato di alcune riniti allergiche fa sì che i disturbi olfattivi pur presenti siano ancor meno ritenuti importanti e segnalati dai pazienti.

In alcuni lavori su soggetti allergici è stata comparata, con metodi diversi, la soglia olfattiva prima e dopo i test di provocazione nasale, rilevando una diminuzione reale della percezione, moderata e reversibile.

Altri studi suggeriscono che l'iposmia associata all'infiammazione allergica non sia legata al grado di ostruzione nasale, ma soprattutto alle modificazioni delle secrezioni nasali e/o ad anomalie della trasduzione del segnale olfattorio. Altri ancora hanno riscontrato che i pz. con rinite allergica che lamentano maggiormente iposmia quasi sempre presentano una forma associata di poliposi nasale, anche di grado iniziale.

Riniti non allergiche

Per le forme di riniti non allergiche, di cui le principali sono l'eosinofila (NARES), e la neutrofila (NARNE), ma anche nelle meno frequenti mastocitica (NARMA) ed eosinofila-mastocitica (NARESMA), per quanto concerne i disturbi dell'olfatto, vale quanto detto per le riniti allergiche, considerando che le forme eosinofile e mastocitarie sono considerate stadi predisponenti alla poliposi nasale ed in esse il sintomo iposmia è più frequente ed importante.

Nelle NARES più frequentemente può essere presente un'anosmia.

Riniti acute virali

Un'alterazione temporanea della funzionalità olfattoria (iposmia) è un evento abbastanza comune durante una rinite acuta virale, in alcuni casi (rari rispetto all'enorme numero di casi di rinite acuta virale) può instaurarsi una disfunzione olfattoria permanente di grado severo (grave iposmia con parosmia, anosmia) legata al danno citopatico virale del neuroepitelio olfattorio e delle vie olfattorie centrali, che comunque rappresenta percentualmente (20-30%) una delle più frequenti cause di ipo/anosmia persistente.

Per un approfondimento di questo argomento si rimanda allo specifico capitolo della relazione ad esso dedicato.

Rinosinusiti acute e croniche

Nelle rinosinusiti acute e croniche, prevalentemente in quelle di origine batterica, ma anche in quelle micotiche croniche tipo fungus ball o micetoma sinusale (spesso com-

plicate da sovrainfezione batterica e talvolta di origine odontogena, come nella presenza di corpi estranei nasali), è frequentemente presente una cacosmia oggettiva che rappresenta il sintomo principale e rivelatore della patologia. La terapia medica e/o chirurgica appropriata permette la remissione completa della cacosmia.

Poliposi nasosinusale

La poliposi nasosinusale nelle sue varie espressioni sino alla S. di Widal è sicuramente la causa più frequente di disosmia di origine nasosinusale, anche se la reale prevalenza della disosmia dovuta alla poliposi resta sconosciuta.

La frequenza di disosmia nei vari studi è variabile tra il 10 ed il 90%.

La disosmia è pressochè nella totalità dei casi di tipo trasmissivo e quantitativo (iposmia od anosmia) ; raramente si associano distorsioni della percezione olfattiva.

Spesso vi è una correlazione tra l'estensione della poliposi e la severità dei disturbi olfattivi. In alcuni lavori, utilizzando la stadiazione di Lund e coll., è stata rilevata iposmia importante riferita nel 30% dei pz. con poliposi di stadio 1 (limitata al meato medio), nel 40% di quelli in stadio 2 (extrameatali), nel 90% circa di quelli in stadio 3 (ostruzione totale o subtotale delle fosse nasali).

Si deve anche rilevare come, al contrario, ognuno di noi nella sua pratica clinica, abbia riscontrato casi di poliposi limitate, con fessura olfattoria apparentemente normale endoscopicamente e radiologicamente, con iposmia severa/anosmia, o casi di mancato recupero olfattivo dopo adeguata terapia medico/chirurgica.

Due sono le ipotesi più probabili in questi casi: l'alterazione del film mucoso e della sua clearance ed il danno diretto del neuroepitelio olfattivo da parte di alcune citochine (p.es. TNF-alfa) presenti nelle patologie infiammatorie nasosinusalì.

Malattie granulomatose-autoimmuni

Malattie granulomatose autoimmuni come la Wegener, la Churg-Strauss, la sarcoidosi, la sindrome di Sjogren, l'ozena, possono colpire le cavità rinosinusalì, portando a disturbi della percezione olfattiva che vanno dalla cacosmia a gradi di iposmia ingravescente sino all'anosmia completa. A livello della mucosa nasale si avrà secchezza della mucosa, crostosità, necrosi progressiva delle strutture mucose ed osteocartilaginee. Assimilabile a queste forme, per sintomatologia, presentazione ed evoluzione morfologico-clinica, è l'inalazione abituale di sostanze tossiche o stupefacenti (come la cocaina) e il nasal type linfoma a cellule natural killer.

Tumori nasosinusalì-basicranici benigni-maligni

I tumori benigni-maligni del distretto nasosinusale e del basicranio anteriore sono neoplasie rare e caratterizzate da una molteplicità di quadri istopatologici, data la complessità istologica della regione anatomica.

Per quanto riguarda i tumori benigni trovare dati epidemiologici precisi in letteratura è difficile in quanto l'attenzione è incentrata sulle neoplasie maligne. I pochi dati esistenti riguardano singoli tipi istologici e non le neoplasie benigne nel loro complesso.

Nella loro rarità i più frequenti sono: il papilloma invertito, poi gli osteomi, l'angiofibroma ed i tumori vascolari.

Provocano raramente disosmie, se non quando raggiungono dimensioni tali da causare un'ostruzione respiratoria importante e quindi deficit olfattori di tipo trasmissivo.

I tumori maligni rappresentano circa lo 0,8% di tutti i tumori maligni ed il 3% dei tumori maligni della testa e del collo. I più frequenti sono: l'adenocarcinoma (30-35%), l'estesioneuroblastoma (10-12%), il carcinoma squamoso (10-12%), il melanoma (8-9%), il carcinoma adenoidocistico (7-8%), l'emangiopericitoma (4%) e lo SNUC (3%).

Di questa estrema varietà istopatologica di neoplasie maligne l'unico sicuramente associato a disosmia, che spesso ne è anche il sintomo rivelatore, è, proprio per la sua origine dal neuroepitelio olfattorio, l'estesioneuroblastoma.

Comunque qualsiasi neoplasia nasosinusale, indipendentemente dal tipo istologico, può causare disturbi dell'olfatto, in base al sito di origine o allo stadio avanzato in cui viene riscontrata.

Traumi cranici

I traumi cranici come causa di disosmia saranno ampiamente trattati in un capitolo dedicato. Occorre ricordare che si tratta di iposmie severe od anosmie legate a lesioni dell'epitelio neuro-olfattorio o dei fascicoli nervosi olfattivi periferici e/o centrali, prevalentemente per concussioni cerebrali e meno frequentemente per fratture del basicranio anteriore e del massiccio facciale.

Cause iatrogene

Disturbi dell'olfatto possono essere una conseguenza od una complicanza della chirurgia funzionale nasosinusale (settoplastica, turbinoplastica, rinoplastica, rinosettoplastica, F.E.S.S.) ed essere sia di tipo trasmissivo che percettivo.

In caso di alterazioni del muco o crostosità persistenti il sintomo più frequente sarà la cacosmia; in caso di lesioni della mucosa olfattoria o fratture o microtraumi ossei, soprattutto a livello della lamina cribra o della lamina perpendicolare dell'etmoide-crista galli, si avranno iposmia di vario grado od anosmia. Il rischio di disosmia grave post-intervento di rino-settoplastica è stimato intorno all'1-2 %.

Talvolta modificazioni iatrogene dell'olfatto sono poco apprezzate dal paziente. Infatti si sovrappongono a disosmie già presenti per la patologia in essere che ha portato all'intervento (poliposi nasale, NARES, sinusiti, allergie, neoplasie, ecc.).

Diagnosi

Data la prevalenza della patologia nasosinusale come causa di disturbi dell'olfatto, in presenza di una disosmia è sempre necessario ricercare l'esistenza di una di esse. L'iter diagnostico, data la varietà delle patologie sopra descritte, prevede le seguenti indagini:

- Anamnesi
- Valutazione ORL complessiva
- Endoscopia nasale
- Tests allergologici
- Citologia nasale
- Imaging (TC, RMN)
- Biopsie
- Tests immunitari
- Tests olfattometrici

Come primo approccio sono indispensabili la valutazione ORL completa con accurata anamnesi e l'esecuzione di una endoscopia nasale.

In base all'orientamento patologico fornito da queste si procederà all'esecuzione di ulteriori indagini tra quelle descritte utili alla conferma diagnostica.

Terapia

La terapia delle disosmie ad eziologia nasosinusale è ovviamente legata alla terapia adatta alla risoluzione di ognuna delle diverse patologie in causa, e quindi, a seconda dei casi, si avvale di presidi medici e chirurgici, talvolta in associazione tra loro.

Per quanto riguarda le opzioni terapeutiche chirurgiche si rimanda allo specifico capitolo ad esse dedicato.

La terapia medica comprende l'uso di antistaminici, decongestionanti nasali topici e sistemici, regolatori del muco di diverso genere, detersioni nasali con soluzioni saline, cure termali, antibiotici, antinfiammatori, chemioterapici.

A tutt'oggi comunque il farmaco più importante, e da molti ancora considerato l'unica reale risorsa farmacologica per la terapia delle disosmie, è il cortisone, ed i suoi derivati, sulla base della nota azione antiflogistica, esplicitata pare anche a livello neuronale.

Studi con modelli animali ed in vitro hanno dimostrato l'effetto rigenerativo dei corticosteroidi sulla mucosa olfattoria attraverso l'induzione dell'espressione dell'adenosina trifosfato Na/K dipendente e la regolazione dell'apoptosi neuronale.

L'efficacia della terapia steroidea, sistemica e locale, è comunque ancora oggetto di controversie, in quanto i numerosi studi effettuati non hanno dato risultati univoci.

Hotchkiss è stato il primo a descrivere, nel 1956, un recupero della funzione olfattiva in 30 pz. affetti da poliposi nasosinusale dopo 6 giorni di trattamento con prednisone, notandone anche la natura transitoria dato che la disosmia recidivava in meno di 10 gg. dalla sospensione della terapia. Fein e altri giunsero alle stesse conclusioni 10 anni dopo in uno studio sulle disosmie nelle riniti allergiche. L'uso di terapie prolungate, anche a basse dosi, è da alcuni sconsigliato per i noti effetti collaterali dei glucocorticoidi.

Controversa anche l'efficacia nelle diverse patogenesi delle disosmie, trasmissiva e percettiva. Alcuni Autori sostengono l'efficacia nelle forme trasmissive e non in quelle percettive, e che quindi la risposta o meno alla terapia steroidea costituisca un test attendibile che permetta di distinguere le forme reversibili, in cui il neuroepitelio olfattorio è ancora funzionante, dalle forme irreversibili. Goodspeed et al. trattarono 20 pz. anosmici con 50 mg di prednisone die x 7 gg., monitorando con test olfattometrici la funzione olfattoria. Nei 10 pz. portatori di un'eziologia nasosinusale si è osservato un recupero olfattivo, cosa che non è avvenuta nei 10 pz con anosmia neurosensoriale. Al contrario Heilmann e al., in uno studio del 2004, hanno dimostrato, in un gruppo di 55 pz. con deficit olfattorio da diverse cause, trattati con Prednisolone 40 mg die a scalare per 21 gg., un miglioramento significativo della funzionalità olfattoria in tutti i gruppi di pz.

Anche per quanto riguarda l'uso e l'efficacia degli steroidi topici, che hanno il vantaggio rispetto ai sistemici di effetti collaterali ridottissimi, in letteratura si riscontrano risultati contrastanti. Per esempio, mentre alcuni studi (Mott e al., Golding-Wood et al.) hanno suggerito una parziale efficacia dello steroide nasale nel miglioramento dei deficit olfattori associati a malattie infiammatorie nasosinusalì, Heilmann e al. hanno riportato la

manca di un miglioramento significativo della funzionalità olfattoria in 37 pz. con deficit olfattorio da differenti cause, sia considerando la casistica in toto, che analizzando i pz. in gruppi eziologici distinti. Nel 2005 Fukuzawa ha pubblicato uno studio in cui, a seguito di iniezione locale a livello della mucosa della fessura olfattoria di una sospensione steroidea (Desametasone acetato/Betametasone sodio acetato), riporta un miglioramento clinico in meno del 50% dei pz. disosmici trattati.

Un altro argomento dibattuto è quello della possibilità che, trattando molto precocemente con terapia corticosteroidica le patologie come la poliposi nasale, si possa evitare l'instaurarsi di un'anosmia irreversibile. A tal proposito alcuni Autori, soprattutto i sostenitori della diagnostica citologica nasale, ritenendo la NARES, la NARMA e la NARESMA sicure progenitrici nel tempo della poliposi nasale, sostengono l'opportunità di diagnosi precoce di tali patologie attraverso la metodica citologica, ed il loro prolungato trattamento con terapia corticosteroidica, prevalentemente topica. Data comunque la talvolta limitata efficacia e l'imprevedibilità della risposta alla terapia corticosteroidica sistemica e/o topica, negli ultimi anni si sono ricercate alternative terapeutiche valide al cortisone, soprattutto in quelle forme non rispondenti con probabile danno di tipo neurosensoriale.

È stato valutato l'utilizzo, con diversi razionali, di sostanze come il Ginkgo Biloba, l'acido alfa-lipoico, il beta carotene, la vitamina A, la vitamina B12 e l'adenosina trifosfato con risultati contrastanti stante anche l'esiguità numerica di questi studi.

Da tener presente anche, nella valutazione dell'efficacia delle varie terapie proposte, il riscontro di una risoluzione/miglioramento clinico spontaneo, anche a distanza, in una percentuale non trascurabile di pz. Per esempio, in un lavoro pubblicato nel 2006, Reden et al. hanno riportato un miglioramento spontaneo della funzionalità olfattoria in oltre il 30 % dei pz. analizzati con disosmia di origine naso sinusale, contro il 10 % di quelli con deficit olfattorio di origine post-traumatica.

Bibliografia scelta

1. Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB. Causes of olfactory and gustative disorders. Smell and taste health and disease. Getchell et al, Raven Press, New York 1991; 449-62.
2. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005; 262(3):231-5.
3. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1991; 117(5):519-28.
4. Anderson ER, Murphy MP, Weimuller EA Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1999; 121(6):702-7.
5. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope.* 2001; 111(1):9-14.
6. Duncan HJ. Differences among patients with smell impairment resulting from head trauma, nasal disease, or prior upper respiratory infection. *Chem Senses,* 1991; 16:517.
7. Aibar T, Nakal Y. Influence of experimental rhinosinusitis on olfactory epithelium. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; suppl 486:184-19.
8. Egawa M. Olfactory disturbance causes by chronic sinusitis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1995; 98:843-54.

9. Downey LL, Jacobs JB, Lebowitz RA. Anosmia and chronic sinus disease. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1996; 115:24-28.
10. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neuroscience* 2010; 30(6):2324-29.
11. Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol* 2008; 22(6):598-601.
12. Fein BT, Kamin PB, Fein NN. The loss of smell in nasal allergy. *Ann Allergy* 1966; 24:278-283.
13. Apter AJ, Mott AE, Frank DE, Clive JM. Allergic rhinitis and olfactory loss. *Am Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:311-316.
14. Cowart BJ, Flynn-Roden K, Mc Geady SJ. Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:747-751.
15. Hinrindottir I, Murphy C, Bende M. Olfactory threshold after nasal allergen challenge. *ORL J Otorhinolaringol Relat Spec* 1997; 59:36-38.
16. Higo R, Ichimura K, Ota J, ishizuka T, Shimazoki Y. Investigation of "anosmic zones" associated with nasal allergy. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1996; 99:1648-1652.
17. Jankowski R, Goetz R, Moneret-Vautrin DA, Daures P, Lallemand JG, Wayoff M. Les insuffisances de l'ethmoïdectomie dans la prise en charge de la polypose. *Ann Oto-Laryngol* 1991 ; 108 :298-306.
18. Delank KW, Stoll W. Sense of smell before and after endonasal surgery in chronic sinusitis with polyps. *HNO* 1994; 42:619-23.
19. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998; 36:15-19.
20. Lund VJ, Scadding GH. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol* 1994; 108:749-753.
21. Eichel BS. Improvement of olfaction following pansinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994; 73:248-50.
22. Ohtori N, Fukami M, Yanagi K, Asai K, Nori Yama H. Improvement of olfactory disturbance by endoscopic endonasal surgery for chronic sinusitis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1995; 98:642-9.
23. Min YG, Yun YS, Song BH, Cho YS, Lee HS. Recovery of nasal physiology after functional endoscopic sinus surgery : olfaction and mucociliary transport. *ORL J Otorhinolaringol Relat spec* 1995; 57:264-8.
24. Rowe-Jones JM, Makay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997; 22:377-81.
25. Jankowski R. Rhinites auto-immunes. *J F ORL* 1997; 46 :219-223.
26. Bonfils P, Le Bihan C, Landais P. Etude de la sèmiologies des dysfonctionnements rhinosinusiens chroniques perannuels et permanents. I : prévalence des symptômes. II : profil sémiologique des différentes pathologies. *Ann Otolaryngol* 1998; 115 :177-188.
27. Kern RC, Mathog RH. Neoplasms of the nose and paranasal sinuses. Smell and taste in health and disease. Getchell TV et al, Raven Press, New York 1991; 599-620.
28. Nielsen BC, Olinder-Nielsen AM, Malmborg AS. Successful treatment of ozena with ciprofloxacin. *Rhinology* 1995; 33:57-60.
29. Hotchkiss WT. Influence of prednisone on nasal polyposis anosmia. *Arch Otolaryngol* 1956; 64:478-9.
30. Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA. Corticosteroids in olfactory dysfunction. Meiselman HL et Rivlin RS Eds. *Clinical measurement of taste and smell*. New York: Mac Millan Publishing Company, 1986 : 514-8.

31. Jafek BW, Moran DT, Eller PM, Rowley JC, Jafek TB. Steroid-dependant anosmia. *Arch Otolaryngol Head and Neck surg* 1987; 113:547-9.
32. Scott AE. Caution urged in treating "steroid dependant anosmia". *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1989; 115:109-10.
33. Mygind N, Lildholdt T. Nasal polyps treatment : medical management. *Allergy Asthma proc* 1996; 17 (5):275-282.
34. Chalton R, Mackay I. Double-blind, placebo-controlled trial of betamethasone nasal drops for nasal polyposis. *Br Med J* 1985; 291:788.
35. Fukazawa K. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses* 2005, 30(1):212-213.
36. Seo BS, Lee HJ, Lee CH, Rhee CS, Kim JW. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo Biloba, and mometasone nasal spray. *Acta Otolaryngol Head and Neck Surg* 2009; 135(10):1000-4.
37. Nishimura T, Teranishi S, Kawashima A, Ishimaru T, Miwa T, Furukawa M. Glucocorticoid enhances Na(+)/K(+) ATPase mRNA expression in rat olfactory mucosa during regeneration: a possible mechanism for recovery from olfactory disturbance. *Chem Senses* 2002; 27(1):13-21.
38. Takanosawa M, Nishino H, Ohta Y, Ichimura K. Glucocorticoids enhance regeneration of murine olfactory epithelium. *Acta Otolaryngol* 2008; 18:1-8.
39. Hellman S, Huettenbrink KB, Hummel T. local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004; 18(1):29-33.
40. Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995; 33(3): 162-5.
41. Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1997; 123(4):367-72.
42. Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol* 1996; 110(2):132-5.
43. Wu Y, Li S, Cui W, Zu X, Du J, Wang F. Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilatation. *Phytomedicine* 2008; 15(3): 164-9.
44. Erdogan H, Fadillioglu E, Kotuk M, Iraz M, Tasdemiir S, oztas Y, Yildirim Z. Effects of Ginkgo biloba on plasma oxidant injury induced by bleomicine in rats. *Toxicol Ind Health* 2006;22(1):47-52.
45. Lee GS, Cho JH, Park CS, Jung SH, Lee DH, Jun BC, Song CE, Cho KJ. The effect of Ginkgo biloba on the expression of intermediate-early antigen (c-fos) in the experimentally induced anosmic mouse. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36(3):287-91.
46. Hummel T, Heilmann S, Hittenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell disfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112(11):2076-80.
47. Duncan RB, Briggs M,. Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A. *Arch otolaryngol* 1962; 75:116-24.
48. Roydhouse N. Retinoid therapy and anosmia: *N Z Med J* 1988; 101(849):465.
49. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. Recovery of olfactory function following closed head injury or infection of the upper respiratory tract: *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2006; 132(3):265-9.

Olfatto e rinite acuta

L. Pignataro, S. Torretta

Clinica Otorinolaringoiatrica - Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Dipartimento di Scienze Specialistiche Chirurgiche, Università degli Studi di Milano

Definizione, incidenza ed epidemiologia

I disturbi dell'olfatto o disosmie sono classificati come trasmissivi e percettivi: i prime conseguono ad un ostacolo anatomico tale da impedire all'aria inspirata il raggiungimento della mucosa olfattoria, mentre i secondi sono legate ad un'alterazione delle vie olfattorie nervose.

Dalla pratica clinica si evince come una alterazione qualitativa e/o quantitativa della percezione olfattoria possa determinare importanti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti: Deems *et al.* ¹ riportano come una preservazione della funzione olfattoria sia di estrema importanza specie per alcune figure professionali quali, ad esempio, vigili del fuoco e chimici, la cui incolumità può essere messa a repentaglio da un'alterazione olfattoria.

Alla luce di queste considerazioni, in letteratura sono stati proposti diversi questionari mirati all'identificazione dell'impatto delle alterazioni nasali e, più specificamente, della disfunzione olfattoria sulla qualità di vita ^{2, 4}. Tra questi il "Questionnaire for Olfactory Dysfunction" (QOD) ² è il più noto e si compone di 52 quesiti, suddivisi in tre aree distinte: gravità del disturbo, strategie gestionali, impatto sociale.

Relativamente al capitolo in questione, una disfunzione olfattoria susseguente ad un episodio di rinite acuta è una manifestazione relativamente frequente nella pratica clinica: se, da un lato, tuttavia, un'alterazione temporanea della funzionalità olfattoria successiva ad un'infezione delle vie aeree superiori (IVAS) è un evento abbastanza comune, una disfunzione olfattoria permanente di grado severo è evenienza ben più rara.

La disfunzione olfattoria post-virale (DOPV), definita da Moran *et al.* ⁵ come l'improvvisa perdita/compromissione della funzionalità olfattoria su base neurosensoriale a seguito di IVAS, rappresenta una delle più frequenti cause di ipo/anosmia persistente, essendo responsabile del 19-42% dei casi di deficit olfattorio ^{1, 6, 7}.

Tuttavia, i dati della letteratura mettono in evidenza come, a dispetto dell'elevata incidenza di IVAS nella popolazione generale (6-10 episodi/anno nella popolazione pediatrica e 2-4 episodi/anno nella popolazione adulta) ⁸, la comparsa di DOPV costituisce un'evenienza assai poco comune. Si potrebbe speculare come, alla base di ciò, ci siano fattori di predisposizione personale all'insorgenza del DOPV, attualmente ignoti ⁸. Il DOPV si manifesta con maggiore frequenza in soggetti di sesso femminile (rapporto fem-

mine:maschi pari a 2:1) ⁹ al di sopra dei 50 anni d'età ^{1, 10}: quest'ultimo dato contrasta, tuttavia, con le caratteristiche epidemiologiche della popolazione predisposta ad IVAS, essendo rappresentata da giovani donne tra i 20 ed i 30 anni d'età ¹¹ che hanno frequente contatto con bambini. Il raffreddore comune risulta, invece, poco frequente nelle fasce d'età elevata, con meno di un episodio di IVAS/anno nei pazienti ultra-sessantenni ¹¹. È stata inoltre riportata una stagionalità (primavera ed estate) del DOPV, con picchi d'incidenza nei mesi di marzo e maggio ¹² giustificati, probabilmente, dalle peculiari caratteristiche epidemiologiche di distribuzione dei virus respiratori maggiormente coinvolti nelle IVAS.

Quadro clinico

Il DOPV si manifesta, generalmente, con un deficit olfattorio (anosmia od iposmia) di tipo severo ¹³ e, secondo alcuni *reports*, con una preponderanza dell'iposmia (57%) rispetto all'anosmia (43%) ⁶. Tra i sintomi associati vi è la distorsione della percezione olfattoria con il riscontro, in un'alta percentuale di casi, di disosmia (65%) ⁶ e, più raramente, di troposmia o parosmia (16%) e fantosmia (7%) ¹³. In particolare, secondo Seiden e Duncan ⁶, la disosmia risulta più frequentemente associata all'ipo/anosmia post-virale rispetto a quella ad origine post-traumatica od associata a rinosinusite cronica ed è prevalente nei pazienti con una funzione olfattoria residua parzialmente conservata. Secondo alcuni autori ¹⁴ la disosmia conseguirebbe, probabilmente, ad un'anomala rigenerazione assonale successiva all'insulto virale.

Il riscontro di parosmia, presente generalmente in corso di infezioni virali sostenute in particolare da Rhinovirus (RV), Virus Parainfluenzale (VP), Epstein-Barr Virus (EBV) ¹⁵, sarebbe invece ascrivibile all'effetto citopatico virale, piuttosto che all'edema della mucosa nasale responsabile dei deficit olfattori di tipo conduttivo.

Deve essere infine sottolineato come i pazienti con DOPV possano lamentare un'alterazione gustativa generalmente secondaria alla diminuita percezione dei sapori: in letteratura viene infatti riportata una frequenza relativamente elevata (18-33%) di deficit gustativi all'esordio del DOPV ¹³ e in un terzo dei casi circa il paziente lamenta anche disgeusia ¹⁰. Tuttavia un'ipo/ageusia effettiva e permanente risulta difficilmente quantificabile e raramente obiettabile ¹⁶.

Eziopatogenesi

Il DOPV sembrerebbe conseguire all'effetto citopatico dei virus respiratori responsabili dell'invasione del sistema nervoso centrale a partenza dal neuroepitelio olfattorio (particolarmente suscettibile all'insulto virale, data la sua diretta esposizione all'ambiente esterno) ed attraverso le vie olfattorie ¹⁷, con un'apparente stretta correlazione tra il grado di disfunzione olfattoria e la severità del danno cellulare.

Il DOPV sembrerebbe essere, pertanto, manifestazione di una malattia degenerativa a livello delle terminazioni neuronali periferiche, anche se la maggior incidenza relativa di parosmia in pazienti con DOPV, rispetto a pazienti con ipo-anosmia dovuta a flogosi naso-sinusale cronica, farebbe supporre anche un coinvolgimento a livello delle vie cen-

trali, specie a carico del bulbo olfattorio ¹⁸. È stato infatti dimostrato come l'inoculazione intranasale virale produca effetti lesivi sulle vie centrali dell'olfatto e su altre aree del cervello ^{19, 20} e come, da un punto di vista anatomopatologico, si possano riscontrare grossolani deficit del sistema dendritico e la mancanza delle ciglia a carico dei recettori olfattori periferici ²¹. Specificatamente Jafek *et al.* ¹⁴ hanno riportato tre tipologie di possibile danno recettoriale: nel primo tipo il neuroepitelio olfattorio conserva la sua struttura cellulare, ma i recettori risultano diminuiti; nel secondo tipo il neuroepitelio olfattorio appare assottigliato con persistenza unicamente di cellule di supporto e basali; nel terzo tipo, il più severo, il neuroepitelio olfattorio appare interamente sostituito da epitelio squamoso metaplastico.

Sebbene l'ipotesi citopatica nella genesi del DOPV sia quella più accreditata, alcuni autori ¹⁰ hanno suggerito come i reperti anatomopatologici precedentemente descritti possano essere, in realtà, conseguenza del processo rigenerativo neuronale o esito dell'attivazione flogistica indotta dalla IVAS o da processi autoimmuni ²².

Sta di fatto che la ripetitività degli episodi ed il danno cumulativo conseguente apparirebbero, insieme a supposti fattori individuali predisponenti una maggior/minor suscettibilità al danno neuronale ²³, determinanti nell'epifenomeno clinico del DOPV. L'ipotesi del danno cumulativo giustificherebbe la maggior incidenza del DOPV nella popolazione di età media/anziana, caratterizzata da una minor capacità rigenerativa delle terminazioni olfattorie recettoriali.

Nel caso, invece, del più frequente deficit olfattorio post-virale transitorio, cosiddetto conduttivo, l'ipotesi eziologica sembrerebbe invece ascrivibile, per lo più, all'edema post-flogistico delle mucose nasali ²³.

Sebbene il RV sia tra i più comuni virus identificati quali causa di disfunzione olfattoria ⁸, essendo stato riscontrato, mediante PCR, in quasi il 67% degli affetti da DOPV ¹⁵, tuttavia una correlazione certa tra l'infezione da RV e la comparsa di DOPV non è stata ancora provata ¹⁵. Il RV sembrerebbe condurre, nella maggior parte dei casi, ad un deficit olfattorio autolimitantesi, ma in alcuni casi esso assumerebbe caratteristica di persistenza finanche a sei mesi dall'esposizione, con un potenziale per un DOPV permanente ¹⁵.

Allo stesso modo non esistono forti evidenze cliniche per stabilire quali altri virus possano indurre il DOPV. Tra questi si considerano i virus più frequentemente coinvolti nelle IVAS, tra cui RV, Coronavirus, Virus Influenzale, VP, Virus Respiratorio Sinciziale, Adenovirus, Enterovirus ed EBV ²⁴. A tal riguardo alcuni dati sierologici attesterebbero una maggior prevalenza di anticorpi anti-VP nei pazienti con DOPV, rispetto a pazienti con deficit olfattorio associato a rinosinusite cronica o a genesi post-traumatica, senza tuttavia una differenza significativa tra i gruppi ²⁵. Il ruolo del VP, specie nel suo sierotipo 3, sarebbe, inoltre, suggerito da Wang *et al.* ²⁶ che nel 2007 hanno riportato la presenza di VP3-RNA nella mucosa nasale (ottenuta attraverso "nasal scraping") nell'88% dei pazienti con DOPV e dal neurotropismo del virus stesso, dimostrato dalla sua identificazione nel liquido cerebrospinale di pazienti con meningite asettica ²⁷.

Diagnosi

Allo stato attuale non esiste un test diagnostico che permetta di ascrivere in modo univoco un deficit olfattorio come DOPV, differenziandolo da una forma a genesi condutti-

va. Elemento suggestivo per la diagnosi di DOPV è, tuttavia, l'improvvisa comparsa del deficit olfattorio immediatamente successivo ad un episodio di IVAS particolarmente severo, in assenza di altre cause evidenti.

La gestione di un paziente con sospetto DOPV non può prescindere, in prima istanza, da un'accurata anamnesi e da un esame obiettivo specialistico otorinolaringoiatrico (comprensivo di rinoscopia ed endoscopia nasale) atto all'esclusione di altre cause determinanti iposmia, tra cui spiccano i deficit olfattori post-trauma cranico e quelli associati a patologia flogistica rinosinusale cronica (e.g. poliposi naso-sinusale, rinite allergica, rinite cronica non allergica) ⁶. In casi dubbi è auspicabile, per la diagnosi differenziale, l'utilizzo delle indagini radiologiche di riferimento (e.g. TC massiccio-facciale per la precisazione di patologie rinosinusali sottostanti). La RM encefalo appare utile in presenza di segni/sintomi neurologici o per l'esclusione di importanti condizioni patologiche causa del deficit olfattorio, quali processi neoplastici intracranici ²⁸, del sistema olfattorio, del naso o dei seni paranasali o la sofferenza cerebrale frontale post-traumatica ²⁹.

Dato che il paziente, in seguito alla rinite, si aspetta una graduale ripresa dell'olfatto, la diagnosi di DOPV è spesso ritardata, con un intervallo di tempo medio dall'esordio alla consultazione medica di tre mesi circa ²³. Tale ritardo diagnostico avrebbe ripercussioni importanti sul piano eziopatogenico, dal momento che l'isolamento del virus responsabile si rende, con il passare del tempo, sempre più difficile. È infatti noto come RV, VP, EBV e Coronavirus siano isolabili nel secreto nasale dei pazienti con DOPV esclusivamente nelle fasi iniziali, scomparendo con la risoluzione del processo flogistico. Alcuni autori ²⁶ hanno proposto la ricerca del virus con tecniche sofisticate e costose quali la RT-PCR su materiale ottenuto mediante *scraping* nasale, evitando di eseguire biopsie dell'epitelio olfattorio, procedura quest'ultima ritenuta potenzialmente ed addizionalmente lesiva per l'epitelio olfattorio da parte della maggior parte degli autori. Solo alcuni, tra cui Jafek *et al.* ³⁰, conferiscono alla biopsia un importante ruolo diagnostico, considerando questa procedura un'indagine scevra di rischi ed eseguibile in sicurezza.

Entrambe queste considerazioni in contrasto tra loro appaiono comunque riduttive se si riporta quanto asserito da Suzuki ¹⁵ che ritiene che il germe isolato nel secreto nasale non sia necessariamente il responsabile del DOPV e l'identificazione del virus nel secreto nasale non significhi l'automatica presenza del virus a livello delle cellule olfattorie.

Tra i test diagnostici atti a quantificare il deficit olfattorio vi sono test olfattori standardizzati, il più noto dei quali è l'*University of Pennsylvania Smell Identification Test* ³¹, commercialmente noto come *Smell identification test* (SIT), che sottopone il paziente alla somministrazione di 40 campioni con possibilità di scelta tra 4 alternative. Il paziente, per ogni singolo campione, apre una bustina sigillata e ne odora il contenuto, barrando poi l'alternativa che reputa corrispondere all'odore testato tra le 4 possibilità proposte. Questo test quantitativo focalizza sull'abilità del paziente di identificare un numero di odori sopra-soglia.

Prognosi e trattamento

Un'alterazione temporanea della funzionalità olfattoria successiva ad IVAS è un evento abbastanza comune ¹⁵, mentre un DOPV permanente di grado severo è evenienza ben più rara ¹⁵.

I dati della letteratura sottolineano come, nel corso di diversi anni, si possa assistere a graduali miglioramenti dovuti alla rigenerazione dell'epitelio olfattorio e delle fibre nervose tra l'epitelio ed il bulbo ²⁶: è stata infatti riportata un'associazione statisticamente significativa tra il grado di miglioramento clinico/soggettivo del DOPV e la durata del follow-up ¹⁸ accanto ad una probabilità di recupero inversamente correlata alla gravità del deficit iniziale ed alla severità delle alterazioni anatomopatologiche a carico dell'epitelio olfattorio ²¹.

Allo stato attuale non esiste per il DOPV un trattamento standardizzato di efficacia clinica provata e gli studi finora condotti mancano della numerosità campionaria e di importanti premesse metodologiche (assenza di randomizzazioni e di gruppi controllo) necessari a fornire evidenze scientifiche solide ⁸.

Per molti anni il principale trattamento del DOPV è consistito nella somministrazione di zinco; tuttavia uno studio controllato con placebo e condotto in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia di questa terapia ³². Tra le altre terapie proposte vi è il trattamento steroideo sistemico e topico, impiegato sulla base della nota azione anti-flogistica esplicata a livello neuronale. Modelli animali ed *in vitro* hanno dimostrato la capacità rigenerativa dei glucocorticoidi sulla mucosa olfattoria, attraverso l'induzione dell'espressione dell'adenosina trifosfato Na/K dipendente ³³ e la regolazione dell'apoptosi neuronale ³⁴. La somministrazione steroidea sistemica appare, ancora oggi il trattamento attualmente più comune nel DOPV, seppure la sua efficacia effettiva sia tutt'altro che comprovata, data la non concordanza dei dati riportati in letteratura.

Uno studio del 2004 ³⁵ ha mostrato in 55 pazienti con deficit olfattorio da diverse cause un miglioramento significativo della funzionalità olfattoria dopo corticosteroide sistemico (Prednisolone 40 mg/die a scalare per 21 giorni complessivi) in tutti i gruppi di pazienti. Altri autori ³⁶ giudicano, invece, la terapia steroidea sistemica assolutamente inefficace nel DOPV, tanto da considerare la mancata risposta allo steroide nel DOPV come strumento di diagnosi differenziale con l'ipo/anosmia conduttiva associata a flogosi rinosinusale cronica, più rispondente a tale trattamento ⁶. Risultati contrastanti si evincono in letteratura anche riguardo l'efficacia terapeutica dello steroide topico: mentre alcuni studi ³⁷, ³⁸ hanno suggerito una parziale efficacia dello steroide nasale nel miglioramento dei deficit olfattori associati a malattie infiammatorie naso-sinusal, più recentemente Heilmann *et al.* ³⁵ hanno riportato la mancanza di un miglioramento significativo della funzionalità olfattoria in 37 pazienti con deficit olfattorio da svariate cause, sia considerando la casistica *in toto*, che analizzando i pazienti in gruppi eziologici distinti. Infine, in un'ampia casistica di 630 pazienti con deficit olfattorio, comprendente 162 pazienti con DOPV, Fukazawa ¹³ effettuando l'iniezione di una sospensione steroidea (Desametasone acetato/Betametasone Sodio Acetato) a livello della mucosa nasale in prossimità della fessura olfattoria, riporta un miglioramento clinico in meno del 50% dei trattati.

È stata inoltre valutata l'efficacia di terapie combinate: in particolare Seo *et al.* ²³ hanno recentemente testato, nel trattamento del DOPV a tre mesi dall'esordio, l'efficacia della terapia sistemica con Prednisolone (30 mg/die a scalare per 14 giorni complessivi) associata alla somministrazione topica endonasale di Mometasone Fuorato con o senza concomitante utilizzo di Ginko Biloba (24 mg/die per 28 giorni), senza tuttavia significative differenze tra i gruppi.

La limitata efficacia e l'imprevedibilità della risposta alla terapia cortisonica (sia essa somministrata per via sistemica o topica) ha spinto alla ricerca di alternative terapeuti-

che. A questo proposito l'utilizzo del Ginko Biloba troverebbe un razionale nell'induzione di un incremento del flusso ematico ed in un supposto effetto anti-ossidante ^{39, 40}. Modelli animali hanno inoltre dimostrato come, in topi anosmici, il Ginko Biloba avrebbe un'azione stimolante l'espressione di c-fos che attiverebbe la rigenerazione olfattoria a livello del bulbo e della corteccia ⁴¹.

Sulla base di una supposta azione stimolante il rilascio di fattori di crescita neuronali e del noto effetto anti-ossidante, Hummel *et al.* ⁴² hanno valutato l'efficacia della somministrazione orale di acido alfa-lipoico in 23 pazienti con DOPV, riportando, seppur su tale casistica limitata, un miglioramento clinico significativo in più del 50% dei casi (14/23). Sporadici reports hanno inoltre valutato l'applicazione di composti quali il beta carotene e la vitamina A (somministrati intra-muscolo) ^{43, 44}, la vitamina B12 e l'adenosina trifosfato (per os) ²¹, con risultati incoraggianti.

In conclusione, i dati della letteratura riferibili al trattamento del DOPV sono estremamente scarsi. Data la mancanza di studi ad hoc, non è attualmente noto se il ritardo diagnostico abbia conseguenze significative sulle possibilità di recupero e, in particolare, non è mai stato valutato l'effetto di un trattamento precoce ²³. Unicamente alcuni autori ⁴² hanno riportato una migliore risposta terapeutica in pazienti giovani, probabilmente a causa di una maggiore neuro plasticità delle terminazioni olfattorie.

Si deve altresì sottolineare che i risultati apparentemente incoraggianti, ottenuti con le differenti terapie mediche precedentemente elencate, devono essere considerati con cautela, data l'esiguità delle casistiche fino ad ora pubblicate e, soprattutto, per il riscontro di una risoluzione/miglioramento clinico spontaneo in una percentuale non trascurabile di pazienti ⁴⁵. In particolare Reden *et al.* (45 14 in seo arch 2009) hanno riportato un miglioramento della funzionalità olfattoria nel 32% dei 262 pazienti con DOPV analizzati, mentre in un gruppo di 99 pazienti con deficit olfattorio di origine post-traumatica si è assistito ad un miglioramento spontaneo solo nel 10% dei casi.

Infine, sulla base dei recenti dati a supporto di un importante ruolo eziologico da parte del RV nella genesi del DOPV, l'utilizzo di trattamenti antirinovirali specifici (e.g. Pleconaril), anche sulla base dei differenti sierotipi coinvolti, sarebbe teoricamente di giovamento e studi *ad hoc* sono, pertanto, futuribili ed auspicabili.

Bibliografia

1. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117(5):519-28.
2. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262(3):231-5.
3. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;121(6):702-7.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334.

5. Moran DT, Jafek BW, Eller PM, Rowley JC 3rd. Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microsc Res Tech.* 1992;23(2):103-10.
6. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope.* 2001;111(1):9-14.
7. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope.* 1988;98(1):83-8.
8. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1159-66.
9. Duncan HJ. Differences among patients with smell impairment resulting from head trauma, nasal disease, or prior upper respiratory infection. *Chem Senses* 1991;16:517.
10. Duncan HJ. Postviral olfactory loss. In: Seiden AM, editor. *Taste and smell disorders.* New York: Thieme; 1997. p. 72-8.
11. NIAID. The common cold. NIAID Fact Sheet. Bethesda (MD): NIAID; 2003.
12. Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology.* 2006;44(2):135-9.
13. Fukazawa K. A local steroid injection method for olfactory loss due to upper respiratory infection. *Chem Senses.* 2005;30 Suppl 1:i212-3.
14. Jafek BW. Post-viral olfactory dysfunction. *Am J Rhinol* 1990;4(3):91-100.
15. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope.* 2007;117(2):272-7.
16. Seiden A. The initial assessment of patients with taste and smell disorders. In: Seiden A, editor. *Taste and smell disorders.* New York: Thieme; 1997. p. 4-19.
17. Stroop MG. Viruses and the olfactory system. In: Doty RL, editor. *Handbook of olfaction and gestation.* New York: Marcel Dekker; 1995. p. 367-94.
18. Duncan HJ, Seiden AM. Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121(10):1183-7.
19. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med.* 1990; 172(4):1127-32.
20. Mohammed AK, Magnusson O, Maehlen J, Fonnum F, Norrby E, Schultzberg M, Kristensson K. Behavioural deficits and serotonin depletion in adult rats after transient infant nasal viral infection. *Neuroscience.* 1990;35(2):355-63.
21. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology.* 1994; 32(3):113-8.
22. Leopold D. A Perplexing Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(6):803.
23. Seo BS, Lee HJ, Mo JH, Lee CH, Rhee CS, Kim JW. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(10):1000-4.
24. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet.* 2003;361(9351):51-9.
25. Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:191-6.
26. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. *Laryngoscope.* 2007;117(8):1445-9.

27. Craver RD, Gohd RS, Sundin DR, Hierholzer JC. Isolation of parainfluenza virus type 3 from cerebrospinal fluid associated with aseptic meningitis. *Am J Clin Pathol.* 1993;99(6):705-7.
28. Obando A, Alobid I, Gastón F, Berenguer J, Marin C, Mullol J. Should postviral anosmia be further investigated? *Allergy.* 2009;64(10):1556-7.
29. Archer SM. The evaluation and management of olfactory disorder following upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(6):800-2.
30. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses.* 2002;27(7):623-8.
31. Akerlund A, Bende M, Murphy C. Olfactory threshold and nasal mucosal changes in experimentally induced common cold. *Acta Otolaryngol.* 1995;115(1):88-92.
32. Henkin RI, Schecter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M. A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci.* 1976;272(3):285-99.
33. Nishimura T, Teranishi S, Kawashima A, Ishimaru T, Miwa T, Furukawa M. Glucocorticoid enhances Na(+)/K(+) ATPase mRNA expression in rat olfactory mucosa during regeneration: a possible mechanism for recovery from olfactory disturbance. *Chem Senses.* 2002; 27(1):13-21.
34. Takanosawa M, Nishino H, Ohta Y, Ichimura K. Glucocorticoids enhance regeneration of murine olfactory epithelium. *Acta Otolaryngol.* 2008;18:1-8.
35. Heilmann S, Huettnerbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol.* 2004;18(1):29-33.
36. Ikeda K, Sakurada T, Suzaki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology.* 1995;33(3):162-5.
37. Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(4):367-72.
38. Golding-Wood DG, Holmstrom M, Darby Y, Scadding GK, Lund VJ. The treatment of hyposmia with intranasal steroids. *J Laryngol Otol.* 1996;110(2):132-5.
39. Wu Y, Li S, Cui W, Zu X, Du J, Wang F. Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation. *Phytomedicine.* 2008;15(3):164-9.
40. Erdogan H, Fadillio lu E, Kotuk M, Iraz M, Tasdemir S, Oztas Y, Yildirim Z. Effects of Ginkgo biloba on plasma oxidant injury induced by bleomycin in rats. *Toxicol Ind Health.* 2006;22(1):47-52.
41. Lee GS, Cho JH, Park CS, Jung SH, Lee DH, Jun BC, Song CE, Cho KJ. The effect of Ginkgo biloba on the expression of intermediate-early antigen (c-fos) in the experimentally induced anosmic mouse. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(3):287-91.
42. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrück KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002;112(11):2076-80.
43. Duncan RB, Briggs M. Treatment of uncomplicated anosmia by vitamin A. *Arch Otolaryngol.* 1962;75:116-24.
44. Roydhouse N. Retinoid therapy and anosmia. *N Z Med J.* 1988;101(849):465.
45. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(3):265-9.

Disosmie post traumatiche

G. C. Passali, E. De Corso, G. Paludetti

Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'incidenza dei disturbi dell'olfatto, a seguito di trauma cranico, varia in percentuale dal 2 al 38% a seconda dei diversi Autori. Da un'analisi più dettagliata dei dati presenti in letteratura, il picco di incidenza si aggira attorno all'8.2%.

Le prime descrizioni dell'insorgenza di alterazioni della sensibilità olfattiva come complicanza dei traumi cranici, risalgono alla prima metà del XIX secolo: veniva rilevata un'incidenza comunque bassa e maggiore nel sesso maschile: questo dato epidemologico era riconducibile a diversi fattori quali: la ridotta sopravvivenza dei pazienti con traumi maggiori, la maggiore esposizione degli uomini ai rischi derivanti dall'esposizione lavorativa e la poca rilevanza data al disturbo nel complesso del quadro clinico ben più grave. Con il progresso delle tecniche di rianimazione e neurochirurgiche, la partecipazione delle donne al mondo del lavoro anche manuale, la diffusione dei motoveicoli, la frequenza degli incidenti stradali e l'attenzione sempre maggiore alla qualità di vita, l'incidenza è andata aumentando nel tempo, la differenza fra sesso maschile e femminile si è progressivamente ridotta ed è, inoltre, risultata evidente l'assenza di correlazione con l'età al momento del trauma.

Nel tempo sono state descritte, da numerosi Autori, alterazioni diverse dell'olfatto facenti seguito a traumi cranici: si possono avere anosmia nella maggioranza dei casi, o iposmia grave, moderata o lieve; l'intensità del disturbo è stata correlata alla gravità e alla sede del trauma (occipitale, parietale, frontale o combinato), alla presenza o meno di perdita di coscienza e alla durata della stessa ed anche al periodo di ospedalizzazione successivo al trauma.

È stata altresì descritta la possibilità di recupero della funzione olfattiva anche a distanza di tempo considerevole dal trauma.

Più in dettaglio viene riportata anosmia nel 60-70% dei casi e più raramente iposmia grave (10%), moderata (7%) o lieve (3%). Anche le parosmie sono frequenti (41% dei casi). Nel caso di traumi cranici minori (perdita di coscienza assente o inferiore ad un'ora) l'anosmia può essere presente dallo 0 al 15% dei casi, tra il 15% e il 20% nei traumi moderati (perdita di coscienza inferiore alle 24 ore) e tra il 25% e il 30% nei traumi gravi (superiore alle 24 ore). Anche il ricovero o meno del paziente presso una struttura ospedaliera sembra avere correlazione con la perdita dell'olfatto, naturalmente dipendente dalla gravità del trauma; vi è un'incidenza maggiore di anosmie nei pazien-

ti con ricoveri uguali o superiori alle due settimane rispetto ai pazienti che non necessitano di ricovero o siano ricoverati per meno di 2 settimane. Non esiste invece una correlazione tra gravità del deficit olfattivo e durata del ricovero (Doty 1997).

Altra variabile fondamentale è la sede del trauma: infatti i traumi occipitali sono associati ad anosmia nel 21% dei casi, i traumi frontali o temporali rispettivamente nel 4% e nel 10% dei casi.

I meccanismi che, isolatamente o in combinazione, sono alla base del danno olfattivo post-traumatico sono: lesioni dei fascicoli nervosi olfattivi (filuzzi), lesioni anatomiche delle fosse nasali e/o dei seni paranasali ed infine lesioni dei centri olfattivi corticali. La lesione diretta del neuroepitelio o dei filuzzi olfattivi è la lesione più frequentemente causata dai traumi cranici. Questa si verifica per strappamento dovuto agli spostamenti dell'encefalo all'interno della scatola cranica in seguito al trauma: per questo motivo traumi che generano movimenti antero-posteriori dell'encefalo, ovvero a livello occipitale, sono più frequentemente causa di disosmie. Molto più rare sono invece le fratture del piano anteriore della base del cranio interessanti la lamina cribra. Infine vi possono essere lesioni contusive del bulbo olfattivo o di altre strutture olfattive cerebrali (Wu 2008).

Esiste un certo intervallo temporale, descritto, fra l'evento traumatico e la percezione da parte del paziente del disturbo olfattivo, dovuto soprattutto all'alterazione di coscienza cui vanno incontro i soggetti traumatizzati; in particolare l'83% dei soggetti ha percezione della perdita olfattiva nelle ore immediatamente successive al trauma mentre il restante 17% se ne rende conto in un periodo di tempo compreso fra le 3 settimane ed i quattro mesi (Schechter 1974).

In una percentuale di pazienti che si aggira intorno al 14% (in letteratura la percentuale varia dall'8 al 30%) si assiste ad un miglioramento delle funzione olfattiva globale, ma soprattutto dei valori di soglia, ad 1 anno dal trauma, raramente si hanno miglioramenti dopo 2 anni. Le eccezioni sono sempre possibili: in un case report del 2009 presentato da Mueller e Hummel viene descritto un paziente di 54 anni che ha riacquisito la capacità olfattiva dopo un periodo di anosmia completa, a seguito di incidente stradale, di 9 anni con progressivo miglioramento e recupero totale a 3 anni dalla ricomparsa della prima sensazione e dunque a 12 anni dal trauma.

Una particolarità è costituita dallo studio effettuato su di una popolazione di 50 boxeurs professionisti (Vento 2010). La funzione olfattiva dei soggetti è stata valutata mediante Sniffin' Sticks dopo endoscopia nasale e raccolta anamnestica e i valori confrontati con quelli ottenuti da un gruppo controllo di soggetti sani. Gli Autori hanno dimostrato una significativa diminuzione dei valori di soglia e di identificazione olfattiva, mentre invariata rimane la discriminazione; inoltre i soggetti che avevano fatto uso di protezioni, sia sui guanti che sul capo avevano una migliore performance olfattiva degli altri. Gli Autori però, per la mancanza di uno studio appropriato della funzionalità nasale, dichiarano nelle conclusioni di non saper distinguere se l'alterazione sia di tipo trasmissivo, legata quindi ai traumi subiti dalla piramide nasale con conseguente alterazione dei flussi respiratori, o neurosensoriale conseguente allo strappamento dei filuzzi olfattivi dovuto ai traumi concussivi ripetuti.

Dal punto di vista diagnostico l'attenzione e l'interesse degli studiosi si sono concentrati sulle tecniche di neuroimaging sia tradizionale che funzionale. La risonanza magnetica mostra segni di alterazioni delle vie e/o dei centri olfattivi nell'88% dei pazienti con

disosmie post traumatiche (Yousem 1996). Le lesioni più frequenti sono a carico dei bulbi e delle vie olfattive, mentre i lobi frontali inferiori vengono interessati in percentuale minore e molto più raramente i lobi temporali o l'ippocampo; comunque non è mai stata dimostrata una correlazione significativa fra le dimensioni ed il tipo delle lesioni visualizzate alla risonanza magnetica e la performance olfattiva dei pazienti valutata con i test olfattometrici soggettivi.

Studi incentrati sulla risonanza magnetica funzionale (fMRI) invece, hanno dato risultati più incoraggianti (Fujiwara 2008): infatti le alterazioni della funzione olfattiva rilevate mediante "Smell Identification Test" dopo trauma cranico sono correlate maggiormente a danni della sostanza grigia della corteccia centrale ventrale, con scarsa attivazione della stessa alla fMRI, e solo più raramente a danni del lobo temporale, del cingolato posteriore e del retrospleniale anche se, comunque, gli Autori concludono che l'assenza di lesioni rilevabili alla fMRI non esclude l'esistenza di un danno alle fibre olfattive periferiche.

Più recentemente gli studi hanno preso in considerazione la SPECT (Single Photon Emission-Computed Tomography) a confronto o meno con la risonanza magnetica (Eftekhary 2005, 2006, Mann 2006, Atighechi 2009). In particolare le regioni che dimostrano una minore perfusione alla SPECT sono la corteccia orbitofrontale, parietale di sinistra e temporale di sinistra mentre invariata risulta la "perfusione" nelle aree cerebellari e nel polo occipitale di destra. Tali reperti si ritrovano anche in soggetti anosmici con risonanza magnetica negativa; dunque la SPECT sembra avere una maggiore sensibilità anche se tutti gli studi e tutti gli Autori sono concordi nel ritenere quest'ultima un esame complementare che non può prescindere dalla RMN e/o dalla TC.

Da un punto di vista medico legale, la diagnosi obiettiva di un danno olfattivo post-traumatico richiede tre step: obiettivare la disosmia, correlare la stessa al trauma cranico subito e quantizzare il danno biologico e le conseguenze professionali derivate al soggetto in esame dal deficit olfattivo.

L'esame obiettivo unitamente e gli esami strumentali neuroradiologici possono essere indicativi di una preesistente patologia, nella maggior parte dei casi naso-sinusale, causa della disosmia. Si devono ricercare elementi che permettano di collegare la disosmia al trauma cranico. La TC del massiccio facciale e del cranio e la RMN dell'encefalo permettono di visualizzare patologie ostruttive e/o flogistiche delle fosse nasali ovvero di visualizzare danni delle vie olfattive e dunque di supporre una natura trasmissiva o neurosensoriale della perdita olfattiva; lo studio della funzionalità nasale (rinomanometria, rinometria acustica, tempo di trasporto mucociliare) eseguito prima e dopo decongestione farmacologia nasale "unitamente" ai test olfattometrici soggettivi "permette" di porre il danno in relazione o meno al trauma subito.

Come riferito precedentemente, il tipo e la sede del trauma così come la perdita o meno di conoscenza e l'ospedalizzazione sono indici importanti per correlare il deficit al trauma.

Il danno biologico è valutato in funzione della perdita parziale o totale dell'olfatto nonché della presenza di parosmie. La tabella di invalidità delle sequele ORL in diritto comune propone, se la responsabilità del disturbo è ammessa, una percentuale del 2-3% in caso di iposmia, del 5% in caso di anosmia con un aumento dell'1-2% in presenza di fenomeni di parosmia.

Presso il Centro di Rinologia dell'Istituto di Clinica Otorinolaringoiatria del Policlinico

“Agostino Gemelli” di Roma da gennaio 2007 a settembre 2010 sono stati valutati 53 pazienti che accusavano disosmia a seguito di traumi cranici dei quali 5 per incidenti domestici, 3 in seguito ad aggressione e 45 legati ad incidenti stradali. Dei 53 pazienti 25 erano di sesso maschile e 28 femminile, il range di età variava da 72 a 16 anni con un'età media di 44 anni. La valutazione olfattometrica partiva dalla valutazione dei dati anamnestici e dell'obiettività nasale; successivamente la funzionalità nasale veniva valutata mediante rinomanometria e rilevazione del tempo di trasporto mucociliare; la valutazione olfattometrica veniva eseguita mediante la rilevazione delle soglie di detezione, discriminazione ed identificazione utilizzando gli Sniffin' Sticks, i test sono stati eseguiti sia prima che dopo decongestione nasale farmacologica.

I risultati ottenuti hanno permesso di identificare 33 soggetti con anosmia completa, 8 iposmici e 12 normosmici. Dei normosmici 8 risultavano tali già al test basale mentre 4 avevano valori patologici prima della decongestione che si normalizzavano dopo somministrazione di vasocostrittore ad uso topico; degli iposmici, 5 erano tali già prima della decongestione, mentre 3 risultavano anosmici prima ed iposmici dopo decongestione nasale (Fig. 1).

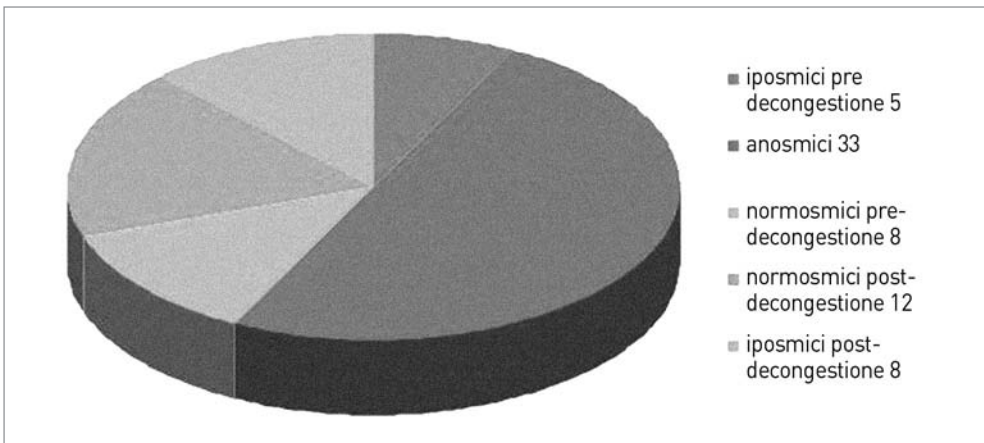


Fig. 1: Risultati ottenuti, dei 53 pazienti totali 33 anosmici, 5 iposmici pre decongestione, 8 (5+3) iposmici post decongestione, 8 normosmici pre decongestione e 12 (8+4) normosmici post decongestione

Fra i 33 pazienti con alterazioni quantitative dell'olfatto, infine, 17 accusavano anche parosmia. In tutti i casi patologici i valori minori rilevati erano quelli riguardanti la soglia di detezione.

Il trauma cranico aveva causato perdita di coscienza in 21 dei 53 pazienti (in 5 casi la perdita di coscienza era inferiore ad un'ora) e di questi, 14 avevano avuto necessità di ricovero in rianimazione per un periodo variabile dalle 24 h ai 7 gg. Tutti i pazienti ricoverati in rianimazione sono risultati anosmici, mentre dei restanti 7, i 3 che avevano un'iposmia medio grave avevano subito una perdita di coscienza inferiore all'ora.

Riguardo alla direzione del trauma, dei 53 pazienti 20 avevano subito un trauma occipitale, 19 frontale, 10 parietale e 4 complesso (fronto-occipito-parietale). Infine tra i 12 pazienti risultati normosmici, 5 avevano subito un trauma parietale, 3 occipitale, 3 frontale, 1 complesso (Fig. 2).

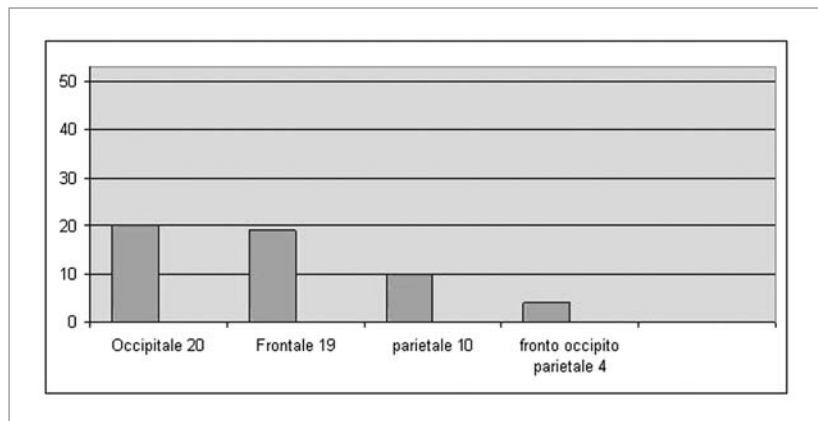


Fig. 2:
Direzione dei traumi subiti dai pazienti analizzati

I test di funzionalità nasale hanno dimostrato valori rinomanometrici suggestivi di ostruzione nasale in 39 casi: rispettivamente 19 pazienti risultati anosmici, 12 normosmici e 8 iposmici, il tempo di trasporto mucociliare era rallentato in 13 pazienti (3 normosmici, 2 iposmici e 8 anosmici) mentre bloccato in 20 (9 normosmici, 6 iposmici e 5 anosmici).

I dati riportati confermano ulteriormente l'importanza fondamentale di integrare la valutazione olfattometrica soggettiva con i test di funzionalità nasale per ottenere una distinzione attendibile fra forme trasmissive e neurosensoriali e per quantificare il danno e distinguere fra anosmie ed iposmie.

Bibliografia

1. Atighechi S, Salari H, Baradarantar MH, Jafari R, Karimi G, Mirjali M. A comparative study of brain perfusion single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with post-traumatic anosmia. *Am J Rhinol Allergy* 23(4):409-12, 2009.
2. Doty R.L. Yousem D.M., Pham L.T., Kreshak A.A, Geckle R, Lee W.W. Olfactory dysfunction in patients with head trauma *arch neurol* 54, 1131-1140, 1997.
3. Duncan H.J. Seiden A.M. Long-Term follow up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121:1183, 1995.
4. Eftekhari M., Assadi M., Kazemi M. A preliminary study of neuroSPECT evaluation of patients with post-traumatic smell impairment. *BMC Nuclear Medicine*, 5:6, 2005.
5. Eftekhari M., Assadi M., Kazemi M. Brain perfusion single photon emission computed tomography findings in patients with posttraumatic anosmia and comparison with radiological imaging *Am J. Rhinol* 20 557-581, 2006.
6. Fujiwara E, Schwartz ML, Gao F, Black SE, Levine B. Ventral frontal cortex functions and quantified MRI in traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 31;46(2):461-74. 2008.
7. Hendriks A.P.J. Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229, 1988.
8. Kobal G. Clinical Assessment of Olfactory function. *Atti XIX Congr. Soc. Europ. Rin.*, Ulm 16-19 Giugno 2002.
9. Mann N.M., Vento J.A. A study comparing SPECT and MRI in patients with anosmia after traumatic brain injury *Clin Nucl Med* 31: 458-462, 2006.

10. Mueller C.A., Hummel T. Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: a case report. *J Med Case Reports*.16;3:9283, 2009.
11. Schechter P.J., Henkin R.I., Abnormalities of taste and smell after head trauma *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 802-810, 1977.
12. Vent J., Koenig J., Hellmich M., Huettnerbrink K.B., Damm M. Impact of recurrent head trauma on olfactory function in boxers: a matched pairs analysis *Brain research* 1320: 1-6, 2010.
13. Wu A.P., Davidson T. Posttraumatic anosmia secondary to central nervous system injury *Am J Rhinol* 22: 606-607, 2008.
14. Yusem D.M., Geckle R.J., McKeown D.A., Doty R.L. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation *Am J Neuroradiol* 17: 1171-1179, 1996.

Olfatto e patologie dismetaboliche

*P. Tatti*¹, *M. Lauriello*², *D. Passali*³

L'olfatto è uno dei sensi che ha avuto un ruolo critico nel permettere lo sviluppo della vita sul nostro pianeta. Questa percezione è uno dei sensori che mettono in contatto l'essere vivente con l'ambiente che lo circonda e gli consentono di monitorarlo. Nel regno animale ha permesso alle prede di sfuggire al cacciatore ("fiutare il pericolo") e nell'eterno e crudele gioco della vita ha permesso al cacciatore di individuare la preda. Sul piano antropologico questo sensore, insieme ad altri, ha permesso lo sviluppo della specie umana anche attraverso la percezione dei ferormoni che hanno ruolo centrale per l'accoppiamento e la riproduzione. Nella nostra epoca la sua importanza viene sottovalutata e viene piuttosto sfruttato per attivare subdolamente le vendite del settore agroalimentare, a tal punto che si sta lavorando per trasferire gli odori attraverso il mezzo televisivo. Analogamente in alcuni aeroporti del mondo vengono impiegati "fiutatori a distanza" per rivelare la presenza di esplosivi nascosti.

Sul piano medico il senso dell'olfatto, un tempo considerato critico per la diagnosi è stato dimenticato, ma sta tornando in auge con la messa a punto di "nasi elettronici" che dovrebbero fiutare la presenza di neoplasie polmonari o cutanee nei primissimi stadi di sviluppo. Anche l'olfatto acutissimo degli animali viene sfruttato per scopi medici. In particolare si sta cercando di utilizzare le capacità olfattive dei cani che hanno dimostrato di poter fiutare precocemente l'ipoglicemia del padrone. Questa capacità è una risorsa critica per la cura del diabete in quanto è proprio il timore di indurre ipoglicemia il principale limite alla terapia intensiva (MacLeod, 2000).

Anche nelle malattie metaboliche ed endocrine è frequente trovare danni qualitativi e/o quantitativi del sistema olfattivo. Uno studio cross sezionale su 68 diabetici e 30 controlli (Le Floch, 1993) ha dimostrato che la capacità olfattiva è marcatamente ridotta nel diabete, e che questa disfunzione è associata all'età avanzata e ad alcuni aspetti della malattia diabetica quali la durata, la presenza di microalbuminuria e la neuropatia periferica. Uno studio su 29 bambini con diabete mellito tipo 1 (Kulczunsk, 1999) ha dimo-

1 Direttore U.O. Endocrinologia e Diabetologia ASL RM H Roma

2 Dipartimento di Medicina Sperimentale Università de L'Aquila

3 Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena

strato una frequente e marcata riduzione della soglia di identificazione olfattiva piuttosto che una anosmia. Uno studio svedese (Bramerson, 2004) al contrario non ha potuto dimostrare alcuna relazione tra disturbo olfattivo e il diabete o il fumo, anche se in un sottogruppo di soggetti anosmici il diabete e la presenza di polipi nasali sono risultati importanti fattori predittivi.

In definitiva considerando che il diabete è una malattia sistemica che colpisce quasi tutti i distretti nervosi con conseguenze devastanti quali le ulcerazioni degli arti inferiori, la neuropatia autonoma che può portare a morte improvvisa e la disfunzione erettile, si può lecitamente pensare che vi sia anche un impegno del vasto sviluppo neuronale che consente il funzionamento del sistema olfattivo. In questo senso è interessante anche se ovviamente con valore aneddótico, l'osservazione in un soggetto giapponese della comparsa di iposmia acuta che andò incontro a remissione spontanea dopo alcuni mesi con decorso simile a quello della neuropatia diabetica del 3° e 6° nervo cranico, ed attribuita a mononeuropatia del 1° nervo cranico (Takayama, 2003). Ricerche più recenti hanno dimostrato che la disfunzione olfattiva è correlata alla macroangiopatia diabetica (Svacina, 2007). Ancor più interessante per far luce su questi rapporti è un sofisticato studio pubblicato nel 2010 in cui i 76 soggetti esaminati sono stati suddivisi in 3 gruppi in rapporto allo stadio della malattia, mentre un gruppo di 29 controlli sani era il gruppo privo di complicanze. La funzione olfattiva è stata studiata con un test di identificazione a 5-stimoli. In questo studio non vi sono state differenze importanti tra soggetti con diabete mellito non complicato e soggetti sani non diabetici. Vi è stata invece una significativa riduzione della capacità olfattiva nei soggetti diabetici che avevano già sviluppato complicanze della malattia. Altro aspetto interessante emerso dallo studio è l'osservazione che i soggetti con diabete tipo 1, che hanno come unica causa la carenza assoluta di insulina, avevano un danno molto minore dei soggetti con diabete tipo 2 che presentano un danno molto più complesso delle vie metaboliche (Naka, 2010). Presi nell'insieme questi dati confermano che la patologia dell'olfatto nel diabetico è una complicanza della malattia, con un decorso probabilmente simultaneo a quello delle altre complicanze. In ogni caso, se verrà confermata questa relazione con le altre complicanze, ed in particolare con la neuropatia, si potranno aprire nuove strade per la prevenzione e la terapia di questa pericolosa disfunzione. È comunque singolare che esistano pochissimi studi in questo campo. La connessione con la neuropatia autonoma è estremamente rilevante perché è noto dalla letteratura che la presenza di neuropatia autonoma sintomatica comporta grave rischio di morte improvvisa (Ewing, 1982) e la anosmia è un sintomo di lesione neurologica. Anche se rimane interamente da dimostrare, la comparsa di anosmia nel diabetico potrebbe quindi rappresentare un indicatore di rischio di mortalità. Ovviamente è anche possibile che la scarsa igiene orale di alcune fasce di popolazione, l'età avanzata, l'uso di alcuni farmaci e la concomitanza di deficit nutrizionali nel diabetico possa concorrere alla comparsa della disfunzione sensoriale (Tatti, 2010).

L'olfatto ha avuto in passato ed ha ancora un ruolo importante anche nella diagnostica del diabete, basti pensare al classico odore della cheto-acidosi e all'odore caratteristico e distintivo della maggior parte delle infezioni che complicano le ulcere degli arti inferiori che consentono al clinico accorto di porre diagnosi prima di avere un responso microbiologico. Tra le altre malattie metaboliche che danno un odore caratteristico va ricordata la "maple syrup urine disease" ¹ che risulta da un deficit del complesso deidrogenasi

degli alfa chetoacidi ramificati che aumentano nelle urine producendo il tipico odore dolciastro dello sciroppo di acero.

Anche in altre malattie endocrine si trovano alterazioni della capacità di percepire gli odori. Tra le più frequenti i disturbi funzionali della tiroide e le terapie antitiroidee, in particolare le tionamidi (Bandyopadhyay, 2002). Gli studi sui disturbi olfattivi nell'uomo ipotiroideo sono, ancora una volta scarsi, mentre più numerosi sono quelli nell'animale. Su un numero esiguo di soggetti venne comunque dimostrato che il 39% di ipotiroidei non trattati aveva disturbi della sensibilità agli odori, disturbi che scomparvero dopo terapia (McConnel, 1975). Il difetto può concorrere alla riduzione dell'interesse per il cibo caratteristico di questi soggetti. È molto interessante in particolare l'osservazione di una notevole frequenza di disturbi dell'olfatto nell'ipotiroidismo congenito, sia nell'animale (Paternostro, 1991) che nell'uomo (Walczak, 2002). Queste osservazioni inducono a ritenere che l'ormone della tiroide sia essenziale nelle fasi di sviluppo embriogenico del sistema olfattivo. Questa ipotesi è confermata da uno studio in cui venne manipolata la capacità olfattiva in topi neonati inducendo uno stato di ipo ed ipertiroidismo: la risposta agli odori risultava rispettivamente ridotta ed aumentata (Johanson, 1980).

Altra patologia endocrina interessante anche se rara è la Sindrome di Kallmann, caratterizzata dalla presenza di ipogonadismo isolato od idiopatico ed anosmia, con infantilismo genitale e micropene nel maschio ed assenza delle mammelle e amenorrea nelle femmine (Pallais, 2010). Anche in questo caso la associazione con altre anomalie a comparsa prenatale suggerisce l'ipotesi di un ruolo degli ormoni sessuali nello sviluppo del sistema olfattivo.

Sempre nel campo delle disfunzioni endocrine è stata individuata una forma di pseudoparatiroidismo (tipo 1a) in cui il complesso enzimatico che media la attivazione del cAMP da parte del paratormone è assente e che è associata a marcati disturbi dell'olfatto. Questo complesso enzimatico (Gs-adenylate cyclase system) è lo stesso che media il senso dell'olfatto nel neuroepitelio (Weinstock, 1986).

La acromegalia può provocare soprattutto nelle forme più gravi disfunzioni olfattive sino alla perdita completa di questo senso (Kekahiov, 1984). In molti casi un intervento precoce può aiutare la risoluzione del problema (Actor, 2010).

Altra patologia che potrebbe essere collegata a disturbi dell'olfatto è la obesità. Infatti è stata dimostrata una correlazione debole ma significativa tra obesità e riduzione della soglia di percezione dell'olfatto che potrebbe concorrere a spiegare l'iperfagia di questi soggetti nel caso in cui non raggiungano la soddisfazione olfattiva (Hunter-Smith, 1996). Questa interpretazione è in opposizione a quella addotta nel caso dell' ipotiroidismo, ma è possibile che il tasso degli ormoni tiroidei circolanti possa spiegare la risposta divergente. Si tratta comunque di ipotesi che devono ancora essere esplorate scientificamente.

Un collegamento interessante con le funzioni endocrine e metaboliche viene anche dalla osservazione che esiste un bioritmo di percezione degli odori che apparentemente aumenta tra le 04 e le 16 (Lotsch, 1997). Anche se con molte limitazioni è lecito pensare che i ritmi circadiani ormonali possano avere influenza su questo fenomeno.

In sintesi, dai dati estremamente scarsi della letteratura pare comunque emergere un quadro sufficientemente chiaro e biologicamente plausibile: il sistema olfattivo che rappresenta un importante sensore dell'ambiente esterno è strettamente collegato al sistema endocrino durante l'embriogenesi, e probabilmente gli ormoni ipofisari ne supportano lo sviluppo. Va considerato che questi ormoni hanno un ruolo critico nel mantenimen-

to dello stato nutrizionale e della riproduzione e l'olfatto è essenziale per queste stesse funzioni. Nell'adulto la situazione sembra essere più complessa, ma è lecito ritenere che il disturbo olfattivo, in particolare l'anosmia/iposmia in associazione al diabete mellito, sia un importante sintomo predittivo di danno cardiovascolare, e che data la relativa semplicità del suo studio possa rappresentare un importante strumento per quantizzare il rischio di mortalità e guidare la strategia terapeutica.

Bibliografia

1. Actor B et al. Olfactory improvement in acromegaly after transnasal transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2010; Oct 29 (4): E10.
2. Bandyopadhyay U et al. Extrathyroidal actions of antithyroid thionamides *Toxicol Lett*. 2002; Mar10 128 (1-3): 117-127.
3. Bramerson A et Al. Prevalence of olfactory dysfunction:the Skovde population based study. *Laryngoscope* 2004; Apr 114 (4): 733-737.
4. Brodtkorb E, Four novel mutations identified in Norwegian patients result in intermittent maple syrup urine disease when combined with the R301C mutation. *Mol Genet Metab*. 2010; Aug 100(4):324-32. Epub 2010 May 31.
5. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; October 2 285 (6346): 916-918.
6. Johanson IB. Development of olfactory and thermal responsiveness in hypothyroid and hyperthyroid rat pups. *Dev Psychobiol*. 1980; May13 (3): 343-349.
7. Hunter-Smith DG, et al. Association between elevated body-mass index and impaired sense of smell in older people. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 100-101.
8. Kekha?ov A. et al. Disorders of specialized sensitivity (hearing, vestibular, smell and taste analyzers) in acromegaly and hypophyseal diseases. *Probl Endokrinol (Mosk)* 1984; Mar-Apr 30 (2): 34-36.
9. Kulczunsk B et al. Hearing loss, disorders of localization with the preservation of smell and taste in diabetics. *Otolaryngol Pol*, 1999; 53 (5): 573-577.
10. Le Floch JP et al. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care* June 1993; 16: 934-937.
11. Lötsch J, et al. Chronobiology of nasal chemosensitivity: do odor or trigeminal pain thresholds follow a circadian rhythm *Chem Senses* 1997; Oct22 (5): 593-598.
12. MacLeod KM. Hypoglycaemia unawareness; causes, consequences and treatment. *J R Coll Phys (Lond)* 2000; 34: 245-250.
13. McConnell RJ. Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. *Am J Med*. 1975 Sep; 59 (3): 354-364.
14. Naka A et al. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Otorinolarygol* 200 Apr; 267 (4): 547-550.
15. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF Jr. Kallmann syndrome In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 May 23 [updated 2010 Apr 8].
16. Paternostro MA, Meisami E Lack of thyroid hormones but not their excess affects the maturation of olfactory receptor neurons: a quantitative morphologic study in the postnatal rat. *Int J Dev Neurosci*. 1991; 9 (5): 439-452.

17. Svacina S Olfaction and Gustation in diabetes, *Vnitr Lek* 2007; May53 (5): 483-485.
18. Takayama S, Sasaki T. Acute hyposmia in T2 diabetes, *J Int Med Res* 2003; Sept-Oct 31 (5): 466-468.
19. Tatti P et al. Reduced Body cell mass in type 2 diabetics: a body impedenziometric analysis. *Mediterranean Journal of Nutrition* 2010; 3 (2): 133-136.
20. Walczak M, Olfaction in congenital hypothyroidism. *Otolaryngol Pol.* 2002; 56 (5): 577-581.
21. Weinstock RS et al. Olfactory dysfunction in humans with deficient guanine nucleotide-binding protein. *Nature* 1986; Aug 14-20; 322 (6080): 635-636.

Malattie neurodegenerative e olfatto

G. C. Passali ¹, E. De Corso ¹, A. R. Bentivoglio ²

Le malattie neurodegenerative sono un gruppo di malattie caratterizzate, clinicamente, da un decorso inesorabilmente progressivo diagnosticate, nella quasi totalità dei casi, in fase avanzata; l'etiologia è sconosciuta: in genere la base fisiopatologia è costituita da uno stress ossidativo o nitrosilante, dalla glicazione, da processi infiammatori di natura diversa, dall'accumulo di neurotrasmettitori eccitatori o da un meccanismo autoimmunitario. La terapia si basa sull'utilizzo di farmaci sintomatici e, ove possibile, in grado di rallentare l'evoluzione della patologia stessa. La massima incidenza si ha fra la 5° e la 6° decade di vita anche se esistono forme aggressive che si sviluppano in età meno avanzata; da queste premesse risulta chiara l'importanza della diagnosi precoce e della profilassi, in quanto queste sono le uniche strategie disponibili per contrastarne l'evoluzione. Le più frequenti sono la Malattia di Alzheimer, la Corea di Huntington, la Sclerosi Laterale Amiotrofica e il Morbo di Parkinson. In tutte, le alterazioni dell'olfatto associate hanno da tempo costituito un'importante frontiera della ricerca proprio in virtù di una possibile utilità nei protocolli di diagnosi precoce (Kandel 1985, Doty 1991, Hawkes 2006, Albers 2006).

Nell'ampia review condotta da Hawkes sono riportate le seguenti osservazioni generali: 1) la senescenza olfattoria inizia già all'età di 36 anni in entrambi i sessi e accelera con l'avanzare dell'età, coinvolgendo preferenzialmente gli odori piacevoli; 2) la disfunzione olfattoria è quasi sempre severa e precoce nel Morbo di Parkinson (MP) e nella Malattia di Alzheimer (MA), molto prima di qualsiasi disordine motorio o cognitivo; 3) una capacità normale di identificare gli odori in un paziente con MP è talmente rara che dovrebbe suggerire una revisione della diagnosi a meno che non si tratti di un soggetto femminile con malattia dove domina il tremore; 4) l'anosmia nel sospetto di paralisi soprannucleare progressiva e nella degenerazione corticobasale è atipica e dovrebbe porre dubbi diagnostici. 5) Soggetti con iposmia ed un allele ApoE4 hanno maggiore rischio di sviluppare malattia di Alzheimer, malattia del motoneurone o Corea di Huntington. 6) Un deficit olfattivo idiopatico si correla nel 50% dei casi con il parkinsonismo. 7) I test olfat-

1 Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

2 Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

tivi nella Corea di Huntington e nella malattia del motoneurone in genere non hanno valore clinico, 8) la biopsia dei neuroni olfattori nasali rivela alterazioni anatomicopatologiche non specifiche sia nel morbo di Parkinson idiopatico che nella malattia di Alzheimer e, a tutto oggi, non ha valenza diagnostica.

1. Malattia di Alzheimer

La Malattia di Alzheimer è la principale causa di demenza: è una sindrome che coinvolge diverse funzioni cognitive quali l'aprassia, l'agnosia e l'afasia. La memoria è sempre coinvolta. La MA comprende tutte le forme di demenza primaria. La prevalenza è compresa tra l'1 e il 9 %, l'incidenza è di circa 120 casi su 100.000 abitanti. Al momento della diagnosi l'aspettativa di vita a 8 anni è del 50 %. Gli unici fattori di rischio sono l'età avanzata e la familiarità per malattia.

Dal punto di vista etiologico sono state formulate due ipotesi, quella genetica e quella della proteina anomala.

L'ipotesi genetica parte dal presupposto che una storia familiare positiva è fattore di rischio per la malattia (Familiar Alzheimer's Disease FAD). Spesso vi è una stretta associazione con la sindrome di Down: infatti, nelle famiglie con esordio presenile, peraltro rare, il gene responsabile è stato localizzato sul cromosoma 21 (amyloid precursor protein gene). Si ritiene siano coinvolti anche il cromosoma 14 (gene della presenelina 1), il cromosoma 1 (gene della presenelina 2). Nella malattia ad esordio senile è coinvolto il cromosoma 19 (gene dell'apolipoproteina E). La malattia ha una trasmissione autosomica dominante con penetranza età dipendente.

L'ipotesi della proteina anomala prende spunto dall'evidenza di alterazioni istopatologiche tipiche della malattia di Alzheimer: placche senili, amiloide vascolare, degenerazione neurofibrillare. Le placche senili sono costituite soprattutto da una proteina filamentosa a configurazione elicoidale derivante dal APP (peptide precursore dell'amiloide) il cui gene è localizzato sul cromosoma 21 (trattasi di una proteina di membrana).

Di fatto, la MA è una malattia eterogenea in cui diversi fattori, sia genetici che ambientali interagiscono su di una via metabolica comune che porta alla deposizione intraneuronale di beta amiloide e di altre proteine anomale con effetto neurotossico.

Dal punto di vista anatomo-patologico il cervello è spesso ridotto di volume, con atrofia simmetrica soprattutto dei lobi parietali e frontali. A livello microscopico sono caratteristiche le "placche senili" (o neuritiche) e le "placche neurofibrillari" (degenerazione neurofibrillare di Alzheimer). Queste ultime sono filamenti accoppiati che derivano dal citoscheletro neuronale. Il sistema neurotrasmettitoriale principalmente coinvolto è quello dell'acetilcolina.

Lesordio dei sintomi è molto insidioso, ma può essere precipitato da stati febbrili, operazioni chirurgiche, traumi cranici, farmaci. Vi è inizialmente una graduale perdita della memoria e, successivamente, altri deficit. Viene interessato il linguaggio con incapacità di richiamare alla mente le parole o di compiere richieste complesse, sino alla vera afasia. Possono manifestarsi difficoltà a compiere calcoli sino all'acalculia e difficoltà nell'orientamento visuo-spaziale sino all'aprassia ideomotoria. Il comportamento sociale è l'ambito che rimane meglio conservato in fase iniziale, ma col progredire della patologia anche questo risulta coinvolto sino all'agitazione, all'ipocinesia o alla paranoia. Vi è indifferenza per

gli affetti e per il cibo, con comportamento egocentrico e dimagrimento. Infine sopraggiungono difficoltà motorie sino all'incapacità completa. Il decorso ha una durata media di 7 anni, la mortalità è dovuta ad infezioni delle vie urinarie o aeree.

La diagnosi è prettamente clinica (l'unico test che possa far porre diagnosi definitiva è la biopsia cerebrale). La diagnosi differenziale deve pertanto essere indirizzata ad escludere, mediante imaging (TAC-RMN), altre malattie causa di demenza, soprattutto quelle neurovascolari e l'idrocefalo. Nella MA esiste una correlazione tra atrofia cerebrale e gravità della demenza. Anche l'EEG può essere d'aiuto in quanto dimostra un rallentamento dell'attività di fondo.

L'alterazione olfattiva interessa sia la soglia di detezione che la capacità di discriminazione anche se il coinvolgimento delle capacità intellettive rende difficoltosa l'indagine. La disfunzione sensoriale risulta precedere di alcuni anni la compromissione cognitiva probabilmente a causa della deposizione della matrice amorfa a livello dei neuroni olfattivi. In realtà nessuno studio ha definito una predittività assoluta dei test olfattometrici, ma l'associazione fra diminuzione della soglia olfattiva, familiarità e determinate alterazioni genetiche sembrano avere interessanti risvolti prognostici (Norès 2000, Hertzog 1980). Una interessante ipotesi patogenetica, comune al morbo di Parkinson, è quella proposta da Doty nel 2008 circa il ruolo svolto dalle infezioni virali che attraverso le fibre del nervo olfattivo raggiungerebbero il sistema nervoso centrale per innescare, in soggetti predisposti, le patologie neurodegenerative.

2. Corea di Huntington

La Corea di Huntington è una malattia autosomica dominante a penetranza completa. La prevalenza è di 4-10 casi su 100.000 abitanti. L'incidenza di 3-4/milione. Esordisce solitamente tra i 40 e i 50 anni, ma può esordire anche precocemente (verso i 15 anni). Il gene responsabile si trova sul braccio corto del cromosoma 4 ed è detto IT15. Codifica per una proteina (huntingtina) dal ruolo ignoto. Le aree maggiormente interessate sono il nucleo caudato e il putamen. Il danno neuronale deriverebbe da un meccanismo eccitotossico.

Clinicamente è caratterizzata da disturbi del movimento, alterazioni della personalità, deterioramento mentale. Il disturbo del carattere è il primo a presentarsi con evidenti alterazioni dell'umore: i pazienti diventano sospettosi, impulsivi ed irritabili. Le alterazioni intellettuali si manifestano sotto forma di apatia, deficit della memoria e della concentrazione. Le alterazioni motorie, dapprima lievi, colpiscono mani e volto. Si hanno movimenti pseudofinalistici che tentano di mascherare gli atti involontari. Col progredire della malattia viene coinvolta tutta la muscolatura. Gli stimoli emotivi amplificano i movimenti coreici. Nei casi avanzati si hanno atetosi e distonie. Il tono muscolare è generalmente ridotto. In media in 10-15 anni il soggetto affetto raggiunge lo stato vegetativo. La diagnosi si effettua mediante la correlazione fra storia familiare e la caratteristica triade sintomatologia (disturbi del movimento, alterazioni della personalità, deterioramento mentale). La funzione olfattiva è compromessa anche in questi soggetti a causa dei danni centrali, specialmente quelli a carico dei nuclei striato e caudato; in genere la soglia di detezione è preservata mentre sono alterate discriminazione ed identificazione. Tali alterazioni sono state anche descritte a livelli sub clinici (la funzione olfattiva globale rimaneva inalterata) nei soggetti portatori sani del gene (Larsson 2006, Lasic 2007).

3. Sclerosi Laterale Amiotrofica

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è una malattia caratterizzata da una progressiva compromissione dei motoneuroni. La prevalenza è di 5-10/100.000 l'incidenza di 2/100.000/anno. È prevalentemente colpita l'età tra i 50-70 anni. Nel 10% dei casi è ereditaria ed ha una età d'esordio precoce. Leziologia è idiopatica, sono state tuttavia formulate alcune ipotesi: autoimmune, perossidativa (ridotta attività della glutatione-reduttasi), eccitotossica (eccesso di trasmissione eccitatoria glutammatergica).

Anatopatologicamente si assiste ad un depauperamento dei neuroni di moto centrali e periferici (corteccia cerebrale, corna anteriori, nuclei dei nervi cranici). Clinicamente si ha paresi ed atrofia muscolare soprattutto ai muscoli delle mani (mano ad artiglio, di scimmia, scheletrica) con fascicolazioni. La lesione dei motoneuroni spinali si manifesta principalmente con accentuazione dei riflessi propriocettivi e spasticità. Nel caso di importanti atrofie si ha, al contrario, un'abolizione dei riflessi. Il quadro più frequente è quello di lesione periferica degli arti superiori (atrofia, paralisi flaccida, fascicolazioni, areflessia) e centrale di quelli inferiori (spasticità, ipereflessia, normotrofismo). L'interessamento dei nervi cranici da paralisi labio-glosso-laringea. La malattia porta a morte in 2-3 anni spesso per complicanze infettive ed in particolare polmonari.

In base ai criteri diagnostici della Federazione mondiale di Neurologia la malattia può differenziarsi in: definitiva, probabile, possibile, sospetta a seconda delle aree interessate. La drammaticità e la rapidità dei sintomi rende difficile lo studio della funzione olfattiva: l'attenzione dei ricercatori è pertanto più incentrata sullo studio delle possibili applicazioni terapeutiche di utilizzo dei neuroni olfattivi piuttosto che sulla compromissione di questa capacità.

4. Malattia di Parkinson

Il Morbo di Parkinson idiopatico è una malattia ad evoluzione progressiva, correlato principalmente ad una degenerazione progressiva della pars compacta della sostanza nigra e delle vie catecolaminergiche e serotoninergiche, del nucleo basale di Meynert, di alcuni neuroni ipotalamici, della corteccia tentoriale e del giro cingolare. Quando il quadro clinico è provocato da una fattore specifico si parla di parkinsonismi secondari. Ha una incidenza di 20/100.000 casi annui e un picco d'insorgenza tra 70-75 anni. La prevalenza è di 80-130/100.000 abitanti. Non si correla preferenzialmente ad un sesso o ad un particolare stile di vita, status sociale, abitudini alimentari, patologie pregresse. In alcune famiglie è stata descritta una determinanza genetica dell'affezione. Ha un'incidenza più bassa nella razza nera e asiatica. Dal punto di vista clinico i disturbi principali sono a carico della motricità (bradicinesia-acinesia, tremore, rigidità, instabilità posturale), ma vi sono anche disturbi intellettivi, endocrini, affettivi, della termoregolazione e visuo-spaziali, tutti riconducibili al deficit di dopamina. Inoltre anche il sistema neurotrasmettitoriale noradrenergico è ridotto. L'esordio è insidioso. I sintomi cardine sono: bradicinesia e rigidità muscolare (sempre presenti), tremore a riposo (4-6-hz), instabilità posturale (1/3 casi). I sintomi accessori più frequenti sono depressione, bradifrenia e bradilalia. Tra quelli neurovegetativi vi sono scialorrea, seborrea, ipersudorazione. Nel 20% dei casi si ha decadimento mentale. La diagnosi è esclusivamente clinica. Dal punto

di vista anatomico-patologico, le alterazioni maggiori si evidenziano a carico della zona centrale e della pars compacta della sostanza nera mesencefalica, con riduzione numerica e depigmentazione dei neuroni e presenza di melanina extracellulare. Ciò provoca diminuzione della Dopamina a livello del putamen e del nucleo caudato e delle altre strutture dopaminergiche. I neuroni superstiti invece contengono nel loro citoplasma i corpi di Lewy (proteine, ac. grassi, sfingomielina, polisaccaridi). L'origine e la finalità di tali inclusioni è ancora oggetto di discussione, ma sono fondamentali per la diagnosi neuropatologica di MP.

La patogenesi probabilmente è multifattoriale, con fattori ambientali che agirebbero su individui geneticamente predisposti. Negli ultimi dieci anni tuttavia, si è fatta strada l'ipotesi che mutazioni di singoli geni possano esserne causa. I fattori ambientali che contribuirebbero all'insorgenza del MP sono i traumi cranici e le infezioni virali. I primi potrebbero portare ad una maggiore produzione di proteine quali ad esempio l'ubiquitina-proteasoma o danneggiare la barriera trono encefalica con passaggio di neurotossine. Tra il 1916 ed il 1926 si diffuse in USA un'epidemia di encefalite letargica di origine virale tra i cui esiti vi era una sintomatologia parkinsoniana; tuttavia l'agente patogeno responsabile non è mai stato isolato. Parkinsonismi sono stati descritti in alcuni lavoratori delle miniere esposti al manganese. Infine soggetti fumatori e consumatori di caffè sembrano avere un rischio più basso di malattia. Tra le varie ipotesi patogenetiche, la più accreditata è quella dello stress ossidativo, secondo la quale la normale ossidazione della dopamina produce perossido di idrogeno, che se non tamponato da enzimi riducenti (superossido dismutasi, glutatione perossidasi), provoca una perossidazione lipidica delle membrane cellulari con morte della cellula. Nel MP il sistema antiossidante a livello Nigro-Striale appare ridotto. A ciò si aggiunge la reazione di Fenton che da origine a produzione di perossido di idrogeno, questa reazione viene innescata dal ferro nigrale che non essendo sequestrato dalla neuromelanina rimane libero in concentrazioni tali da attivare la reazione. Le disfunzioni mitocondriali infine, giocano un ruolo fondamentale nella mancata protezione dagli stress ossidativi.

Che il MP potesse avere una base ereditaria fu ipotizzato nel XIX secolo, in seguito furono condotti studi scientifici in tal senso, ma le prime ricerche epidemiologiche metodologicamente attendibili furono effettuate da diversi Autori negli anni tra il 1994 e il 2000. Questi avrebbero riscontrato una prevalenza maggiore della MP nei familiari degli affetti, rispetto alla popolazione di controllo. Una percentuale di pazienti compresa tra il 6 ed il 30% aveva un caso familiare (parente di primo o secondo grado) affetto da malattia. Nell'ultimo decennio l'ipotesi genetica di alcuni casi di MP ha ricevuto definitiva conferma con la scoperta di oltre 10 loci e geni responsabili di forme mendeliane di malattia: 3 geni responsabili di forme autosomiche dominanti (PARK 1/4, PARK5, PARK8), altri 3 di forme autosomiche recessive (PARK2, PARK6 PARK 7). Altri loci (PARK 9, PARK13) responsabili di forme di parkinsonismo o fattori di suscettibilità per MP (PARK10, PARK11). Altri sono ancora in studio (PARK3, PARK12). In particolare il gene PINK1 è responsabile del Parkinsonismo giovanile autosomico recessivo ed è legato al locus PARK6. Il Gene PINK1 (PTEN-Induced Putative Kinase in quanto scoperto tramite lo studio di cellule tumorali esprimenti l'oncogene PTEN) è costituito da 8 esoni, codifica per una proteina di 581 aminoacidi espressa ubiquitariamente, ma soprattutto a livello cerebrale, del muscolo scheletrico e cardiaco. È costituita da un peptide segnale per l'import mitocondriale, da un dominio transmembrana e da un dominio serin-

treonin-chinasico che ha un elevato grado di omologia con le serin-treonin-chinasi attivate da Calcio e Calmodulina; ha infine un dominio C terminale con funzione regolatoria della regione chinasica. Il gene è stato identificato inizialmente in una famiglia di Marsala (Valente 2004) nella quale è stata notata una mutazione nonsense (W437X) nell'esone 7 del PINK1 con abolizione degli ultimi 145 aminoacidi nella regione C-terminale. La stessa mutazione è stata poi evidenziata in una famiglia originaria di un piccolo paese dell'Abruzzo. Una tralocazione G>A creava invece una mutazione missenso (G309D) in una famiglia Spagnola, coinvolgendo in questo caso l'esone 4; questa mutazione provoca la sostituzione di un aminoacido in un dominio altamente conservato. Tramite studi di immunofluorescenza su cellule di reni di scimmia (COS-7) e cellule di neuroblastoma umano (SH-SY5Y) associati a studi di Western Blot eseguiti sulla frazione mitocondriale estratta da cellule COS-7 transientemente infettate con costrutti espressioni PINK1 con un epitopo HA all'estremità terminale, si è potuto vedere che il PINK1 (sia selvaggio che mutato) si localizza a livello mitocondriale. Da ulteriori studi si è compreso che la proteina protegge i neuroni dallo stress cellulare mantenendo intatta la funzione mitocondriale.

La MG-132 è una sostanza che inibisce il proteosoma ed induce apoptosi tramite vari meccanismi tra cui anche il danno mitocondriale. L'over espressione di "PINK1 wilde type" riesce a conservare integro il potenziale di membrana mitocondriale. Ciò non avviene in condizioni di stress. La differenza tra la proteina "wild type" e le forme mutate non è evidenziabile in condizioni normali, ma solo sotto stress. Sono stati identificati due importanti interattori di PINK1: TRAP1 e HtrA2. La proteina TRAP1 è un chaperon mitocondriale, e quando viene fosforilata da PINK1 riduce il rilascio di citocromo C dai mitocondri, proteggendo la cellula dallo stress ossidativo e dall'apoptosi. Questo meccanismo è dunque necessario affinché PINK1 possa funzionare. HtrA2 è invece una proteasi mitocondriale che agisce fosforilando le serine della proteina p38, questa fosforilazione è modulata dal legame con PINK1. Le tre proteine formano quindi un complesso trimeroico. Mutazioni di PINK1 provocano ridotti livelli di fosforilazione di HtrA2 e mancata protezione nei confronti dell'apoptosi. PINK1 è stata la prima protein-chinasi a localizzazione mitocondriale ad essere implicata nella genesi del MP. Ciò rafforza l'ipotesi del ruolo cruciale dei mitocondri nella patogenesi della malattia.

Le mutazioni appena descritte sono responsabili di Parkinson ad esordio giovanile.

L'associazione tra malattia di Parkinson e danno dell'olfatto è stata riportata per la prima volta circa 30 anni fa. Da allora c'è stato un crescente interesse per la disfunzione olfattoria in quanto si è osservato che questa inizia a manifestarsi da 2 a 7 anni prima della diagnosi di MP; sebbene il tempo esatto tra l'inizio della malattia e la comparsa delle alterazioni motorie caratteristiche del MP non è conosciuto, valutazioni mediante neuroimaging funzionale e studi osservazionali suggeriscono un periodo preclinico tra inizio della perdita neuronale nella sostanza nera e diagnosi di MP di approssimativamente 5-7 anni. Sicuramente lo studio più imponente è quello effettuato a Honolulu (Ross 2008) su 2.267 soggetti seguiti per almeno 8 anni e valutati riguardo la loro capacità olfattiva nel tempo mettendola in correlazione con l'eventuale sviluppo di parkinsonismi.

Oltre alla possibilità di diagnosi precoce, un altro ambito di ricerca è rappresentata dai possibili meccanismi patogenetici alla base del danno olfattivo. Vi sarebbe una significativa correlazione tra la perdita neuronale nel nucleo olfattorio anteriore e la durata della malattia (Ross 2008). Mediante immunistochemica volta all'evidenziazione di tiroxina-

idrossilasi nelle cellule dopaminergiche, si è visto che il numero di queste nel bulbo olfattorio dei pazienti con MP era aumentato rispetto ai soggetti controllo normalizzati per età e sesso (Quinn, 1980). Osservando il ruolo neuroinibitore della dopamina nella trasmissione olfattoria, è stato ipotizzato che una più intensa attività dopaminergica sia in grado di sopprimere la sensazione olfattiva. Inoltre studi anatomo-patologici in soggetti deceduti per altre cause, hanno dimostrato che le strutture olfattorie, insieme ai nuclei motori dorsali del nervo vago, sono le regioni del cervello più precocemente affette dalla degenerazione di Lewy così come è stata evidenziata un'associazione tra un deficit di identificazione, età avanzata e la presenza accidentale di corpi di Lewy nella sostanza nigra o nel locus ceruleus di una coorte di soggetti deceduti senza segni clinici di MP o demenza durante la vita (Hudry 2003). Un'altra spiegazione dei deficit olfattivi nel MP è correlata alla neurogenesi dei centri dell'olfatto. Il bulbo olfattorio è una delle due regioni del cervello che riceve nuovi neuroni durante la vita. Le cellule staminali o precursori neurali originano dalla zona subventricolare tra lo striato ed il ventricolo laterale e migrano attraverso la corrente migratoria dorsale al bulbo olfattorio dove maturano in interneuroni funzionanti. Una diminuita neurogenesi nei topi è associata a danno nella discriminazione olfattiva fine.

La deplezione di dopamina danneggia la proliferazione della cellula precursore nei roditori e un ridotto numero di quelle cellule è stato documentato nella zona sottoventricolare nel cervello in casi di MP. I deficit olfattivi nei pazienti con MP potrebbero pertanto non essere interamente correlati alla patologia nelle strutture olfattorie. Recenti studi patologici hanno documentato volumi e numero di neuroni ridotti e patologia di Lewy nel complesso nucleare cortico mediale dell'amigdala in pazienti con MP senza demenza. Il nucleo corticale dell'amigdala ha connessioni olfattorie, suggerendo la possibilità che la neurodegenerazione nell'amigdala, potrebbe contribuire al deficit olfattorio nei pazienti con MP.

Infine è evidente che gli aspetti motori dello sniffare, possano influire sul rilevamento degli odori, ed è stato dimostrato che i pazienti con MP mostrano una riduzione significativa del volume del flusso d'aria inspirata. Poiché la funzione olfattoria migliora con un aumentato vigore dello sniffare, un'alterata capacità di sniffare può essere considerata un ulteriore sintomo motorio del MP. (Doty 2008, Hummel 2005)

Dal punto di vista clinico diversi sono stati gli studi incentrati sull'effetto negativo della terapia antiparkinsoniana sull'olfatto e sull'uni o bilateralità del danno olfattivo, ovvero se ci fosse un danno ad una sola o ad entrambe le fosse nasali. (Doty 1991, 1992, 2008). In sintesi, pur non essendoci ancora un accordo unanime, fra le malattie neurodegenerative sicuramente il MP ha una correlazione più evidente e promettente, da un punto di vista predittivo, con i deficit olfattivi.

Nella nostra esperienza (Ferraris, 2007) sono stati valutati congiuntamente da Otorinolaringoiatri e Neurologi 59 pazienti di cui 21 di sesso femminile e 38 maschile. 22 erano affetti da malattia di Parkinson idiopatica (9 donne 13 uomini), 7 erano affetti da Parkinson per mutazione omozigote del locus Pink1 (3 donne e 4 uomini), 19 avevano una mutazione eterozigote di Pink1 dei quali 6 (2 donne e 4 uomini) con fenotipo sintomatico, ovvero affetti da Parkinson e 13 asintomatici (3 donne e 10 uomini) i restanti 11 erano controlli (4 donne 7 uomini). Il range di età variava da 22 a 87 anni con un'età media di 60/1 anni. I soggetti provenivano da diverse regioni del centro-sud Italia: Abruzzo (Vasto, Rivisondoli), Sicilia, Campania, Lazio.

La valutazione Otorinolaringoiatrica comprendeva:

- *Anamnesi* familiare, professionale, informazioni riguardanti le ultime malattie, pregressi traumi, eventuali allergie, inizio, durata e trattamento delle malattie presenti. Particolare attenzione è stata data ai disturbi olfattori (presenza di anosmia, iposmia, cacosmia, parosmia) ed ai relativi sintomi nasali (ostruzione, rinorrea anteriore e posteriore, se chiara o muco-purulenta); se i disturbi erano uni/bilaterali, intermittenti/continui;
- *Score sintomatologico nasale*: valutazione dell'ostruzione nasale mediante scala analogica visuale (SAV) graduata da 0 a 10;
- *Esame obiettivo*: rinoscopia anteriore e valutazione endoscopica;
- *Valutazione della funzionalità nasale mediante esami strumentali*: la pervietà nasale è stata valutata mediante rinometria acustica con rilevazione delle aree traverse e dei volumi per ciascuna ossa nasale; determinazione del tempo di trasporto e della clearance mucociliare con la metodica dell'indicatore colorato (polvere di carbone vegetale e saccarina al 3%) (Passali 1982.) La capacità olfattiva infine è stata valutata mediante il rilevamento dei valori di soglia, discriminazione ed identificazione degli odori tramite olfattometria con Sniffin' Sticks.

Nel gruppo di controllo nessun soggetto riferiva di avere alterazione della sensazione olfattiva. Fra gli affetti da morbo di Parkinson primitivo 13 soggetti (7 femmine 6 maschi = 59,1%) riferivano diminuzione dell'acuità olfattiva. Tutti gli eterozigoti per il locus *Pink1* sintomatici riferivano una perdita olfattiva. Solo 2 femmine eterozigoti asintomatiche riferivano iposmia (=15,4%). 5 (1 femmina 4 maschi) omozigoti per *Pink 1* riferivano iposmia (= 71%).

Solo in otto soggetti i valori basali di aree traverse e volumi nasali rilevati alla rinometria acustica sono risultati ridotti; in questi pazienti è stato necessario ricorrere alla decongestione nasale per escludere una componente trasmissiva dell'eventuale iposmia rilevata successivamente mediante Sniffin' Sticks; nella quasi totalità del campione (58/59) infine, il tempo di trasporto mucociliare è risultato nei limiti della norma e alterato solo in un soggetto di controllo; in solo 10 casi (8 uomini e 2 donne) lo score sintomatologico è risultato positivo per ostruzione nasale.

L'olfattometria soggettiva ha fornito un punteggio inferiore o uguale a 15 in 11 soggetti: 2 dei 7 pazienti omozigoti per il *Pink1* tutti di sesso maschile, 4 dei 6 soggetti (3 uomini ed una donna) eterozigoti *Pink1* affetti e in 5 pazienti (2 uomini e 3 donne) affetti da malattia di Parkinson idiomatica. Infine i 13 soggetti con eterozigosi asintomatica e gli 11 controlli sani hanno realizzato tutti un punteggio al TDI superiore a 15 ovvero sono risultati normosmici.

Nello studio specifico delle singole capacità olfattive (identificazione, discriminazione, detezione) i 6 soggetti omozigoti per *Pink1* hanno tutti ottenuto punteggi di discriminazione inferiori a 8 e punteggi di identificazione inferiori a 7; gli eterozigoti affetti avevano tutti (6/6) un punteggio inferiore o uguale a 8 nella discriminazione e 4 su 6 invece inferiore o uguale a 7 nella identificazione; tra gli eterozigoti asintomatici 9 su 13 avevano un punteggio inferiore a 8 nella discriminazione, mentre in nessuno dei 13 soggetti esaminati è stato riscontrato un punteggio inferiore o uguale a 7 nel test di identificazione.

Dei soggetti con malattia di Parkinson idiopatica, 13 su 22 avevano un punteggio inferiore o uguale a 8 nella discriminazione e 13 avevano un punteggio inferiore o uguale a 7 nell'identificazione (**Tab. 1-5**).

TAB. 1: Omozigoti PINK 1

	se	età	fumo	Sensazione olfattiva	Rinometria acustica	tTMC	Score sintomatologico	TDI	THR	IDE	DIS
B A	F	52	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	16,5	8,5	2	6
A Ai	M	59	SI	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	16,25	6,25	3	7
A A	M	81	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	15,75	8,7	3	4
G A	M	75	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	13	1	6	7
C G	M	47	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	11,75	6,75	3	2
S G	F	49	SI	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	16,5	11,5	3	2
G B	M	56	NO	Ridotta	Alterata	Normale	Positivo	15,5	9,5	4	2

TAB. 2: Eterozigoti PINK1 affetti

	se	età	fumo	Sensazione olfattiva	Rinometria acustica	tTMC	Score sintomatologico	TDI	THR	IDE	DIS
F V	F	67	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	23,25	3,25	15	5
DMBM	F	76	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	24,5	13,5	8	3
P V	M	73	NO	Ridotta	Alterata	Normale	Positivo	14,75	3,75	4	7
M M	F	58	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	14,5	3,5	6	5
D B G	M	62	SI	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	15	6	3	6
L S	M	57	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	8	1	5	3

TAB. 3: Eterozigoti PINK1 asintomatici

	se	età	fumo	Sensazione olfattiva	Rinometria acustica	tTMC	Score sintomatologico	TDI	THR	IDE	DIS
B D	M	27	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	29,75	7,5	13	9
B A	M	27	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	32,75	10,75	13	9
G C	F	76	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	29,5	7,5	15	7
G P	F	41	SI	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	20,5	3,5	12	5
A G	M	47	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	28,25	6,25	12	10
A M	M	33	NO	Normale	Alterata	Normale	Positivo	20,5	4,5	12	9
A M T	F	28	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	28	12	13	3
A A	M	62	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	25	4	14	7
A N	M	37	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	23,5	3,5	15	5
P G	M	26	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	24,75	3,75	14	7
A N	M	54	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	20	4	13	3
P P	M	28	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	22,5	9,5	12	1
G A	M	79	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	25,75	10,75	10	5

TAB. 4: Parkinson Idiopatico

	se	età	fumo	Sensazione olfattiva	Rinometria acustica	tTMC	Score sintomatologico	TDI	THR	IDE	DIS
B C	F	69	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	17	3	5	9
B G	M	68	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	17,5	1,5	9	7
C D	M	78	SI	Normale	Normale	Normale	Negativo	16,5	3,5	6	7
C A	M	59	NO	Ridotta	Normale	Normale	Positivo	15,25	3,25	5	7
C I	M	79	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	18	3	8	7
C R	F	75	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	17,5	1,5	7	9
D M A	M	67	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	25,5	6,5	8	11
D M A	M	68	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	28,75	6,75	14	8
F A	M	62	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	9	1	5	4
C G	F	75	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	12,5	1,5	4	7
G F	F	71	NO	Normale	Normale	Normale	Positivo	21,5	1,5	8	12
G E	F	69	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	15,5	1,5	7	7
P F	M	76	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	23	3	10	10
P A	M	42	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	31,5	6,5	13	12
P D	M	79	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	11	1	6	5
R R	M	65	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	17,75	1,75	7	9
S A	F	66	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	19,75	5,75	8	6
S R	F	69	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	32,25	5,25	13	14
T E	M	64	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	13,50	1,5	5	7
V D	M	55	NO	Normale	Alterata	Normale	Positivo	18,5	2,5	6	10
V M	F	69	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	13,5	1,5	7	5
V B	M	60	NO	Ridotta	Normale	Normale	Negativo	18,25	5,25	5	8

TAB. 5: Controlli sani

	se	età	fumo	Sensazione olfattiva	Rinometria acustica	tTMC	Score sintomatologico	TDI	THR	IDE	DIS
D A L	M	31	/	Normale	Alterata	Normale	Positivo	31,2	10,2	10	11
G A	F	28	/	Normale	Normale	Normale	Negativo	33,6	9,6	11	13
P G	M	53	/	Normale	Alterata	Aumentato	Positivo	30,1	13,1	10	7
M P	F	55	/	Normale	Alterata	Normale	Positivo	32	12	10	10
G A	M	65	/	Normale	Normale	Normale	Negativo	27,2	10,2	10	7
L M	F	87	/	Normale	Normale	Normale	Negativo	28,9	12,9	10	6
G A	M	71	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	27	13	9	5
A I	F	24	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	42,5	15,5	13	14
A V	M	26	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	37,2	15,2	10	12
D P L.	M	22	NO	Normale	Alterata	Normale	Positivo	28,5	13,5	7	8
A N	M	56	NO	Normale	Normale	Normale	Negativo	39,25	14,25	16	9

In base ai risultati ottenuti, il danno olfattivo è una caratteristica sia del Morbo di Parkinson primitivo, come riportato in letteratura da numerosi studi che del Parkinson legato a inattivazione omozigote del gene Pink1 infatti il 31,4% dei pazienti esaminati affetti da Parkinson, indifferentemente se idiopatico o genetico (omozigoti ed eterozigoti affetti), è risultato affetto collateralmente da iposmia profonda o anosmia.

La rilevazione di alterazioni al test di discriminazione e nei pazienti eterozigoti per Pink1 è stata invece una sorpresa: infatti a fronte di una capacità olfattiva nei limiti per età e sesso (valori medi al TDI = 25,5) sono stati rilevati valori di discriminazione significativamente inferiore rispetto ai valori normali standardizzati in letteratura per il singolo test ed ai controlli sani testati durante lo studio in una percentuale del 69% rispetto al totale degli eterozigoti non affetti scrinati (Fig. 1).

In conclusione i valori ottenuti dimostrano che il deficit olfattivo rientra fra le caratteristiche cliniche dei parkinsonismi correlati alla mutazione Pink1 inoltre in queste forme si ha una maggiore compromissione della capacità di discriminazione rispetto al Parkinson idiopatico che invece è caratterizzato da un deficit importante della soglia di detezione e da una compromissione significativamente inferiore della discriminazione rispetto ai Pink1. Inoltre il deficit presentato dai soggetti eterozigoti non affetti deve essere valutato in prospettiva per accertare se questi stessi sono a maggior rischio di sviluppare la malattia o segni minori della stessa. Questi risultati evidenziano l'importanza di testare la funzione olfattiva nella sua totalità includendo quindi anche la capacità di discriminazione e di identificazione, unitamente ai test di funzionalità nasale, sia per differenziare fra le varie forme di parkinsonismi sia per escludere deficit olfattivi derivanti da problematiche nasali o difetti di ventilazione nasale dovuti alla patologia di base.

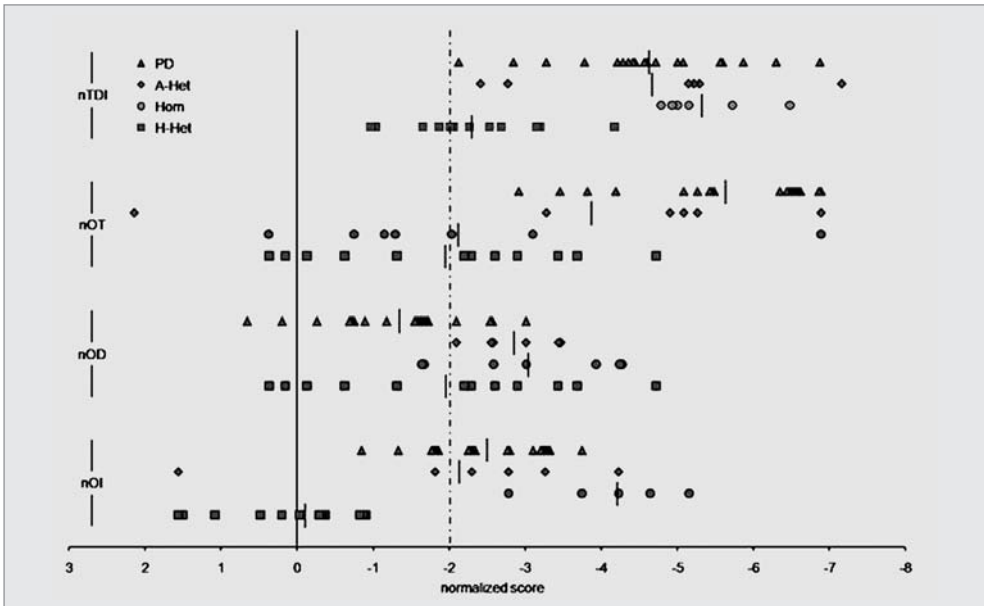


FIG. 1: Distribuzione dei valori del test di discriminazione dei soggetti eterozigoti rispetto agli omozigoti, agli idiomatici ed ai controlli sani (PD: parkinsoniani idiomatici; A-Het: eterozigoti affetti; Hom: omozigoti; H-Het: eterozigoti sani)

Bibliografia

1. Ansari K. A. *Olfaction in multiple sclerosis* Eur Neurol, 14:138, 1976.
2. Albers M.W. *Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease*. Curr Neurol Neurosci Rep; 6 (5): 379-86 2006.
3. Berendse H.W. *Presymptomatic detection of Parkinson's disease*. Tijdschr Gerontol Geriatr; 33 (2): 70-7, 2002.
4. Berendse H.W. *Detection of preclinical Parkinson's disease along the olfactory tract* Neural Trasm Suppl; (70): 321-5, 2006.
5. Bloom W., Fawcett D.W. *A textbook of Histology* 11th Ed., W.B.Saunders, 1986.
6. Bohnen N.I. *Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease* J Neurol; 254 (1): 84-90, 2007.
7. Corsellis J.A.N. *Aging and dementias*. In: Bickwood W., Ed Greenfield's Neuropathology, London Edward Arnold 18: 796, 1976.
8. Daum R.F. *Olfactory testing with "sniffin sticks" for clinical diagnosis of Parkinson disease*. Nervenarzt;71 (8): 643-50, 2000.
9. Doty R.L. *The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable?* Ann Neurol.; 63 (1): 7-15, 2008.
10. Doty R.L. *Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease* J Neurol NeuroSurg Psychiatry; 55(2): 138-42, 1992.
11. Doty R.L. *Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases*. Geriatrics;46 Suppl 1:47-51, 1991.
12. Double K.L. *Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test* Arch. Neurol; 60 (4): 545-9, 2003.
13. Ferraris A, Ialongo T, Passali GC, Pellicchia MT, Brusa L, Laruffa M, Guidubaldi A, Paludetti G, Albanese A, Barone P, Dallapiccola B, Valente EM, Bentivoglio AR *Olfactory dysfunction in Parkinsonism caused by PINK1 mutations*. Mov Disord; 15; 24 (16): 2350-7, 2009.
14. Haehner A. *Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease* Mov Disord; 30; 22 (6): 839-42, 2007.
15. Hawkes C. *Olfaction in neurodegenerative disorder* Adv. Otorhinolaryngol; 63: 133-51, 2006.
16. Hawkes C. *Is Parkinson's disease a primary olfactory disorder?* QJMA; 92 (8): 473-80, 1999.
17. Hertzog A.G., Kemper T.L. *Amygdaloid changes in aging and dementia*. Arch Neurol., 37:625, 1980.
18. Hudry J. *Evidence for deficiencies in perceptual and semantic olfactory processes in Parkinson's disease* Chem Senses; 28 (6): 537-43, 2003.
19. Hummel T. *Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus*. J. Neural Trasm; 112 (5): 669-76, 2005.
20. Hummel T., Kobal G., Gudziol, Mackay A. *Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3000 subjects* Eur Arch Otorinolaryngol; 264 (3): 237-43, 2007.
21. Kandel E.R., Schwartz J.H. *Principles of neural science* Elsevier 1985.
22. Katzenschlager R. *Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease* Neurol Neurosurg Psychiatry; 75 (12):1749-52, 2004.

23. Lauriello M., Passali D., Bellussi L. *Importance of nasal secretion Ph on the olfactory function* In Passali D., Ed *Rhinology up-to-date* Industria Grafica Romana, Roma 268, 1994.
24. Lasic SE, Goodman AO, Grote HE, Blakemore C, Morton AJ, Hannan AJ, van Dellen A, Barker RA *Olfactory abnormalities in Huntington's disease: decreased plasticity in the primary olfactory cortex of R6/1 transgenic mice and reduced olfactory discrimination in patients.* Brain Res; 2; 1151: 219-26, 2007.
25. Larsson M, Lundin A, Robins Wahlin TB *Olfactory functions in asymptomatic carriers of the Huntington disease mutation.* J Clin Exp Neuropsychol; 28 (8):1373-80, 2006.
26. Lehrner J.P. *Olfactory functions in Parkinson's disease and Alzheimer disease.* Chem Senses; 22 (1): 105-10, 1991.
27. Markopoulou K. *Olfactory dysfunction in familiar parkinsonism* Neurol; 49 (5): 1262-7, 1997.
28. Marras C. *Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease* Mov. Disord; (6): 687-93, 2005.
29. Masaoka Y *Impairment of odor recognition in Parkinson's disease caused by a weak activations of the orbitofrontal cortex* Neurosci lett; 22 412 (1): 40-50, 2007.
30. Miwa T. *Olfactory impairment and Parkinson's disease-like symptoms observed in the common marmoset following administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.* Acta Otolaryngol Suppl; (553): 80-4, 2004.
31. Muller A. *Olfactory function in idiopathic Parkinson disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long term follow up of de novo IPD patients.* Neural Trasm; 109 (5-6): 805-11, 2002.
32. Mueller A. *Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study* J. Neural. Trasm; 112 (10): 1363-70, 2005.
33. Norès J. M. *Olfactory disorders in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease. Review of the literature* Ann Med Interne (Paris) ;151 (2): 97-106, 2000.
34. Ondo W.G. *Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition?* Mov Disord; 20 (4) 471-5, 2005.
35. Passali D., Bianchini Ciampoli M. *Proposta di un indicatore per la misura del tempo di trasporto muco.ciliare.* Rivista italiana di ORL, Aud Fon 2: 331, 1982.
36. Passali D., *Olfaction in rhinitis and sinusitis* ORL Tokyo 7:104, 1988.
37. Passali D., *Otorinolaringoiatria pratica* Ed. Internazionali Roma, 2000.
38. Ponsen M.M. *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease* Ann Neurol; 56 (2): 173-81, 2004.
39. Quinn M.R., Cagan R.H. *Biochemical evidence for GABA as a neurotransmitter at the dendrodendritic synapses in the rat olfactory bulb.* In Van Der Starre H. *Olfaction and taste* H., Ed. Information Retrieval Ltd., London 259, 1980.
40. Reyes P, Gilden G.T., Fagel P.L., Fariello R.G., Katz L. Carner E. *The prepyriform cortex in demential Alzheimer type.* Arch Neurol., 44: 644, 1987.
41. Ross. G. W. *Association of Olfactory Dysfunction with Risk for Future Parkinson's Disease* Ann Neurol; 63:167-173, 2008.
42. Sakuma K. *Olfactory evoked potentials in Parkinson's disease, Alzheimer disease and anosmic patients.* Psychiatry clin Neurosci; 50 (1): 35-40, 1996.
43. Siderowf A. *[99mTc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease.* Neurology; 64 (10):1716-20, 2005.
44. Smith C.G. *Incidence of atrophy of the olfactory nerves in man* Arch Otolaryngol., 34: 522, 1941.

45. Sommer U. *Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell test, transcranial sonography and SPECT.* *Mov Disord*; 19 (10): 1196-202, 2004.
46. Valcke H. *Olfaction.* *Acta Oto-Rino-Laringologica Belgica*, 40:1 1986.
47. Valente EM, Salvi S, Ialongo T, Marongiu R, Elia AE, Caputo V, Romito L, Albanese A, Dallapiccola B, Bentivoglio AR. *PINK1 mutations are associated with sporadic early-onset parkinsonism.* *Ann Neurol*; 56 (3): 336-41, 2004.
48. Wada M. *Olfactory evoked responses in Alzheimer's Disease,* *Int Tinnitus J*, 6 (2): 160-163, 2000.
49. Westervelt H.J. *Odor identification deficits in diffuse lewy body disease* *Cogn Behav Neurol*; 16 (2): 93-9, 2003.
50. Zucco G. *Olfactory sensitivity in early-stage Parkinson patients affected by more marked unilateral disorder* *Percept Mot Skills*; 92 (3 pt 1): 894-8, 2001.

L'olfattometria negli stadi preclinici della malattia d'Alzheimer

A.B. Fioretti, M. Fusetti

Dipartimento Scienze Chirurgiche- Insegnamento di Otorinolaringoiatria
Università degli Studi dell'Aquila

Introduzione

La demenza, definita dall'American Academy of Neurology come un progressivo e permanente declino delle funzioni cognitive, colpisce quasi il 15% delle persone che vivono fino a 65 anni ed il 35% di coloro che raggiungono gli 85 anni.

L'Alzheimer's Disease International (ADI) nel World Alzheimer Report pubblicato nel 2010 prevede che con l'invecchiamento della popolazione i casi di demenza - la cui forma più diffusa è la malattia di Alzheimer (AD) da cui attualmente si calcolano affette circa 35,6 milioni di persone - quasi raddoppieranno tra 20 anni per raggiungere i 66 milioni nel 2030 e i 115 milioni nel 2050, con una particolare concentrazione nei Paesi poveri e relativi costi sociali enormi.

Le più attuali linee di ricerca sull'AD sono orientate ad una diagnosi precoce prima delle modificazioni irreversibili caratteristiche della malattia. Spesso in pazienti con AD è presente una ridotta capacità di detezione, discriminazione ed identificazione olfattoria ampiamente documentata da numerosi studi ¹⁻⁶. Già nella fase preclinica, infatti, che può precedere di decenni la malattia conclamata, è stata dimostrata la presenza delle lesioni tipiche dell'AD ovvero placche di amiloide e gomitoli neurofibrillari, anche a livello delle regioni cerebrali implicate nella funzione olfattiva. Fino a qualche anno fa si pensava che il Beta-Amiloide, i primi 42 aminoacidi della proteina precursore dell'amiloide (APP), fosse solo un deposito inerte privo di attività biologica. Recenti ricerche hanno dimostrato che l'Ab-42 organizza cascate cellulari ed è un iniziatore della degenerazione dei neuroni. L'iperfosforilazione della proteina tau da cui si originano gli ammassi di gomitoli neurofibrillari sarebbe determinata dall'azione di Aβ42.

Tuttavia non è stato ancora determinato se l'interessamento olfattorio compare prima a livello periferico, del bulbo olfattorio o della corteccia temporale. Attualmente anche se il deficit olfattorio rappresenta un marker di futuro declino cognitivo non risulta specifico per l'AD poichè può precedere un successivo sviluppo di altre demenze o della malattia di Parkinson (PD). Un ruolo importante potrebbe essere affidato all'associazione delle misurazioni neuropsicologiche ed olfattometriche con le tecniche di imaging.

L'olfatto nella malattia d'Alzheimer

Studi autoptici condotti sul neuroepitelio olfattorio hanno sollevato in passato la possibilità di confermare la diagnosi di AD mediante il rilievo delle lesioni tipiche già a questo livello periferico ⁷⁻⁹. Tuttavia studi successivi hanno dimostrato le modificazioni non specifiche di AD in quanto simili a quelle presenti in altre malattie neurodegenerative e in soggetti di controllo anziani ^{10, 12}.

La presenza di placche di amiloide e gomitoli neurofibrillari è stata ampiamente descritta a livello di tutti gli strati del bulbo olfattorio ¹³ e nella via olfattiva centrale. Esiste una correlazione diretta tra la perdita di cellule nel nucleo olfattorio anteriore, lo sviluppo dell'anosmia, l'entità della degenerazione neurofibrillare e la gravità dell'AD. È noto da tempo che lesioni tipiche della AD possono localizzarsi precocemente e selettivamente nel rinencefalo. Ciò non stupisce, ove si consideri che il rinencefalo svolge un ruolo fondamentale in tutti i processi di memorizzazione e che nella AD il primo sintomo, il più importante e che tutti i sistemi diagnostici considerano necessario, è il disturbo precoce della memoria.

Alcuni Autori evidenziano nella maggior parte dei pazienti con AD la presenza di un'anosmia precoce ad andamento progressivo con il peggioramento del disturbo cognitivo (contrariamente a quanto si osserva nel PD, in cui il deficit olfattorio sembra stabile). In uno studio del 1997, eseguito valutando la soglia di percezione della piridina, Nordin ¹⁴ ha evidenziato l'innalzamento della soglia olfattoria nei soggetti con AD rispetto a quelli del gruppo di controllo. Altri studi evidenziano come l'identificazione olfattoria risulti compromessa più precocemente rispetto alla percezione.

Secondo alcuni autori il deficit olfattivo nell'AD potrebbe riconoscere una predisposizione genetica. L'allele ϵ del gene dell'apolipoproteina E è un noto marker genetico della forma familiare dell'AD, presenta una bassa prevalenza ed è oggetto di continua ricerca. In uno studio del 1999, Graves e al. ¹⁵ hanno evidenziato un più elevato rischio di declino cognitivo nei soggetti con deficit olfattivo e portatori dell'allele ϵ , maggiore nel sesso maschile, probabilmente a cause dalla limitata numerosità dello studio, ma con un trend evidente anche nel sesso femminile. Si suppone che un elemento in comune tra AD e PD possa essere rappresentato dai corpi di Lewy, reperto particolarmente frequente nella demenza a corpi di Lewy, caratterizzata dall'associazione di PD e demenza, allucinazioni visive ed una notevole fluttuazione delle funzioni cognitive.

Nei soggetti affetti da AD probabile è stato evidenziato che il disturbo olfattivo può essere spiegato dalla presenza di corpi di Lewy e la densità dei corpi di Lewy risulta associata alla gravità dell'anosmia. Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra il disturbo olfattorio e la sede o l'accumulo di placche di degenerazione neurofibrillare. Il modello finale di un'analisi multivariata ha dimostrato come l'anosmia fosse associata a due fattori: la densità dei corpi di Lewy ed il sesso maschile ¹⁶.

Pertanto, si può ipotizzare l'impiego diagnostico dell'anosmia per differenziare in vivo l'AD dalla demenza a corpi di Lewy, che spesso rappresenta una diagnosi non facile. I criteri clinici della forma di AD non definita (con decorso piuttosto atipico, lento, con scarsa progressione dei disturbi cognitivi) consentono di identificare la demenza a corpi di Lewy (**Tab.1**), ma nei casi di demenza più grave che soddisfano i criteri diagnostici di AD definita, la sensibilità clinica non è sufficiente per differenziare i casi con demenza a corpi di Lewy. L'anosmia riesce a predire la demenza a corpi di Lewy con una maggiore sensibi-

lità rispetto ai criteri clinici. Si ipotizza che i sintomi clinici della demenza a corpi di Lewy siano associati alla presenza di corpi di Lewy nelle cellule piramidali degli strati 5 e 6 della corteccia cerebrale e alla alterazione delle cellule dell'ippocampo coinvolte nella percezione dell'olfatto.

Consensus LBD criteria vs Anosmia (McShane, 2001)		
All (n = 92)	LBD criteria	Anosmia
Sensitivity	64	53
Specificity	89	84
PPV (%)	58	43
Definite AD (n 54)		
Sensitivity	33	55
Specificity	88	82
PPV (%)	38	38
Not definite AD (n = 38)		
Sensitivity	100	50
Specificity	90	87
PPV (%)	73	50

TAB. 1: sensibilità e specificità della densità di corpi di Lewy (LBD) e dell'anosmia nella diagnosi della malattia d'Alzheimer (AD) definita e non definita

Studi condotti da Braak e Braak ¹⁷ hanno dimostrato che l'area più precocemente compromessa nell'AD sarebbe l'area transentorinale, punto di passaggio delle afferenze sensoriali corticali verso l'ippocampo, cui seguirebbe l'interessamento della porzione anteriore della circonvoluzione paraippocampica, ovvero l'area entorinale. La peculiarità della corteccia entorinale è data dalla compresenza dell'aspetto neocorticale che scambia un gran numero di afferenze ed efferenze con le regioni associative della neocortex e dell'aspetto allocorticale che presenta abbondanti connessioni con l'ippocampo necessarie per il consolidamento di ricordi recenti. Ciò è dimostrato dalla compromissione della memoria a breve termine che si verifica a seguito di lesioni anche di piccola entità (traumi, ischemie, anossie) che abbiano interessato entrambe le formazioni dell'ippocampo e le relative connessioni. In tali lesioni localizzate non vengono soppressi i vecchi ricordi, in quanto le tracce che costituiscono la memoria permanente è probabile siano presenti in tutta la corteccia cerebrale. In termini generali, dunque, la corteccia entorinale riceve un flusso costante di informazioni cognitive e sensitive dalle aree associative, trasmette tale flusso alla formazione dell'ippocampo perché venga consolidato, lo recupera in forma consolidata per ritrasmetterlo alle aree associative, dove è codificato in forma di tracce mnesiche. In contrasto con l'ipotesi del precoce coinvolgimento dell'area transentorinale, Kovacs ¹³ sostiene che i gomitoli neurofibrillari sono presenti a livello del nucleo olfattorio anteriore prima delle modificazioni osservabili a livello della corteccia entorinale. La corteccia olfattoria primaria sarebbe inoltre meno severamente compromessa della corteccia mediale orbito-frontale (area associativa) e ci sarebbe una correlazione tra la patologia del bulbo olfattorio ed alcune aree non olfattive.

Il ruolo dell'olfattometria nella malattia di Alzheimer

Sebbene non sia possibile stabilire quanto precocemente il deficit olfattorio sia presente in corso di AD è ampiamente dimostrato come un elemento precoce e consistente che precede la sua diagnosi clinica ^{6, 18, 22}.

Attualmente i test olfattometrici più utilizzati a livello mondiale sono tests di screening come il Brief Smell Identification test ²³ (B-SIT) e lo Sniffin' Sticks Screening Test ²⁴ (SSST) e test completi come l'University of Pennsylvania Smell Identification Test ²⁵ (UPSIT) e lo Sniffin' Sticks Extended Test ²⁶ (SSET).

Uno studio condotto su 1836 soggetti in buona salute ¹⁵ mediante il B-SIT e un test di screening cognitivo ha evidenziato una ridotta capacità olfattoria, in particolare un'anosmia, in concomitanza di almeno un allele Apo-E 4 associato ad un rischio 5 volte superiore di sviluppare un successivo declino cognitivo. Wilson et al. ²⁷ in un recente studio hanno evidenziato un deficit d'identificazione olfattoria inversamente correlato all'AD (in particolare con NFT nella corteccia entorinale e nell'ippocampo) in pazienti anziani sottoposti ad autopsia dopo la morte suggerendo quindi che negli anziani il deficit d'identificazione olfattorio è parzialmente dovuto all'accumulo di NFT nella corteccia olfattiva primaria. In precedenza studi simili avevano dimostrato una buona correlazione tra deficit olfattorio e presenza di corpi di Lewy ^{16, 28}.

Un recente studio conferma che bassi punteggi al B-SIT predicono il successivo inizio di mild cognitive impairment (MCI) in pazienti con deficit cognitivo ancora non misurabile ²⁹. Devanand et al. avevano già verificato un aumentato rischio di sviluppare l'AD in pazienti con MCI che presentavano un punteggio all'UPSIT uguale o inferiore a 34 associato ad inconsapevolezza di tale deficit olfattorio.

Nee et al. ³⁰ hanno studiato il valore predittivo dell'UPSIT nei pazienti con AD e mutazione autosomica dominante della presenilina-1. L'UPSIT è stato somministrato a 18 membri di famiglie a rischio 10 anni prima della manifestazione della malattia e sebbene 4 individui abbiano successivamente sviluppato la demenza l'UPSIT non l'aveva predetto. Di questi 4 individui 2 hanno riportato un punteggio ridotto all'UPSIT e 2 non sono stati in grado di eseguire il test. La ragione di questi risultati non è chiara, è ipotizzabile che l'iposmia intervenga con una latenza inferiore ai 10 anni dall'inizio delle manifestazioni cliniche della malattia. Un'altra spiegazione potrebbe essere che il deficit olfattorio sia predittivo solo delle forme sporadiche di AD.

Tabert et al. ³¹ hanno selezionato 10 odori dell'UPSIT che possono predire in soggetti con deficit cognitivo lieve la conversione in demenza (cuoio, chiodo di garofano, mentolo, fragola, ananas, gas, limone, lilla, sapone, fumo di sigaretta). Gli autori sottolineano l'elevato valore predittivo dopo un follow up medio di 42 mesi ma ribadiscono la non elevata specificità in quanto il deficit olfattorio potrebbe caratterizzare anche altri tipi di demenza differenti da quella di Alzheimer o la malattia di Parkinson.

In un recente studio italiano ³² è stato misurato l'olfatto in 8 pazienti con demenza semantica lieve, 11 pazienti con demenza frontotemporale, 7 pazienti con degenerazione corticobasale e 14 pazienti con AD lieve. Come prevedibile i pazienti con AD hanno presentato bassi punteggi nella discriminazione, denominazione e riconoscimento visivo. I pazienti con demenza semantica invece hanno presentato una normale discriminazione ed una marcata riduzione della denominazione dimostrando pertanto un'agnosia olfattoria. Nei pazienti con demenza frontotemporale e degenerazione corticobasale si è

rilevato un lieve deficit della denominazione e discriminazione. Rispetto ai tests olfattometrici il ruolo dei potenziali evocati olfattivi è oggi considerato controverso nella diagnosi di AD. I test d'identificazione olfattori sono considerati più sensibili e specifici nel distinguere i pazienti con AD dai soggetti di controllo. Tali risultati sono suffragati dalle tecniche di imaging funzionale (CT, MRI, PET) che mostrano una ridotta attivazione delle strutture olfattorie centrali, principalmente sul lato destro ³³ ed un'atrofia dell'ippocampo ³⁴ e del bulbo olfattorio ³⁵.

Particolare attenzione meritano recenti teorie che propongono il neuroepitelio olfattorio come punto di principale invasione da parte di agenti patogeni esterni tipo i virus, metalli ionizzati (cadmio, oro, manganese) e nanoparticelle verso il sistema nervoso centrale ^{36, 38}. La teoria del vettore olfattorio suggerisce infatti che alcuni virus potrebbero essere trasportati direttamente dall'epitelio olfattorio verso il bulbo olfattorio e le regioni centrali del sistema limbico, senza sinapsi intermedie, pur non provocando danni all'epitelio ma solo utilizzando questa via per raggiungere l'encefalo ³⁹.

Calderón-Garcidueñas et al. ⁴⁰ hanno misurato l'espressione del mediatore dell'infiammazione ciclo-ossigenasi-2 (COX-2) e del peptide a 42 aminoacidi della beta-amiloide (Abeta42) in tessuti cerebrali autoptici prelevati da soggetti anziani senza deficit cognitivi e residenti in città a basso ed elevato inquinamento ambientale. I residenti in città ad elevato inquinamento ambientale hanno dimostrato un'alta espressione di COX2 nel bulbo olfattorio, corteccia frontale ed ippocampo ed un maggiore accumulo di Abeta-42 rispetto ai residenti in città a basso inquinamento. Inoltre i punteggi ottenuti con l'UPSIT nei residenti in città ad elevato inquinamento sono risultati inferiori a quelli dei residenti in città a basso inquinamento (34.24+/-0.42 vs 35.76+/-0.40, p=0.03) ⁴¹. Differenti cellule cerebrali potrebbero essere infettate da determinati virus in base alla presenza o assenza di determinati recettori specifici al quale il virus si legherebbe. Tuttavia l'entrata di un agente patogeno attraverso il naso sembrerebbe più ipotizzabile come causa di PD piuttosto che di AD.

L'olfattometria nel Mild Cognitive Impairment: nostra esperienza

Un nostro recente studio ⁶ ha evidenziato il ruolo del test olfattometrico nella diagnosi precoce delle demenze. Il ruolo discriminante del test olfattometrico è stato messo in evidenza selezionando un gruppo di pazienti con Mild Cognitive Impairment amnesico (aMCI) che rappresenta la categoria a maggior rischio di conversione in AD ⁴². Sono stati selezionati 29 pazienti con diagnosi di aMCI e rivalutati a 18 mesi dalla prima visita. I pazienti hanno eseguito una valutazione olfattometrica mediante l'SSST e l'SSET ed una valutazione neuropsicologica mediante il Mini Mental State Examination (MMSE) e la Mental Deterioration Battery (MDB). L'SSST è un test d'identificazione olfattoria mediante la somministrazione di 12 odori.

L'SSET prevede la valutazione dell'identificazione, della discriminazione e della soglia olfattoria. L'identificazione olfattoria viene valutata come per il test di screening ma nel test completo vengono presentati al paziente 16 odori invece che 12. I pazienti, a seconda del punteggio ottenuto, si considerano normosmici (16-12), iposmici (≤ 13), anosmici (≤ 7). La soglia olfattoria si ottiene presentando al paziente 16 triplette di sticks: solo uno dei tre sticks contiene un odore, gli altri due no ed il paziente deve riconoscere quale

stick odora diversamente dagli altri 2. I 16 odori presentati al pazienti per la soglia, sono 16 diluizioni di n-butanolo. Il paziente testato può risultare normosmico (>5.5), iposmico (≤ 5.5), anosmico (0).

Per la valutazione della *discriminazione olfattoria* vengono presentate al paziente 16 triplete. In ogni triplaetta due sticks hanno lo stesso odore ed uno stick contiene un odore diverso: il paziente deve riconoscere lo stick con l'odore diverso. A seconda delle risposte giuste il paziente valutato può risultare normosmico (16-12), iposmico (≤ 11), anosmico (≤ 8). Per il test completo dello Sniffin' Sticks, il tempo d'esecuzione oscilla dai 25 ai 45 minuti. La somma dei tre punteggi ottenuti nella valutazione della soglia, della discriminazione e dell'identificazione ci dà il punteggio totale (TDI score) e classifica il soggetto in normosmico (>30), iposmico (≤ 30) o anosmico (≤ 15).

I punteggi medi ottenuti alla prima visita e dopo 18 mesi all'SSST, al MMSE sono riportati nella **Tab. 2**.

	29 aMCI a T0	29 aMCI a T1	20 no AD a T0	20 no AD a T1	9 AD a T0	9 AD a T1
Punteggio SSST	8.3±2.1	7.3±2.5	8.8±2.4	8.1±2	7.3±1.3	5.8±3
Punteggio MMSE	26.2±1.4	26.7±2.8	26.3±1.6	27.9±1.8	25.9±1.1	24.1±3

TAB. 2: punteggi al test olfattorio di screening (SSST) ed al test cognitivo (MMSE) in tutti i pazienti con aMCI (N=29), 20 no AD (aMCI che non hanno sviluppato l'AD) e 9 AD (aMCI che hanno sviluppato l'AD) a T0 e T1. Dati presentati come media±deviazione standard

I punteggi medi ottenuti alla prima visita e a 18 mesi all'SSET sono rappresentati rispettivamente nella **Fig. 1** e **Fig. 2**.

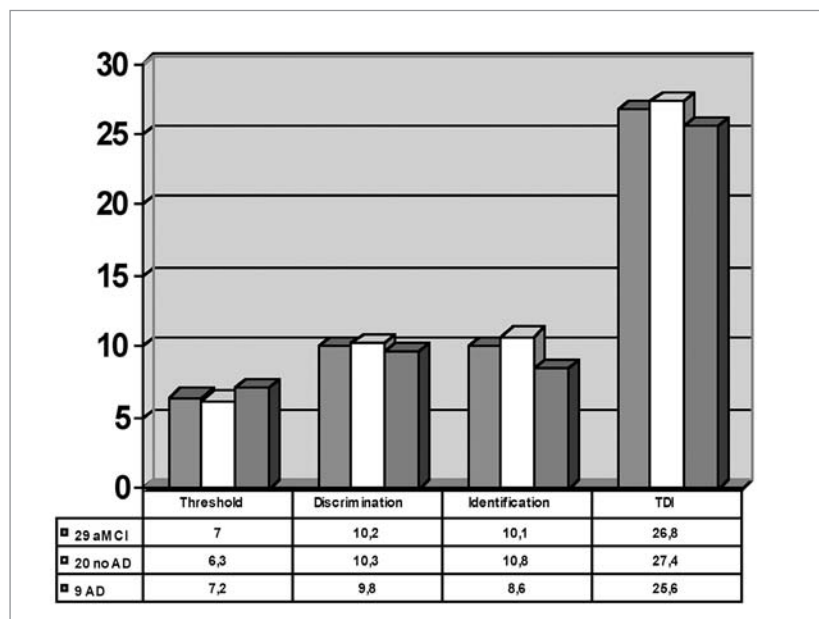


FIG. 1 Punteggi medi al test olfattorio completo (SSET) a T0 nei 29 pazienti con aMCI, 20 no AD (aMCI che non hanno sviluppato l'AD) e 9 AD (aMCI che hanno sviluppato l'AD)

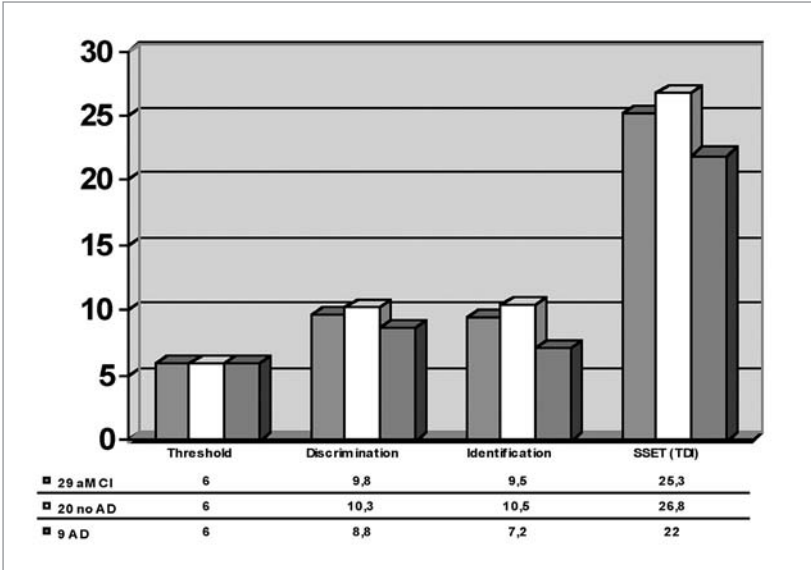
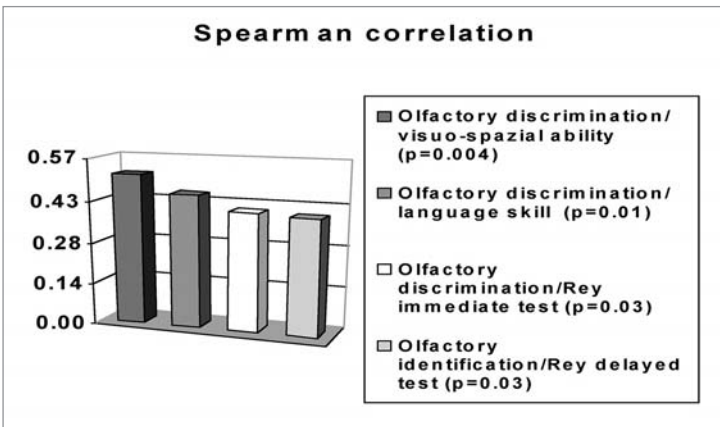


FIG. 2 Punteggi medi al test olfattorio completo (SSET) a T1 nei 29 pazienti con aMCI, 20 no AD (aMCI che non hanno sviluppato l'AD) e 9 AD (aMCI che hanno sviluppato l'AD)

I pazienti affetti da aMCI hanno mostrato un punteggio inferiore nella capacità d'identificazione e discriminazione olfattoria peggiorato a 18 mesi dalla prima visita. Con la correlazione di Spearman è stata ricercata la correlazione tra i singoli tests neuropsicologici della MDB e le 3 funzioni olfattorie (soglia-discriminazione-identificazione) valutate con il SSET (**Fig. 3**). È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p \leq 0.05$. Le correlazioni statisticamente più significative sono risultate tra discriminazione olfattoria e copia di disegni con elementi di programmazione (abilità visuo-spaziale) (0.52; $p=0.004$), tra discriminazione olfattoria e fluidità verbale (0.46; $p=0.01$), tra discriminazione olfattoria e rievocazione immediata delle 15 parole di Rey (memoria a breve e lungo termine episodica) (0.41; $p=0.03$), tra identificazione olfattoria e rievocazione differita delle 15 parole di Rey (memoria a lungo termine episodica) (0.39; $p=0.03$).



zione differita delle 15 parole di Rey (memoria a lungo termine episodica) (0.39; $p=0.03$).

FIG. 3: Correlazioni statisticamente più significative tra parametri olfattometrici e neuropsicologici

Il test ha mostrato di essere sensibile ed in alcuni casi statisticamente più attendibile di test neuropsicologici come l'MMSE. Un ulteriore dato che emerge dall'analisi dei risultati del nostro studio è che il test olfattometrico sembra consentire una previsione di conversione in AD dei pazienti con aMCI che presentano un peggioramento dell'identificazione olfattoria al follow-up. Dei 29 pazienti con aMCI 9 (31%) hanno sviluppato l'AD e tutti hanno presentato un deficit olfattorio peggiorato a 18 mesi dalla prima visita risultando inoltre inconsapevoli del loro deficit olfattorio. Tale dato conferma i risultati di Devanand secondo il quale il deficit olfattorio associato all'inconsapevolezza aumenterebbe il rischio di progressione verso l'AD.

Alla valutazione iniziale l'area ROC SSST era più ampia di quella del MMSE con coefficiente di correlazione di Spearman (0.36; $p=0.05$) tra MMSE e SSST statisticamente significativo. Questi dati evidenziano un precoce deficit olfattorio nei pazienti con aMCI e suggeriscono di introdurre l'esame della funzione olfattoria già nelle prime valutazioni dei pazienti con aMCI. Al follow-up invece, l'area ROC MMSE era più ampia di quella del SSST e il coefficiente di correlazione di Spearman (0.22; $p=0.25$) tra il MMSE e il SSST non era statisticamente significativo. Questi risultati si potrebbero attribuire ad un più rapido declino cognitivo rispetto a quello olfattivo ma vanno confermati sulla base di ulteriori studi su un campione più vasto di popolazione.

Conclusioni

Il test olfattometrico rappresenta pertanto un utile ed attendibile ausilio diagnostico nell'identificare la presenza di un deficit olfattorio per la semplicità d'uso, il basso costo, la rapidità di somministrazione e non è influenzato dal grado di scolarità.

Il solo test olfattorio non è ovviamente sufficiente per la diagnosi di aMCI ma vista la sua sensibilità dovrebbe essere introdotto nella batteria completa dei test neuropsicologici e delle altre indagini diagnostiche (ApoE, PET e/o SPECT cerebrale, RMN funzionale, ecc.) necessarie per lo studio di questi pazienti. Uno studio longitudinale condotto su 127 pazienti con MCI e 59 soggetti di controllo studiati mediante tests neuropsicologici, Apo E, RMN, identificazione olfattoria e SPECT con follow up da 1 a 9 anni ha dimostrato un'utilità limitata della SPECT nel predire la conversione da MCI in AD rispetto agli altri markers ⁴³. Förster et al. ⁴⁴ studiando 24 pazienti con AD precoce mediante SSET e FDG-PET hanno invece dimostrato una correlazione tra i punteggi ottenuti nell'identificazione, discriminazione e soglia olfattoria e differenti aree di attivazione cerebrale.

Il ruolo dello specialista otorinolaringoiatra in tale ambito è assai importante in quanto fondamentale per garantire l'affidabilità del test olfattometrico. La sensibilità del test olfattometrico dipende infatti dall'accurata selezione dei pazienti sia dal punto di vista anamnestico che obiettivo. È a questo proposito fondamentale escludere un'iposmia periferica secondaria a malformazioni, fenomeni flogistici acuti e cronici, allergia, esposizione ad agenti irritanti, ecc. ed è quindi necessaria una valutazione completa della funzione respiratoria nasale con endoscopia naso-faringea, esame rinomanometrico seguito, quando necessario da ulteriori approfondimenti diagnostici quali TAC o RMN del naso e seni paranasali. Una insufficiente ventilazione nasale o la presenza di patologie naso sinusali rendono ovviamente meno attendibile il test riducendo sensibilmente la sua specificità e sensibilità. Suggeriamo inoltre di evitare l'autosomministrazione del

test. Il test ideale dovrebbe superare le difficoltà legate alle differenze etniche ed attualmente i tests standardizzati più utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca sono l'UPSIT e lo Sniffin' Sticks.

In conclusione, alla luce di questa esperienza, il ruolo del deficit olfattorio nelle malattie neurodegenerative è ancora sottostimato, principalmente per la difficoltà di eseguire correttamente una valutazione clinica del disturbo. Un deficit olfattorio può rappresentare un marker di futuro declino cognitivo tuttavia non è specifico per l'AD e può riflettere il successivo sviluppo di altre demenze o parkinsonismi. Studi a lungo termine potranno verificare il reale valore predittivo di un deficit olfattorio nell'AD e l'efficacia di un precoce trattamento terapeutico anche sulla funzione olfattiva. Pertanto riteniamo importante la collaborazione tra specialista otorinolaringoiatra e neurologo nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con malattie neurodegenerative.

Bibliografia

1. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, et al. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 1998;55:84-90.
2. Hawkes C. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Mov Disord* 2003;18:364-372.
3. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev*.2004;3:215-232.
4. Albers M, Tabert M, Devanand D. Olfactory dysfunction as a predictor of neurodegenerative disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:379-386.
5. Westervelt HJ, Carvalho J, Duff K. Presentation of Alzheimer's disease in patients with and without olfactory deficits. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22:117-122.
6. Fusetti M, Fioretti A, Silvagni F, et al. Smell and preclinical Alzheimer disease: study on 29 aMCI patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:175-81.
7. Lovell MA, Jafek BW, Moran DT, et al. Biopsy of human olfactory mucosa: an instrument and a technique. *Arch Otolaryngol* 1982;108:247-9.
8. Talamo BR, Rudel R, Kosik KS et al. Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease. *Nature* 1989;23:736.
9. Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ, et al. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010 ;67:462-9.
10. Trojanowski JQ, Newman PD, Hill WD, et al. Human olfactory epithelium in normal aging Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Journal of comparative neurology* 1991;310:365-76.
11. Kishikawa M, Iseki M, Sakae M, et al. Early diagnosis of Alzheimer's' *Nature* 1994; 369:365-6.
12. Smutzer GS, Doty RL, Arnold SE, et al. Olfactory system neuropathology in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia. In: RL Doty, ed., *Handbook of olfaction and gustation* (second edition). New York, NY: Marcel Dekker, 2003, chapter 24.
13. Kovacs T, Cairns NJ, Lantos PL. Olfactory centres in Alzheimer's disease: olfactory bulb is involved in early Braak's stages. *Neuroreport* 2001;12:285-8.
14. Nordin S, Almkvist O, Berglund B, et al. Olfactory dysfunction for pyridine and dementia progression in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*.1997;54:993-8.

15. Graves AB, Bowen JD, Rajarem L, et al. Impaired olfaction as a marker for cognitive decline. *Neurology*.1999;53:1480-7.
16. McShane RH, Nagy Z, Esiri MM, et al. Anosmia in dementia is associated with Lewy bodies rather than Alzheimer's pathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:739-43.
17. Braak H, Braak E. Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease. *J Neural Transm. Suppl*, 1998;53:127-40.
18. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1399-1405.
19. Royall DR, Chiodo LK, Polk MS, et al. Severe dysosmia is specifically associated with Alzheimer-like memory deficits in nondemented elderly retirees. *Neuroepidemiology*, 2002;21:68-73.
20. Swan GE, Carmelli D. Impaired olfaction predicts cognitive decline in nondemented older adults. *Neuroepidemiology* 2002;21:58-67.
21. Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, et al. Olfactory screening test in mild cognitive impairment. *Neurol Sci*. 2005;26:156-60.
22. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1170:730-5.
23. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, et al. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses*. 1995;20:645-656.
24. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, et al. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:976-981.
25. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32:489-502.
26. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem. Senses* 1997;22:39-52.
27. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, et al. The relation of cerebral Alzheimer's disease pathology to odor identification in old age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:30-5.
28. Olichney JM, Murphy C, Hofstetter CR. Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1342-7.
29. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64: 802-808.
30. Nee LE, Lippa CF. Inherited Alzheimer's disease PS-1 olfactory function: a 10-year follow-up study. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen* 2001;16:83-4.
31. Tabert MH, Liu X, Doty RL, et al. A 10-item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005;58:155-60.
32. Luzzi S, Snowden JS, Neary D, et al. Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia* 2007;45:1823-31.
33. Kareken DA, Doty RL, Moberg PJ et al. Olfactory evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2001;15:18-29.
34. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MR* 2001;22:456-72.

35. Thomann PA, Dos Santos V, Seidl U, et al. MRI-derived atrophy of the olfactory bulb and tract in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;17:213-21.
36. Charles PC, Walters E, Margolis F, et al. Mechanism of neuroinvasion of Venezuelan equine encephalitis virus in the mouse. *Virology*, 1995;208:662-71.
37. Itzhaki R, Itzhaki R. Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Herpes* 2004;11:77A-82.
38. Doty RL. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: is it viable? *Ann Neurol*, 2008;63:7-15.
39. Youngentoub SL, Schwob JE, Saha S, et al. Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chem Sens* 2001; 26: 953-63.
40. Calderón-Garcidueñas L, Reed W, Maronpot RR, et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol.* 2004;32:650-8.
41. Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, Henríquez-Roldán C, et al. Urban air pollution: influences on olfactory function and pathology in exposed children and young adults. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62:91-102.
42. Peters JM, Hummel T, Kratzsch T, et al. Olfactory function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation using psychophysical and electrophysiological techniques. *Am J Psychiatry* 2003;160:1995-2002.
43. Devanand DP, Van Heertum RL, Kegeles LS, et al. 99mTc Hexamethyl-Propylene-Aminoxime Single-Photon Emission Computed Tomography Prediction of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010.PMID: 20808143.
44. Förster S, Vaitl A, Teipel SJ, et al. Functional Representation of Olfactory Impairment in Early Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010 PMID: 20847402.

L'olfatto nei soggetti laringectomizzati

M. Piemonte, V. Mele, E. Cavallo

S.O.C. Otorinolaringoiatria,

Az. Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia - Udine

L'intervento di laringectomia totale (LT) determina la marcata diminuzione o la perdita completa della funzione olfattiva in un'elevata percentuale di pazienti ^{1, 5, 14, 18, 31}.

Tradizionalmente tale manifestazione di deficit funzionale di uno, non irrilevante, dei cinque sensi è riferita dal punto di vista eziopatogenetico alla separazione permanente delle vie aeree superiori dalle inferiori, con scomparsa del flusso aereo a livello di tetto delle fosse nasali e quindi dalla mancata afferenza stimolatoria sensoriale delle molecole odorose in corrispondenza dei recettori della mucosa olfattiva. La riduzione di flusso aereo nasale sembra determinare, in seconda battuta, alterazioni istologiche permanenti di tipo ipo-distrofico del neuroepitelio olfattivo ^{10, 22}.

Alcuni studi di istopatologia hanno confermato l'attendibilità di tale modalità patogenetica a carico della mucosa olfattoria nei laringectomizzati, dimostrando alterazioni di impoverimento cellulare e strutturale dei recettori olfattivi dopo laringectomia.

Nieto Cortijo ²⁶ e Miani et al. ¹⁹, ad esempio, hanno studiato le modificazioni istologiche dell'epitelio olfattivo di pazienti sottoposti a LT. In alcune aree della mucosa olfattoria il neuroepitelio presenta caratteristiche di normalità istologica mentre più frequentemente si notano aree di degenerazione e di tessuto pseudo-jalino senza segni di rigenerazione. Tali fenomeni sembrano correlati alla ipofunzione della mucosa olfattiva.

Per contro, recenti studi di anatomia e fisiopatologia comparata sugli animali hanno ipotizzato meccanismi di sofferenza sensoriale più complessi con contributo causale anche di altri meccanismi: infatti sono state dimostrate nell'animale, dopo laringectomia, lesioni degenerative non solo a livello di cellule recettoriali olfattive e di ghiandole della mucosa pituitaria, ma anche alterazioni e processi degenerativi a carico delle fibre del nervo olfattorio, evidenziando così in via sperimentale la possibilità di una correlazione funzionale diretta tra nervi vaghi e corteccia olfattoria ²⁵.

Henkin et al. ^{11, 12, 13} hanno proposto una teoria più complessa per spiegare l'ipo-anosmia post-LT, che coinvolgerebbe meccanismi di danno nervoso a livello sia periferico, sia centrale. Secondo questi Autori infatti esisterebbero diverse aree olfattive primarie ed accessorie, rispettivamente corrispondenti all'epitelio olfattivo nasale e ad aree di mucosa faringoesofagea; da queste ultime aree, fibre trigeminali, glossofaringee e vagali contribuirebbero ad integrare la percezione e la discriminazione olfattiva. L'intervento di LT interromperebbe un complesso meccanismo di feedback neurosensoriale, a partenza dalle aree olfattive accessorie, responsabile della normale percezione e discriminazione degli odori.

In molti lavori presenti in letteratura l'ipo-anosmia post-laringectomia è descritta come presente nella quasi totalità dei pazienti nei primi mesi successivi all'intervento, pur essendo segnalata una percentuale variabile di pazienti che presentano naturalmente una conservazione più o meno efficace della funzione olfattiva, anche in assenza di provvedimenti riabilitativi o compensatori. Comunque, in generale, nei mesi successivi all'intervento si assiste ad una lenta ripresa della funzione olfattiva di entità variabile, per lo più incompleta.

Già nel 1972 De Beule e Damste ^{3, 4} tramite un questionario di valutazione post-operatoria avevano rilevato che il 95% dei pazienti sottoposti a laringectomia totale riferivano iposmia di grado medio-elevato. In realtà circa il 50% di questi pazienti, entro un anno di distanza dall'intervento riferiva una ripresa delle capacità olfattive.

Fujii et al. ⁵ hanno notato che esiste una significativa differenza tra la valutazione olfattometrica eseguita nel preoperatorio e tre mesi dopo l'intervento, ma che non esiste una significativa differenza tra la valutazione preoperatoria e quella eseguita 6-12 mesi dopo l'intervento. Gli stessi Autori hanno osservato inoltre, a distanza di 12 mesi dall'intervento, che in molti casi la mucosa respiratoria presentava segni di atrofia mentre la mucosa olfattiva presentava morfologia normale, deducendo da queste osservazioni che la funzione dell'epitelio olfattivo rimanesse intatta dopo l'intervento.

Welge-Lussen et al. ³³ hanno esaminato 25 laringectomizzati tramite un test olfattometrico clinico (Sniffin' Sticks Test-SST) e i potenziali evocati chemiosensoriali. Tutti i pazienti esaminati in questo studio presentavano ipo-anosmia al SST mentre i potenziali chemiosensoriali erano registrabili in tutti i pazienti esaminati anche a distanza di molti anni dall'intervento.

Leon et al. ⁹ hanno inoltre investigato il contributo alla sensibilità olfattiva della stimolazione ortonasale e retronasale nei soggetti laringectomizzati, sottolineando la soggettività della percezione olfattiva nei diversi soggetti.

Numerosi altri studi confermano i riscontri sopra descritti, con minime variazioni percentuali nell'incidenza dell'ipo-anosmia e con variazioni non significative nelle sue caratteristiche cliniche.

La compromissione della funzione olfattiva, che nell'uomo è legata principalmente alla salvaguardia di funzioni olfatto-gustative voluttuarie ed edonistiche e in minor grado a necessità di tipo difensivo dell'integrità fisica, determina un importante scadimento della Qualità di Vita (QOL - Quality of Life), spesso vissuto in modo molto sgradevole e depauperante dal paziente con significative ricadute sul tono dell'umore ^{17, 20}.

Ne consegue pertanto una necessità riabilitativa importante che ha portato numerosi Autori a proporre e perfezionare tecniche sostitutive o compensatorie finalizzate a ripristinare in modo più o meno efficace una sufficiente - se non ottimale - funzione olfattiva nei pazienti laringectomizzati ^{2, 8, 18, 24, 30, 32}.

Numerosi studi sono stati effettuati in riferimento a tecniche e artifici per portare le molecole odorose a livello della mucosa olfattiva, ma principalmente si possono riconoscere a due distinti filoni applicativi:

- la tecnica di "sbadiglio gentile" ("Gentle Yawning") o NAIM ("Nasal Airflow-Inducing Maneuver");
- l'utilizzo di un "bypass laringeo" strumentale.

La tecnica dello “**sbadiglio gentile**” (NAIM) è di fatto una manovra di induzione del flusso nasale per mezzo di un particolare utilizzo della muscolatura e delle strutture orofacciali, in modo da creare un flusso retrogrado oronasale ^{15, 16, 21, 23}.

Tale tecnica consiste nel mettere in atto movimenti facciali, mandibolari e cervicali (in particolare di estensione) tipici dello sbadiglio quali l'abbassamento della mandibola, del pavimento della bocca, della base linguale e del palato molle, eseguiti a labbra chiuse dopo aver immagazzinato nel cavo orale una piccola quantità di aria. Si crea così nella cavità orale e faringea un'alternanza di pressioni negative e positive che genera un flusso d'aria retrogrado nasale: quest'ultimo sostituisce a tutti gli effetti il transito aereo nasale fisiologico ai fini di consentire alle sostanze odorose di raggiungere l'epitelio olfattivo ²³. La tecnica descritta, che risulta certamente più naturale del “bypass laringeo” sotto descritto, può essere facilmente acquisita dal paziente laringectomizzato ed è di semplice gestione, soprattutto se il paziente ha già eseguito con successo un ciclo di riabilitazione fonatoria con tecnica ad iniezione d'aria.

Una corretta e completa riabilitazione fonatoria post-LT, predisponendo ad una più semplice gestione dell'aria, consente infatti al paziente non solo di migliorare la funzione olfattoria, ma anche di riuscire a soffiare il naso e, talvolta, addirittura a fischiare. Questa tecnica riabilitativa è stata oggetto di numerosi studi scientifici riportati in letteratura.

Hilgers et al. ^{15, 16} hanno utilizzato la manovra di induzione del flusso nasale (NAIM) nei pazienti sottoposti a LT e hanno notato un miglioramento della capacità olfattiva già alla prima seduta riabilitativa.

Risberg-Berlin et al. ²⁸, hanno approfondito l'aspetto riabilitativo estendendo il programma di riabilitazione a tre sessioni ed hanno notato un progressivo miglioramento dei risultati, considerando tale metodo riabilitativo facile da imparare e rapidamente efficace nel migliorare la capacità olfattiva. Tale studio ha messo in evidenza inoltre che se una sola seduta si rivela efficace nel migliorare la funzione olfattiva dei pazienti, per contro un “training” riabilitativo più lungo e articolato assicura risultati migliori e più duraturi. Il “**bypass laringeo**” utilizza un tubo flessibile che collega temporaneamente, al bisogno, la bocca con le vie respiratorie inferiori per via tracheostomale, costringendo di fatto a produrre un passaggio aereo para-fisiologico attraverso il naso (fosse nasali), la faringe, il cavo orale, il tubo di bypass, il tracheostoma e quindi le vie aeree inferiori. Il percorso dell'aria inspirata ed espirata, peraltro molto tortuoso e discretamente faticoso, consente il transito quali-quantitativamente efficace delle molecole odorose a livello di mucosa olfattoria, con ripristino della funzione sensoriale compromessa.

Il “bypass laringeo” aumenta sicuramente la capacità olfattiva dei pazienti ^{6, 29}, anche se risulta poco confortevole e inadatto ad un uso quotidiano. Sono state proposte altre soluzioni riabilitative del deficit olfattorio del laringectomizzato, tra cui è doveroso ricordare a scopo esemplificativo lo “Scent-diffusing Ventilator” (SV), proposto da Goektas et al. come alternativa al “bypass laringeo” ⁷: a tutt'oggi non sembra che tali alternative abbiano incontrato successo e si siano quindi affermate diffusamente.

Contributo casistico

Per meglio valutare l'incidenza e la portata quali-quantitativa dell'ipo-anosmia nei pazienti laringectomizzati sottoposti a riabilitazione, in occasione della presente

Relazione sono stati richiamati ed esaminati 16 pazienti sottoposti a laringectomia totale presso la SOC ORL dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine nel periodo compreso tra il 1998 e il 2010.

Tutti i pazienti sono liberi da malattia. Nessuno dei pazienti è stato sottoposto a chemioterapia, mentre 7 pazienti sono stati sottoposti a Radioterapia sul collo (senza alcun coinvolgimento delle strutture nasali, orali e rinofaringee).

Età dei pazienti è compresa tra 55 e 84 anni (media: 65.5). 14 pazienti sono di sesso maschile e 2 di sesso femminile.

Tutti i pazienti hanno eseguito tempestivamente un programma di riabilitazione logopedica post-LT sia fonatoria, con la tecnica della pompa glossofaringea, sia olfattoria, con la tecnica dello "sbadiglio gentile".

Dal punto di vista fonatorio, 8 pazienti hanno raggiunto un ottimo livello di riabilitazione, mentre per 6 pazienti il risultato è stato mediocre e per 2 scarso.

Materiali e metodi

In occasione di questo studio, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad endoscopia nasale per escludere patologie di tale distretto potenzialmente responsabili di iposmia.

A tutti i pazienti è stato somministrato un questionario di valutazione soggettiva e della percezione olfattiva pre e post intervento di LT e delle problematiche correlate (**Tab. 1**). I risultati relativi al questionario sono riportati nella tabella 2 (**Tab. 2**).

COGNOME	NOME		
DATA DI NASCITA	ETÀ		
TIPO DI INTERVENTO.....			
DATA INTERVENTO	DATA RIABILITAZIONE		
RIABILITAZIONE	OTTIMA <input type="checkbox"/>	MEDIOCRE <input type="checkbox"/>	NON ESEGUITA <input type="checkbox"/>
QUESTIONARIO			
1. Nella sua vita, prima dell'intervento, ha mai avuto problemi di olfatto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
2. Prima dell'intervento respirava bene dal naso?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
3. Percepiva bene gli odori?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
4. Dopo l'intervento ha notato subito la diminuzione o l'assenza dell'olfatto?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
5. Riusciva comunque a percepire odori molto intensi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
6. Non sentire gli odori lo considera un grosso handicap?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
7. Tale problema ha influenzato il suo appetito?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
8. Si è mai trovato in difficoltà per non aver sentito gli odori?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	

9. Si è mai trovato in pericolo per non aver sentito gli odori?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
10. Ha eseguito riabilitazione logopedia?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
11. Con chi? Logopedista - Foniatra - Maestro riabilitatore		
12. Dopo quanto tempo ha iniziato a parlare?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
13. Con che tecnica?		
14. Dopo la riabilitazione logopedia ha notato differenze nella percezione degli odori?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
15. Riesce a soffiarsi il naso?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
16. Le tecniche acquisite durante la riabilitazione logopedia le sono in qualche modo servite al fine di migliorare la funzione olfattiva?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

TAB. 1: Questionario somministrato ai soggetti laringectomizzati prima dell'esame olfattometrico (SOC ORL, AOU - Udine 2010)

Iposmia post LT	93.75%
Influenza dell'iposmia sul gusto e piacere della tavola	25%
Situazioni di pericolo dovuti all'iposmia	18.75%
Aiuto della riabilitazione nel migliorare l'olfatto	37.5%
Iposmia come grosso handicap	43.75%

N°	Sesso	Età	Data intervento	OTTIMA	RIABILITAZIONE MEDIOCRE	SCARSA	Odori riconosciuti
1	M	65	1998	X			15/25
2	M	75	2006		X		19/25
3	M	55	2008	X			19/25
4	F	68	2003		X		13/25
5	F	55	2010		X		13/25
6	M	57	2005	X			17/25
7	M	63	2010			X	10/25
8	M	71	1992	X			12/25
9	M	69	2002	X			15/25
10	M	61	2010			X	13/25
11	M	84	2009	X			5/25
12	M	67	2000		X		1/25
13	M	66	2005		X		12/25
14	M	68	2010		X		14/25
15	M	62	2004	X			20/25
16	M	63	1999	X			9/25
% sul totale pazienti				50%	37.5%	12.5%	media:13/25

TAB. 2 - Valutazione soggettiva dell'iposmia nella casistica descritta nel testo (SOC ORL, AOU Udine, 2010 - n = 16)

Successivamente i pazienti sono stati sottoposti a un test olfattometrico qualitativo con 25 sostanze odorose olfattive pure, olfatto-trigeminali, olfatto-gustative e olfatto-trigemino-gustative. Per questo test, come d'uso, sono stati utilizzati odori comuni, ben noti ai pazienti (**Tab. 3**).

È stato chiesto al paziente di “provare” a percepire l'odore proposto con le tecniche acquisite durante la riabilitazione e di scegliere tra quattro possibili risposte, in particolare utilizzando la tecnica che i pazienti avevano imparato durante la riabilitazione (sbadiglio gentile/manovra di induzione del flusso nasale). Ciascun paziente quindi è stato invitato a “mangiare l'aria” e, anziché iniettarla in esofago per produrre la voce esofagea, a spingerla nelle fosse nasali per via retrograda. Si deve sottolineare che il test prevede sempre una risposta anche in casi in cui il paziente non ha chiaramente identificato la sostanza proposta.

FLACONE N° 1 Sapone Noce moscata <i>Caffè</i> Liquirizia	FLACONE N° 8 <i>Lavanda</i> Camomilla Finocchio Mandorle	FLACONE N° 14 Rosmarino <i>Trielina</i> Benzina Anice	FLACONE N° 20 <i>Salvia</i> Basilico Arancio Liquirizia
FLACONE N° 2 <i>Trementina (acqua ragia)</i> Benzina Canfora Cedro	FLACONE N° 9 Menta <i>Rosmarino</i> Anice Caffè	FLACONE N° 15 Sandalò Caffè <i>Dopobarba</i> Cipolla	FLACONE N° 21 <i>Cannella</i> Menta Basilico Cocco
FLACONE N° 3 <i>Basilico</i> Menta Deodorante Cannella	FLACONE N° 10 <i>Aglio</i> Limone Miele Chiodi di garofano	FLACONE N° 16 <i>Cedro</i> Cioccolato Limone Salvia	FLACONE N° 22 Lavanda Liquirizia Formaggio <i>Violetta</i>
FLACONE N° 4 Finocchio <i>Anice</i> Curry Timo	FLACONE N° 11 Lavanda Caffè <i>Noce moscata</i> Pino	FLACONE N° 17 Sandalò Arancio Borotalco <i>Lucido da scarpe</i>	FLACONE N° 23 <i>Ammoniaca</i> Detersivo piatti Curry Chiodi di garofano
FLACONE N° 6 <i>Chiodi di garofano</i> Pino Rosa Sapone bucato	FLACONE N° 12 <i>Finocchio</i> Liquirizia Cioccolato Basilico	FLACONE N° 18 Canfora <i>Benzina</i> Mostarda Anice	FLACONE N° 24 Anice Basilico Cannella <i>Mentolo</i>
FLACONE N° 7 Menta Noce moscata Formaggio <i>Alcool</i>	FLACONE N° 13 Limone Salvia Aglio <i>Formaggio</i>	FLACONE N° 19 Deodorante Rosmarino <i>Camomilla</i> Cocco	FLACONE N° 25 Cedro <i>Zolfo</i> Salvia Naftalina

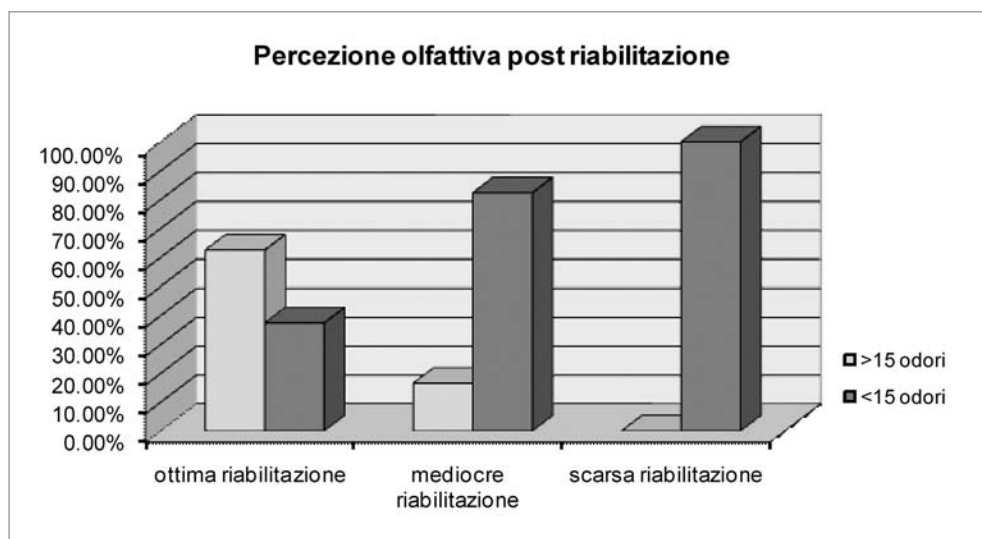
TAB. 3 - Stimolazioni odorose utilizzate nel test olfattometrico (in corsivo lo stimolo utilizzato, in carattere normale le alternative di scelta sottoposte al paziente durante il test)

Risultati

Si è osservato che il 100% dei pazienti ha riconosciuto un numero variabile di sostanze proposte, mentre in nessun caso si è osservata una anosmia totale con incapacità assoluta alla percezione/riconoscimento di qualsiasi stimolo odoroso.

Infatti i risultati di questo test olfattometrico hanno evidenziato che in media i LT percepiscono 13/25 delle sostanze odorose somministrate, con un "range" di riconoscimento compreso tra 20 e 1/25.

Si deve peraltro sottolineare che 23/25 pazienti hanno riconosciuto più del 30% degli odori proposti, e che solo in 2/25 casi il riconoscimento è limitato a eventi occasionali. A questo proposito, assumendo come cut off 15 degli odori proposti, è stato possibile notare che i pazienti che hanno raggiunto una ottima riabilitazione hanno anche una migliore capacità di riconoscere gli odori (Fig. 1).



Si è rilevata cioè, nel gruppo di pazienti esaminato, una correlazione diretta tra qualità della voce esofagea e risposta olfattoria: i pazienti con voce esofagea ottimale presentano in genere una sensibilità olfattoria migliore, a dimostrazione dell'importante correlazione tra capacità di gestione funzionale compensatoria delle vie aerodigestive superiori e riabilitazione della funzione olfattoria.

Infatti, 5 degli 8 pazienti con ottimi risultati riabilitativi fonatori ha riconosciuto 15 o più odori (62,5%).

Dei 6 pazienti con mediocri risultati riabilitativi, 1 soltanto ha riconosciuto più di 15 odori (16,6%).

Dei 2 pazienti con scarsi risultati riabilitativi, nessuno ha riconosciuto più di 15 odori.

Non è stata invece notata una relazione certa tra intervallo di tempo intervento di LT/esame olfattivo e capacità olfattoria.

Appare certamente importante sottolineare che la quasi totalità dei pazienti, durante l'esecuzione del test olfattometrico, ha riferito di riuscire a sentire un odore ma non a riconoscerlo; in alcuni casi il paziente ricordava il nome dello stimolo odoroso guardan-

do tra le possibili risposte. Tale dato induce a pensare che nei soggetti laringectomizzati non si verifichi solo una perdita di funzione anatomico-funzionale dell'apparato olfattivo - come si legge in letteratura - ma che il disuso del recettore olfattivo porti ad una riduzione progressiva delle capacità di inteliezione/riconoscimento dell'odore e ad una perdita della memoria olfattiva (agnosmia).

In un paziente, inoltre, si è notata una maggiore capacità di risposta olfattoria poiché maggiormente "interessato", nella vita di tutti i giorni, alla percezione attenta degli odori per "passione enogastronomica".

Discussione

I dati presenti in letteratura e i dati personali permettono di concludere che l'iposmia/anosmia successiva a laringectomia totale rappresenta per il paziente un problema importante e spesso sottovalutato, con ricaduta sfavorevole sulla Qualità di Vita. Nella nostra esperienza, il questionario somministrato ai pazienti evidenzia che l'iposmia post- LT è presente nella quasi totalità dei casi. Tale disfunzione:

- rappresenta un handicap rilevante nel 44% dei pazienti;
- determina comunque una influenza negativa sul gusto e sul piacere della tavola nel 25 % dei pazienti;
- ha rappresentato, in determinate situazioni, una condizione potenzialmente pericolosa nel 19% dei pazienti.

Nel 37,5% dei pazienti la riabilitazione logopedica fonatoria ed olfattoria ha contribuito a migliorare significativamente tale deficit.

In realtà, dai dati emergenti dalla letteratura e dalla nostra esperienza sembra che si possa desumere una capacità olfattiva "di base" conservata, sia pur indebolita, nei pazienti laringectomizzati, che peraltro non sempre sono in grado di sfruttarla correttamente.

Durante l'esecuzione dei test olfattometrici qualitativi si è notato che spesso i pazienti riescono a percepire un odore senza avere la capacità di identificarlo, come se avessero perso la capacità di ricordarne "l'identità" per poi ricordarsene guardando le possibili risposte. Tale "agnosmia" potrebbe essere messa in relazione ad una disabitudine a percepire gli odori piuttosto che ad una inabilità a percepirli.

Tale riscontro può essere correlato con le osservazioni di Risberg-Berlin et al ^{27, 28}, che hanno osservato come la riabilitazione precoce e continuativamente seguita abbia incrementato la capacità olfattiva dei pazienti studiati.

È noto altresì che i pazienti che hanno eseguito un training riabilitativo riescono a percepire gli odori in maniera più significativa.

Infatti nel nostro studio (**Tab. 1**) abbiamo diviso i pazienti in relazione al livello di riabilitazione fono-olfattoria raggiunta in tre gruppi, ottimo, mediocre e scarso. I pazienti che presentavano un ottimo risultato riabilitativo (50% dei pazienti studiati) hanno presentato una maggiore capacità olfattoria (62,5%) rispetto ai pazienti che hanno raggiunto un livello di riabilitazione mediocre (37,5%), che presentavano una capacità discriminativa minore (37,5%), e dei pazienti che presentavano uno scarso livello riabilitativo (12,5%), che hanno mostrato una capacità discriminativa molto scarsa nulla (0%).

La tecnica utilizzata durante lo studio (sbadiglio gentile o induzione del flusso oro-nasale) risulta essere la strategia più naturale, semplice e meno indaginoso per creare un flusso nasale retrogrado atto a portare le molecole odorose a livello della mucosa olfattiva. Dal nostro studio tale tecnica risulta essere di facile acquisizione nei pazienti sottoposti a rieducazione logopedica anche se eseguita molto tempo addietro.

Resta invece la perplessità sull'adozione di "device" come il "bypass laringeo", a fini di riabilitazione olfattoria, in quanto rappresentano strumenti tecnicamente semplici e di facile utilizzo, ma scarsamente pratici nella vita di tutti i giorni e certamente "invalidanti" dal punto di vista dell'estetica e dell'impiego a fini "sociali".

Conclusioni

Si conclude quindi che una buona rieducazione logopedica e eventualmente un periodico "refresh" delle tecniche acquisite possano essere un'utile strategia per ripristinare e mantenere viva una discreta funzione olfattoria nei soggetti laringectomizzati.

Tali tecniche in realtà potrebbero essere insegnate, con un "training" forse più accurato e certamente più impegnativo, anche a coloro che non riescono a parlare con voce esofagea, benché a tutt'oggi manchino esperienze specifiche in tal senso.

È peraltro indubbio che, a fronte della rilevante invalidità e della importante compromissione della Qualità di Vita a seguito di un intervento di laringectomia totale, anche il contributo riabilitativo del ripristino di una efficace funzione olfattiva e, di conseguenza, gustativa riveste grande significato umano e sociale nei confronti dei pazienti laringectomizzati, ai fini di un migliore e più completo reinserimento a vita sociale di buona qualità.

Bibliografia

1. Ackerstaff AH, Hilgers FJM, Aaronson NK, Balm AJM. Communication, functional disorders and lifestyle changes after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol* 19,295-300, 1994.
2. Brusis T. A smelling prosthesis for laryngectomized patients. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 64, 309-310, 1985.
3. De Beule O, Damste PH: Rehabilitation following laryngectomy; the results of a questionnaire study. *Br J Disord Commun* 7, 141-145, 1972.
4. Damste PH: Extras in rehabilitation: smelling, swimming and compensations for changes after laryngectomy. In: *Laryngectomy Rehabilitation*, Keith FL., Darley FL. Eds., Springfield, Illinois, 1979.
5. Fujii M, Fukazawa K, Hatta C, Yasuno H, Sakagami M: Olfactory acuity after total laryngectomy. *Senses* 27:117-121, 2002.
6. Goektas O, Lammert I: Rehabilitation sense after laryngectomy: the larynx bypass. *Laryngorhinotologie* 84, 829-32, 2005.
7. Goektas O, Fleiner F, Frieler K, Scherer H, Paschen C: The scent-diffusing ventilator for rehabilitation of olfactory function after laryngectomy. *Am J Rhinol* 22, 487-490, 2008.
8. Goektas O, Fleiner F, Paschen C, Lammert I, Schrom T: Rehabilitation of the olfactory sense after laryngectomy: long-term use of the larynx bypass. *Ear Nose Throat* 87, 528-530, 2008.

9. Leon EA, Catalanotto FA, Werning JW: Retronasal and orthonasal olfactory ability after laryngectomy. - Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 133, 32-36, 2007.
10. Havas TE, Cole P, Cullane PJ, Kassel R, Kamino D: The nasal cycle after laryngectomy. Acta Otolaryngol (Stockh) 103, 11-116, 1987.
11. Henkin RI, Hoyer RC: Hyposmia secondary to excision of the olfactory epithelium. The definition of primary and secondary areas of olfaction. Life Sci 5, 331-334, 1966.
12. Henkin RI, Hoyer RC, Ketcham AS, Gould WJ: Hyposmia following laryngectomy. Lancet 31(2), 479-481, 1968.
13. Henkin RI, Larson AL: On the mechanism of hyposmia following laryngectomy in man. Laryngoscope 82, 836-843, 1972.
14. Hilgers FJM, Ackerstaff AH, Aaronson NK, Schouwenburg PF, Van Zandwijk N. Physical and psychosocial consequences of total laryngectomy. Clin Otolaryngol 15, 421-425, 1990.
15. Hilgers F J M, van Dam FSAM, Keyzers S, Koster MN, van As CJ, Muller M J: Rehabilitation of olfaction after laryngectomy by means of a Nasal Airflow-Inducing Maneuver: the "Polite Yawning" technique. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 126, 726-732, 2000.
16. Hilgers FJM, Jansen HA, van As CJ, Polak MF, Muller M J, van Dam FSAM: Long-term results of olfaction rehabilitation using the Nasal Airflow-Inducing ("Polite Yawning") Maneuver after Total Laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128, 648-654, 2002.
17. Kashima HK, Kalinoswski B: Taste impairment following laryngectomy. Bar Nose Throat J 58, 88-92, 1979.
18. Miani C, Piemonte M: La sensibilità olfatto-gustativa dopo intervento alle prime vie aerodigestive: alterazioni e possibilità di riabilitazione. – In: Piemonte M: La riabilitazione dopo grande chirurgia del collo (Relazione Uff. XIII Convegno Naz. Di Aggiornamento AOOI, Anacapri 30/9 - 1/10/1989) - pagg. 133-147 - Grafiche Fulvio, Udine, 1989.
19. Miani C, Ortolani F, Bergamin Bracale AM, Staffieri A, Marchini M.: Olfactory mucosa histological findings in laryngectomees. Eur Arch Otorhinolaringol 260, 529-535, 2003.
20. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo R, DiNardo LJ, Reiter E: Impact of Olfactory impairment on Quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127, 497-503, 2001.
21. Moor JW, Rafferty A, Sood S: Can laryngectomees smell? Considerations regarding olfactory rehabilitation following total laryngectomy. J Laryngol Otol 124, 361-365, 2010.
22. Moore-Gillon V: The nose after laryngectomy. J R Soc Med 78, 435-439, 1985.
23. Morales-Puebla PJ, Morales-Puebla AF, Jimenez-Antolin JA, Munoz-Platon E, Padilla-Parrado M, Chacón-Martinez J: Rehabilitación olfativa tras la laringectomía total. Acta Otorrinolaringol Esp 61, 128-134, 2010-10-19.
24. Mozell MM, Schwartz DN, Leopold DA: Reversal of hyposmia in laryngectomized patients. Chem Sense 11(3), 397-401, 1986.
25. Netzer A, Golz A, Goldenberg D, Silberman M, Joachims HZ: Hyposmia following laryngectomy: experimental model. J Otolaryngol 31, 9-12, 2002.
26. Nieto-Cortijo JM: Histofunctional changes of the nasal mucosa in laryngectomized patients. Acta Otorinolaringol Iber Am 23, 300-302, 1972
27. Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C: Screening and rehabilitation of olfaction after total laryngectomy in Swedish patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 132, 301-306, 2006.
28. Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C: Effectiveness of olfactory rehabilitation with the nasal airflow-inducing maneuver after total laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 13, 2007.

29. Schwartz DN, Mozell MM, Youngentob SL, Leopold DL, Sheehe PR. Improvement of olfaction in laryngectomized patients with the larynx bypass. *Laryngoscope* 97,1280-1286, 1987.
30. Tatchell RH, Lerman JW, Watt J: Olfactory ability as a function of nasal air flow volume in laryngectomees. *Am J Otolaryngol* 6, 426-432, 1985.
31. Van Dam FSAM, Hilgers FJM, Emsbroek G, Touw FI, Van As CJ, De Jong N. Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *Laryngoscope* 109,1150-1155, 1999.
32. Ward E, Coleman A, van As-Brooks C, Kerle S: Rehabilitation of olfaction post-laryngectomy: a randomised control trial comparing clinician assisted versus a home practice approach. *Clin Otolaryngol* 35, 39-45, 2010.
33. Welge-Luessen A, Kobal G, Wolfensberger M.: Assessing olfactory function in laryngectomees using the Sniffin'Sticks test battery and chemosensory evoked potentials. *Laryngoscope* 110, 303-307, 2000.

L'olfatto nella sindrome da sensibilità chimica multipla (sSCM)

*L. M. Bellussi*¹, *G. Caruso*¹, *F. M. Passali*², *D. Passali*¹

Nell'ambito delle alterazioni della percezione olfattiva, la sindrome da sensibilità Chimica Multipla (MCS syndrome) occupa un posto a sé stante, per le peculiari caratteristiche etiopatogenetiche, cliniche e le implicazioni diagnostico-terapeutiche che ne derivano.

La sindrome poco nota, se non del tutto sconosciuta, alla maggior parte degli specialisti della patologia delle vie aeree superiori, è un disordine a patogenesi incerta o quanto meno controversa, caratterizzato dalla comparsa di sintomi a carico di diversi organi e apparati a seguito di esposizioni a sostanze chimiche, tra loro non correlate, generalmente a dosi molto basse e comunemente non tossiche per la popolazione generale. La sindrome è caratterizzata dalla ferma convinzione dei pazienti che i sintomi derivino da precedenti ripetute esposizioni chimiche: proprio per questo motivo l'interesse per tale patologia, la sua analisi e trattazione sono sicuramente più abbondanti e approfondite nell'ambito della Medicina del lavoro e ambientale.

I disturbi riferiti con maggiore frequenza sono: debolezza, cefalea, vertigine/senso di lipotimia, perdita di memoria, mialgie e artralgie, tremori, dolori addominali e nausea. Il sintomo più evidente a carico delle alte vie aeree, che spesso risulta essere il sintomo d'esordio e sempre molto invalidante, è un'alterata sensibilità olfattiva, (non necessariamente un'iperosmia come documentabile con un esame olfattometrico di routine, nei confronti di svariate sostanze chimiche presenti nell'ambiente (pesticidi, conservanti, collanti, solventi, derivati degli idrocarburi, profumi, detersivi). Recentemente è stata segnalata un'accentuata sensibilità anche nei confronti di stimoli elettromagnetici. Alla disosmia possono accompagnarsi faringodinia/vellicchio faringeo, ipersecrezione nasofaringea, starnuti, lacrimazione tanto da far sospettare, nelle prime fasi della malattia, la presenza di allergia e di sensibilizzazioni multiple.

L'associazione con disturbi psichiatrici (dell'umore, ansia, di personalità e somatoformi) è frequente.

1 Dipartimento di Patologia Umana e Oncologia, Sezione di O.R.L. Università degli Studi di Siena

2 Dipartimento di Chirurgia Istituto di Clinica Otorinolaringoiatria Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Pur se giunta all'attenzione della comunità scientifica solo recentemente, diverse sono state le definizioni proposte per una patologia tanto complessa da doversi piuttosto considerare quale sindrome: sick building syndrome, SHR (Sensory Hyper Reactivity), RADS (Reactive Airway Dysfunction Syndrome), RUDS (Reactive Upper-airway Dysfunction Syndrome), allergia totale, allergia chimica.

Al tramonto del secolo scorso, una Consensus internazionale (Policy Statements of the American Public Health Association, 1999) ne ha così schematizzato i criteri diagnostici: 1) patologia cronica; 2) con sintomi a carico di organi e apparati diversi; 3) riproducibili; 4) in risposta a bassi livelli di esposizione; 5) a sostanze chimiche diverse e tra loro non correlate; 6) in grado di migliorare, difficilmente di guarire alla rimozione dello stimolo. È venuto a mancare, grazie al progredire delle conoscenze dei meccanismi biochimici e immunologici sottostanti la patologia infiammatoria/infettiva dell'apparato respiratorio, il criterio di assenza di evidenza oggettiva di danno d'organo presente nella prima definizione della sindrome proposta dal Cullen (Cullen, 1987).

Anche se la sSCM colpisce individui di ogni razza/etnia, età, condizione economica e livello culturale, l'85-90% dei pazienti sono donne tra i 30 e i 50 anni (Caress, 2002). Non esistono stime precise né della sua prevalenza né dell'incidenza che comunque sembrano essere in aumento, sia reale che fittizio, per il crescente inquinamento e l'interesse suscitato negli ecologisti e nella Medicina ambientale.

In un'indagine condotta telefonicamente su di un campione di oltre 4.000 soggetti nella popolazione generale, non limitata quindi a specifici ambienti lavorativi, nel 6,3% dei casi la sindrome era stata precedentemente diagnosticata da un medico, il 15,9% dei soggetti riferiva di essere allergico o eccessivamente sensibile nei confronti di sostanze chimiche presenti nell'ambiente quotidiano, mentre l'11,9% riportava una particolare sensibilità a una o più sostanze chimiche (Kreutzer, 1999).

Nei veterani della guerra del Golfo l'incidenza sale in modo vertiginoso fino al 36-86% (Proctor, 2000).

Alla luce dei dati epidemiologici riportati, sembra difficile negare l'esistenza della sindrome anche se indubbiamente la prevalenza risulta generalmente o esagerata o sottostimata. Più complesso, ma anche più stimolante è l'inquadramento etiopatogenetico della sindrome la cui analisi potrebbe consentirci di conferirle dignità di entità nosologica a se stante e non di relegarla al ruolo di disordine psichiatrico.

Fra i meccanismi eziologici di volta in volta chiamati in causa sono da menzionare processi infiammatori/immunologici, metabolici e neurobiologici.

Il concetto di infiammazione neurogena non è certo nuovo: esattamente un secolo fa Bruce (1910) aveva dimostrato che la risposta infiammatoria a irritanti chimici può essere abolita dall'ablazione delle fibre nervose sensitive. Per la maggior parte degli individui la reazione va attenuandosi nel tempo, mentre nei soggetti particolarmente sensibili l'infiammazione diventa cronica fino ad essere elicitata anche da stimoli subliminali o da sostanze considerate innocue dai soggetti normali. Sembrerebbe dunque abbastanza naturale considerare l'infiammazione neurogena quale possibile meccanismo patogenetico sottostante la sindrome da SCM. In questo caso però poco avrebbe a che fare la sindrome stessa con la stimolazione olfattiva pura (anche se non possiamo dimenticare quanto sia importante la componente trigeminale nella percezione globale dello stimolo odoroso), ma soprattutto è difficile spiegare come il processo infiammatorio instauratosi a livello dell'apparato respiratorio superiore, possa diffondersi non solo alle vie aeree

inferiori, ma anche ad apparati ed organi tra di loro distanti e non correlati quali l'apparato muscolo-scheletrico, gastro-intestinale e ghiandolare. Alcune ipotesi per la propagazione dell'infiammazione neurogena sono state proposte da Meggs (1997) sulla base di studi in microscopia elettronica di biopsie di mucosa nasale di pazienti affetti da sindrome da SCM. Alterazioni erano rilevabili a carico dell'epitelio che appariva desquamato e con ampie lacune in corrispondenza delle "tight junctions", la membrana basale risultava ispessita al di sopra di uno stroma in cui erano evidenti l'iperplasia ghiandolare e la proliferazione delle fibre sensitive. Tale aspetto microscopico rende ragione della cronicizzazione del processo infiammatorio ed è esattamente sovrapponibile a quanto ben noto agli allergologi da quando con la pubblicazione del documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (Bousquet et al., 2001) è stato accettato dalle comunità scientifiche internazionali il concetto di flogosi minima persistente ossia di presenza di mediatori e cellule dell'infiammazione in assenza di sintomi. Dal mondo dell'allergia può essere mediato anche un altro principio, quello dello switching neurogenico: attualmente non sorprende più di tanto l'osservazione clinica di sintomatologia cutanea (orticaria) e respiratoria (asma, rinite) scatenate da allergie alimentari. Nello stesso modo, i mediatori flogogeni (sostanza P, VIP, istamina) rilasciati dalle terminazioni nervose proliferanti sarebbero in grado di raggiungere per via retrograda il Sistema Nervoso Centrale inducendo lo stabilirsi di circoli neuronali abnormi capaci di rispondere non solo allo stimolazione chimica nasale, ma anche alle infezioni, agli allergeni, e a stress emozionali in diverse sedi del nostro organismo.

Studi piuttosto recenti (Millqvist, 2005; Millqvist 2008) sembrano avvalorare il reperto istologico e la teoria di Meggs confermando l'ipotesi di una sovrapposizione e di un intreccio difficilmente districabile fra infiammazione neurogena, allergica e flogosi indotta da stress fisici e/o emozionali. In entrambi i lavori l'Autore analizza la reazione al test di provocazione con capsaicina (come noto, la provocazione con capsaicina è uno dei test proposti per dimostrare un'iperreattività della mucosa respiratoria a stimoli aspecifici cioè non IgE-mediati) di individui esposti per motivi lavorativi all'inalazione di solventi organici: questi dimostrano non solo un riflesso tussigeno più marcato, ma anche una soglia di sensibilità alla piridina abbassata, rispetto ai controlli; in altri termini alcuni composti organici volatili sono in grado di attivare la sensazione olfattiva e al tempo stesso di innescare l'irritazione delle terminazioni nervose trigeminali. Dopo provocazione con capsaicina nelle secrezioni nasali dei soggetti esposti, ma non nei controlli, è possibile rilevare un aumento significativo della concentrazione di Nerve Growth Factor (NGF) che pertanto può considerarsi quale marker biologico di iperreattività respiratoria indotta da stimolazione olfattiva.

Ancora più significativo in quest'ottica è lo studio di Elberling (2007) che dimostra per la prima volta come la stimolazione odorosa con profumo induca il rilascio di istamina dose-dipendente e non IgE mediato dai basofili umani del circolo periferico: nei soggetti con sintomi respiratori indotti da stimolazione olfattiva tale rilascio è significativamente più evidente.

In conclusione, lo "switching neurogenico" potrebbe spiegare in modo sufficientemente chiaro la presenza di comorbilità con altre malattie sindromiche poco note come la sindrome da affaticamento cronico (CFS), la fibromialgia (FM), la malattia da stress post-traumatico (PTSD) e la sindrome della guerra del golfo che, condividendo un corteo sintomatologico con la sSCM, rappresentano possibili varianti di un unico disordine funzionale.

Analizzando l'ipotesi metabolica/neurotossica, è noto che gli organofosfati e i carbamati presenti nei pesticidi così come alcuni solventi organici idrofobici, hanno proprietà inibitorie dell'acetilcolinesterasi: l'esposizione prolungata a tali sostanze anche in concentrazioni subliminali, determina un accumulo di acetilcolina che, agendo sui recettori muscarinici, porta ad un innalzamento dei livelli di ossido nitrico/perossinitriti a loro volta in grado di interferire, con meccanismo retrogrado, a livello del SNC, sul rilascio di neurotrasmettitori come il glutammato. Quest'ultimo, reagendo con i recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) aumenta la produzione di ossido nitrico/perossinitriti innescando un circolo vizioso in grado di perpetuarsi e automantenersi.

Quattro meccanismi d'azione sinergici sono stati proposti per l'innescamento del circolo vizioso al centro del quale si trova un eccesso di ossido nitrico/perossinitriti: 1) stimolazione del rilascio di neurotrasmettitori (in particolar modo glutammato) ossido-nitrico mediata; 2) deplezione di ATP mediata dai perossinitriti e conseguente ipersensibilità dei recettori NMDA; 3) aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica mediata dai perossinitriti responsabile di un più facile accesso di composti chimici al SNC e 4) inibizione dell'attività metabolica del citocromo P450 ad opera dell'ossido nitrico.

Poiché i meccanismi biochimici appena esposti non sono organo o tessuto specifici, la variabilità nella localizzazione dei sintomi potrebbe spiegarsi in base ad una diversa distribuzione di ossido nitrico/perossinitriti (Pall, 2002).

In alcuni individui lo sviluppo della sindrome da SCM può spiegarsi in base ad un processo di condizionamento di tipo Pavloviano secondo il quale il manifestarsi dei sintomi rifletterebbe risposte condizionate a precedenti stimoli olfattivi neutri (Otto, 2001).

Uno studio mediante PET di attivazione cerebrale con diversi stimoli odorosi (olfattivi puri o olfatto-trigeminali) in soggetti affetti da sindrome da SCM e in un gruppo di controllo, ha evidenziato non una maggiore attivazione, ma piuttosto una diversa localizzazione delle aree cerebrali deputate alla rielaborazione dello stimolo odoroso. Più specificamente risultavano attivate la corteccia cingolata anteriore e il cuneo-precuneo. Tali patterns di attivazione anomali erano rilevabili solo in risposta agli stimoli odorosi. La corteccia cingolata anteriore (CCA) è la sede della corteccia cerebrale ove vengono elaborati, a livello inconscio, i pericoli e i problemi che ogni individuo deve fronteggiare nell'acquisizione della propria esperienza personale. La CCA produce questi segnali senza che l'individuo ne sia cosciente; si tratta in altri termini di un meccanismo extrarazionale, quello che viene definito nella terminologia comune "sesto senso" paragonabile ad un sistema di allarme silenzioso.

La contemporanea rilevazione dei parametri elettrocardiografici ha evidenziato un aumento della frequenza cardiaca, che denunciava una situazione di stress anche quando l'attivazione cerebrale non era particolarmente intensa (Hillert, 2007). Sembrerebbe in termini più semplici, che i soggetti affetti da sindrome da SCM siano in grado di sviluppare un meccanismo inconscio di difesa da quello che considerano un pericolo.

Ed è proprio questo l'aspetto della sindrome che richiama con maggiore intensità la nostra attenzione sulle caratteristiche anatomiche (diretto contatto della mucosa nasale con l'aria inspirata e quindi esplorazione diretta dell'ambiente che ci circonda) e fisiologiche (meccanismi sub-coscienti di allarme e di richiamo sessuale indirizzati alla sopravvivenza personale e della specie) che fanno dell'olfatto il più primordiale dei nostri organi di senso. Indubbiamente dunque i meccanismi della sindrome sono molteplici e sembrano interessare la sensazione olfattiva a livello periferico come esagerata sensibilità trigeminale,

ma anche a livello centrale attraverso un'alterazione del metabolismo dei neurotrasmettitori, o ancora dei meccanismi di rielaborazione dello stimolo.

Per questo motivo non esiste un unico test diagnostico che possa correlare con la variabilità dei sintomi e della loro localizzazione.

Un'attenta anamnesi è fondamentale per stabilire se esiste un'esposizione iniziale che ha scatenato la sintomatologia e se quelle successive sono responsabili di riesacerbazioni o persistenza dei sintomi così come è importante definire modalità e tempi di esposizione, (accidentale, in ambiente lavorativo, prolungata subliminale etc.), e eventuali misure protettive. L'esame obiettivo deve indagare con particolare attenzione e in base ai sintomi riferiti dal paziente, tutti gli organi e apparati che possono esserne coinvolti.

Senz'altro utile è una valutazione della storia psichiatrica del paziente per la frequente associazione con disturbi di tipo psichiatrico e somatoformi.

Appropriata è anche una valutazione quali/quantitativa della sindrome che consideri la gravità dei sintomi (lievi, moderati, gravi) e la frequenza di comparsa (quotidiana, settimanale, mensile); l'impatto sulla qualità di vita e l'invalidità che può derivarne vanno altresì monitorati non solo a fini medico-legali, ma per meglio comprenderne i risvolti psichiatrici.

Ternesten-Hasseus e coll. (2007) hanno seguito in un follow up di 5 anni con l'ausilio di un questionario generico ad autosomministrazione (NHP Nottingham Health Profile), un gruppo di soggetti che riferivano, da almeno dodici mesi, una sintomatologia respiratoria dopo inalazione di solventi chimici o profumi: i sintomi persistevano senza grosse variazioni nel tempo così come l'impatto sulla QoL e l'iperreattività al test di inalazione alla capsaicina. Gli Autori concludono affermando che la patologia respiratoria indotta dall'inalazione di vernici e solventi organici può considerarsi come entità nosologica a sé stante, ossia come patologia cronica caratterizzata da iperreattività sensitiva della mucosa respiratoria che persiste invariata per lungo tempo e con impatto permanente sulla QoL.

Per quanto riguarda le prove di funzionalità nasale (rinomanometria, rinometria acustica), estremamente rari sono gli studi che le prendono in considerazione per la diagnosi della sindrome: Wiesmuller e coll. (2002) hanno sottoposto a rinomanometria anteriore attiva e rinometria acustica un gruppo di pazienti selezionati come affetti da SCM in base ad un questionario, e un gruppo di controllo dopo esposizione controllata a etilbenzene e 2-butanone: i soggetti diagnosticati come affetti dalla sindrome hanno dimostrato una significativa riduzione del flusso respiratorio indipendentemente dalla sostanza stimolante e dalla concentrazione dello stimolo: questa risposta, indipendente dalle caratteristiche dello stimolo e non rilevabile nei soggetti di controllo, viene considerata dagli Autori come somatizzazione di una situazione di stress alla percezione dello stimolo che si traduce, dal punto di vista organico in liberazione di citochine infiammatorie responsabili del danno della barriera epiteliale e della iperproliferazione delle fibre nervose sensitive.

Sicuramente utile una valutazione allergologica con esecuzione dei test cutanei per allergeni inalanti associata alle indagini sierologiche (PRIST, RAST) ed eventualmente ai test cutanei e di esposizione per allergie alimentari, il tutto guidato dalla storia clinica del paziente.

Un esame olfattometrico soggettivo, se tollerato, deve essere eseguito: non può darci informazioni sulla patogenesi dei disturbi, ma se eseguito con la rilevazione delle soglie

di detezione, discriminazione e identificazione, può rappresentare una valida metodica di esplorazione delle reazioni individuali e soggettive ad ogni specifico stimolo olfattivo. Del resto, è stato dimostrato che i soggetti intolleranti agli odori, se sottoposti a stimolazioni ripetute, non manifestano una reazione più marcata e immediata, piuttosto un marcato e graduale fenomeno di affaticamento ed una performance limitata, risultati che sembrano confermare l'ipotesi dell'infiammazione neurogena alla base della sindrome.

Il personale interesse per la sindrome fa riferimento a 5 casi (3 donne e 2 uomini) giunti alla nostra osservazione in un arco temporale relativamente breve (meno di due anni). Tutti ad eccezione di uno erano nella IV decade di vita. Solo una di loro riusciva a collegare in modo chiaro, e per lei inequivocabile, l'origine dei disturbi ad una esposizione accidentale a vapori tossici; gli altri riferivano di essere stati sempre intolleranti nei confronti soprattutto del fumo di sigaretta, dei gas di scarico delle auto, di profumi particolarmente intensi, di detersivi o solventi.

In un caso la sintomatologia respiratoria si associava a segni di infiammazione cutanea (lichen sclerosante), tachicardia e sensazione di mancamento.

La negatività delle prove di sensibilizzazione cutanea (patch tests) a sostanze chimiche diverse, aveva fatto interpretare la sintomatologia di uno dei pazienti da noi esaminati come disturbi ad origine psicosomatica, per cui, indirizzato dallo psichiatra, gli era stata suggerita l'assunzione di benzodiazepine senza alcun risultato.

La paziente che riferiva la sintomatologia come conseguente ad una esposizione accidentale di vapori di acido cloridrico ha manifestato nel tempo una sindrome secca oculare e orofaringea (rispettivamente xerofthalmia e xerostomia) della quale si è esclusa la genesi autoimmune (S. di Sjogren) e episodi ricorrenti di cistite emorragica.

Tutti, senza eccezione alcuna, riferivano un'importante limitazione della vita di relazione fino al rifiuto ad uscire di casa e alla rinuncia dell'attività lavorativa. Il caso più emblematico a tale riguardo, è quello di un paziente che impediva l'afflusso di aria e stimoli odorosi alle fosse nasali, mediante applicazione di tamponi di ovatta. Poiché questa soluzione era provvisoria e scomoda, si era volontariamente sottoposto a cauterizzazione della mucosa olfattoria con laser argon plasma e apposizione di colla di fibrina in corrispondenza dell'area trattata.

Le prove di funzionalità nasale e l'esame olfattometrico soggettivo (Sniffin' sticks) da noi eseguiti hanno confermato quanto fin qui illustrato: uno stato congestizio della mucosa più evidente in presenza di stimoli olfattivi ambientali anche minimi; assenza di sensibilizzazione specifica ad allergeni inalanti; una performance olfattometrica globale (rilevazione delle soglie di detezione, discriminazione e identificazione) piuttosto ridotta che accentuata.

Dal momento che in Italia, come in altri Paesi, tra cui gli Stati Uniti, la sindrome non viene riconosciuta quale entità nosologica a sé stante, il nostro intervento successivo all'inquadramento diagnostico, si è limitato a ristabilire un buon rapporto medico-paziente, cercando di comprendere e non sottovalutare la sintomatologia, incoraggiandolo a confrontarsi con la stessa per non isolarsi e a tenere sotto controllo fin dove possibile lo stato infiammatorio della mucosa nasale.

È tuttavia nostra ferma convinzione che la sindrome esista e che la complessità dei meccanismi patogenetici che la caratterizzano non debba indurre a sottovalutarla, ma piuttosto ad approfondire le nostre conoscenze per interpretare in tutta la sua completezza la fisiopatologia dell'organo dell'olfatto.

Bibliografia

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S147–S334.
2. Bruce AN, Uber die beziehung der sensiblen nervenendigungen zum entzündungsvorgang *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1910;63:424-30.
3. Caress SM., Steinemann AC., Waddick C. Symptomatology and etiology of multiple chemical sensitivities in the south-eastern United States. *Arch Environ Health* 2002; 57(5):429-36.
4. Cullen MR (ed) Workers with multiple chemical sensitivities *State Art Rev Occup Med* 1987;2:1-53.
5. Elberling J, Skov PS, Mosbech H et al. Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume *Clin Exp Allergy* 2007;37:1676-1680.
6. Kreuzer R., Neutra RR., Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol.* 1999 1; 150(1):1-12.
7. Hillert L, Vildana Musabasic V, Berglund H, Ciumas C, Savic I Odor Processing in Multiple Chemical Sensitivity Human Brain Mapping 2007;28:172–182.
8. Meggs WJ Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies *Environmental Health Perspectives* 1997;105(2):473-78.
9. Millqvist E, Ternesten-Hasseus E, Stahl A, Bende M Changes in levels of Nerve Growth factor in nasal secretion after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals *Environmental Health Perspectives* 2005;113(7):849-52.
10. Millqvist E Mechanisms of increased airway sensitivity to occupational chemicals and odors *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2008;8:135-39.
11. Otto T., Giardino ND:, Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli: a potential model for the development and expression of chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 933: 291-309.
12. Osterberg K., Orbaek P., Akesson B., Bergendorf U. Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health.* 2003; 29(1):40-50.
13. Pall ML. NMDA sensitization and stimulation by peroxy nitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J.* 2002; 16, 1407-1417.
14. Policy Statements adopted by the Governing Council of the American Public Health Association Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health.* 1999; 54(3):147-9.
15. Proctor SP. Chemical sensitivity and gulf war veterans' illnesses. *Occup Med.* 2000; 15(3):587-99.
16. Ternesten-Hasséus E, Lowhagen O, Millqvist E Quality of Life and Capsaicin Sensitivity in patients with airway symptoms induced by chemicals and scents: A Longitudinal Study *Environ Health Perspect* 2007;115:425–429.
17. Wiesmuller GA., Van Thriel C., Steup A., Bachert C., Clinic EN., Blaszkewics M., et al. Nasal function in self-reported chemically intolerant individuals. *Arch Environ Health* 2002; 57(3): 247-54.

Anosmie e iposmie da tossici industriali

JP. Pintucci ¹, M. Corizzato ², S. Ponzi ³

I disturbi dell'olfatto di origine tossica si attestano tra lo 0,5% e il 5% delle disosmie anche se molte delle disosmie di origine idiopatica potrebbero rientrare tra quelle correlabili alla tossicologia industriale, il problema è che i disturbi dell'olfatto nei lavoratori sono stati presi in considerazione solo negli ultimi anni, anche se i primi studi di correlazione tra anosmia e tossicologia industriale risalgono alla prima metà del 1900 (Friberg 1948, 1950). In una review abbastanza recente (Amoore, 1986) l'autore identifica più di 120 sostanze chimiche volatili che potrebbero essere implicate nell'eziopatogenesi delle disosmie acute e croniche. Sebbene gran parte degli studi siano stati condotti esclusivamente su animali, o su casi sporadici, mentre dati ottenuti tramite standardizzazioni dei processi valutativi delle capacità olfattive rimangono estremamente rari di seguito l'elenco dei principali metalli (**Tab. 1**) e dei tossici industriali (**Tab. 2**) coinvolti nelle patologie dell'apparato olfattivo analizzati attraverso metodi diagnostici quantitativi, standardizzati eseguiti su gruppi omogenei di lavoratori esposti.

TAB. 1 Metalli implicati nell'eziopatogenesi delle disosmie e delle iposmie di origine professionale

METALLI	
Arsenico	
Cadmio	Friberg (1948, 1950), Adams and Crabtree (1961), Potts (1965), Liu et al. (1985), Rose et al. (1992), Duncan and Smith (1995), Rydzewski et al. (1998), Klimek et al. (1999) ^b , Suruda (2000), Sulkowski et al. (2000), Mascagni et al. (2002) ^a
Cromo	Amoore (1986) ^b , Duncan and Smith (1995), Klimek et al. (1999) ^b
Manganese	Amoore (1986) ^b and Duncan and Smith (1995) ^c
Mercurio	Amoore (1986) ^{b,c} , Baatrup (1991)
Nichel	Amoore (1986) ^b , Duncan and Smith (1995) ^b , Klimek et al. (1999) ^b
Rame	Baatrup (1991) ^c
Zinco	

a) esposizione ambientale; b) Review; c) risultati sperimentali negli animali

1 U.O.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale Civile di Vimercate Direttore Prof. F Parmigiani

2 Università degli Studi di Milano Bicocca

3 Istituto Clinico Città Studi Milano

TAB. 2 Sostanze chimiche implicate nell'eziopatogenesi delle disosmie e delle iposmie di origine professionale

SOSTANZE CHIMICHE	
Acetone	Amoore (1986) ^b
Acetato di Butile	Duncan and Smith (1995) ^b
Acetato di Etile	Duncan and Smith (1995) ^b
Acrilati e Metilacrilati	Miller (1985) ^Y , Schwartz et al. (1989) Duncan and Smith (1995) ^b
Benzene	Doty (1995) ^b , Duncan and Smith (1995) ^b
Diossido di Zolfo	Min et al. (1994) ^c
Disolfato di Carbonio	Amoore (1986) ^b , Duncan and Smith (1995) ^b
Esano	Yasugi et al. (1994)
Formaldeide	Duncan and Smith (1995) ^b , Klimek et al. (1999) ^b
Organofosfati	Klimek et al. (1999) ^b
Solfato d'Idrogeno	Hirsch and Zavala (1999)
Tricloretilene	Amoore (1986) ^b , Duncan and Smith (1995) ^b
Toluene	Fornazzari et al. (1983), Ekblom et al. (1984), Schwartz et al. (1990), Mergler and Beauvais (1992), Klimek et al. (1999) ^b
Xylene	Mergler and Beauvais (1992), Klimek et al. (1999) ^b
Solventi in miscela	Emmett (1976), Sandmark et al. (1989), Schwartz et al. (1990), Henkin (1990), Hotz et al. (1992), Wieslander et al. (1994), Duncan and Smith (1995) ^b , Klimek et al. (1999) ^b

a) esposizione ambientale; b) Review; c) risultati sperimentali negli animali

I tossici industriali che portano allo sviluppo di una disosmia possono agire sia producendo delle lesioni alla mucosa nasale inducendo così un disturbo olfattivo di natura ostruttiva, oppure attraverso lesioni neurosensoriali o lesioni centrali.

La tossicità olfattiva legata ai tossici industriali si può manifestare in due forme; la prima acuta causata essenzialmente da sostanze irritative della mucosa nasale, aereo disperse in quantità superiori ai TLV, di solito la relazione causa effetto è di facile individuazione, la seconda invece legata ad una intossicazione cronica che si instaura lentamente, nell'arco di molti anni, come ad esempio l'intossicazione da Cadmio. Questo secondo tipo è quello più rappresentato e spesso la correlazione causa effetto è di difficile individuazione in quanto il tossico può venire mascherato da altre variabili come, l'età, eventuali infezioni virali, traumi, o abitudini voluttuarie quali il tabagismo, sebbene un'accurata anamnesi lavorativa sia di grande utilità.

La particolare conformazione anatomica del sistema olfattivo periferico fa sì che la maggior quantità di tossico venga rilasciata a livello delle fosse nasali che dal punto di vista fisiologico rappresentano anche il distretto anatomico con le migliori difese contro tali sostanze. L'inalazione di polveri ambientali stimola la mucosa nasale alla secrezione di anticorpi e proteine antimicrobiche quali il lisozima e la lactoferrina che agiscono contro le infezioni microbiche.

I meccanismi difensivi contro le sostanze chimiche inalate sono differenti. Il primo processo difensivo è direttamente correlabile al numero di terminazioni che dipendono dal

nervo trigemino. Il riflesso trigeminale indotto dall'inalazione di un irritante porta ad una modificazione del ritmo respiratorio rallentandone la frequenza in modo da ridurre la quantità di irritante inalabile. Tuttavia alcuni prodotti chimici riducono notevolmente la sensibilità del riflesso trigeminale come risposta alla sostanza irritativa, come nel caso delle intossicazioni croniche da tricloroetilene, da fumo di sigaretta, da monossido di carbonio e da cloro metano. La protezione a livello della mucosa nasale si basa anche sulla presenza di enzimi come il citocromo P-450s, coinvolto nell'ossidazione di numerosi xenobiotici e pertanto nell'inattivazione di numerosi tossici diretti, e sul Glutatione, antiossidante coinvolto nell'inattivazione delle sostanze precedentemente ossidate, che a livello delle cavità nasali sono presenti a concentrazioni più elevate che a livello bronco-polmonare.

I processi fisiopatologici che conducono ad una perdita dell'olfatto su base tossica possono comportare:

- sia lesioni della mucosa nasale che inducono disturbo olfattivo di natura ostruttiva;
- sia lesioni neurosensoriali;
- sia lesioni centrali;
- sia più tipi di lesioni associate.

Gli studi sperimentali sono stati condotti per lo più su roditori. Per queste motivazioni i dati raccolti sono stati principalmente strutturali e biochimici e poco legati alla sfera socio/comportamentale. La maggior parte degli studi ha preso in considerazione esclusivamente gli effetti tossici sulla mucosa nasale e sul neuroepitelio olfattivo. Non vi è alcun lavoro sperimentale che dimostri la possibilità di un coinvolgimento delle vie centrali olfattive nella genesi dei disturbi del odorato di origine tossica. Molte sostanze chimiche possono causare cambiamenti nell'ultrastruttura della mucosa nasale e sul neuroepitelio olfattivo (**Tab. 3**). Dopo l'esposizione alla maggior parte delle sostanze tossiche olfatto lesive, le cellule del neuroepitelio olfattivo vengono distrutte, ma tuttavia una rigenerazione delle stesse compare già nel mese successivo. Con alcune sostanze tossiche, i processi di rigenerazione avvengono più lentamente. Uno dei fattori importanti in questa differenza di evoluzione sembra essere la capacità del tossico industriale di raggiungere la lamina propria e ghiandole di Bowman, ghiandole che nel momento in cui non sono completamente distrutte dalla sostanza tossica sono in grado di ripristinare la capacità olfattiva dell'individuo. Tuttavia, il ruolo di queste ghiandole nel recupero del olfatto risulta poco chiaro. Sono stati fatti alcuni studi sulle modificazioni istologiche del neuro epitelio olfattivo nei ratti dopo intossicazione acuta (6 ore) di bromuro di metile (330 ppm). Questo tipo di sostanza tossica induce una distruzione del 90-95% del neuroepitelio olfattivo.

Dopo 24 ore, inizia la proliferazione cellulare che diventa più evidente verso la fine della prima settimana, e continua per circa un mese. La ricrescita neuronale inizia dal terzo giorno e il numero di neuroni sembra diventare significativo alla fine della prima settimana. Il numero delle cellule basali è identica a quella osservata in animali di controllo tra le quattro e sei settimane dopo l'insulto tossico. Le cellule di sostegno rapidamente appaiono formare uno strato omogeneo identico a quello osservato in animali di controllo in tre settimane, mentre il neuro epitelio ritorna ad avere un aspetto normale in circa otto settimane. Tuttavia alcune aree di epitelio olfattivo lasciano il posto ad aree di normale epitelio respiratorio.

TAB. 3 Elenco dei prodotti chimici che sperimentalmente inducono alterazioni ultrastrutturali della mucosa nasale.

TIPO DI LESIONI OSSERVATE	SOSTANZA TOSSICA UTILIZZATA
La degenerazione delle ghiandole di Bowman	Acetaldeide
	Bromobenzene
	Cloroformio
	2,6-dicloro-tiobenzamide
	Diclobenil
	N-nitroso-Pirolidina
L'allargamento delle ghiandole di Bowman	Furfurolo
	Acido Acrilico
	Dimetilammina
Le lesioni degenerative del neuroepitelio olfattivo	3-Methylindole
	Bromobenzene
	2,6-dicloro-tiobenzamide
	Diclobenil
	Dimetilammina
	Formaldeide
	Furfurolo
N-nitroso-Pirolidina	

Tossicità acuta

Alcune pubblicazioni hanno segnalato casi di tossicità acuta di alcune sostanze chimiche. Il grosso limite di queste relazioni è quello di basarsi spesso esclusivamente sulla descrizione di un caso isolato.

I casi sono accomunati da tempi di esposizione alla sostanza tossica brevi, che vanno da pochi secondi ad alcune ore. Il disturbo olfattivo può portare a iposmia o anosmia, transitori o permanenti. In tutti i casi, la constatazione del disturbo olfattivo è stata stabilita attraverso la semplice anamnesi, senza l'esecuzione di prove olfattive standardizzate, ciò fa sì che il valore scientifico di tali pubblicazioni risulti di scarsa rilevanza e giustifichi l'esecuzione di ulteriori studi mirati con l'uso di protocolli clinici per l'identificazione del disturbo olfattivo attraverso test standardizzati e riproducibili.

Tossicità cronica

Tossicità Olfattiva Cronica Da Metalli

Gli effetti tossici del cadmio sul sistema olfattivo sono classici, e sono stati utilizzati come modello sperimentale già a partire dagli anni '50. Friberg riportava già in quel periodo che circa il 37% dei lavoratori occupati in una fabbrica per la produzione di pile alcaline e impiegati nella manipolazione del cadmio ha mostrato un senso dell'olfatto ridotto dopo un tempo medio di esposizione di venti anni. Questo risultato è stato confermato da Adams nel 1961, i lavoratori esposti al cadmio hanno mostrato un numero di altera-

zioni più elevate nel sistema olfattivo statisticamente significative rispetto ad una popolazione di lavoratori di pari età, genere, e numero ma non esposti al cadmio. Quasi il 27% dei lavoratori esposti al cadmio ha soglie olfattive al fenolo duecento volte superiore a quella dei soggetti di controllo, ma quasi la metà dei lavoratori anosmici non erano consapevoli del loro disturbo. Potts in uno studio del 1976 ha messo in evidenza che: il 60% dei lavoratori, con tempo di esposizione al cadmio compresa tra i 10 e i 29 anni manifestavano una perdita del olfatto, mentre la percentuale arrivava al 90% quando i soggetti avevano avuto un'esposizione superiore ai 30 anni. Studi più recenti hanno fornito opportunità di effettuare test olfattivo comportamentale. La valutazione della soglia olfattiva è stata eseguita con n-butanolo su cinquantacinque lavoratori che utilizzano cadmio (tempo medio di esposizione di dodici anni) paragonati ad un gruppo controllo di soggetti non esposti di pari caratteristiche.

L'esposizione al cadmio è stata valutata quantificandone la concentrazione urinaria di cadmio, mentre le lesioni renali indotte dal cadmio sono state stimate misurando il tasso di beta-2-microglobulina, ciò a evidenziato che il 44% dei pazienti esposti ha presentato una iposmia moderata mentre ben il 13% mostrava l'insorgenza di una iposmia grave. Nel gruppo di controllo, solo il 31% dei soggetti hanno mostrato una lieve iposmia mentre nessuno ha avuto l'insorgenza di anosmia o di iposmia moderata o severa. Inoltre, i soggetti che con i più alti indici di lesione renale presentavano anche i quadri più severi di iposmia e anosmia. Le concentrazioni ambientali di cadmio misurate nel sito produttivo sono risultate essere paria 0,3 mg/m³, volare nettamente più basso rispetto alle concentrazioni misurate negli studi precedentemente citati (0,6-236 mg/m³). La Tabella 4 riporta i principali risultati clinici riportati in letteratura.

TAB. 4 Risultati degli studi clinici sulla tossicità olfattiva da Cadmio

Sostanza	Esposizione		Test Olfattivo	Danno olfattivo	
	Conc	Durata		Frequenza	Tipo
Cadmio			Eiseberg	13%	Anosmia
Cadmio	1,3 mg/m ³	7 anni	Eiseberg	66%	Iposmia
Ossido di Cadmio		3 anni	Riconoscimento	1 caso	Anosmia
Ossido di Cadmio	9 mg/m ³	20 anni		44%	Anosmia
Idrossido di Nichel	80 mg/m ³	20 anni			
Ossido di Cadmio	0.5 mg/m ³	15 anni		27%	Iposmia
Ossido di Cadmio	0.01 mg/m ³	15 anni			

Tuttavia questi dati clinici non sono stati confermati da dati sperimentali. Sun et al. hanno studiato gli effetti causati dall'inalazione di ossido di cadmio nei ratti adulti. Il tempo di esposizione al tossico è stato di cinque ore al giorno, cinque giorni alla settimana per venti settimane. La soglia olfattiva è stata effettuata mediante una tecnica di condizionamento. Dopo venti settimane di trattamento, i ratti testati non hanno mostrato alcun disturbo soggettivo olfattivo, sebbene, la concentrazione di cadmio nei bulbi olfattivi è stata significativamente maggiore rispetto ai ratti di controllo. Tuttavia, in questo lavoro sperimentale, la durata dell'esposizione è stato di un paio di settimane, periodo ben più corto rispetto alle esposizioni anche di diversi anni riportate nei lavori clinici sopracitati.

Tossicità Olfattiva Cronica Da Solventi

La tossicità dei solventi è causata dalla loro elevata lipofilia, che ne permette una rapida penetrazione attraverso le membrane. La Tabella 5 riporta i casi descritti in letteratura. I lavoratori esposti ai derivati dei prodotti petroliferi, in particolare vapori di carburante, mostrano un aumento significativo rispetto al gruppo di controllo, della loro soglia olfattiva per n-butanolo e per i vapori di carburante, mentre la soglia olfattiva per la piridina e per il dimetil-disolfuro rimane invariata.

Questo tipo di esposizione causa nei soggetti esposti un fenomeno di "recruitment" olfattivo, in quanto basse concentrazioni di solvente vengono mal percepite, mentre alte concentrazioni vengono normalmente percepite. Da questi risultati, Ahlstrom et al. hanno sviluppato il concetto di anosmia Industriale in cui il deficit olfattivo si manifesta solo nei confronti delle sostanze tossiche inalate mentre la percezione di degli altri odori è normale. Questo concetto di selettività del deficit olfattivo è stato recentemente sviluppato da al Wysocki et al., studiando l'olfatto dei soggetti esposti a acetone rispetto a soggetti appartenenti ad un gruppo di controllo. La soglia olfattiva per il butanolo era identica in entrambe le popolazioni, mentre la soglia olfattiva per l'acetone era significativamente più alta nella popolazione esposta (885 ppm) rispetto ai non esposti (41 ppm).

TAB. 5 Tossicità cronica olfattiva legata all'utilizzo di composti organici

Sostanza	Esposizione		Test Olfattivo	Danno olfattivo	
	Conc	Durata		Frequenza	Tipo
Acetone		8 anni	Riconoscimento	1 caso	Iposmia
Acetofenone		6 anni	Eiseberg	12%	Iposmia
Benzene		10 anni	Eiseberg		Iposmia
Benzene	40 ppm	5 anni		37%	Iposmia
Mentolo		45 anni		1 caso	Iposmia
Metolo			Riconoscimento		Iposmia

Uno degli studi più completi sugli effetti tossici dei solventi è stato effettuato tra i lavoratori della fabbrica chimica Rohm and Haas dove vengono prodotte una grande varietà di sostanze chimiche. Le prove olfattive sono state effettuate secondo il protocollo UPSIT su 731 soggetti esposti ad acido acrilico e ad una varietà di acrilati e metacrilati. Il deficit olfattivo aumentava in modo proporzionale alla dose cumulativa di esposizione, mantenendo anche per alte dosi accumulate una reversibilità. Nello stesso lavoro è stato messo in evidenza anche il legame tra abitudine al fumo e deficit olfattivo dimostrando che soggetti non fumatori avevano un maggior rischio di sviluppare un deficit olfattivo rispetto ai soggetti fumatori. L'ipotesi più accreditata è che una certa protezione nei confronti della tossicità degli acrilati derivi dalla secrezione di enzimi, nella mucosa nasale dei fumatori, che potrebbe limitare gli effetti tossici delle sostanze chimiche per via inalatoria. Tale effetto protettivo del fumo è stato riportato anche dagli stessi autori, tra i verniciatori, attività che spesso porta ad alti valori ambientali di solvente, in quanto effettuata in cabine chiuse soventemente con scarsa ventilazione, che utilizzano solventi.

In uno studio effettuato tramite questionari, Hotz et al. hanno evidenziato su una serie di 274 lavoratori esposti ad elevate concentrazioni di toluene, disturbi del gusto e dell'olfatto significativamente più frequenti che in un gruppo di controllo, la sintomatologia rilevata sembra essere transitoria e reversibile.

Due studi sperimentali sono stati condotti su volontari sani per testare la tossicità olfattiva di alcuni prodotti. Il primo studio è stato condotto in cinque volontari maschi sottoposti a inalazione di toluene (50 ppm), xilene (40 ppm) o con una miscela di due componenti. Il tempo di esposizione è stato di tre giorni consecutivi durante una settimana intervallata da undici giorni consecutivi di intervallo tra le due sessioni. La soglia olfattiva è stata stimata sia per il toluene sia per il PM-carbinolo. La soglia olfattiva per il toluene era significativamente più alta (6 volte) dopo l'esposizione, ma tornava alla normalità entro sette ore dopo la cessazione della inalazione. Nessuna differenza è stata osservata dopo il primo, secondo o terzo giorno di esposizione. Al contrario, la soglia olfattiva per il PM-carbinolo non è risultata mai modificata durante l'esperimento. Anche in questo caso, il disturbo olfattivo è specifico per la sostanza valutata (iposmia industriale). Uno studio simile, con risultati analoghi, è stato effettuato in quattro volontari sottoposti a inalazione di Metil-isobutil-chetone, alla dose di venti o quaranta ppm, la soglia olfattiva è stata valutata sul metil-isobutil-chetone e sul PM-carbinolo dopo ciascuno dei sei giorni di esposizione per sette ore al giorno. Un significativo aumento di circa nove volte della soglia olfattiva di metil-isobutil-chetone è stato notato già dal primo giorno. Tuttavia, nessun cambiamento nella soglia è stato trovato per il PM-carbinolo. In letteratura esistono solo alcuni rari esempi di pubblicazioni sui disturbi qualitativi dell'olfatto in seguito ad esposizione a tossici industriali. Shusterman e Sheedy hanno descritto il caso di una donna professionalmente esposta a cloramina che lamentava una percezione di bruciato nel momento in cui veniva esposta alla sostanza tossica. Emmett ha pubblicato il caso di un lavoratore esposto per via inalatoria a tetraidrofurano che lamentava una parosmia permanente che è cessata nel momento in cui l'esposizione è stata interrotta.

Tossicità Olfattiva Cronica Da Gas Irritanti

Sono presenti in letteratura alcune pubblicazioni riguardanti gli effetti tossici dei gas irritanti sul sistema olfattivo. La Tabella 6 riporta i casi principali discussi in letteratura. L'esposizione all'ozono, un componente di inquinamento atmosferico provoca un aumento della soglia olfattiva su volontari sani. Tuttavia, sembra che l'aumento della soglia olfattiva diminuisce in corrispondenza della ripetizione dell'inalazione del tossico. Infatti, dopo l'inalazione di una dose di ozono di 0,400 ppb, quattro ore al giorno per quattro giorni, la soglia olfattiva risultava alta il primo giorno e si andava normalizzando nei giorni seguenti, ritornando alla normalità dopo la quarta sessione. Questi dati sperimentali suggeriscono che c'è una fase di adattamento del sistema olfattivo nella tossicità dell'ozono.

TAB. 6 Tossicità olfattiva cronica a composti inorganici non metallici

Sostanza	Esposizione		Test Olfattivo	Danno olfattivo	
	Conc	Durata		Frequenza	Tipo
Disolfuro di carbonio		15 anni	Eisberg	22%	Iposmia
Disolfuro di carbonio	62 ppm	20 anni	Eisberg	14%	Iposmia
Monossido di carbonio		13 anni	Riconoscimento	1 caso	Anosmia
Monossido di carbonio		3 anni		70%	Iposmia
Diossido di zolfo	90 ppm	4 anni		14%	Iposmia
Diossido di zolfo	155 ppm	20 anni	Eisberg		Iposmia

Uno studio giapponese ha esaminato la soglia olfattiva di un gruppo di lavoratori esposti ai fumi di anidride solforosa e ammoniacca. La soglia olfattiva era più elevata nei soggetti esposti a biossido di zolfo che negli altri gruppi. Le prove di discriminazione erano normali, suggerendo un possibile coinvolgimento del sistema olfattivo periferico. Sperimentalmente, l'esposizione di topi al biossido di zolfo genera gravi danni all'epitelio olfattivo.

I dati relativi alla formaldeide suggeriscono la possibilità di tossicità olfattiva dei fumi. Già a partire dal 1959, era stata notata questa correlazione. I tecnici che lavorano in un laboratorio di istologia esposti a livelli di formaldeide che variavano da 0,2 a 1,9 ppm lamentavano, nel 68% dei casi, un deficit olfattivo, contro il 9% in un gruppo di controllo. La soglia olfattiva, determinata con diluizioni diverse di piridina, mostrava che i lavoratori esposti a formaldeide e polveri di legno avevano livelli significativamente più alti rispetto ai soggetti di controllo. Il tasso di formaldeide misurata era di 0,075-0,75 ppm. Sperimentalmente, i ratti esposti a formaldeide mostrano una deterioramento dell'epitelio nasale nella parte anteriore della cavità, che risparmia però il neuroepitelio olfattivo. Al contrario, i giovani ratti esposti a basse concentrazioni di formaldeide mostrano lesioni al neuroepitelio olfattivo, avendo: un minor numero di cellule bipolari, un aumento del numero di cellule basali, una degenerazione delle terminazioni nervose che riduce la possibilità di discriminazione degli odori.

Conclusioni

L'analisi della letteratura riguardo la tossicità sull'olfatto di alcune sostanze tossiche industriali risulta alquanto difficile, poiché sebbene i dati descrittivi clinici sono importanti, il rapporto di causa ed effetto è spesso difficile da confermare. Gli studi più importanti sono spesso effettuati su modelli animali. Un altro importante limite degli studi clinici risiede nella durata, che spesso è limitata a brevi periodi di tempo e quindi i dati ottenuti sono difficilmente comparabili con le intossicazioni croniche causate dall'ambiente lavorativo.

Nonostante la percezione olfattiva sia limitata nell'uomo rispetto a quella degli animali, l'olfatto è fondamentale nella vita di tutti i giorni. Risulta utile nella percezione degli odori in associazione al gusto, nella vita sociale (cibi, profumi) e nella percezione dei segnali di pericolo (gas, odore di bruciato). È facile immaginare la sensazione di "isolamento" e l'impatto sulla qualità di vita, specie in ambito lavorativo, di un soggetto anomico. Giova ricordare la sentenza 7101 del 1990 della Corte di Cassazione: "Il danno biologico o danno alla salute consiste nella menomazione arrecata all'integrità psicofisica della persona in sé o per sé considerata, incidente sul valore umano in ogni sua concreta dimensione, che non si esaurisce nella sola attitudine a produrre ricchezza ma si collega alla somma delle funzioni naturali afferente al soggetto nell'ambiente in cui la vita si esplica ed aventi rilevanza non solo economica ma anche spirituale, sociale, culturale ed estetica". L'accertamento del danno a carico dell'organo dell'olfatto appare ancora molto complesso sia nella fase clinica sia in quella medicolegale. È auspicabile acquisire a breve la disponibilità, la capillarità e l'accessibilità di tests funzionali olfattometrici standardizzati e attendibili affinché sia possibile l'identificazione "oggettiva" dei danni sulla funzione olfattiva. Ultima ma altrettanto importante è la competenza dello

specialista otorinolaringoiatra ad integrazione del lavoro tanto del medico legale quanto del medico del lavoro per il riconoscimento dell'idoneità alle specifiche mansioni ai sensi del D.L. 81/2008 e del decreto correttivo 106/2009.

Bibliografia

1. Adam. RG.Cranbtree N. Anosmia in alkaline battery workers. *Br J Industr Med* 1961; 18 : 216-221.
2. Ahlstrom R, Berglund B, Berglund U, Lindvall T, Wennberg A Impaired odor perception in tank cleaners. *Scand J Work Environ Health* 1986; 12 : 574-581.
3. Amoore JE. Effects of chemical exposure on olfaction in humans. Dans : Barrow CS Ed. Toxicology of the nasal passages. Washington, DC : *Hemisphere Pub*, 1986; 155-90.
4. Appelman LM, Woutersen RA, Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. I. Acute and subacute studies, *Toxicology* 1982; 23 : 292-307.
5. Barret L, Garrel S, Arsac P, Vincent M, Thony C, Debru JL, Faure J. Interet de l etude des potentiels évoqués du trimmeau dans intoxication chronique au trichlorethylene : resultats preliminaires. *Toxicol Eur Res* 1982; 4 : 159-62.
6. Barret L, Garrel S, Danel V, Debru JL. Chronic trichlorethylene intoxication : a new approach by trigeminal-evoked potentials *Arch Environ Health* 1987; 42 : 297-302.
7. Bedoni C, Corbetta L. Le alterazioni dell'olfatto in alcune malattie professionali. *Ann Laringol Otol Rhino Laryngol* 1958; 57 : 641-650.
8. Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114:733-737.
9. Brandt I, Brittebo EB, Feil VJ, Bakke JE. Irreversible binding and toxicity of the herbicide dichlobenil (2,4-dichloro benzonitrile) in the olfactory mucosa of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 103 : 491-501.
10. Brittebo EB, Ericksson C, Feil V, Bakke J, Brandt I. Toxicity of 2,6-dichloroanilino benzamide (Chlorthiamid) and 2,6- dichlorobenzamide in the olfactory nasal mucosa of mice. *Fundam Appl Toxicol* 1991; 17 : 92-102.
11. Brittebo EB, Ericksson Q, Brandt L. Activation and toxicity of bromobenzene in nasal tissues in mice. *Arch Toxicol* 1990; 64 : 54-60.
12. Buchan RF. Industrial selenosis. *Occup Med* 1947; 3 : 439-56.
13. Buckley LA, Morgan KT, Swenbert JA, James RA, Hamm Dogui M, Mrizak N, Yacoubi M, Ali BB, Paty J. The toxicity of dimethylamine in F-344 rats and B6C3F1 mice following a 1-year inhalation exposure *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5 : 341-52.
14. Cowart BJ, Young IM, Feldman RS, Lowry LD. Clinical disorders of smell and taste. *Occup Med* 1997; 12:465-483.
15. D'Angelo E, Modica V, Sfogliano C. Rilievi olfattometrici nei lavoratori delle industrie dello zolfo. *Clin Otorinolaringol* 1964; 16 : 426-435.
16. Deems DA, Doty RL, Settle RG et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117 : 519-28.
17. Doty RL, Hastings L (2001) Neurotoxic exposure and olfactory impairment. *Clin Occup Environ Med*. 2001; 1:547-575.

18. Feldman RG, Mayer RM, Taub A. Evidence for peripheral neurotoxic effect of trichlorethylene. *Neurology* 1970; 20 : 599-606.
19. Feron VJ, Kruyssen A. Effects of exposure to furfural vapor in hamsters simultaneously treated with benzo (a) pyrene or die thymrtrosamme. *Toxicology* 1978; 11 : 127-144.
20. Friberg L. Health hazards in the manufacture of akakne accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. *Acta Med Stand* 1930; 138: 1-124.
21. Gagnon P, Merrier D, Lapare S. Olfactory adaptation, threshold shift and recovery at low levels of exposure to methyl-isobutyl Ketone. (MIBK), *Neurotoxicology* 1994. 15 : 637-42
22. Giddens WE, Fairchild GA. Effects of sulfur-dioxide on the nasal mucosa of mice. *Arch Environ Health* 1972; 25 : 166-173.
23. Hamada R, Osame M (1996) Minamata disease and other mercury syndromes. In: Chang LW, Magos L, Suzuki T (eds) *Toxicology of metals*. Lewis/CRC Publishers, Boca Ranton, 1996; pp 337-351.
24. Hansen D. Berufsbedingte Reichstorong infolge chronischer Kohlenoxydeinwirkung. *HNO* 1970; 18 : 140-142.
25. Harada N, Fujii M, Dodo H. Olfactory disorder in chemical plant workers exposed to SO₂ and/or NH₃. *JSci Labour* 1983; 59:17-23.
26. Hastings L, Miller ML. Olfactory loss secondary to toxic exposure. Dans : Seiden AM Ed, *Taste and Smell Disorders* Stuttgart Thieme Editor, 1996; 88-106.
27. Hastings L. Sensory neurotoxicity : use of the olfactory system in the assessment of toxicity. *Neurotoxicol Teratol* 1990; 12 : 455-9.
28. Hastings L, Andringa A, Miller ML. Exposure of the olfactory system to toxic compounds : structural and functional consequences. *Inhalation Toxicol* 1994; 6 (suppl) : 437-40
29. Holstrom M, Wilhelmsson B. Respiratory symptoms and pathophysiological effects of occupational exposure to formaldehyde and wood dust. *Scand J Work Environ Health* 1988; 14 : 306-311.
30. Hotz P, Tschopp A, Soderstrom D, Holtz J, Bofflat MA, Gutzwiller F. Smell and taste disturbances, neurological symptoms and hydrocarbon exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 63: 525-530.
31. James WRL. Fatal addiction to trichlorethylene. *Br J Ind Med* 1963; 20:47-9.
32. Kilburn KH, Seidman BC, Warshaw R. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health* 1985; 40 : 229-233.
33. Kitamura F, Yokoyama K, Araki S, Nishikitani M, Choi JW, Yum YT, Park HC, Park SH, Sato H (2003) Increase of olfactory threshold in plating factory workers exposed to chromium in Korea. *Ind Health*. 2003; 41:279-285.
34. Kohoe RA, MacUe WF, Kitsmiller K, LeBlanc TJ. On the effects of prolonged exposure to sulphur dioxide. *Ind Hyg* 1932; 14 : 159-173.
35. Latkowski B, Zalewski P, Najwer K, Zbrzezny K, Czyzewski I, Markucki S, Dzwonik Z. Evaluation of the taste and smell senses in petroleum chemistry workers, based on three years observations. *Med Pr* 1981; 32 : 52-57.
36. Lauwerys RR. *Toxicologic industrielle et intoxications professionnelles*. Paris : Masson Ed, 1992; 392p.
37. Lehnhardt E, Rollin H. Berufsbedingte Riechstörungen. *HNO* 1969; 17 : 104-6.
38. Liu YZ, Huang JX, Luo CM, Xu BH, Zhang CJ. Effects of cadmium on cadmium smelter workers. *Scand J Work Environ Health*. 1985; 11(Suppl 4):29-32.

39. Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D, Apostoli P. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 1997; 73:175-180.
40. MacIntyre J. Prolonged anosmia. *Br Med J* 1971; 2: 709.
41. Mergler D, Beauvais B. Olfactory threshold shift following controlled 7-hour exposure to toluene and/or xylene. *Neurotoxicology* 1992; 13 : 211-216.
42. Meyer J. Wie riecht Blausaure ? *Gasmask* 1935;7 : 112.
43. Mitchell ABS, Parsons-Smith BG. Trichlorethylene neuropathy. *Br Med J* 1969; 1: 422-3.
44. Naus A Cases of complete anosmia related to occupational etiology. *CeskHvg* 1979; 24 : 501-504.
45. NIOSH. Occupational Exposure to Hydrogen Sulfide. Washington : .National Institute for occupational Safety and Health, US Govt Printing Office, 1977.
46. Osipova VG. Alterations in the senses of smell and taste in chronic intoxications by carbon disulfide. *Gig Tr Prof Patol* 1957;1:44-48.
47. Peele DB, Allison SD, Bolon B, Prah JD, Jensen KF, Morgan KT. Functional deficits produced by 3-methylindole induced olfactory mucosal damage revealed by a simple olfactory learning task. *ToxicolAppl Pharmacol* 1991; 107 :191-202.
48. Pfander F. Anosmie durch einmaliges Einatmen von Schwefeldioxid. *HNO* 1959; 8:59-60.
49. Potts CL. Cadmium proteinuria - the health of battery workers exposed to cadmium oxide dust. *Ann Occup Hyg* 1976 ;58 :33-61.
50. Prah JD, Benignus VA. Decrements in olfactory sensitivity due to ozone exposure. *Percept Motor Skills* 1979; 48 : 317-318.
51. Ranga-Tabbu C, Sleight SD. Sequential study in rats of nasal and hepatic lesions induced by N-nitrosodimethylamine and N-nitrosopyrrolidine. *Fundam Appl Toxicol* 1992; 19 : 147-56.
52. Reed CJ. Drug metabolism in the nasal cavity : relevance to toxicology. *Drug Metab Rev* 1993; 25 : 173-205.
53. Rose CS, Heywood PG, Costanzo RM. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 1992; 34 : 600-605.
54. Rose CS, Heywood PG, Costanzo RM. Olfactory impairment after chronic occupational cadmium exposure. *J Occup Med* 34:600-605.
55. Sandmark B, Broms I, Lofgren L, Ohlson CG. Olfactory function in painters exposed to organic solvents. *ScandJ Work Environ Health* 1989; 15 : 60-63.
56. Schwab W. Die Berufsschaden der oberen Luftwege und des oberen Speiseweges. *Arch Ohren Nasen Kehlkopfheilk* 1965 185-242-378.
57. Schwartz BS, Ford DP, Bolla KI, Agnew J, Rothman N, Bleecker ML. Solvent-associated decrements in olfactory function in paint manufacturing workers. *Am J Industr Med* 1990; 18:697-706.
58. Schwartz BS, Ford DP, Bolla KI, Agnew J, Rothman N, Bleecker ML. Solvent-associated decrements in olfactory function in paint manufacturing workers. *Am J Ind Med* 1990; 18:697-706.
59. Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC. Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion. *J Comp Neurol* 1995; 14:15-37.
60. Shusterman DJ, Sheedy JE. Occupational and environmental disorders of the special senses. *Occup Med* 1992; 7 : 515-542.
61. Spearman CR. Odors, odorants and deodorants in aviation *Ann NY Acad Sci* 1954; 58 : 40;3.

62. Tarasenko NY, Vorobieva RS. Hygienic problems connected with the use of cadmium. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1973; 28:37-43.
63. Tisdall FF, Brown A Defries RD. Persistent anosmia following zinc sulfate nasal spraying. *JPediatr* 1938; 13 : 60-62.
64. Uraih LC, Talley FA, Mitsumori K, Gupta BN, Bucher JR Boorman GA Ultrastructural changes in the nasal mucosa of Fischer 344 rats and B6C3F1 mice following an acute exposure to methyl isocyanate. *Environ Health Perspect* 1987; 72:77-88.
65. Wieslander G, Norback D, Edling C. Occupational exposure to water based paint and symptoms from the skin and eyes. *Occup Environ Med* 1994; 51:181-186.
66. Woelk HA. Die traumatische Anosmie und ihre Begutachtung. *Monatsschr Unfallheilk* 1930; 37 : 1-17.
67. Wright HH Characterization of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1987; 113:163-168.
68. Wysocki CJ, Dalton P, Brody MJ, Lawley HJ. Acetone odor and irritation thresholds obtained from acetone-exposed factory workers and from control (occupationally unexposed) subjects. *Am Ind Hyg Assoc J* 1991; 58: 704-712.
69. Zwart A, Woutersen RA, Wilmer JW, Spit BJ, Feron VJ. Cytotoxic and adaptive effects in rat nasal epithelium after 3-day and 12-week exposure to low concentrations of formaldehyde vapor. *Toxicology* 1988; 51 : 87-99.

Olfatto e chirurgia

A. Dragonetti, R. Briatore, R. Gera, A. Bigoni

Ospedale San Giuseppe - Milano

Il rapporto tra chirurgia ed olfatto è tradizionalmente incentrato su due aspetti:

- la capacità della chirurgia di ripristinare la funzione olfattiva degradata dalla presenza di una patologia naso-sinusale;
- la chirurgia come causa di danno (iatrogeno) alla funzione olfattiva.

Più recentemente un ulteriore aspetto, il prelievo di tessuto olfattivo, ha assunto interesse in seguito alla rivalutazione dell'olfatto come "finestra sulla mente" per patologie neurologiche e degenerative e alle sue caratteristiche di fornitore di cellule con potenziale rigenerativo di funzioni neurologiche lese.

Cenni di anatomia della mucosa olfattoria

Si stima che la mucosa olfattoria costituisca l'1,25% della mucosa nasale, occupi circa 2 cm² distribuiti sulla porzione medio-posteriore della volta della fossa nasale, del setto e della parete nasale laterale e contenga 6×10^6 neuroni olfattori. (Jafek BW 1997).

La mucosa è formata da un epitelio colonnare pseudostratificato appoggiato ad una lamina propria ricca di cellule. L'epitelio contiene 4 tipi di cellule. I recettori olfattivi sono neuroni bipolari che proiettano un singolo dendrite alla superficie epiteliale dove termina con la cosiddetta vescicola olfattoria cui sono attaccate ciglia immobili alle quali si legano le particelle odorose. Il singolo assone di queste cellule raggiunge la lamina propria dove si unisce a formare fascicoli nervosi che attraversano i 15-20 forami della lamina cribiforme per formare sinapsi all'interno del bulbo olfattorio. Le cellule di sostegno, oltre alla funzione espressa dal nome, servono al mantenimento dell'appropriato ambiente ionico perché avvenga la trasduzione. La funzione delle cellule con microvilli non è stata ancora ben chiarita, anche se si ipotizzano essere una seconda classe di chemorecettori.

Le cellule basali non proiettano alla superficie dell'epitelio, ma sono invece delle vere e proprie cellule staminali capaci di rigenerare neuroni olfattori e cellule non olfattorie per tutto l'arco della vita. Le loro caratteristiche capacità di rinnovamento e la multipotenzialità sono state ben documentate. (Roisen FJ 2001, Chen X 2004, Carter LA 2004).

La lamina propria contiene fascicoli di assoni, vasi, tessuto connettivo e ghiandole di Bowman. Nel loro passaggio dalla fossa nasale all'encefalo gli assoni sono supportati da

un tipo particolare di cellule gliali, le cellule gliali olfattorie, che sono state utilizzate per trattare le lesioni del midollo spinale. (Bartolomei JC 2000, Doucette R 1991).

I neuroni olfattori sono direttamente a contatto con l'ambiente esterno e questo li rende vulnerabili da parte di agenti infiammatori, infettivi e chimici. Per questo l'epitelio olfattorio mantiene una capacità rigenerativa per tutta la vita. Il bilancio tra perdita e rigenerazione è stato denominato omeostasi neuronale olfattoria. Questo processo influisce profondamente sulla distribuzione anatomica dell'epitelio olfattorio in ogni individuo e probabilmente spiega perché mentre nel feto umano l'epitelio olfattorio è uniformemente distribuito, senza interruzioni e con margini distinti, nell'adulto risulta possedere confini irregolari ed è inframmezzato da aree di epitelio respiratorio (Morrison EE 1990, Naessen R 1970). Si presume spesso che questo sia dovuto all'invasione da parte di tessuto respiratorio di aree precedentemente occupate da epitelio olfattorio, per perdita sia recettoriale che delle cellule multipotenti basali a causa di lesioni o del processo degenerativo legato all'età (Paik SI 1992, Jang W 2003, Holbrook EH 2005, Moran DT 1992).

Dall'altra parte l'ampia distribuzione dell'epitelio olfattorio all'interno della cavità nasale nell'adulto solleva il dubbio che possa essere l'epitelio olfattorio ad invadere e sostituire la normale mucosa respiratoria (Feron F 1998).

La distribuzione anatomica e l'ampiezza del neuroepitelio olfattorio in ogni individuo ad un dato momento è fortemente influenzato dall'omeostasi olfattoria, ragione per cui la precisa localizzazione dell'epitelio olfattorio è sconosciuta (Leopold DA 2000).

Lang, basandosi sulle misure di Von Brunn (von Brunn A 1892), dimostrò che aree di epitelio olfattorio si estendevano inferiormente all'area dell'ostio dello sfenoide ed al turbinato medio, contraddicendo l'assunto che sulla parete nasale laterale tessuto olfattorio fosse presente solo sul turbinato superiore (Lang J 1989).

Diversi studi ulteriori hanno riconosciuto la presenza di mucosa olfattoria più anteriormente ed inferiormente di quanto tradizionalmente ritenuto. Tramite biopsie mirate ed olfactogramma Leopold dimostrò la presenza di epitelio olfattorio sul turbinato medio in vicinanza della sua inserzione anteriore ed anche anteriormente all'inserzione, sia sulla parete nasale laterale che su quella settale (Leopold DA 2000).

Feron e coll. hanno dimostrato presenza di recettori olfattori in più del 50% di 71 biopsie eseguite su soggetti umani sani in punti diversi del turbinato medio (Feron F 1998). Al contrario Biedlingmaier non trovò tessuto olfattorio nella mucosa di turbinati medi parzialmente asportati durante chirurgia funzionale endoscopica; tale reperto potrebbe essere spiegato dalle modificazioni indotte dalla patologia infiammatoria sulla mucosa (Biedlingmaier JF 1996, Kern RC 2000).

Assumendo che la questione della precisa localizzazione della mucosa olfattoria si potrà risolvere solo con una mappatura sistematica negli individui di diversa età, si può realisticamente affermare che la volta della fossa nasale, la lamina cribriforme, la porzione superiore del setto, la faccia mediale del turbinato superiore e porzioni della faccia mediale del turbinato medio sono le aree in cui è localizzato l'epitelio olfattorio.

Chirurgia e ripristino dell'olfatto

I disturbi dell'olfatto sono di frequente riscontro nella pratica otorinolaringoiatrica, ma vengono spesso considerati secondari nonostante comportino conseguenze sociali, psi-

cologiche e nutrizionali. La conoscenza epidemiologica della frequenza dei disturbi olfattivi nella popolazione generale è alquanto scarna e viene generalmente considerata attorno al 5% (Minovi A 2009). In realtà uno studio recente basato su test olfattivi in individui di età tra i 53 e i 97 anni 24,5% dei soggetti presentava ipo/anosmia, con una prevalenza maggiore all'aumentare dell'età (Murphy C 2002). Un secondo studio epidemiologico su campione randomizzato di 1387 individui di età da 20 anni in poi ha dato una prevalenza di iposmia del 13,3 e di anosmia del 5,8%, con poliposi nasale e diabete mellito come fattori di rischio per l'ipo/anosmia, mentre il fumo di tabacco no (Brämerson A 2004).

Si stima che più di 2/3 dei casi di ipo/anosmia sono dovuti ad infezioni virali delle vie aeree superiori, trauma e malattie naso-paranasali. Cause di minor riscontro sono di natura iatrogena (interventi di chirurgia naso-sinusale, radioterapia, farmaci), tumori del naso e dei seni paranasali (papilloma invertito, emangiomi, estesioneuroblastomi, adenocarcinomi), tumori o lesioni endocraniali (sindrome di Foster-Kennedy, meningiomi della doccia olfattoria, gliomi del lobo frontale, epilessia), malattie neurodegenerative, agenti tossici, malattie psichiatriche, endocrine e metaboliche (Doty RL 2005).

Per quanto riguarda le malattie naso sinusali la rinosinusite cronica è la causa principale di disturbi olfattivi: l'ipo/anosmia colpisce complessivamente tra il 61 ed il 69 percento dei pazienti e rappresenta infatti uno dei quattro segni e sintomi utilizzati per la diagnosi. Nella sinusite cronica con poliposi nasale la percentuale di sintomatologia olfattoria può raggiungere l'83% (Rosenfeld RM 2007; Klimek L 1998, Bonfils P 1998, Delank KW 1998, Lund VJ 1994). Secondo uno studio recente la compromissione olfattiva può essere utilizzata come diagnosi di una poliposi nasale incipiente perché è presente quando la patologia è ancora circoscritta al meato medio e non è ostruente la fossa olfattoria (De Haro J 2010).

Anche la rinite allergica determina perdita dell'olfatto in circa i 15% soggetti (Cowart BJ 1993, Seiden AM 1989).

Il meccanismo alla base del danno olfattorio nelle malattie nasali è duplice: il blocco della fossa olfattoria e le modificazioni dell'epitelio olfattorio indotte dall'infiammazione. Una fossa olfattoria pervia è il prerequisito per la percezione degli odori: la sua ostruzione da congestione o da degenerazione polipoide della mucosa impedisce il meccanismo di trasduzione neuronale (Lima NB 2006, Pfaar O 2006), mentre l'infiammazione provoca una alterazione della caratteristica architettura del neuroepitelio olfattorio con conseguenze funzionali (Kern RC 2000, Konstantinidis I 2010, Yee KK 2010). I tumori naso-paranasali determinano invece sintomatologia olfattoria a causa del blocco della fossa olfattoria e, nel caso dell'estesioneuroblastoma, per la sua origine dall'apparato olfattorio stesso.

Il blocco della fossa olfattoria non è necessariamente associato a patologia della fossa nasale, per cui è sempre indicata l'esecuzione di una endoscopia nasale diagnostica in caso di deficit olfattivi.

Nonostante l'ipo/anosmia sia una manifestazione così frequente nelle patologie nasosinusali, l'indicazione chirurgica viene posta per risolvere i sintomi di ostruzione nasale, infezioni ricorrenti, pressione od algie facciali e cefalea, ma praticamente mai per trattare la diminuita funzione olfattoria. Ciò è almeno in parte determinato dalla scarsità e contraddittorietà dei dati a riguardo dell'impatto del trattamento chirurgico sulla funzione olfattoria.

Svariati motivi sono alla base di questa difficoltà. Gli studi più antichi sono di natura retrospettiva, con tutte le limitazioni che questo comporta. Gran parte della letteratura sull'argomento si basa su auto-valutazioni dei pazienti, che sono notoriamente inaffidabili (Delank KW 1998, Landis BN 2003) Più recentemente sono stati eseguiti studi prospettici basati su test olfattori, con risultati non facilmente comparabili a causa dell'eterogeneità dei tests utilizzati e delle diverse misure di valutazione dei risultati. Inoltre, la maggioranza di questi studi è limitato ad un periodo postoperatorio di 6 mesi o inferiore, per cui mancano dati sull'evoluzione sul lungo periodo.

Un solo studio (Jiang RS 2008) non ha dimostrato alcun impatto della chirurgia endoscopica funzionale sull'olfatto in 70 pazienti indagati preoperatoriamente e 6 mesi dopo l'intervento sia mediante test olfattori (University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), staircase threshold test (STT), odor memory/discrimination) che questionario sulla percezione soggettiva del paziente. Soggettivamente i pazienti esprimevano un lieve miglioramento, non statisticamente significativo, mentre i risultati dei test non mostravano alcun miglioramento. Non è stata fatta in questo studio un'analisi di potenza per valutare se la grandezza del campione esaminato era adeguata.

Un altro studio comparava l'effetto sull'olfatto della sola terapia medica con l'associazione terapia medica e chirurgia (Blomqvist EH 2001) senza trovare benefici della seconda sulla prima. Il disegno di questo studio però è alquanto bizzarro non avendo randomizzato i pazienti, ma le singole fosse nasali (l'intervento veniva eseguito unilateralmente). Tutti gli altri studi dimostrano, con modalità e risultati diversi, un effetto positivo della chirurgia endoscopica dei seni paranasali sulla funzione olfattiva.

Yamagishi e coll. (Yamagishi M 1989) hanno dimostrato un miglioramento soggettivo del 70% ed oggettivo, mediante il test olfattometrico di Toyota & Takagi ed il test endovenoso all'alinamina, dell'80% 6 mesi dopo etmoidectomia endonasale per infiammazione localizzata ai seni etmoidali in 20 pazienti.

Lund e Scadding (Lund VJ 1994) hanno valutato il risultato della chirurgia endoscopica in 50 pazienti iposmici con sinusite cronica prima e ad un anno dopo chirurgia con un miglioramento statisticamente significativo sia dell'UPSIT che della soglia olfattiva. I pazienti utilizzavano steroide topico prima dell'intervento e per 3 mesi successivi.

Eichel (Eichel BS 1994) sottopose all'UPSIT preoperatoriamente e a 6 e 12 mesi dopo l'intervento 10 pazienti anosmici con pansinusite cronica e poliposi nasale ostruttiva 7 dei 10 pazienti ebbero un miglioramento del risultato dell'UPSIT. Uno di questi ritornò anosmico in seguito allo sviluppo di una recidiva di poliposi.

Min e coll. (Min YG 1995) valutarono con il test di soglia al butanolo preoperatorio e a 6 e 12 mesi dopo l'intervento 80 pazienti sottoposti a chirurgia endoscopica funzionale con miglioramento statisticamente significativo. Le percentuali di pazienti normosmici, iposmici ed anosmici prima dell'intervento erano rispettivamente 22, 45 e 33, passate poi a 36, 48 e 16. La severità del deficit era correlato con l'estensione della sinusite determinata alla TC, mentre non è stata trovata alcuna associazione tra il miglioramento olfattivo postoperatorio e la durata od estensione della sinusite.

Klimek e coll. (Klimek L 1997) hanno testato con il Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC), test che valuta sia la soglia che la discriminazione e la capacità di identificare gli odori, 31 pazienti con poliposi nasale preoperatoriamente e quindi ad 1 settimana e 1, 2, 3 e 6 mesi dopo l'intervento. I risultati postoperatori migliorarono in tutti e 3 i parametri, con il miglior risultato ottenuto a 3 mesi dopo l'intervento.

Delank e Stoll (Delank KW 1998) hanno valutato 115 pazienti con sinusite cronica con test di soglia e di discriminazione e con un questionario per valutare la sensazione soggettiva dei pazienti preoperatoriamente. Il 58% risultava consapevole dal questionario di essere portatore di un qualche deficit dell'olfatto. I test dimostrarono invece che il 52% dei pazienti era iposmico ed il 31% anosmico. Nel postoperatorio - mediamente a circa due mesi dall'intervento - il 70% dei pazienti ebbe un miglioramento. La normosmia fu recuperata dal 25% dei pazienti iposmici e dal 5% degli anosmici. Nell'8% dei pazienti invece la chirurgia determinò un peggioramento olfattivo. Anche in questo studio il grado di ipo/anosmia era associato al grado di poliposi.

Sugiyama e coll. (Sugiyama K 2006) hanno esaminato 100 pazienti pre- e post-operatoriamente (6 mesi) mediante il test olfattometrico di Toyota & Takagi 3 e 5 e l'UPSIT 12 e 40 con un miglioramento statisticamente significativo di tutte le misurazioni.

Pade e Hummel (Pade J 2008) hanno esaminato sempre prospetticamente ed a 4 mesi 206 pazienti sottoposti a chirurgia endoscopica per rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale mediante il test "Sniffin' Sticks" trovando un miglioramento nel 23% dei pazienti, nessun cambiamento nel 68% ed una diminuzione della funzione olfattiva nel 9%. Poliposi nasale di grado elevato ed eosinofilia sono risultati fattori associati al miglioramento.

Minovi e coll. (Minovi A 2008) hanno sottoposto a studio preoperatorio ed a controllo postoperatorio a 6 mesi con un test di identificazione odorosa costruito su misura (non validato) 64 pazienti con rinosinusite cronica trattati con una procedura micro-endoscopica che comprendeva in tutti i casi una sinusectomia frontale tipo Draf III. La funzione chemosensoriale risultò migliorata in tutti i pazienti, con risultati più significativi nei pazienti con poliposi di alto grado, con intolleranza all'acido acetilsalicilico e nelle donne.

Enhage e coll. (Ehnage A 2009), in uno studio condotto prospetticamente su 68 pazienti prevalentemente per valutare l'impatto della chirurgia endoscopica nasosinusale sulla funzionalità delle vie aeree inferiori in pazienti con asma, hanno collateralmente esaminato anche l'esito sull'olfatto mediante test di soglia al butanolo e percezione soggettiva (scala da 0 a 3) preoperatori ed a tre mesi. Il risultato è stato di un miglioramento medio statisticamente significativo di entrambe le misurazioni.

Litvack e coll. (Litvack JR 2009) hanno indagato, utilizzando il "Smell Identification Test" (SIT) preoperatoriamente ed a 6 e 12 mesi, 111 pazienti con rinosinusite cronica sottoposti a chirurgia endoscopica. I loro risultati indicano che il miglioramento olfattivo è stato ottenuto nei pazienti anosmici con poliposi nasale e mantenuto anche a 12 mesi dall'intervento. Non hanno avuto miglioramento alcuno, invece, i pazienti anosmici senza poliposi nasale ed i pazienti iposmici. Nei pazienti normosmici l'88,9% non ha subito alcuna modificazione mentre 11,1% ha riportato un peggioramento olfattivo. Nessun paziente normosmico è risultato anosmico al controllo annuale.

Dai dati succintamente riportati si possono trarre alcune conclusioni: la prima evidenza è che un'indicazione chirurgica al solo scopo di migliorare l'olfatto non è attualmente realistica. Secondariamente è più probabile che possano avere un miglioramento olfattivo i pazienti anosmici con poliposi, specie se di grado elevato, nei quali, con ogni probabilità, incide in buona misura sull'anosmia il blocco della fossa olfattoria. Dove invece la poliposi determina solo iposmia è meno probabile ottenere un miglioramento sia perché la perdita olfattiva è di grado minore sia perché il meccanismo predominante è probabilmente quello infiammatorio.

Una questione che non è mai dettagliata in questi studi è se l'estensione della chirurgia e modalità di trattamento differenti dei turbinati medio e superiore possano essere variabili importanti ai fini del risultato olfattorio. I pochi lavori sull'argomento non sono ad oggi dirimenti (Soler ZM 2010).

Se per quanto riguarda la chirurgia dei seni paranasali per rinosinusite cronica i dati sono pochi, per gli altri tipi di procedure chirurgiche nasali sono talmente scarsi da essere sostanzialmente aneddotici.

L'Influenza della settoplastica sull'olfatto è stata indagata da pochissimi studi. Con ogni probabilità questo vuoto è determinato dall'esperienza clinica: i pazienti con ostruzione nasale determinata dalla sola deviazione del setto in assenza di qualsiasi altra comorbidità (allergia, rinite, rinosinusite) sono soggetti ad ipo/anosmia con frequenza rara.

Il primo studio apparso in letteratura (Stevens CN 1985) su 100 pazienti concluse che la procedura migliora l'olfatto dei pazienti. Questo lavoro però presenta alcuni punti deboli: include diverse procedure chirurgiche, non riporta i dati separati per tipo di procedura e utilizza come test olfattorio la "Elsberg blast injection procedure" che è stata criticata come test adeguato alla valutazione olfattiva.

Nel famoso studio di Kimmelman, (Kimmelman C 1994) riguardante 93 pazienti sottoposti a procedure chirurgiche differenti, l'Autore riporta un 66% di pazienti con funzione olfattoria migliorata o stabile e un 34% di pazienti con un peggioramento al test UPSIT. Un paziente (1%) divenne anosmico. 34 pazienti dei 93 furono sottoposti a settoplastica, 31 per deviazione settale e 3 per perforazione del setto nasale. Le misure dei test olfattometrici in questi pazienti, sostanzialmente nei valori normali, complessivamente non subirono modifiche dall'intervento (36.0 versus 35.8).

Più recentemente Briner e coll. (Briner HR 2003) hanno eseguito uno studio su pazienti sottoposti a chirurgia nasale di vario tipo, tra cui 62 settoplastiche. L'indagine comprendeva un questionario e un test olfattorio con il "Smell Diskettes Test" (SDT), effettuati prima dell'intervento ed in un lasso di tempo tra 6 e 12 settimane dopo. Prima dell'intervento l'8,1% risultava iposmico. Dopo l'intervento nessun paziente normosmico divenne ipo/anosmico, mentre 2 pazienti (3,6%) migliorarono.

Nello studio di Pade e Hummel (Pade J 2008) 150 pazienti sottoposti a settoplastica vennero indagati prima dell'intervento e ad un tempo medio di circa 4 mesi con il "Sniffin Sticks" test. I risultati furono 13% migliorati, 81% stabili, 7% peggiorati. In questo gruppo di pazienti non sono però specificate le comorbidità.

Quando si analizzano gli studi sulla rinoplastica si manifesta il medesimo quadro.

Probabilmente il primo studio pubblicato che valutava il rapporto tra olfatto e rinoplastica è quello di Champion (Champion R 1966) in cui 200 pazienti venivano interrogati sulla loro capacità olfattiva. 10% dei pazienti riferiva di aver sofferto di anosmia temporanea per un periodo da 6 a 18 mesi con completo ritorno alla normalità. L'accuratezza è limitata non essendo stato eseguito alcun test.

Goldwyn and Shore (Goldwyn RM 1968) hanno utilizzato un breve test di identificazione odorosa su 64 pazienti sottoposti a rinoplastica, 22 a rinosettoplastica e 11 a settoplastica. Gli interventi apparentemente non produssero né beneficio né danno sull'olfatto.

Kimmelman, nello stesso studio già citato (Kimmelman C 1994), somministrò l'UPSIT prima e dopo l'intervento (2-4 settimane) a 15 pazienti che avevano eseguito una rinopla-

stica con un lieve, ma statisticamente significativo incremento della funzione olfattoria. Briner e coll. (Briner HR 2003), riscontravano un 6,1% di anosmia prima della rinoplastica. Dopo l'intervento 1 paziente (2,6%) divenne iposmico mentre 1 paziente (2,6%) da iposmico ritornò ad una funzionalità normale.

Dai lavori riportati, sia per la settoplastica che per la rinoplastica, è difficile stabilire se questo tipo di chirurgia può avere un effetto benefico sull'olfatto, avendo ogni studio uno o più debolezze metodologiche od essendo le casistiche troppo limitate o conglobanti patologie diverse.

Danno olfattivo iatrogeno

Il secondo aspetto da sottolineare considerando il rapporto tra olfatto e chirurgia è il possibile danno iatrogeno che la chirurgia nasale può determinare a livello olfattivo. Storicamente viene sempre citato un rischio generico di anosmia dell'1% per la chirurgia nasale in genere, dato che viene dallo studio di Kimmelman (Kimmelman C 1994). In realtà questo dato corrisponde alla comparsa di anosmia in un solo paziente sottoposto a settoplastica in anestesia locale.

Negli studi da noi esaminati la chirurgia endoscopica nasosinusale non ha determinato nessun caso di anosmia in pazienti precedentemente normosmici. Alcuni studi hanno determinato un peggioramento della funzione olfattiva, sempre parziale, tra l'8 e l'11% (Delank KW 1998, Pade J 2008, Litvack JR 2009).

Lo studio di Friedman e coll. (Friedman M 1999) su 50 pazienti sottoposti a chirurgia endoscopica per valutare se la conservazione e medializzazione del turbinato medio mediante sinechia determinava disturbi olfattivi (UPSIT preoperatorio e postoperatorio a 5 settimane e questionario) ha dimostrato che soggettivamente il senso olfattivo non subiva variazioni od era leggermente migliorato rispetto al preoperatorio, mentre risultava un lieve incremento non significativo dei risultati all'UPSIT. Anche da questo studio si evidenzia come il rischio iatrogeno sull'olfatto da parte della chirurgia endoscopica sia limitato. Per quanto riguarda la settoplastica abbiamo già spiegato il dato dello studio di Kimmelman. L'unico altro studio che riferisce un 7% di peggioramento olfattivo in seguito ad intervento di settoplastica (Pade J 2008) ha il difetto di non considerare le comorbilità di questi pazienti, mentre Briner e coll. (Briner HR 2003) non hanno avuto nessun caso di ipo/anosmia in 62 pazienti.

Nello stesso lavoro Briner e coll. trovarono che dopo rinoplastica 1 paziente (2,6%) preoperatoriamente normosmico divenne iposmico. Anche in questo caso la casistica è limitata e l'analisi postoperatoria è stata eseguita dopo un tempo ravvicinato.

Shemshadi e coll. (Shemshadi H 2008) hanno valutato 40 pazienti di entrambi i sessi sottoposti a rinoplastica estetica con il SIT test preoperatoriamente ed a 1 e 6 settimane ed a 6 mesi. Tutti i pazienti erano normosmici prima dell'intervento. Al primo test l'87,5% dei pazienti risultava anosmico; al secondo test nessuno era anosmico e l'85% risultava iposmico lieve o moderato. A sei mesi tutti i pazienti avevano recuperato la normale funzione olfattoria. Questo studio ci sembra significativo perchè valuta pazienti sottoposti a chirurgia nasale per motivi estetici e quindi senza comorbilità nasali.

Da questi dati si può complessivamente ritenere che il rischio olfattorio nella chirurgia nasale sia relativamente basso, anche se non pari a zero. Per la loro rarità rispetto al

numero di interventi praticati è anche possibile che queste complicanze non siano sempre riportate in letteratura. È comunque consigliabile che siano sempre incluse nei moduli di consenso informato. (Biedlingmaier, 1999).

Biopsia mucosa olfattoria

Essendo le cellule olfattorie le uniche cellule nervose superficiali dell'organismo la mucosa olfattoria ha recentemente attratto l'interesse dei ricercatori sia come mezzo per investigare alcune patologie degenerative del sistema nervoso centrale sia come fonte di precursori nervosi per favorire la rigenerazione neuronale (Smutzer GS 2003, Mackay-Sim A 2008, Murrell W 2005, Roisen FJ 2001, Lima C 2006, Choi D 2008).

Poiché il prelievo avviene su soggetti sani è necessario che il metodo utilizzato permetta di ottenere il miglior risultato in termini di quantità di tessuto evitando complicazioni ed ulteriori prelievi (Féron F 1998).

Per questo scopo nel 1982 Lovell e coll. (Lovell MA 1982) misero a punto uno strumento chiamato "olfactory biopsy instrument" (OBI) con cui era possibile ottenere biopsie evitando possibili artifatti da schiacciamento delle comuni pinze (Jafek BW 2002). La loro tecnica era però eseguita alla cieca, per cui in seguito Lanza e coll. (Lanza DC 1993), sotto guida endoscopica e con pinza a giraffa da 3 mm. curva a 70° verso l'alto, ottennero dei risultati migliori (2:3,5 rispetto all'1:4-6 con l'OBI). Gli stessi Autori non ebbero alcun detrimento della funzione olfattiva (Lanza DC 1994) arrivando ad eseguire fino a 5 prelievi per soggetto.

In genere l'area preferita per il prelievo è la regione dorsoposteriore della fossa nasale (Féron F 1998), anche se alcuni autori consigliano di eseguire 2 prelievi per lato, entrambi a livello della porzione superiore del setto nasale, uno anteriore ed uno posteriore (Strahan RC 1991).

La biopsia della regione olfattoria comporta alcuni rischi teorici, tra cui la possibilità di sviluppare una fistola rinoliquorale ; in realtà fino ad oggi non sono state riportate in letteratura complicanze gravi legate a questo atto chirurgico (Escada PA 2009).

Bibliografia

1. Bartolomei JC, Greer CA: Olfactory ensheathing cells: bridging the gap in spinal cord injury. *Neurosurgery* 47:1057-1069, 2000.
2. Biedlingmaier JF: Histopathology and CT analysis of partially resected middle turbinates. *Laryngoscope* 106:102-104, 1996.
3. Biedlingmaier JF: Anosmia after nasal surgery: a malpractice emergency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121:510, 1999.
4. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggård A et al.: A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 107:224-8, 2001.
5. Bonfils P, Le Bihan C, Landais P: Etude de la sémiologie des dysfonctionnements rhinosinusiens chroniques perannuels et permanents. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 115:177-88, 1998.

6. Brämerson A, Johansson L, Ek L et al.: Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope* 114:733-737, 2004.
7. Briner HR, Simmen D, Jones N: Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 28:417-9, 2003.
8. Carter LA, MacDonald JL, Roskams AJ: Olfactory horizontal basal cells demonstrate a conserved multipotent progenitor phenotype. *J Neurosci* 24:5670-5683, 2004.
9. Champion R: Anosmia associated with corrective rhinoplasty. *Br J Plast Surg* 19:182-185, 1966.
10. Chen X, Fang H, Schwob JE: Multipotency of purified, transplanted globose basal cells in olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 469:457-474, 2004.
11. Choi D et al.: A prospective observational study of the yield of olfactory ensheathing cells cultured from biopsies of septal nasal mucosa. *Neurosurgery* 62:1140-1144, 2008. Discussion 1144-1145, 2008.
12. Cowart BJ, Flynn-Rodden K, McGeady SJ et al.: Hyposmia in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 91:747-51, 1993.
13. De Haro J, Hernández A, Benítez P et al.: Smell disorders as early diagnosis in the early stage of sinonasal polyposis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 61:209-14, 2010.
14. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 36:15-9, 1998.
15. Doty RL: Clinical Studies of Olfaction. *Chem Senses* 30 (Suppl): i207-i209, 2005.
16. Doucette R: PNS-CNS transitional zone of the first cranial nerve. *J Comp Neurol* 312:451-466, 1991.
17. Ehnhage A, Olsson P, Kölbeck KG et al.: Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFr and olfaction in patients with nasal polyposis. *Allergy* 64:762-9, 2009.
18. Eichel BS. Improvement of olfaction following pansinus surgery. *ENT* 73:248 -50,253, 1994.
19. Escada PA, Lima C, Madeira da Silva J: The human olfactory mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:1675-80, 2009.
20. Féron F et al: New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:861-866, 1998.
21. Friedman M, Tanyeri H, Landsberg R et al.: Effects of middle turbinate medialization on olfaction. *Laryngoscope* 109:1442-5, 1999.
22. Goldwyn RM, Shore S: The effect of submucous resection and rhinoplasty on the sense of smell. *Plast Recon Surg* 41:427-432, 1968.
23. Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE: Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope* 115:2144-2154, 2005.
24. Jafek BW: Olfactory mucosal biopsy and related histology. In: Seiden AM et al (eds) *Taste and smell disorders*. Thieme, New York, Stuttgart, pp 107-127, 1997.
25. Jafek BW et al.: Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 27:623-628, 2002.
26. Jang W, Youngentob SL, Schwob JE: Globose basal cells are required for reconstitution of olfactory epithelium after methyl bromide lesion. *J Comp Neurol* 460:123-140, 2003.
27. Jiang RS, Lu FJ, Liang KL, et al. Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 22:445-8, 2008.

28. Kern RC: Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope* 110:1071-1077, 2000.
29. Kimmelman C. The risk to olfaction from nasal surgery. *Laryngoscope* 104:981-8, 1994.
30. Klimek L, Moll B, Amedee RG et al.: Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 11:251-5, 1997.
31. Klimek L, Hummel T, Moll B et al.: Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 108:111-4, 1998.
32. Konstantinidis I, Witt M, Kaidoglou K et al.: Olfactory mucosa in nasal polyposis: Implications for FESS outcome. *Rhinology* 48:47-53, 2010.
33. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, et al: Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28:691-4, 2003.
34. Lang J: Clinical anatomy of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses. Georg Thieme Verlag, New York, 1989.
35. Lanza DC et al.: Endoscopic human olfactory biopsy technique: a preliminary report. *Laryngoscope* 103:815-819, 1993.
36. Lanza DC, Deems DA, Doty RL, et al.: The effect of human olfactory biopsy on olfaction: a preliminary report. *Laryngoscope* 104:837-840, 1994.
37. Leopold DA et al: Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 110:417-421, 2000.
38. Lima C et al.: Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med* 29:191-203, 2006. Discussion 204-206, 2006.
39. Lima NB, Jankowski R, Georgel T et al: Respiratory adenomatoid hamartoma must be suspected on CT-scan enlargement of the olfactory clefts. *Rhinology* 44:264-9, 2006.
40. Litvack JR, Mace J, Smith TL: Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery? *Otolaryngol Head Neck Surg* 140:312-9, 2009.
41. Lovell MA et al.: Biopsy of human olfactory mucosa. An instrument and a technique. *Arch Otolaryngol* 108:247-249, 1982.
42. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol* 108:749-53, 1994.
43. Mackay-Sim A et al.: Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial. *Brain* 131:2376-2386, 2008.
44. Min YG, Yun KS, Song BH, et al. Recovery of nasal physiology after functional endoscopic sinus surgery: olfaction and mucociliary transport. *ORL* 57:264-8, 1995.
45. Minovi A, Hummel T, Ural A, et al. Predictors of the outcome of nasal surgery in terms of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:57-61, 2008.
46. Moran DT et al: Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microsc Res Tech* 23:103-110, 1992.
47. Morrison EE, Costanzo RM: Morphology of the human olfactory epithelium. *J Comp Neurol* 297:1-13, 1990.
48. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ et al.: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307-2312, 2002.
49. Murrell W et al.: Multipotent stem cells from adult olfactory mucosa. *Dev Dyn* 233:496-515, 2005.

50. Naessen R: The identification and topographical localisation of the olfactory epithelium in man and other mammals. *Acta Otolaryngol* 70:51-57, 1970.
51. Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118:1260-4, 2008.
52. Paik SI et al: Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:731-738, 1992.
53. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J et al.: Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. *Chem Senses* 31:27-31, 2006.
54. Roisen FJ et al: Adult human olfactory stem cells. *Brain Res* 890:11-22, 2001.
55. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al.: Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137(Suppl):S1-31, 2007.
56. Seiden AM, Litwin A, Smith DV: Olfactory deficits in allergic rhinitis. *Chem Senses* 14:746-747, 1989.
57. Shemshadi H, Azimian M, Onori MA et al.: Olfactory function following open rhinoplasty: A 6-month follow-up study. *BMC Ear Nose Throat Disord* 8:6, 2008.
58. Smutzer GS: Olfactory system neuropathology in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and schizophrenia. In: Doty RL et al (eds): *Handbook of olfaction and gustation*. Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 503-524, 2003.
59. Soler ZM, Hwang PH, Mace J et al.: Outcomes After Middle Turbinate Resection: Revisiting a Controversial Topic. *Laryngoscope*, 120:832-837, 2010.
60. Stevens CN, Stevens MH: Quantitative effects of nasal surgery on olfaction. *Am J Otolaryngol* 6:264-267, 1985.
61. Strahan RC, Jafek BW et al.: Biopsy of the olfactory neuroepithelium. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, (eds.): *Smell and Taste in Health and Disease*. New York, NY: Raven Press, pp. 703-709, 1991.
62. Sugiyama K, Hasegawa Y, Sugiyama N, et al. Smoking-induced olfactory dysfunction in chronic sinusitis and assessment of brief University of Pennsylvania Smell Identification Test and T&T methods. *Am J Rhinol* 20:439-44, 2006.
63. von Brunn A: Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Arch Mikr Anat* 39:632-651, 1892.
64. Yamagishi M, Hasegawa S, Suzuki S, et al. Effect of surgical treatment of olfactory disturbance caused by localized ethmoiditis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 14:405-9, 1989.
65. Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ et al.: Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 24:110-20, 2010.

Il ruolo della chirurgia endoscopica naso sinusale nel recupero del senso dell'olfatto

A. Salami, M. Dellepiane, G. Gaggero, R. Mora,
L. Guastini, V. Santomauro

Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Genova
(Direttore Prof. A. Salami)

Introduzione

La conoscenza obiettiva dei parametri funzionali di un organo è da sempre esigenza necessaria sia per una completa valutazione che per la successiva comparazione dei valori ottenuti. In campo rinologico, allo studio funzionale della ventilazione nasale, si unisce la necessità di una valutazione anatomica che confermi e misuri eventuali ostacoli che si oppongono al flusso aereo.

È per questo motivo che l'obiettivo del nostro lavoro è stato quello di valutare gli effetti della chirurgia endoscopica naso sinusale nel recupero del senso dell'olfatto in soggetti con poliposi nasale (*stadio II, classificazione di Lund-Mackay: poliposi extra-meatale o del recesso sfeno-etmoidale o della fessura olfattoria*) sottoposti ad intervento chirurgico di endoscopia naso sinusale con rimozione delle neoformazioni polipoidi ¹.

Prima di descrivere l'esperienza personale è necessario un breve accenno di anatomia e fisiologia della funzione olfattiva.

Cenni d'anatomia

I recettori olfattivi sono situati nell'area olfattiva, che ha nell'uomo la superficie di circa 1 cm² e che corrisponde alla lamina cribrosa dell'etmoide a livello della volta delle cavità nasali che continua per circa sul setto e sulle pareti laterali della fossa nasale. La mucosa della regione olfattiva è costituita da epitelio di tipo cilindrico pseudostratificato, privo di ciglia, che, senza l'interposizione di una membrana basale, poggia direttamente sul corion, nel quale sono contenute numerose ghiandole tubulo-acinose di tipo sieroso ^{2, 4}.

Tali cellule presentano in alto delle espansioni che prendono il nome di ciglia olfattorie che si immergono nel muco che riveste la mucosa. All'estremità opposta tali cellule presentano gli assoni afferenti che insieme vanno a costituire il nervo olfattivo che passando attraverso la lamina cribrosa dell'etmoide (volta delle cavità nasali) raggiungono i bulbi olfattivi della fossa cranica anteriore. A questo livello, il neurone di I ordine, rappresentato dalle cellule di Schultze, entra in contatto sinaptico con il neurone di II ordi-

ne, rappresentato dalle cellule mitrali e dalle cellule a pennacchio. Questo contatto sinaptico avviene nel glomerulo olfattivo che è costituito dalle espansioni terminali a ciuffo del neurite delle cellule di Schultze e dalle espansioni dendritiche di una o più cellule mitrali o a pennacchio; con il neurone di II ordine; inizia la via olfattoria centrale che, attraverso la benderella olfattoria, raggiunge il trigono olfattorio, che rappresenta l'area olfattoria primaria. Attraverso le strisce olfattorie gli stimoli raggiungono l'area olfattoria centrale, che è situata nell'uomo nella corteccia preippocampica e nel nucleo dell'amigdala ^{2, 4}.

La trasduzione olfattiva avviene nelle ciglia dei neuroni di I ordine che proiettano nella mucosa della cavità nasale: la stimolazione odorosa determina l'attivazione di proteine G ed il conseguente distacco della subunità alfa che attiva a sua volta l'adenilato ciclasi. Questo è un enzima ubiquitario che converte ATP in cAMP che apre particolari canali detti CNG permettendo il passaggio di cationi monovalenti e la depolarizzazione della cellula. Inoltre, una caratteristica particolare delle cellule olfattive è la presenza di caratteristici canali al cloro la cui apertura è regolata dall'aumento della concentrazione di calcio e che permettono una più efficiente depolarizzazione ^{2, 4}.

L'elaborazione dell'informazione finale a livello cerebrale avviene con la stessa modalità con cui tanti diversi tasselli colorati formano nel loro insieme un mosaico: ogni molecola odorosa attiva più recettori con diverse intensità di risposta, ogni recettore lega una classe di molecole simili per struttura chimica.

Cenni di fisiopatologia

Gli individui con un normale senso dell'olfatto possono percepire più di 20.000 sostanze odorose. *Le sostanze organiche ed inorganiche diventano "sostanze odorose" quando possiedono alcuni requisiti fondamentali quali la volatilità, la liposolubilità (le terminazioni delle cellule neurosensoriali sono ricche di lipidi) e l'idrosolubilità (che consente alla sostanza odorosa una diluizione nel secreto che bagna la mucosa olfattiva)* ^{5, 7}.

Le sostanze odorose si distinguono in sostanze:

- "odorose pure" in grado di stimolare soltanto i recettori olfattivi;
- "olfatto-trigeminali" in grado di stimolare anche la sensibilità trigeminale;
- "olfatto-gustative" che stimolano i recettori olfattivi e quelli gustativi;
- "olfatto-gustative-trigeminali" che stimolano i recettori olfattivi, trigeminali e gustativi.

Con il termine *disosmie* si definiscono le alterazioni della sensibilità olfattiva ^{5, 7}.

Distinguiamo le disosmie in fisiologiche (durante il ciclo mestruale, gravidanza, allattamento) ed in patologiche (acquisite e congenite).

Le disosmie possono essere classificate in base alla sede anatomica della lesione che le ha provocate in:

- 1) *disosmie da trasmissione* (causate da una lesione situata a livello delle fosse nasali);
- 2) *disosmie da percezione* (causate da una lesione a livello dell'apparato neurosensoriale).

Le disosmie da percezione a loro volta si classificano in disosmie da ricezione (causate da lesioni del neuroepitelio), disosmie da conduzione (causate da lesioni del nervo, del bulbo o delle vie olfattive), disosmie corticali o centrali e disosmie d'associazione di origine ipotalamica.

Le modificazioni della funzione olfattiva si distinguono anche in quantitative e qualitative; le prime consistono in una incapacità (anosmia) o riduzione (iposmia) della percezione degli odori oppure in un'eccessiva capacità di percepire gli odori (iperosmia); le seconde possono presentarsi come erronea identificazione della sostanza odorosa (parosmia) o come percezione di odori ripugnanti (cacosmia) o di odori non presenti nell'ambiente (fantosmia) ^{5, 7}.

Il meccanismo di adattamento ci permette di non percepire più un odore che stimola per del tempo mediamente prolungato e in maniera costante i nostri recettori. Il ruolo del calcio è rilevante in questo meccanismo, infatti l'aumento della sua concentrazione lega la proteina calmodulina CaM che interagisce con siti specifici sulle code terminali dei canali CNG limitandone la probabilità di apertura e permettendo di conseguenza la restaurazione del potenziale di riposo; si è inoltre rilevato che il complesso calcio/calmodulina attiva anche una fosfodiesterasi PDE che idrolizza cAMP ad AMP limitando l'attivazione dei canali CNG ^{5, 8}.

I canali cGMP e cAMP dipendenti sono responsabili della corrente che sta alla base della trasduzione olfattiva; appartengono alla famiglia di canali voltaggio-dipendenti per omologia di sequenza, anche se di fatto sono attivati solo da nucleotidi ciclici ⁸.

Anche se l'ipotesi prevalente sulla genesi dei polipi nasali è multifattoriale, oggi tende a prevalere l'idea che essi siano l'espressione finale, in soggetti predisposti (iperreattivi), dell'infiammazione cronica naso-sinusale. Da qui anche la definizione di sinusite cronica polipoide: l'origine dell'edema tessutale è spiegato a livello cellulare con la degranulazione mastocitaria, la liberazione dei fattori della flogosi, e il richiamo di granulociti eosinofili che a loro volta provocano un danno tessutale e quindi la formazione dell'edema ⁹.

La nascita dei polipi, viene avvertita dal paziente come una secrezione che egli non riesce a eliminare; successivamente il paziente avverte una progressiva riduzione della pervietà nasale. Segno caratteristico e precoce è la perdita dell'odorato, alla quale si accompagna una riduzione della capacità gustativa ¹⁰.

La crescita delle neoformazioni polipoidi determina il blocco dello scambio di aria tra il naso ed i seni paranasali e delle secrezioni prodotte dai seni paranasali, che non drenano più nel naso. I seni paranasali si trovano ripieni di muco, che non può essere drenato, e con una bassa concentrazione di ossigeno: tali condizioni favoriscono lo sviluppo di infezioni e la progressione in sinusite cronica iperplastica ed in rinosinusite polipoide ¹⁰.

Una situazione catarrale cronica, inoltre, è foriera di danno tubo-timpanico e dunque, sul lungo termine, può determinare difetti dell'udito sino alla sordità rinogena.

Olfattometria

La funzione olfattiva può essere indagata sia attraverso un esame qualitativo, limitato al riconoscimento degli odori, sia mediante un esame quantitativo (olfattometria), con il quale si rileva per il soggetto in esame il valore di soglia cioè la più bassa concentrazione di sostanze odorose identificabili.

In particolare l'olfattometria soggettiva è una tecnica sensoriale che consiste nell'impiego di un kit per la presentazione standardizzata degli odoranti, a vari livelli di concen-

trazione, e nella registrazione ed elaborazione statistica delle loro risposte, per ottenere il risultato finale della misura.

Lo Sniffin' Sticks test è stato originariamente sviluppato in Germania da Kummel e Kobal come uno strumento in grado di misurare la soglia olfattiva, la discriminazione e l'identificazione degli odori. Il test, che utilizza sostanze odorose comuni, è costituito da una serie di 12 penne dotate di una punta imbevuta di sostanza odorosa. La penna viene posta a 2 centimetri di distanza da entrambe le narici per circa 3 secondi; al soggetto viene chiesto di identificare la sostanza odorosa scegliendo tra quattro possibili sostanze indicate da un'apposita lista ¹¹.

È un test con buona sensibilità e specificità, riproducibilità dei risultati, facile esecuzione e rapida interpretazione dei dati. La durata del test, circa 30-40 minuti, rappresenta il principale limite d'esecuzione.

Le sostanze odorose, utilizzate nel test, devono avere delle caratteristiche ben precise, quali:

- 1) alta volatilità, indispensabile perché raggiungano la cavità nasale, si scioglano nel muco e stimolino la mucosa olfattiva;
- 2) parziale idrosolubilità, per essere discretamente affini al vapore acqueo che le veicola alla membrana olfattiva;
- 3) parziale liposolubilità, che facilita la ritenzione delle molecole, attraverso il muco, all'interno della membrana delle cellule sensitive e quindi il loro legame con i recettori di membrana (interazioni con lipoproteine e proteine).

Esperienza personale

Riportiamo l'esperienza personale di 10 pazienti sottoposti a FESS, Functional Endoscopic Sinus Surgery - Chirurgia Endoscopica Naso-Sinusale. Tutti i pazienti, 6 maschi e 4 femmine, di età compresa tra 27 e 64 anni (media 47 anni), presentavano una sensazione di ostruzione nasale, accompagnata ad iposmia. I pazienti sottoposti ad una valutazione pre-operatoria endoscopica e radiologica (TC massiccio facciale), presentavano una classificazione endoscopica, secondo Lund-Mackay, stadio II (stadio I: poliposi isolata del meato medio, superiore o supremo; stadio II: poliposi extra-meatale o del recesso sfeno-etmoidale o della fessura olfattoria; stadio III: poliposi massiva). Nessun paziente presentava allergie.

Dopo la firma di un consenso informato, in tutti i pazienti arruolati, l'asportazione dei polipi è stata effettuata in anestesia generale, tramite endoscopia nasale. Abbiamo utilizzato un endoscopio rigido a 30 gradi e ferri chirurgici dedicati (Ferrari, San Paolo, Brasile).

L'intervento chirurgico prevede, in corrispondenza delle neoformazioni polipoidi endonasali, l'infiltrazione con vasocostrittore della mucosa della parete laterale della fossa nasale, con successiva incisione e scollamento; lo scollamento della mucosa è condotto in corrispondenza dell'intera massa polipoide al fine di garantire una sua escissione in "monoblocco". (Fig. 1, 2, 3)

Al termine dell'intervento, al fine di evitare il tamponamento nasale, è eseguito un controllo endoscopico dell'emostasi, con eventuale cauterizzazione endoscopica.

Prima e sei mesi dopo il trattamento chirurgico i pazienti sono stati sottoposti ad una



FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3

valutazione della sintomatologia soggettiva (ostruzione nasale), tramite VAS (visual analogic scale), compresa tra 0 (assenza di sintomatologia) e 10 (ostruzione nasale completa), ed olfattometria soggettiva, tramite Sniffin' Sticks.

Sei mesi dopo il trattamento chirurgico il valore medio (media aritmetica) della VAS era di 2.4 (contro un valore iniziale di 7.1), mentre 6/10 pazienti presentavano una normosmia e 4/10 pazienti presentavano una iposmia: i quattro pazienti con iposmia avevano riferito la comparsa di una sintomatologia nasale (rinorrea, ostruzione nasale, ecc) da almeno 2 anni, mentre nei sei pazienti con normosmia il riscontro delle formazioni polipoidi era stato occasionale, associato ad una recente comparsa di rinorrea, con ostruzione nasale, non regredita con l'utilizzo della terapia medica.

Nessun paziente ha presentato complicanze a breve e lungo termine; un unico paziente ha presentato un'emorragia nell'immediato post-operatorio.

Discussione

L'endoscopia nasale è l'esame diagnostico fondamentale che permette di osservare direttamente le fosse nasali e gli spazi di comunicazione con i seni paranasali. Con la tomografia computerizzata (TC) si studiano radiologicamente i seni paranasali e si identifica la reale estensione della malattia. Dalla combinazione dei dati ottenuti da questi due esami si ottiene una precisa diagnosi e si può programmare un adeguato approccio terapeutico ¹².

Poiché nessuna terapia a tutt'oggi consente di curare la poliposi nasale agendo in modo preciso sull'eziologia, lo scopo del trattamento della poliposi è quello di alleviare i sintomi del paziente ricostituendo la pervietà aerea rinosinusale, riducendo la rinorrea e la congestione nasale e migliorando l'iposmia. Il miglioramento delle condizioni rinosinusalì spesso comporta una riduzione delle sovrainfezioni ed un miglioramento della possibile sintomatologia broncopulmonare eventualmente associata ¹³.

La terapia medica con cortisone (spray nasale, per via orale e/o per iniezioni intramuscolari) e/o antistaminici e/o antibiotici e/o lavaggi nasali può limitare la crescita dei polipi negli stadi più lievi della patologia, ma non può essere risolutiva.

Il trattamento chirurgico rappresenta la prima scelta terapeutica in caso di mancata risposta alla terapia medica, esso è realizzabile in modo minimamente invasivo con la moderna tecnica endoscopica (nota con l'acronimo FESS, *Functional Endoscopic Sinus Surgery - Chirurgia Endoscopica Naso-Sinusale*), eventualmente associata all'impiego del microdebrider, uno strumento che permette la contemporanea dissezione ed aspirazione dei polipi.

L'adozione della endoscopia consente di operare sotto controllo visivo, migliorando la precisione del gesto chirurgico e, soprattutto, non viene finalizzata alla semplice exeresi dei polipi, ma al ripristino delle condizioni anatomiche necessarie a garantire il ripristino di una regolare fisiologia endonasale, ponendo le basi per una guarigione definitiva della malattia.

Una revisione dei dati della letteratura evidenzia come la FESS rappresenti il più efficace trattamento della poliposi nasale, con un miglioramento significativo, della sintomatologia, nel 90% dei casi trattati. Le eventuali complicanze post-operatorie si possono dividere ^{14, 16}:

- immediate: sanguinamento, croste, lesioni dell'orbita (enfisema orbitario, esoftalmo, ecc) rinoliquorrea, ecc;
- a breve termine: infezioni, sinechie, lateralizzazione dei turbinati;
- a lungo termine: stenosi degli osti, ripresa della malattia (poliposi).

Diversi lavori evidenziano come l'utilizzo del microdebrider, nella chirurgia endoscopica naso-sinusale, possa dar luogo a gravi complicanze (orbitali, endocraniche, ecc) e presenta la stessa percentuale di successo della chirurgia "endoscopica tradizionale" ^{17, 18}. In particolare l'incidenza della complicanze, da microdebrider, è maggiore, rispetto la chirurgia "endoscopica tradizionale" in chirurghi inesperti ed in pazienti dove il processo flogistico cronico ha determinato un'erosione delle strutture ossee naso-sinusali ¹⁹. Di conseguenza una chirurgia "endoscopica tradizionale" è da preferirsi soprattutto se eseguita da giovani chirurghi in formazione.

La nostra esperienza evidenzia, in accordo con altri autori, l'utilità della FESS nel trattamento dell'iposmia da poliposi naso-sinusale ²⁰. Come evidenziato da alcune attuali ricerche, la rimozione dei polipi ed il ripristino della fisiologia nasale, determina una riduzione dei processi flogistici a livello della mucosa nasale, compresa quella olfattiva, con una migliore funzionalità dei recettori olfattivi ²¹. È proprio per il processo di normalizzazione della mucosa nasale, conseguente ad un corretto intervento di FESS, che il recupero del senso dell'olfatto avviene progressivamente e si attua a sei mesi dall'intervento chirurgico ²².

Benché l'analisi dei risultati mostra come il trattamento chirurgico della poliposi nasale tramite FESS risulti efficace nel recupero della funzione olfattiva, il mancato completo recupero osservato nei quattro pazienti, in cui la malattia era presente da almeno quattro anni, sottolinea come la durata della persistenza della patologia sia un fattore prognostico importante nel recupero del senso dell'olfatto.

Purtroppo la storia naturale della poliposi è caratterizzata da numerose recidive e una terapia definitiva non è ancora stata proposta, nonostante i molti progressi fatti in campo farmacologico e chirurgico. Il trattamento di questa patologia deve essere pertanto una combinazione di terapie mediche, che il medico di famiglia in collaborazione con lo specialista potrà mettere a punto, e terapie chirurgiche finalizzate a ridurre le recidive.

Il corretto inquadramento del paziente e l'applicazione di protocolli terapeutici consentono di ottimizzare l'efficacia delle varie terapie, ridurre gli effetti collaterali e mantenere i risultati ottenuti il più a lungo possibile.

Bibliografia

1. Toros SZ, Bölükbaşı S, Naibo lu B, Er B, Akkaynak C, Noshari H, Egeli E. Comparative outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1003-8.
2. Zhang C. Gap junctions in olfactory neurons modulate olfactory sensitivity. *BMC Neurosci* 2010;11:108.
3. Cummings DM, Belluscio L. Continuous neural plasticity in the olfactory intrabulbar circuitry. *J Neurosci* 2010;30:9172-80.

4. Haddad R, Weiss T, Khan R, Nadler B, Mandairon N, Bensafi M, Schneidman E, Sobel N. Global features of neural activity in the olfactory system form a parallel code that predicts olfactory behavior and perception. *J Neurosci* 2010;30:9017-26.
5. Nguyen MQ, Marks CA, Belluscio L, Ryba NJ. Early expression of odorant receptors distorts the olfactory circuitry. *J Neurosci* 2010;30:9271-9.
6. Gaines AD. Anosmia and hyposmia. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:185-9.
7. Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope* 2010;120:1707-13.
8. Gribaudo S, Bovetti S, Garzotto D, Fasolo A, De Marchis S. Expression and localization of the calmodulin-binding protein neurogranin in the adult mouse olfactory bulb. *J Comp Neurol* 2009;517:683-94.
9. Rucci L, Bocciolini C, Casucci A. Nasal polyposis: microsurgical ethmoidectomy and interruption of autonomic innervation vs conventional surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:26-32.
10. Luong A, Marple BF. Sinus surgery: indications and techniques. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:217-22.
11. Haehner A, Mayer AM, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test. *Chem Senses* 2009;34:705-11.
12. Gheriani H, Curran A, Timon C. Endoscopic sinus surgery outcome in patients with symptomatic chronic rhinosinusitis and minimal changes on computerised tomography. *Ir Med J* 2006;99:15-6.
13. Andrews AE, Bryson JM, Rowe-Jones JM. Site of origin of nasal polyps: relevance to pathogenesis and management. *Rhinology* 2005;43:180-4.
14. Tan BK, Chandra RK. Postoperative prevention and treatment of complications after sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:769-79.
15. Rodriguez MJ, Dave SP, Astor FC. Periorbital emphysema as a complication of functional endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat* 2009;88:888-9.
16. Ilieva K, Evens PA, Tassignon MJ, Salu P. Ophthalmic complications after functional endoscopic sinus surgery (FESS). *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2008;308:9-13.
17. Kühnel T, Hosemann W, Rothhammer R. Evaluation of powered instrumentation in outpatient revisional sinus surgery. *Rhinology* 2001;39:215-9.
18. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology* 2003;17:197-202.
19. Hackman TG, Ferguson BJ. Powered instrumentation and tissue effects in the nose and paranasal sinuses. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2005;13:i-ii.
20. Yamagishi M, Hasegawa S, Suzuki S, Nakamura H, Nakano H. Effect of surgical treatment of olfactory disturbance caused by localized ethmoiditis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1989;14:405-9.
21. Konstantinidis I, Witt M, Kaidoglou K, Constantinidis J, Gudziol V. Olfactory mucosa in nasal polyposis: Implications for FESS outcome. *Rhinology* 2010;48:47-53.
22. Rózańska-Kudelska M, Sieńkiewicz A, Rogowski M, Godlewska-Zołądkowska K. Assessment of olfactory disturbances in the patients with rhinosinusitis and polypi nasi treated by endoscopic sinus surgery. *Pol Merkur Lekarski* 2010;28:273-6.

L'influenza del volume dei turbinati inferiori sulla funzione olfattiva

M. Garzaro, G. Pecorari, M. Pezzoli, V. Landolfo, C. Giordano
I Clinica ORL - Università degli Studi di Torino

Il sintomo principale delle riniti croniche allergiche e non allergiche è l'ostruzione nasale causata dall'ipertrofia delle mucose nasali; numerosi pazienti lamentano inoltre una diminuzione della percezione olfattiva, che può contribuire notevolmente a peggiorare la qualità della vita ¹. L'olfatto è infatti essenziale per esplorare l'ambiente e una sua diminuzione può condurre ad una riduzione della piacevolezza nell'assunzione dei cibi e nell'igiene personale oltre che ad una riduzione della sicurezza personale sia in ambiente domestico che lavorativo. I pazienti gravemente iposmici o anosmici hanno inoltre un maggiore rischio di sviluppare disturbi dell'umore e della sfera sessuale ².

Lostruzione meccanica derivante dall'ipertrofia della mucosa nasale indotta da quadri cronici di rinite allergica e non, impedisce agli odoranti di raggiungere in modo adeguato i recettori dell'area olfattoria localizzata a livello del tetto delle cavità nasali ³. Inoltre il funzionamento di tali recettori può essere inficiato dall'azione diretta di processi infiammatori naso-sinusalì ⁴.

Per quanto riguarda la terapia chirurgica applicabile nel distretto naso-sinusale, il suo scopo principale è rappresentato dalla riduzione dell'ostruzione nasale ed è pertanto particolarmente utile nei casi di rinosinusite cronica con polipi ⁵. Nonostante la chirurgia non possa trattare direttamente i disturbi olfattivi, due studi hanno dimostrato un miglioramento della funzionalità olfattiva, rispettivamente nel 50 e nel 100% dei pazienti arruolati e trattati chirurgicamente per rinosinusite cronica ^{6, 7}. Un altro studio ha dimostrato come la settoplastica con turbinectomia inferiore parziale migliori la capacità olfattiva nell'80% dei pazienti ⁸.

La riduzione dei turbinati inferiori mediante radiofrequenze (RITR) è un tecnica chirurgica particolarmente efficace nel ridurre l'ipertrofia della mucosa dei turbinati inferiori responsabile dell'ostruzione nasale cronica ⁹. Essa si basa sulla somministrazione a livello della sottomucosa di energia a radiofrequenze la quale determina la graduale comparsa, durante il processo di guarigione, di una fibrosi limitata alla sottomucosa, preservando così la clearance mucociliare nasale ¹⁰.

Nonostante tale trattamento sia largamente applicato, pochi studi ne hanno analizzato il

possibile impatto sull'olfatto. Alcuni lavori su aspetti radiologici e clinici hanno dimostrato come il volume del turbinato inferiore sia direttamente correlato con la funzionalità olfattiva, pertanto è lecito ipotizzare come l'intervento di riduzione volumetrica dei turbinati inferiori possa determinarne un miglioramento di tale funzione ^{8, 11}. Presso la I Clinica ORL dell'Università degli Studi di Torino è stato effettuato uno studio prospettico ¹² finalizzato alla valutazione, sulla base di criteri oggettivi e soggettivi di funzionalità nasale, dei risultati ottenuti dopo riduzione volumetrica dei turbinati inferiori mediante radiofrequenze (RITR) in pazienti affetti da ostruzione nasale causata da ipertrofia dei turbinati. Lo studio ha inoltre indagato un possibile effetto della RITR sulla funzionalità olfattiva.

Lo studio prospettico è stato condotto su 40 pazienti (22 M, 18F, 19 fumatori, 21 non fumatori, età media 47 anni, range 18-76 anni) affetti da rinite cronica allergica (14 pazienti) o non allergica (26 pazienti) associata ad ipertrofia dei turbinati inferiori, refrattaria alla terapia medica. La diagnosi è stata condotta sulla base di anamnesi, esame clinico, endoscopia nasale, imaging, e test allergometrici.

Tutti i pazienti presentavano, da almeno 3 mesi, sintomi e segni di persistente congestione e ostruzione nasale correlata all'ipertrofia dei turbinati inferiori, senza evidenza endoscopica o radiologica suggestiva per rinosinusite cronica.

L'esclusione dallo studio era prevista per tutti quei pazienti che soddisfacevano i più recenti criteri contenuti nelle linee guida Epos per la diagnosi di rinosinusite cronica ¹³; venivano inoltre esclusi i pazienti affetti da diabete mellito, gravi deformità nasali, tumori naso-sinusali, rinosinusite acuta al momento della valutazione olfattiva o sottoposti a radioterapia mirata al terzo medio della faccia.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RITR in anestesia locale in seguito alla quale non sono stati loro somministrati steroidi topici o sistemici. Su tutti i pazienti sono stati condotti una completa anamnesi medica e una accurata valutazione clinico-strumentale prima dell'intervento, il giorno dello stesso e due mesi dopo. Lo studio della funzionalità nasale e di quella olfattiva è stato condotto mediante Sniffin' Sticks (Burghart Instruments, Wedel, Germany), rinomanometria anteriore attiva e la valutazione dell'ostruzione nasale mediante il questionario NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) ¹⁴.

Il protocollo di studio e il modulo per la raccolta del consenso informato sono stati approvati dal comitato istituzionale di revisione dello studio.

La resistenza e il flusso nasale sono stati misurati in entrambi i lati in condizioni basali e previo decongestionamento, sono quindi stati calcolati la resistenza totale al flusso aereo e il flusso stesso; la decongestione è stata ottenuta utilizzando uno spray contenente xilometazolina cloridrato allo 0.5% erogato in entrambe le cavità nasali 15 minuti prima delle rilevazioni strumentali. Il flusso inspiratorio è stato calcolato ad una pressione di 150 Pa. La capacità di identificazione e discriminazione degli odori e la soglia olfattiva sono state indagate mediante l'impiego dello "Sniffin' Sticks" test (Burghart Instruments, Wedel, Germany).

Il risultato dei test di soglia, identificazione e discriminazione è considerato separatamente e definito "TDI score" che permette di quantificare la qualità olfattiva in normosmia ($\text{TDI} \geq 31$), iposmia (TDI tra 15 e 31), ed anosmia ($\text{TDI} < 15$)¹⁵. La scala NOSE è stata utilizzata per valutare il grado dei diversi sintomi nasali come l'ostruzione nasale a riposo e sotto sforzo, la rinorrea, la starnutazione, il prurito, l'iposmia, la cefalea, il russamento e la congestione nasale. Il punteggio finale del NOSE è stato calcolato come somme di valori di diverse variabili e convertito in scala tra 0 e 100¹⁶.

È stato utilizzato un generatore di radiofrequenza G3 Gyrus (Gyrus ENT Bartlett, TN) in grado di erogare una temperatura di 75°C e un'energia di 300J. La porzione attiva dell'ago del manipolo collegato al generatore veniva inserita longitudinalmente sotto guida endoscopica a livello della sottomucosa del turbinato inferiore. La procedura veniva ripetuta nella porzione anteriore, media e posteriore del turbinato. Al fine del controllo del dolore, nel postoperatorio, al paziente si suggeriva l'utilizzo di paracetamolo al bisogno; nessun paziente è stato trattato con terapia antibiotica postoperatoria. A distanza di una settimana e 2 mesi dopo l'intervento è stato eseguito il controllo endoscopico per valutare l'eventuale presenza di edema e croste.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando SPSS (PASW statistics 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL). La significatività delle differenze tra i valori pre e postintervento era misurata utilizzando il t test per misure ripetute e considerate statisticamente significative con $p < 0.005$. Modello lineare generale è per misure ripetute con le variabili di fumo, allergia e resistenza basale è stato utilizzato per determinare gli effetti della variabilità sui risultati della soglia, discriminazione e identificazione olfattiva.

La resistenza basale nasale totale a 150 Pa è diminuita significativamente a 2 mesi dall'intervento da una media di 1.20 Pa/cm³/sec⁻¹ a una media di 0.32 Pa/cm³/sec⁻¹ (IC 95% 0.53-1.22), $p < 0.001$.

L'analisi del punteggio TDI dei test olfattivi preoperatori ha evidenziato anosmia nel 5% ($n=2$) dei pazienti, iposmia nel 82% ($n=33$) e normosmia nel 12% ($n=5$). A 2 mesi dall'intervento la medesima analisi ha evidenziato come il 2% ($n=1$) del campione fosse anosmico, il 12% ($n=5$) iposmico e l'85% ($n=34$) normosmico. La media del TDI di tutti i pazienti, la soglia olfattiva (S), l'identificazione (I) e la discriminazione (D) degli odori, sono migliorate in modo statisticamente significativo nel postoperatorio, come riportato nella figura 1. Il punteggio TDI è migliorato nel 95% dei pazienti ($n=38$) ed è peggiorato nel 5% ($n=2$). Le singole misurazioni (T,D,I) sono migliorate rispettivamente nel 87.5% dei pazienti ($n=35$), nell'87.5% dei casi ($n=35$) e nel 77% dei casi ($n=31$), mentre peggioravano rispettivamente nel 7.5% dei casi ($n=3$), nel 5% dei casi ($n=2$) e nel 12.5% ($n=5$). L'intervento chirurgico ha migliorato la funzione olfattiva sia nei fumatori che nei non fumatori sebbene l'analisi della varianza mostri come prima e dopo l'intervento solo la soglia olfattiva fosse significativamente correlata al fumo: il miglioramento della media della soglia olfattiva era più consistente tra i non fumatori ($p < 0.005$). Non si osserva correlazione fra l'allergia e il miglioramento della funzione olfattiva ($p=0.2$).

Il punteggio NOSE nei due mesi di follow-up è migliorato del 97.5% ($n=39$) con una differenza nella media tra pre e post intervento di 40.12 (IC 95% 35.75-44.25, $p < 0.001$).

Non si sono verificate complicazioni maggiori né sanguinamenti importanti al termine della procedura; edema moderato e presenza di croste sono stati osservati ad una setti-

mana dall'intervento, mentre una riduzione significativa dell'ipertrofia del turbinato senza croste o sinechie è stata osservata nella visita di controllo a 2 mesi. I risultati sono riassunti nella tabella 1. (Tab. 1)

Nasal resistance, olfactory measurements, and NOSE score at baseline and at two months after treatment			
	Baseline	Two months	P value
Total basal nasal resistance (anterior rhinomanometry) Pa/cm ³ s ⁻¹	1.20 (1.10)	0.32 (0.18)	<0.001
TDI score	24.6 (6.35)	33.6 (5.19)	<0.001
Threshold	4.9 (2.16)	7.1 (1.58)	<0.001
Identification	8.7 (3.20)	13 (2.12)	<0.001
Discrimination	11 (2.74)	13.5 (2.39)	<0.001
NOSE	59.4 (20.11)	19.25 (11.87)	<0.001
Total nasal resistance is calculated at 150 Pa. Data are reported as mean (SD) values. <i>TDI</i> , olfactory threshold, discrimination, and identification; <i>NOSE</i> , nasal obstruction symptom evaluation scale.			

TAB 1. Resistenza nasale totale, misure olfattometriche e NOSE score basali e dopo due mesi dal trattamento

Lostruzione nasale cronica è un sintomo molto frequente che origina tanto da deformità settali e della piramide nasale quanto da patologie della mucosa associate ad ipertrofia dei turbinati. L'ipertrofia dei turbinati è un riscontro molto comune nelle riniti, in particolare in quella allergica perenne e in quella derivante da disfunzioni vasomotorie. Sebbene trattamenti medici (per esempio corticosteroidi locali, antistaminici, decongestionanti) siano spesso efficaci nell'assicurare una respirazione nasale adeguata, l'ostruzione nasale è spesso migliorata solo temporaneamente, conducendo numerosi pazienti ad incrementare in maniera esponenziale l'uso di decongestionanti locali con un alto rischio di effetti iatrogeni. In molti casi pertanto può essere indicata una riduzione chirurgica del volume dei turbinati inferiori.

Negli ultimi decenni sono state proposte numerose tecniche con questa finalità: chirurgia più o meno demolitiva, turbinoplastica laser-assistita, diatermocoagulazione e crioterapia; sebbene la maggior parte di tali procedure assicurino risultati soddisfacenti per un periodo più o meno lungo, complicanze locali a breve e lungo termine sono riportate con un elevato tasso di incidenza: sanguinamenti, formazione di croste, dolore, ipoparosmie e sinechie. La maggior parte di queste complicanze derivano da ferite locali o dalla loro guarigione e sono legate al fatto che ciascuna tecnica è responsabile di lesioni più o meno significative dell'epitelio superficiale della mucosa dei turbinati ¹⁷.

Nel nostro studio condotto su un gruppo di 40 pazienti sottoposti a RITR non sono state osservate complicanze maggiori né minori e le misurazioni soggettive ed oggettive hanno evidenziato un miglioramento dei sintomi nasali nel 95% dei casi in accordo con precedenti studi sull'argomento ¹⁰.

L'utilizzo di strumenti valutativi validati è fondamentale per meglio analizzare eventuali miglioramenti dei sintomi nasali e il loro impatto sulla qualità della vita. Nell'ambito della valutazione soggettiva dopo interventi di rinochirurgia il questionario NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) rappresenta uno strumento validato, attendibile ed uniforme per quantificare le eventuali variazioni occorse ed il loro impatto sulla vita quotidiana del paziente. Harill et al. in una popolazione di 68 pazienti sottoposti esclusivamente a riduzione dei turbinati mediante radiofrequenze, tutti valutati per mezzo del NOSE, hanno osservato una diminuzione media dello score superiore ai 30 punti, inequivocabile segno di miglioramento della sintomatologia ostruttiva¹⁸. Nella nostra casistica si è osservato un significativo miglioramento del punteggio NOSE confrontando la condizione pre e post intervento, soprattutto per quanto riguarda il beneficio riportato dal paziente stesso.

Sulla base dei nostri risultati possono essere fatte alcune considerazioni sulla correlazione che intercorre tra la funzionalità olfattiva e la riduzione volumetrica dei turbinati e la settoplastica. L'impatto della chirurgia riduttiva dei turbinati sulla funzione olfattiva è stato poco indagato nella letteratura internazionale dal momento che, come noto, i recettori olfattivi maturi sono localizzati a livello dell'omonima area in corrispondenza dell'inserzione del turbinato medio e pertanto non vengono direttamente coinvolti da alcuna procedura eseguita a livello del turbinato inferiore. Lo studio della funzionalità olfattiva è stato condotto mediante gli Sniffin' Sticks che rappresentano una metodica validata e riproducibile che permette di calcolare la soglia olfattometrica e di differenziare la capacità di discriminazione e identificazione degli odori¹⁹.

I nostri risultati suggeriscono che la RITR fornisce un risultato eccellente nella maggior parte dei pazienti, non solo in termini di flusso nasale, ma anche per quanto riguarda la sensibilità olfattiva. Infatti, due mesi dopo l'intervento, nel 95% dei pazienti si è riscontrato un incremento del flusso aereo nasale, nell'87,5% è migliorata la funzione olfattiva in termini di soglia e discriminazione degli odori e nel 77% si è osservato un miglioramento dell'identificazione degli odori.

Il punteggio TDI, che rappresenta la somma di tutti e tre i parametri olfattivi analizzati, ha mostrato un aumento del suo valore nel 95% del nostro campione, dimostrando gli inaspettati e favorevoli effetti della RITR sulla funzionalità olfattiva. È stata effettuata inoltre un'analisi multivariata che prendeva in considerazione le abitudini voluttuarie dei pazienti: nella correlazione valutata tra la soglia olfattiva e il fumo in relazione alla resistenza basale, si è osservato come il miglioramento della capacità olfattiva è maggiore per i non fumatori rispetto ai fumatori. Possiamo ipotizzare che il fumo incida sulla funzione olfattiva a prescindere dall'ipertrofia dei turbinati e pertanto nei pazienti fumatori vi sia un miglioramento di tale capacità minore rispetto al gruppo non esposto: è verosimile che il fumo incida su tale funzione attraverso le sue proprietà ciliostatiche, oltre che agendo direttamente sull'area olfattiva.

L'effetto della settoplastica sulla funzione olfattiva è stato valutato utilizzando la stessa batteria di test in due diversi studi. Il primo, condotto su 30 pazienti sottoposti a settoplastica, ha dimostrato che questo tipo di chirurgia può migliorare la discriminazione degli odori ma non ha effetti sul punteggio complessivo TDI²⁰. Nel secondo, Damm et al hanno valutato su un campione di 30 pazienti sottoposti ad intervento di settoplastica e turbinotomia bilaterale la variazione della capacità olfattiva mediante Sniffin' Sticks concludendo che tale intervento conduce ad un significativo miglioramento dei valori di

soglia, discriminazione e identificazione degli odori: questo miglioramento postoperatorio può essere correlato agli effetti della settoplastica sull'aumento dello spazio tra il setto e il turbinato medio; tuttavia, in questo studio, non tutti i pazienti hanno beneficiato della procedura chirurgica, registrando un calo moderato della funzione olfattiva nel 10-20% dei pazienti ⁸.

Risultati analoghi sono stati riportati da Philpott et al ²¹, il quale, utilizzando il Combined Olfactory Test, ha osservato un miglioramento nel punteggio di soglia in pazienti sottoposti a intervento di settoplastica. Questo dato potrebbe essere spiegato da un'alterazione del flusso d'aria a livello dell'area olfattiva ripristinata dall'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda gli effetti della sola chirurgia dei turbinati inferiori sulla funzione olfattiva, Ophir et al hanno studiato l'effetto della turbinectomia inferiore sulla soglia olfattometrica dopo inalazione di quattro differenti odori: dopo due o tre mesi dall'intervento è stato osservato un miglioramento in 22 di 24 pazienti ²².

Elwany e Harrison hanno confrontato quattro differenti procedure di turbinectomia inferiore (turbinectomia parziale, turbinoplastica, crioturbinectomia, turbinectomia laser) in termini di effetti sulla soglia olfattiva, determinata per eugenolo e citrale. Non si sono osservati casi di peggioramento delle condizioni cliniche e la turbinectomia inferiore parziale o la turbinectomia laser hanno fornito i risultati migliori per quanto concerne l'acutezza olfattiva ²³.

L'unico studio più recente che ha analizzato l'effetto della riduzione dei turbinati inferiori mediante radiofrequenze sui criteri olfattivi oggettivi e valutati con follow-up di almeno 2 mesi è quello di Rhee et al: 16 pazienti analizzati con il test di soglia al butanolo, a otto settimane dalla procedura, la metà del campione ha mostrato un miglioramento significativo dell'olfatto ¹⁰.

Come possono interventi funzionali, mirati sui turbinati inferiori o sulle deviazioni settali, modificare la funzione olfattiva? È opportuno prendere in considerazione le dinamiche del flusso aereo nasale: Leopold ha analizzato in 34 pazienti iposmici la relazione tra l'anatomia delle cavità nasali e l'olfatto, correlando le misurazioni ottenute mediante tomografia con i risultati dei test olfattivi. Leopold ha identificato nove regioni diverse in ciascuna narice, concludendo che le variazioni di volume a livello del meato superiore, 10-15 mm sotto la lamina cribrosa, sono le maggiori responsabili delle modificazioni della capacità olfattiva nasale; inoltre i suoi dati hanno suggerito che l'ampliamento chirurgico del meato medio determina un miglioramento della funzione olfattiva ²⁴.

Inoltre, in linea con le conclusioni di Hornung e Leopold ¹¹, Damm et al. hanno osservato che la funzione olfattiva può essere modificata dal volume della parte anteriore delle cavità nasali: in particolare, la soglia olfattiva è condizionata dalle differenze interindividuali del volume del meato inferiore ²⁵. Questi dati potrebbero spiegare i nostri risultati e quelli dei precedenti studi che dimostrano come il recupero della funzione olfattiva successivo a riduzione volumetrica dei turbinati inferiori sia correlato con le modificazioni delle correnti nasali conseguenti all'intervento; in particolare l'ipertrofia dei turbinati inferiori sembra associarsi a caratteristiche di flusso inspiratorio che diminuiscono il numero di particelle odorose in grado di essere convogliate e depositate a livello dell'area olfattiva ^{8, 22}.

Ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati incoraggianti, così come un'analisi degli stessi parametri dopo un adeguato follow-up.

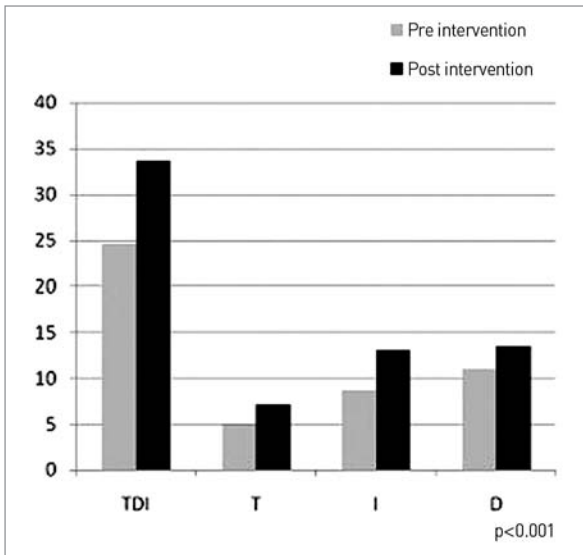


FIG. 1. La funzione olfattiva prima e dopo la RITR, incluso il punteggio TDI, la Soglia, l'Identificazione e la Discriminazione degli odori. Tutti tali parametri analizzati migliorano dopo 2 mesi dall'intervento ($p < 0.001$)

Bibliografia

1. Bramerson A, Nordin S, Bende M. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol* 2007;127:167-74.
2. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:635 - 41.
3. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, et al. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 2000;110:417 - 21.
4. Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, et al. Topical therapy in anosmia: relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 2008;118:1681-6.
5. Litvack JR, Mace J, Smith TL. Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:312 - 9.
6. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol* 1994;108:749 - 53.
7. Min YG, Yun YS, Song BH, et al. Recovery of nasal physiology after functional endoscopic sinus surgery: olfaction and mucociliary transport. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57:264 - 8.
8. Damm M, Eckel HE, Jungehülsing M, et al. Olfactory changes at threshold and suprathreshold levels following septoplasty with partial inferior turbinectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:91 - 7.
9. Coste A, Yona L, Blumen M, et al. Radiofrequency is a safe and effective treatment of turbinate hypertrophy. *Laryngoscope* 2001;111: 894 - 9.
10. Rhee CS, Kim DY, Won TB, et al. Changes of nasal function after temperature-controlled radiofrequency tissue volume reduction for the turbinate. *Laryngoscope* 2001;111:153 - 8.
11. Hornung DE, Leopold DA. Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:53 - 8.

12. Garzaro M, Pezzoli M, Pecorari G, et al. Radiofrequency inferior turbinate reduction: an evaluation of olfactory and respiratory function. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Sep;143(3):348 - 52.
13. Thomas M, Yawn BP, Price P, et al. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. *Prim Care Respir J* 2008;17:79 - 89.
14. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:157 - 63.
15. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, et al. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:237 - 43.
16. Stewart MG, Smith TL, Weaver EM, et al. Outcomes after nasal septoplasty: results from the Nasal Obstruction Septoplasty Effectiveness (NOSE) study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:283 - 90.
17. Sapçi T, Sahin B, Karaus A, et al. Comparison of the effects of radiofrequency tissue ablation, CO2 laser ablation, and partial turbinectomy applications on nasal mucociliary functions. *Laryngoscope* 2003;113:514 - 9.
18. Harrill WC, Pillsbury HC 3rd, McGuirt WF, et al. Radiofrequency turbinate reduction: a NOSE evaluation. *Laryngoscope* 2007;117:1912 - 9.
19. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34:222 - 6.
20. Pfaar O, Hüttenbrink KB, Hummel T. Assessment of olfactory function after septoplasty: a longitudinal study. *Rhinology* 2004;42:195 - 9.
21. Philpott CM, Rimal D, Tassone P, et al. A study of olfactory testing in patients with rhinological pathology in the ENT clinic. *Rhinology* 2008;46:34 - 9.
22. Ophir D, Gross-Isseroff R, Lancet D, et al. Changes in olfactory acuity induced by total inferior turbinectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:195 - 7.
23. Elwany S, Harrison R. Inferior turbinectomy: comparison of four techniques. *J Laryngol Otol* 1990;104:206 - 9.
24. Leopold DA. The relationship between nasal anatomy and human olfaction. *Laryngoscope* 1988;98:1232 - 8.
25. Damm M, Vent J, Schmidt M, et al. Intranasal volume and olfactory function. *Chem Senses* 2002;27:831 - 9.

VALUTAZIONE DEI BENEFICI PROTESICI SULLE CAPACITÀ COGNITIVE

Presidente:
A. Cesarani

Chairman:
C. Giordano

Discussant:
M. Cociglio,
M. Marcato,
R. Mora,
L. Salerni

Valutazione dei benefici protesici sulle capacità cognitive

M. Cociglio

Audioprotesista - Milano

Le capacità cognitive individuali sono uno degli aspetti rilevanti per quanto concerne la rimediazione protesica, specialmente in età avanzata. Sappiamo che nell'anziano, il declino cognitivo e le conseguenti implicazioni psico-sociali spesso sono la conseguenza di una presbiacusia non rimediata ¹. Molte volte su soggetti anziani indipendentemente dal grado di ipoacusia/presbiacusia rilevato, si manifesta un problema di SNR (rapporto segnale-rumore) che impedisce loro di comprendere il parlato in situazioni ambientali difficili o quando l'eloquio è troppo veloce ².

Del soggetto candidato alla prima protesizzazione, oltre al grado di ipoacusia, occorrerebbe conoscere il livello di Disability Uditiva ³ e quanti anni ha convissuto con essa (YLD), il suo livello di ANL ⁴ (livello di rumore accettabile) e le sue capacità MBT (memoria a breve termine). Tutte queste informazioni sapranno orientare gli addetti ai lavori su come il soggetto reagirà dal punto di vista della plasticità del sistema uditivo e la conseguente rimediazione protesica.

Gli esperti del settore audiologico-protesico-riabilitativo, stanno lavorando su diversi livelli, sviluppando test atti ad identificare in modo veloce e sempre più preciso le capacità cognitive individuali, il livello di rumore accettabile, le capacità MBT ^{5, 7}, in modo da garantire una rimediazione protesica adeguata. Diversi studi infatti dimostrano come l'amplificazione, la compressione, gli algoritmi di riduzione del rumore digitali e altre caratteristiche evolute degli apparecchi acustici moderni, possano influenzare positivamente la rimediazione protesica ^{6, 7, 8}.

Bibliografia

1. Brent Edwards - ENT News vol. 18 n° 4 2009;
2. Bruce Schneider - AHS 2010 Cernobbio (CO);
3. Giordano et all - Questionario Disability Uditiva 2005;
4. Nabelek, Tucker, e Letowski - ANL Accetable Noise Level 1991;
5. Audiometria vocale con liste di comandi (A.V.L.C.) - Brevetto Fond. Ospedale Policlinico - 2007;
6. How Cognition Might Influence Choices in Hearing Aid Fitting (Margaret Kathleen Pichora-Fuller - 2009);
7. Cognitive function explains performance in more complex listening conditions (Lunner and Sundewall-Thorén 2007);
8. Fast DNR can improve ANL score - Brent Edwards EUHA Hannover 2010.

La terza età: una quarta giovinezza?

M. Marcato

Audioprotesista - Milano

“Non è possibile non comunicare” (Watzlawick, 1971)

L'assioma della comunicazione del noto filosofo e psicologo della scuola di Palo Alto riguarda tutti. Come lo studioso ci ricorda, con il termine di comunicazione non dobbiamo pensare al solo veicolo verbo-acustico, certamente primaria ma non esclusivo, ma a qualsiasi modalità di scambio di segnali, consci e involontari, che veicolano messaggi significativi tra persone.

Anche la popolazione anziana, in costante e progressivo aumento, moltiplica le occasioni di relazione, interazione e comunicazione.

L'innalzamento dell'aspettativa di vita, connesso al miglioramento della sua qualità, ha radicalmente modificato l'approccio all'età avanzata dal punto di vista sociologico, economico e politico, portando a segmentazioni sempre più analitiche per età, caratteristiche e bisogni, per classificare all'interno di una popolazione, una volta indistinta, gruppi omogenei riconoscibili e “tracciabili”, con la finalità di corrispondere in modo puntuale alle attese e aspettative di benessere.

La “wellness” è uno stato psico-fisico che tocca inevitabilmente il tema della salute ma trasversalmente abbraccia sfere più ampie e interconnesse quali i sentimenti e le emozioni. In questa logica olistica tutti i sensi sono chiamati a rispondere, al meglio delle proprie capacità, ad attese di prestazioni, finalizzate al mantenimento di un'attività psico-fisica e a una partecipazione socio economica nuove rispetto ai modelli che la nostra società si è auto costruita negli anni recenti.

La terza, quarta e quinta età devono essere da tutti riconosciute come realtà attuali e apprezzate secondo moderni criteri, anche alla luce di numerosi e recenti dati clinici che confermano il permanere negli anni di capacità fisiche e prestazioni cognitive importanti e adeguate alle aspettative.

Queste abilità devono essere correttamente individuate e adeguatamente potenziate, consapevoli dell'esistenza di realtà oggettive (barriere secondo la classificazione ICF-OMS) non ancora pronte a corrispondere tempestivamente alle istanze attuali o non perfettamente integrate.

L'analisi, la valutazione e la condivisione accettata e agita delle migliori pratiche in essere, scevra da settorialità, particolarismi e fanatismi ma, al contrario, frutto di confronti e *benchmarking*, possono costituire azioni concrete ed efficaci.

La plasticità nella sordità neurosensoriale dell'anziano

R. Mora, A. Salami, F. Mora, V. Santomauro, L. Guastini

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Genova

Introduzione

La sensazione sonora è determinata dalla interazione di onde sonore con il sistema uditivo. L'organo dell'udito, sotto il profilo anatomico-funzionale, è composto:

- dal sistema di trasmissione dell'energia meccanica vibratoria;
- dal sistema che trasforma questa energia meccanica in energia elettrica;
- dal sistema che la trasferisce alla corteccia del lobo temporale, ove viene trasformata in sensazione acustica.

In particolare il sistema di trasduzione dell'energia meccanica in energia nervosa è contenuto all'interno dell'orecchio interno ed è costituito dai recettori dell'organo di Corti situati sulla membrana basilare.

Al fine di comprendere al meglio, la fisiopatologia dell'orecchio interno, è necessario un cenno sulla plasticità cerebrale ^{1, 2}.

Il sistema nervoso centrale (SNC) e la corteccia si riorganizzano a seguito di modificazioni degli stimoli sensoriali periferici. *La plasticità cerebrale dipende dal rimodellamento delle sinapsi vecchie e dalla creazione di sinapsi nuove.* Questi processi di plasticità neuronale sono controllati dagli stessi neurotrasmettitori ^{1, 2}.

La plasticità neuronale è un fenomeno che consiste ^{1, 2}:

- nella produzione o rimodellamento di sinapsi;
- nella progressiva mielinizzazione di fibre nervose;
- nelle variazioni della concentrazione dei neurotrasmettitori, e dei sistemi della loro neutralizzazione;
- nella variazione del numero dei recettori dei differenti neurotrasmettitori.

Non a tutti è noto che il peso del cervello è di circa 1300-1500 grammi. Durante la vita fetale l'organismo produce almeno 250.000 neuroni/minuto; circa 15-30 giorni prima della nascita la produzione si blocca ed inizia la fase che durerà per tutta la vita: la crea-

zione di connessioni tra le cellule (ciascuna cellula sviluppa, in media, 40.000 connessioni con le cellule vicine).

Le cellule che falliscono le connessioni sono eliminate. Al momento della nascita abbiamo una perdita di neuroni di circa la metà. La morte neuronale diventa imponente dai 30-40 anni, senza che l'organismo le sostituisca, le cellule cominciano a morire ad un ritmo di 100.000 al giorno: la capacità di creare nuove connessioni preserva la facoltà mentale acquisita evitando un declino mentale ³.

In caso di morte neuronale, il tessuto innervato da tali cellule viene a trovarsi in uno stato di parziale denervazione. In questa situazione i neuroni non lesionati che si trovano in prossimità delle cellule neuronali degenerate (morte) emettono dai loro assoni nuovi prolungamenti nervosi che, dirigendosi verso il tessuto denervato vanno ad occupare le aree sinaptiche vacanti. Viene così ripristinata in modo graduale l'attività del circuito neuronale ^{1, 2}.

Questo processo rigenerativo è massimo nel periodo post-natale e giovanile, si attenua ma perdura anche nel periodo senile (in questo caso il processo riparativo si attua lentamente) ⁴.

Nel cervello e negli organi recettoriali, molte modificazioni avvengono unicamente durante la fase di crescita dell'organismo e possono essere considerate come una continuazione dello sviluppo embrionale ⁴.

L'attivazione del sistema uditivo, inizia durante la 26°-28° settimana gestazionale e continua per diversi anni. In particolare il processo si localizza a livello talamico e corticale, dove i neuroni a seconda dei differenti processi di apprendimento e memoria modificano la loro specifica fisionomia ⁴.

I neuroni costituiscono l'unità funzionale del sistema nervoso, sono cellule specializzate nel raccogliere, elaborare e trasferire impulsi nervosi.

Dal corpo cellulare si diramano:

- dendriti: ricevono i segnali in arrivo da altri neuroni;
- assone: trasmette i segnali elaborati dal neurone.

Le sinapsi sono il punto di contatto funzionale dove avviene la trasmissione del segnale. L'esistenza di queste connessioni fu scoperta alla fine del XIX secolo dal fisiologo inglese Charles Scott Sherrington.

In particolare la connessione che avviene tra due neuroni, attraverso l'assone non è perfetta, pertanto tra la parte terminale dell'assone ed il neurone si interpone una piccola fessura; per superare questo varco i segnali da elettrici diventano chimici, per ritornare elettrici ⁴.

L'informazione acustica, generata dalla stimolazione del recettore periferico, viaggia alla velocità di circa 400 km/h, dalla membrana basilare lungo il nervo acustico fino, attraverso la via acustica centrale alla parte di corteccia (lobo temporale) cerebrale organizzata per analizzare e comprendere l'informazione acustica. Nel fare ciò l'informazione attraversa un numero enorme di sinapsi creando l'equivalente di un "sentiero neuronale", al ripetersi della stimolazione del recettore acustico; l'informazione indotta viaggerà lungo lo stesso percorso rinforzandolo sempre più ⁵.

Questo percorso chiamato facilitazione, è la base fisica dei processi di apprendimento e memorizzazione.

Numerose ricerche, condotte sui mammiferi, evidenziano come a livello del sistema uditivo un'ipoacusia determina una modificazione della risposta neuronale (lungo la via acustica) sia a livello corticale che sottocorticale.

Tale alterazione dell'attività neuronale è determinata da modificazioni a livello sinaptico, mediate da cambiamenti a livello dei recettori N-Metil-D-Aspartato (NMDA) ⁶.

I recettori NMDA possono aiutare i neuroni a formare fra loro connessioni più forti o più deboli, a seconda del fatto che vengano ripetutamente stimolati o meno ⁶.

Questo processo di modulazione, della forza delle connessioni sinaptiche, sulla base dell'esperienza viene chiamato plasticità sinaptica ^{1, 2, 4}.

Lipoacusia è dovuta ad alterazioni del sistema uditivo periferiche e centrali: in particolare a livello centrale queste sono dovute ad una degenerazione del nucleo spirale, solo parzialmente indotta dalla perdita di cellule ciliate (interne ed esterne), ed ad una *correlazione con modificazioni della concentrazione dei recettori nicotinici per l'acetilcolina (RNAC)* ⁷.

L'attivazione dei recettori nicotinici migliora la "performance" in compiti che richiedono uno sforzo cognitivo) ed svolge un effetto trofico, neuro-protettivo, attraverso Legame con i recettori NMDA, con aumento della concentrazione intraplasmatica di calcio, e l'inibizione dell'apoptosi ^{7, 8}.

L'attivazione dei RNAC non solo permette la trasmissione sinaptica rapida, *ma induce effetti a lungo termine nei neuroni riceventi, contribuendo all'attivazione di vie di trasduzione del segnale intracellulare responsabili di fenomeni quali* ^{7, 8}:

- la sopravvivenza neuronale;
- la migrazione neuronale, soprattutto durante lo sviluppo;
- la morte cellulare programmata (apoptosi);
- la facilitazione del rilascio di neurotrasmettitori.

L'attivazione dei RNAC è alterata (diminuita) durante la lipoacusia neurosensoriale, per processi degenerativi a carico dei recettori nicotinici (sub-unità, $\beta 2$) ^{9, 10}.

La subunità $\alpha 9$ è presente a livello delle cellule ciliate esterne. Studi su animali evidenziano come la sua soppressione determina una deafferentazione funzionale olivo-cocleare. La subunità $\alpha 9$ è presente a livello delle cellule ciliate esterne ^{9, 10}.

Studi su animali evidenziano come la sua soppressione determina una deafferentazione funzionale olivo-cocleare ^{4, 8}.

Nel SNC l'interazione tra recettori della membrana neuronale è il principale meccanismo di modulazione della neurotrasmissione. Gli effetti sulle funzioni cognitive dei RNAC si hanno per la modulazione del rilascio di neurotrasmettitori presenti in aree encefaliche coinvolte in queste funzioni. I recettori NMDA possono aiutare i neuroni a formare fra loro delle connessioni. Questo processo di modulazione della forza delle connessioni sinaptiche, sulla base dell'esperienza, è chiamato plasticità sinaptica ⁸.

L'eccessiva stimolazione dei recettori NMDA può provocare la morte dei neuroni sui quali questi recettori sono localizzati ¹¹.

Il canale ionico per il controllo dei recettori NMDA è quello del calcio: l'aumento di calcio avvia il rilascio di neurotrasmettitori ed eventualmente degli enzimi che causano la produzione di ossido nitrico. Prima che la stimolazione sia eccessiva, il glutammato viene trasformato in acido glutammico. Se questa rapida disattivazione non avviene, il

livello di calcio nelle cellule diventa troppo elevato, determinando in alcuni casi la morte cellulare ^{8, 11}.

L'azione neuro-protettiva dei RNAC si attua anche nei confronti del NMDA: i RNAC possono legarsi ai recettori NMDA, determinando una riduzione della concentrazione intraplasmatica di calcio ^{8, 12}.

Le alterazioni degenerative possono avvenire indipendentemente dall'età. Numerose ricerche evidenziano come diversi farmaci producono modificazioni a livello del SNC. Questi cambiamenti, a livello dei circuiti neuronali, sono alla base dei meccanismi di neuroplasticità. Ricordiamo come la neuroplasticità permette ai neuroni di compensare un danno tramite la creazione di un nuovo sentiero neuronale. Importante sottolineare come queste modificazioni indotte dal farmaco sono durature e non rapidamente reversibili ¹³.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare l'efficacia e l'applicabilità di una formulazione idrosolubile di CoQ10 (Q-TER[®]) in soggetti presbiacusici.

Esperienza personale

Dopo aver firmato un consenso informato, un numero totale di 60 pazienti, d'età compresa tra i 65 ed i 76 anni (71 anni d'età media), sono stati arruolati, in questo studio. Come criteri d'inclusione abbiamo considerato un'età maggiore di 65 anni, la presenza di una ipoacusia neurosensoriale ed un timpanogramma di tipo A. Come criteri di esclusione abbiamo considerato: malattie genetiche, neoplasie, infezioni acute (virali, batteriche) a carico dell'orecchio e/o delle alte vie respiratorie, pregresso trattamento con farmaci ototossici, precedenti trattamenti per ipoacusia ed acufeni, anamnesi positiva per pregressa ipoacusia improvvisa e sordità da rumore.

I pazienti sono stati suddivisi, random, in tre gruppi numericamente uguali (A, B e C) ed omogenei per l'età:

- i pazienti del gruppo A, sono stati sottoposti a trattamento con Q-TER[®], 160 mg, una volta al giorno per trenta giorni;
- i pazienti del gruppo B, sono stati sottoposti a trattamento con vitamina E (50 mg), una volta al giorno per trenta giorni;
- i pazienti del gruppo C hanno ricevuto del placebo.

Prima, al termine e sei mesi dopo la fine della terapia, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad audiometria tonale, audiometria vocale, otoemissioni acustiche evocate transitorie (TEOAE), prodotti di distorsione (DPOAE) e potenziali acustici evocati tronco-encefalici.

Risultati

Alla fine del trattamento, nel gruppo A, l'audiometria tonale ha evidenziato un miglioramento interessante tutte le frequenze del campo tonale esaminato; il miglioramento della soglia (aerea/ossea) è stato statisticamente significativo ($p < 0,05$) per entrambe le orecchie alla frequenza di 1.000 Hz ($19.6 \pm 1.61 / 15.2 \pm 1.48$ vs $23.7 \pm 1.83 / 19.4 \pm 1.60$;

20.1±1.65/15.4±1.49 vs 25.4±1.93/19.3±1.59), 2.000 Hz (27.6 ± 2.14/24.4±1.85 vs 33.4±2.24/28.9±2.09; 29.9±2.11/26.2±1.95 vs 35.1±2.27/ 31.1±2.21), 4.000 Hz (39.2±2.31/36.9±2.29 vs 44.1±2.42/42.0±2.38; 40.9± 2.34/ 37.1±2.30 vs 46.1±2.51/42.4±2.39) and 8.000 Hz (53.1±2.56 vs 58.4 ±2.64; 53.2± 2.56 vs 58.5±2.64).

Il miglioramento è stato confermato sei mesi dopo il trattamento, per le frequenze di 500 Hz (21.9±1.75/15.1±1.48 vs 21.6±1.74/14.7±1.46; 22.1± 1.79/ 16.8±1.53 vs 21.7±1.76/16.6±1.51), 1000 Hz (20.1±1.63/15.6±1.51 vs 19.6±1.61/ 15.2±1.48; 20.5± 1.67/ 15.8±1.51 vs 20.1±1.65/15.4±1.49), 2000 Hz (28.1±2.04/24.4±1.86 vs 27.6±2.14/24.4±1.85; 30.1± 2.12/ 26.4±1.96 vs 29.9±2.11/26.2±1.95), 4000 Hz (40.5±2.34/37.2±2.30 vs 39.2±2.31/36.9±2.29; 40.9± 2.34/ 37.4±2.31 vs 40.9±2.34/37.1±2.30) and 8.000 Hz (54.7±2.57 vs 53.1 ±2.56; 53.6± 2.57 vs 53.2±2.56).

Nel gruppo A, al termine e sei mesi dopo la fine della terapia, il 95% (n=19) dei pazienti presentava una soglia di intellesione, contro una percentuale iniziale del 75% (n=15). I miglioramenti della soglia audiometria sono stati confermati dalle TEOAE e dai DPOAE.

Nel gruppo B, al termine e sei mesi dopo la fine della terapia, l'audiometria tonale, l'audiometria vocale, le TEOAE ed i DPOAE non hanno presentato alcuna modificazione significativa.

I potenziali acustici troncoencefalici non hanno presentato alcune modificazione in entrambi i gruppi. Nessun paziente ha presentato effetti collaterali.

Discussione

Il Coenzima Q10 è una delle sostanze più importanti del nostro organismo, ed è infatti coinvolto in tutte le reazioni di trasformazione dell'energia.

Il coenzima (Co) Q10 è un cofattore essenziale per la produzione di energia attraverso i mitocondri. In parole povere fa respirare la cellula. Come la vitamina E, il CoQ10 è liposolubile e delle ricerche condotte mostrano come può proteggere i tessuti privati di ossigeno ¹⁴.

Sebbene il coenzima Q10 sia sintetizzato nelle nostre cellule, la sua sintesi diminuisce con l'invecchiamento, o con la malnutrizione, o con alcuni farmaci, o con le malattie croniche, quando questo accade l'unica fonte di coenzima Q10 è l'alimentazione e/o la terapia.

L'azione neuroprotettiva dei recettori nicotinici si attua anche attraverso la ritenzione mitocondriale del citocromo C. Questa ipotesi è supportata da recenti studi che hanno evidenziato come la nicotina, attraverso il recettore alpha7, previene la disfunzione mitocondriale, il rilascio di citocromo C e l'attivazione del processo apoptotico ^{8, 12, 13}. Una disfunzione mitocondriale determina un rilascio del citocromo C dal mitocondrio nel citoplasma ^{8, 13}.

Nel citoplasma il citocromo C si lega, grazie alla proteina Apaf-1, alla pro-caspasi 9, attivando i processi alla base dell'apoptosi. I mitocondri sono al centro della via intrinseca dell'apoptosi ^{8, 13}.

Recentemente è stato dimostrato come una formulazione solubile del CoQ10 (Q-ter):

- diminuisca il numero delle cellule apoptotiche;
- stabilizzi la membrana mitocondriale;
- inibisca il rilascio del citocromo c.

Poichè l'azione terapeutica del CoQ10 è limitata dalla sua scarsa biodisponibilità nell'ambiente acquoso, Q-TER® presenta un maggiore livello di protezione ^{8, 13}.

I meccanismi d'azione del CoQ10 sono riportati in differenti studi: il CoQ10 protegge proteine e DNA dalla ossidazione.

Recenti ricerche evidenziano come gli effetti anti-ossidanti della vitamina E si attuano, prevalentemente, quando è utilizzata in associazione all'acido alfa-lipoico ^{8, 13}.

Questi risultati preliminari evidenziano le continue modificazioni a livello del sistema nervoso centrale e l'importanza dei meccanismi di plasticità neuronale nel determinare la sensazione acustica. In particolare nuovi approcci terapeutici, come il Q-TER®, possono rappresentare un primo importante passo per la ricerca della prevenzione del decadimento neuronale e quindi uditivo.

Bibliografia

1. Bloss EB, Janssen WG, McEwen BS, Morrison JH. Interactive effects of stress and aging on structural plasticity in the prefrontal cortex. *J Neurosci* 2010;30:6726-31.
2. Sika J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 2002;82:601-636.
3. Wright MA, Ribera AB. Brain-derived neurotrophic factor mediates non-cell-autonomous regulation of sensory neuron position and identity. *J Neurosci* 2010;30:14513-21.
4. Salami A, Mora R, Dellepiane M, Crippa B. Neuroplasticity in the auditory system. In "Neural Pathways: New Research". Florian L. Pichler editor. Nova Science Publishers Inc - 2008;8:175-91.
5. Krizman JL, Skoe E, Kraus N. Stimulus rate and subcortical auditory processing of speech. *Audiol Neurootol* 2010;15:332-42.
6. Chen GD, Kong J, Reinhard K, Fechter LD. NMDA receptor blockage protects against permanent noise-induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide. *Hear Reser* 2001;154:108-115.
7. Fetoni AR, Piacentini R, Fiorita A, Paludetti G, Troiani D. Water-soluble Coenzyme Q10 formulation (Q-ter) promotes outer hair cell survival in a guinea pig model of noise induced hearing loss (NIHL). *Brain Res* 2009;1257:108-116.
8. Salami A, Mora R, Dellepiane M, Manini G, Santomauro V, Barettoni L, Guastini L. Water-soluble coenzyme Q10 formulation (Q-TER®) in the treatment of presbycusis. *Acta Otolaryngol* 2010;130:1154-62.
9. Lloyd GK, Williams M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:461-7.
10. Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004;74:363-96.
11. Belluardo N, Mudo G, Blum M, Fuxe K. Central nicotinic receptors, neurotrophic factors and neuroprotection. *Behav Brain Res* 2000;113:21-34.

12. Garrido R, Mattson MP, Hennig B, Toborek M. Nicotine protects against arachidonic-acid-induced caspase activation, cytochrome c release and apoptosis of cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 2001;76:1395-403.
13. Guastini L, Mora R, Delle piane M, Santomauro V, Manini G, Salami A. Water-soluble Coenzime Q10 formulation (Q-TER®) in the treatment of presbycusis: long-term effects. *Acta Laryngologica* (in press).
14. Fetoni AR, Garzaro M, Ralli G, Landolfo V, Sensini M, Mordente A, Pecorari G, Paludetti G, Giordano C. The monitoring role of otoacoustic emissions and oxidative stress markers in the protective effects of antioxidant administration in noise-exposed subjects: a pilot study. *Med Sci Monit* 2009;15:PR1-8.

Mini Mental State Examination (MMSE) e Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), loro attendibilità nella valutazione del deficit cognitivo

L. Salerni

Università degli Studi di Siena

Dipartimento Patologia Umana ed Oncologia - Sezione di Otorinolaringoiatria

Lo Short Portable Mental Status Questionnaire ¹ è un test di screening cognitivo specificamente ideato per rilevare la presenza e l'intensità delle variazioni intellettive di origine organica. Comprende una lista di dieci domande che indagano alcuni aspetti delle capacità cognitive: 7 items sono focalizzati sull'orientamento (spazio-temporale, personale, circostante), 2 items valutano la memoria a lungo termine (indirizzo, cognome della madre) ed uno la capacità di concentrazione. È utilizzabile in qualsiasi tipo di setting (domiciliare, ambulatoriale, residenziale ed ospedaliero). Il Mini Mental State Examination è una scala largamente diffusa in ambito clinico, utilizzabile da Medici e da altro personale dopo breve addestramento ed è di rapido impiego. La sua somministrazione richiede un tempo variabile tra i 5 ed i 15 minuti e tale brevità lo rende meno impegnativo per le risorse attentive del soggetto, rispetto ad una batteria completa di test neuropsicologici, così da essere utilizzato anche nelle fasi avanzate del declino cognitivo. I punteggi ai test comunque, non permettono da soli di stabilire una diagnosi di declino cognitivo, ne' di determinare l'eziologia. Pertanto il MMSE dovrebbe essere utilizzato come strumento in grado di suggerire, in caso di punteggi bassi, il ricorso ad ulteriori approfondimenti. Inoltre, non consentendo una valutazione completa delle funzioni cognitive, non è sufficientemente sensibile alle fasi iniziali della demenza (specificità 96% - sensibilità 63%), ovvero tende a sottostimare tali casi. Elementi essenziali condizionanti il punteggio del MMSE sono legati a 4 variabili ^{2, 3}: età del paziente, grado di educazione (scolarità), il gruppo sociale di appartenenza e razza. La variabile sesso non ha incidenza particolare ⁴ e quindi non si riscontrano particolari differenze di punteggio tra pazienti di sesso maschile e femminile. Attualmente questi due Test, vengono utilizzati da Psicologi e Logopedisti/i, Audioprotesisti per valutare se nel paziente sono presenti patologie quali: demenza senile, Alzheimer e comunque in senso più generale lo stato cognitivo del paziente e il suo eventuale decadimento ⁵.

Il grado di attendibilità del M.M.S.E. è dell'85% ⁶ con specificità legata alla patologia dell'89%. Per quanto riguarda la S.P.M.S.Q. la percentuale è più bassa, tra il 70 e 80% ⁷. Considerando la variabile età nel M.M.S.E., da diversi studi effettuati emerge chiaramente che il punteggio degli esami comincia un lento ed inesorabile decremento tra i 75/80 anni ⁵. Nel caso di normalità il decremento a cinque anni è valutabile in circa 1 punto (10%). Statisticamente tra gli 85 ed i 95 anni, si assiste però ad un declino decisamente

più sensibile, ricompreso tra il 27% ed il 59% ³. Pertanto i pazienti ricompresi in questo arco di età, dovrebbero essere sottoposti ad entrambi i test annualmente, per valutare temporalmente la diminuzione delle facoltà cognitive. Nello S.P.M.S.Q., la variabile età non viene presa in considerazione. Per quanto riguarda la scolarità nel M.M.S.E. ^{3, 4} si considera un periodo minimo di nove anni di scuola. In questo caso il punteggio va considerato tra 29 e 30. Al di sotto di tale soglia assistiamo a significativi decrementi del punteggio. Nello S.P.M.S.Q. i gruppi identificativi sono 3. Ad alta scolarizzazione (9-12 anni), a media scolarizzazione (8-9 anni), a bassa scolarizzazione (0-8 anni). Nel M.M.S.E., l'appartenenza alle classi sociali meno abbienti ⁸ riduce il punteggio medio, estremamente più basso rispetto ad altre categorie. La valutazione media si attesta pari a 21 punti od inferiore. Nello S.P.M.S.Q. la variabile non viene presa in considerazione. Per ciò che concerne l'attendibilità dei test in rapporto alla gravità del quadro audiologico possiamo fare alcune considerazioni di carattere generale. In una prima comparazione dei due test, possiamo affermare che entrambi presentano alta specificità ed attendibilità nella valutazione cognitiva del paziente. La differenza sostanziale è però riscontrabile nella valutazione degli items considerati nel Mini Mental State e nello Short Portable Mental Status Questionnaire. La valutazione comune riguarda Orientamento Temporale, Spaziale, Attenzione e Calcolo. La valutazione del Linguaggio e la Prassia Visuocostruttiva sono presenti esclusivamente nel M.M.S.E. Differenze significative sono legate anche all'aspetto della memoria che nel M.M.S.E. è valutata a lungo termine, mentre nel S.P.M.S.Q. la valutazione è del breve periodo (Memoria immediata e di Richiamo). In senso più globale, possiamo affermare che il Mini Mental Exam, è un test più completo rispetto allo Short Questionnaire, per la valutazione di item maggiormente diversificati nella valutazione cognitiva del paziente. Altra considerazione generale è che dagli studi effettuati non emerge una identità di vedute, ma si riscontrano conclusioni diametralmente opposte. Una prima scuola di pensiero sostiene che la protesizzazione acustica non dà benefici, ne' miglioramenti cognitivi del paziente ⁹. A fronte di un miglioramento dell'udito, non corrisponde un miglioramento della funzione cognitiva. Una seconda scuola di pensiero ¹⁰, afferma che comunque una perdita uditiva porta ad una memoria verbale più bassa. Il declino sensorio può simulare un declino intellettuale, che però non è presente. Questa patologia può portare a depressione ed isolamento sociale e molto spesso non è ne' diagnosticato, ne' trattato. Fondamentale risulta la diagnosi, ma ancor di più l'esecuzione di test audiometrici per la valutazione della patologia. Nel caso di diagnosi e di successiva applicazione protesica ⁹, si è riscontrato un miglioramento valutabile al 10% delle capacità del paziente. Quindi all'ausilio protesico viene attribuita la capacità di stabilizzare e limitare il decadimento della funzione cognitiva. Nei casi di pazienti in cui erano presenti deficit uditivi, l'utilizzo della protesi acustica permette un miglioramento dal punto di vista cognitivo valutabile tra il 5% ed il 10% ¹¹.

Bibliografia

1. E.Pfeiffer "A Short Portable Mental Status Questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients". *Jou.Am.Geriatr.Soc.* 1975.
2. HJ Gadda, F.Colette, D.Commenges, J.F.Dartigues "A 5-year longitudinal study of the M.M.S.E. examination in normal aging". *Am Journal of Epidemiology*, vol.145, 1997.

3. SM Butler, JW. Ashford, DA Snowdon "Age, education and changes in the M.M.S.E. scores of older woman". *Journal Am. Geriatric society*, 1996.
4. ML Bleecker, K. Bolla Wilson, C.Kawas, J. Agnew "Age specific norms for the Mini-Mental State exam" *Neurology American Academy*, 1988.
5. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh RR. "Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *J.Psychiatr.Res.*, 1975.
6. F. Grigoletto, G. Zappalà, D.W. Anderson, B.D Lebowitz "Norms for the Mini-Mental state examination in a healthy population". *American Academy of Neurology*, 1999.
7. Welch DC, West RL. "A short form of the informant Questionnaire on cognitive decline in the Elderly. Developmente and cross-validation". *Nurs.Res.*1999.
8. LJ Launer, MA Dinkgreve, C. Jonker, C. Hooijer, J. "Are age and education independent correlates of Mini-Mental State exam performance of community-dwelling elderly?" *Gerontology Journal*, 1993.
9. R. Ponds, J Jolles, MPJ van Boxtel "Does cognitive function in older adults with hearing impairment improve by hearing aid use?" *Int. Jou. of Audiology*, 2005.
10. MPJ Van Boxtel, CEM Beijsterveldt, PJ Houx, LJ Anteunis "Mild hearing impairment can reduce verbal memory performance in an healthy adult population" *Journal of Clinical and experimental Neuropsychology*, 2000.
11. SH Kim, R. Frisina, MF Mapes, ED Hickman "Effect of age on binaural speech intelligibility in normal hearing adults". *Speech communication*, vol.48, 2006.

**ATTI
LV RADUNO
DEL GRUPPO ALTA ITALIA
DI OTORINOLARINGOIATRIA
E CHIRURGIA
CERVICO-FACCIALE**

Presidente:
Prof. Daniele Nuti

Fondato da P. Caliceti
Rifondato da G.B. Galioto

Anno XVIII, 1 2009

Direttore Responsabile: L. Bruschini
Segreteria di Redazione: A. De Vito

Comitato di Redazione

Il Presidente del Gruppo Alta Italia
Prof. Fabio Beatrice

Consiglieri

S. Berrettini (Lucca)
E. Colombo (Milano)
D. Cuda (Reggio-Emilia)
D. Felisati (Milano)
G. Felisati (Milano)
A. Fibbi (Savona)
G. Galletti (Modena)
G. Galioto (Pavia)
C. Giordano (Torino)
P. Miani (Udine)
O. Mosciaro (Verona)
A. Ottaviani (Milano)
G. Perfumo (Aosta)
O. Pignataro (Milano)
E. Pirodda (Bologna)
P. Pisani (Novara)
A. Rinaldi Ceroni (Bologna)
A. Salami (Genova)
I. Sartoris (Torino)
F. Scasso (Savona)
I. Serafini (Vittorio Veneto)
G. Sperati (Genova)

Il Segretario del Gruppo Alta Italia
Luca Bruschini

Sede di Redazione e Stampa: **da definire**

Pubblica e raccoglie gli Atti Ufficiali e il Notiziario del Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale. La pubblicazione è a carico dell'Associazione.

Gli Atti vengono inviati a tutti i Soci del Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, gravati dalle sole spese di spedizione postale.

Sono stati Presidenti del Gruppo Alta Italia
di Otorinolaringoiatria e Chirurgia cervico-facciale:

1943-1950	P. Caliceti (Bologna)	1975	M. Cherubino (Pavia)
1951	F. Brunetti (Torino)	1977	M. Arslan (Padova)
1952	F. Carnevale Ricci (Pavia)	1978	A. Bosatra (Trieste)
1953	A. Arslan (Padova)	1983	G. Galetti (Modena)
1954	L. Pietrantoni (Milano)	1991	G. Galioto (Pavia)
1955	P. L. Remaggi (Modena)	1992	G. Perfumo (Aosta)
1956	G. Borasi (Genova)	1993	C. Calearo (Ferrara)
1957	F. Brunetti (Torino)	1994	O. Mosciaro (Verona)
1958	L. Pietrantoni (Milano)	1995	O. Pignataro (Milano)
1959	P. Carcò (Bologna)	1996	P. Miani (Udine)
1960	C. F. Porta (Parma)	1997	F. Piragine (Pisa)
1961	M. Arslan (Padova)	1998	G. Sperati (Genova)
1962	F. Vigi (Ferrara)	1999	A. Sartoris (Torino)
1963	P. L. Remaggi (Modena)	2000	I. Serafini (Vittorio Veneto)
1964	M. Cherubino (Pavia)	2001	A. Rinaldi Ceroni (Bologna)
1965	F. Brunetti (Torino)	2002	F. Scasso (Genova)
1966	C. F. Porta (Parma)	2003	F. Piragine (Pisa)
1967	F. Carnevale Ricci (Pavia)	2004	E. Colombo (Milano)
1968	P. Filippi (Genova)	2005	A. Salami (Genova)
1969	M. Arslan (Padova)	2006	P. Pisani (Asti)
1970	E. Pirodda (Bologna)	2007	C. Giordano (Torino)
1971	F. Brunetti (Torino)	2008	F. Beatrice (Torino)
1972	E. De Amicis (Milano)	2009	D. Nuti
1974	P. L. Remaggi (Modena)		

ASSEMBLEA DEI SOCI

Il Prof. Daniele Nuti apre l'Assemblea dei Soci del Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria, saluta e ringrazia i partecipanti per la loro presenza.

Il Presidente dà la parola al Segretario-Tesoriere, dott. Luca Bruschini, per la Relazione di Tesoreria e la presentazione delle candidature per la Relazione Ufficiale del prossimo Raduno.

Il dott. Luca Bruschini presenta la Relazione di Tesoreria illustrando alcune diapositive. Il saldo di cassa ad oggi, 05-12-09 è pari a 21290,28 €, di poco inferiori rispetto al saldo del 29-11-08. Le spese principali sostenute nel 2009, sono dovute all'invio delle lettere ai soci non completamente coperte dalle quote di iscrizione alla Società. Va sottolineato che non è stato fatto alcun addebito alla Società per la stampa del volume e degli atti di questo anno.

Il dott. Bruschini comunica al Presidente e ai Soci che è pervenuta una candidatura per la Relazione Ufficiale del LVI Raduno: il Dott. Matteo Richichi di Milano.

Il Prof. Nuti prega il Dott. Richichi di illustrare il tema di relazione proposto.

Il Dott. Richichi presenta il Tema di Relazione proposto: "Lolfatto: il senso dimenticato". Il dottore ricorda che un senso così rilevante per la vita di relazione viene facilmente leso anche da patologie minori come riniti e sinusiti. Il medico Otorino spesso ne sottovaluta l'importanza, non lo indaga e raramente tenta un trattamento farmacologico o chirurgico per la restitutio ad integrum della functio lesa.

L'assemblea approva per acclamazione il tema di relazione proposto.

Il Prof. Nuti ricorda all'Assemblea che trascorsi due anni, decade la carica dei Consiglieri: Prof Stefano Berrettini, Prof. Giovanni Felisati, Dott. Domenico Cuda, Dott. Antonio Fibbi. Acclarato il corretto svolgimento della loro attività in seno alla Società ne propone il rinnovo.

L'assemblea approva per acclamazione

Il Prof. Nuti chiama a sé i vincitori del premio Alta Italia riservato ai lavori scientifici ritenuti migliori nell'ambito audio-vestibolare. Tali lavori sono presentati da colleghi Otorinolaringoiatri con età inferiore ai 35 anni. Il secondo premio di 1000 € viene attribuito ai colleghi Pezzali e Garzaro per il contributo su "Vertigine posizionale e ipotensione ortostatica". Le motivazioni sono attribuibili al notevole interesse clinico dello studio ed alla buona metodologia utilizzata. Mentre il primo premio di 2000 € viene assegnato ai colleghi Santoro e Mandalà per il lavoro "Le ricorrenze delle vertigini in pazienti colpiti da neurite vestibolare". Le motivazioni risiedono nella originalità del contributo e nelle sue caratteristiche di analisi rigorosa, campionatura accurata e precisa analisi prospettica.

Il Prof Nuti conclude la riunione dell'Assemblea con la consegna di targhe per il merito attribuite all'attività svolta all'interno del Gruppo Alta Italia ai Professori Giuliano Perfumo, Piero Miani, Giorgio Sperati.

Il Prof. Nuti rivolge un saluto di commiato all'Assemblea dei Soci.

STATUTO

Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

Articolo 1

Il “Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale” è stato costituito in Riccione il 7 dicembre 1990 con atto a rogito notaio IOLI di Rimini Rep. 10565, che porta le firme dei Soci fondatori Calearo Carlo Vittorio, Di Fede Salvatore, Felisati Dino Renato, Galioto Giovan Battista Gaetano, Ottaviani Antonio, Perfumo Giuliano, Ricci Vincenzo e Zaoli Gian Carlo;

Articolo 2

Il Gruppo, che non ha fini di lucro, ha quali scopi:

- a) promuovere un incontro scientifico annuale fra gli specialisti otorinolaringoiatrici e delle discipline affini delle regioni dell'Italia settentrionale;
- b) individuare temi che non abbiano avuto la possibilità di essere sviluppati nel corso di altre assisi nazionali (congressi SIO, Audiologia, Foniatria, Otorinolaringoiatria pediatrica, ecc.);
- c) incentivare la partecipazione attiva dei colleghi più giovani;
- d) favorire la presenza di colleghi delle altre regioni;

Articolo 3

Il gruppo è costituito dagli specialisti di otorinolaringoiatria e delle discipline affini operanti nelle regioni: Valle D'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia, Trentino Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Emilia Romagna e Toscana;

Articolo 4

Il Gruppo è amministrato da un Consiglio Direttivo costituito dai Soci Fondatori (membri di diritto) e da sei eletti dall'Assemblea e precisamente:

- 4 consiglieri (due Universitari e due Ospedalieri) che durano in carica due anni;
- il Presidente, organizzatore del Raduno annuale, che dura in carica un anno;
- il Segretario-Tesoriere che dura in carica quattro anni.

Entrambe queste due ultime cariche saranno alternativamente affidate a un Universitario e ad un Ospedaliero.

Articolo 5

Il Gruppo ha sede presso il domicilio del Presidente in carica;

Articolo 6

L'Assemblea degli associati si tiene in occasione del raduno annuale;

Articolo 7

Le deliberazioni dell'Assemblea degli associati sono assunte a maggioranza semplice dei voti dei presenti;

Articolo 8

Di regola il raduno annuale si tiene il giorno 8 dicembre;

Articolo 9

Le norme del presente statuto sono integrate da un regolamento avente la stessa efficacia normativa;

Articolo 10

L'Associazione potrà essere sciolta per scadenza del termine o, su delibera dell'Assemblea, anche anticipatamente: in tal caso verranno nominati dall'Assemblea uno o più liquidatori che predisporranno un bilancio finale, con l'intesa comunque che tutti gli eventuali residui attivi dovranno essere destinati ad organizzazioni senza fini di lucro operanti in identico o analogo settore;

Articolo 11

Il presente Statuto può essere modificato con voto assembleare su proposta del Consiglio Direttivo.

REGOLAMENTO

Gruppo Alta Italia di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale

Articolo 1

Il Regolamento integra le norme dello Statuto ed ha la stessa efficacia normativa. Le sue norme non possono essere in contrasto con quelle statutarie. Le variazioni o le integrazioni delle norme di regolamento vanno proposte in sede assembleare e diventano operanti dopo la loro approvazione da parte della maggioranza dei soci presenti.

Articolo 2

L'associazione si formalizza con il versamento di una quota sociale dell'ammontare stabilito anno per anno dall'Assemblea. Il pagamento della quota sociale deve essere effettuato entro l'anno sociale in corso; se effettuato in sede congressuale subirà un aumento del 20%.

I soci non in regola con la quota sociale saranno considerati morosi per un periodo di tre anni, durante il quale potranno regolarizzare la loro posizione con il pagamento delle quote arretrate. Dopo tale periodo i Soci morosi saranno considerati decaduti. I soci over settanta mantengono diritti e doveri dei soci ordinari, ma non sono più tenuti al pagamento della quota societaria.

Articolo 3

La manifestazione annuale si articola in una giornata congressuale con la trattazione di un unico tema scientifico di relazione e di comunicazioni, poster e video ad esso inerenti, presentati dai soci. Un eventuale secondo tema potrà essere svolto nel pomeriggio sotto forma di Tavola Rotonda della durata massima di 60 minuti, in modo che il convegno possa avere termine entro le ore 16.30. Nel corso della manifestazione sarà dato spazio adeguato all'Assemblea dei Soci.

Articolo 4

L'iscrizione dei Soci al Raduno, la partecipazione alle manifestazioni congressuali e gli atti a stampa relativi sono gratuiti.

Articolo 5

Il Consiglio Direttivo, costituito dai Soci Fondatori e dai sei membri eletti dall'Assemblea, è affiancato da un Comitato di Consulenza composto dai "past-President". I componenti del Comitato di Consulenza non hanno diritto di voto.

Articolo 6

L'Assemblea elegge il Presidente per l'anno successivo su indicazione del Consiglio Direttivo, che rispetterà nella designazione l'alternanza tra la componente universitaria e quella ospedaliera del Gruppo. Il Presidente eletto indica il tema e la sede del convegno di cui assume la responsabilità scientifica, organizzativa ed economica.

Sono a carico del Presidente la cura e la stampa della relazione annuale, la quale viene distribuita ai partecipanti al convegno ed inviata ai Soci, in regola con il pagamento della quota sociale, che ne faranno richiesta.

Articolo 7

Nella sessione del mattino sarà riservata un'ora per l'esposizione di eventuali comunicazioni inerenti al tema di Relazione. Il numero massimo consentito è di sedici comunicazioni, scelte dal Presidente tra quelle pervenute, che dovranno essere svolte nel tempo massimo di tre minuti ciascuna. Le comunicazioni eccedenti potranno essere pubblicate sugli atti insieme con le sedici prescelte.

Articolo 8

Il Consiglio Direttivo istituisce un premio in denaro da assegnare alla migliore comunicazione presentata.

Articolo 9

Il Segretario-Tesoriere assiste il Presidente nei suoi compiti organizzativi, cura la stampa degli atti dei Raduni, provvede alla raccolta del materiale per la Biblioteca centrale, aggiorna l'elenco dei soci, incassa e custodisce le quote sociali essendo il rappresentante legale del c/c postale e del c/c bancario sui quali esse vengono versate, relaziona il Presidente e l'Assemblea sullo stato dell'Associazione. Al Segretario-Tesoriere compete la spedizione contrassegno delle relazioni e degli atti ai soci, in regola con il pagamento della quota sociale, che non hanno presenziato al Raduno.

Articolo 10

I contributi di Ditte ed Enti sono finalizzati alla stampa della relazione ed alla organizzazione del Raduno.

Articolo 11

La Conservatoria degli atti dei Raduni del Gruppo è ubicata presso la clinica ORL di Bologna ed il suo Direttore ne è il responsabile.

Articolo 12

Il presente regolamento può essere modificato dal Consiglio Direttivo e le modificazioni saranno portate a conoscenza dell'Assemblea dei Soci.

Elenco dei soci del gruppo Alta Italia di otorinolaringoiatria e chirurgia cervico-facciale

- Aboumerhi dr. Mahmoud
- Accordi Prof. Maurizio
- Actis dr. Roberto
- Adelchi dr. Croce
- Albano dr. Vincenzo
- Albera dr. Roberto
- Alberti dr. Giuseppina
- Aliprandi Prof. Giorgio
- Alpini dr. Dario
- Aluffi Valletti dr. Paolo
- Amabile Prof. Gianandrea
- Amasio dr. Maria Enrica
- Ambrosetti dr. Umberto
- Ameli dr. Franco
- Ameli Prof. Mario
- Amorosa dr. Luca
- Andriani dr. Roberto
- Annibale dr. Giacomo
- Anselmi dr. Marco
- Antonelli Prof. Antonino
- Ardizzoia dr. Andrea
- Arnoffi dr. Giuseppe
- Arnone dr. Lino
- Arslan Prof. Edoardo
- Arvieri dr. Villiam
- Aversa dr. Salvatore
- Babighian Prof. Gregorio
- Baccarini Prof. Cesare
- Bacchi dr. Guido
- Bagatella dr. Francesco
- Bagnato dr. Giuseppe
- Baldan Prof. Gino
- Baldi dr. Renato
- Ballarino dr. Carlo
- Balli Prof. Ruggero
- Balocco dr. Ezio
- Balzarini dr. Fabrizio
- Baraggioni dr. Giorgio
- Barbierato dr. Mauro
- Barbieri dr. Andrea
- Barbieri dr. Angelo
- Barbieri dr. Marco
- Barbone dr. Umberto
- Barocci dr. Roberto
- Bartolini dr. Daniele
- Barzan dr. Luigi
- Bassi dr. Elia
- Battaglia dr. Pierantonio
- Bazzana dr. Tullia
- Bazzana Prof. Ottorino
- Beatrice dr. Fabio
- Beghi dr. Andrea
- Bellazzi dr. Francesco
- Belloni dr. Alessandro
- Bellotto dr. Roberto
- Benazzo dr. Marco
- Bergamini dr. Giuseppe
- Bergonzoni dr. Cristina
- Bernabei Prof. Luigi
- Bernini dr. Alejandro
- Berrettini Prof. Stefano
- Bertazzoli dr. Manuela
- Bertos dr. Gianpaolo
- Biagini dr. Cesare
- Biamonti dr. Claudio
- Bianchin dr. Giovanni
- Bigoni dr. Angiolino
- Bisi dr. Orazio
- Bocchi dr. Mario
- Boggero dr. Roberto
- Bona Galvagno dr. Maurizio
- Bonaccorsi Prof. Piero
- Bonci dr. Maurizio
- Bonetti dr. Marco
- Bongioannini dr. Guido
- Borasi dr. Filippo
- Borasi Prof. Giuseppe
- Bosio dr. Matteo
- Bottoni dr. Sario
- Bramardi dr. Fabio
- Brandolini dr. Cristina
- Briccarello dr. Gianalberto
- Bucolo dr. Sebastiano
- Busca Prof. Gian Paolo

- Bussi dr. Mario
- Cabodi dr. Bruno
- Cacciabue dr. Flavio
- Caliceti dr. Umberto
- Camaioni dr. Angelo
- Cammarota dr. Raffaella
- Campanini Dr. Aldo
- Cancemi dr. Gioacchino
- Canciullo dr. Angelo
- Canessa dr. Agostino
- Cantù Prof. Giulio
- Cappellini dr. Franco
- Capricci dr. Massimo
- Carbonaro dr. Vito
- Cardarelli dr. Laura
- Carena dr. Paolo
- Carlevato dr. Maria Teresa
- Carlucci dr. Cesare
- Caroggio dr. Angelo
- Caruso dr. Antonino
- Caruso dr. Giuseppe
- Casadei dr. Franco
- Casani dr. Augusto
- Casolino Prof. Delfo
- Cassani dr. Giancarlo
- Castellini Prof. Vittorio
- Castelnuovo dr. Paolo
- Castiglia dr. Giancarlo
- Catalani dr. Maurizio
- Catera dr. Sebastiano
- Cavallini dr. Agostino
- Cavalot dr. Andrea
- Cavicchi dr. Ottavio
- Cazzavillan dr. Alessandro
- Ceccato dr. Carlo Maria
- Cecchini dr. Ubaldo
- Cenacchi Prof. Vittorio
- Ceroni Compadretti dr Giacomo
- Ceroni Compadretti Prof. Tomaso
- Cesarani dr. Antonio
- Cesari dr. Ferdinando
- Checcoli dr. Aldo
- Cherubino Prof. Mario
- Chiadò Piat dr. Giuseppe
- Chiesa dr. Fausto
- Chiesa Prof. Antonio
- Chiesi dr. Fabio
- Chiodo dr. Domenico
- Cifola dr. Marcello
- Ciuffolotti dr. Roberto
- Coclite dr. William Francesco
- Colombo dr. Ezio
- Colombo dr. Sara
- Colonna dr. Vincenzo
- Comoretto dr. Pietro Roberto
- Conte dr. Andrea
- Conticello Prof. Salvatore
- Coppo dr. Gianfranco
- Corbetta Prof. Luciano
- Cordone dr. Andrea
- Cordone Prof. Giovanni
- Correale dr. Stefano
- Cortesina Prof. Giorgio
- Coruzzi Masti dr. Carla
- Costa dr. Isabella Lucia
- Costantini dr. Fabrizio
- Costanzo dr. Alberto
- Cova dr. Alessandro
- Cravero dr. Luigi
- Cremieux Prof. Antonio
- Croatto Prof. Lucio
- Cuda dr. Domenico
- Cugini dr. Giovanni
- Cugno Garrano dr. Aurelio
- Curioni Prof. Camillo
- Cusaro dr. Giovanni
- Dallan dr. Iacopo
- De Carlo dr. Franco
- De Rossi dr. Giovanni
- De Santis dr. Emilia
- De Stefani dr. Antonella
- De Vicariis dr. Aurelio
- De Vito dr. Andrea
- Della Vecchia dr. Laura
- Dellepiane dr. Massimo
- Di Candia dr. Gianfranco
- Di Fede Prof. Salvatore
- Di Fronzo dr. Caterina F.
- Di Lisi dr. Diego
- Di Nasso dr. Fabio
- Diversi Prof. Guido
- Dosdegani dr. Riccardo

- Dragonetti dr. Alberto
- Dufour Prof. Aldo
- Emanuelli dr. Enzo
- Emiliani dr. Vittorio
- Enrico dr. Annalisa Ester
- Fabbri dr. Franco
- Fadda dr. Gianluca
- Farneti dr. Daniele
- Farneti dr. Giovanni
- Farri dr. Alessandro
- Fasanella dr. Luigi
- Fasano dr. Giulio
- Fattori dr. Bruno
- Fede dr. Antonella
- Felisati dr. Giovanni
- Felisati Prof. Dino
- Felletti Prof. Vladimiro
- Ferlito dr. Alfio
- Ferrara dr. Vincenzo
- Ferrari dr. Carlo
- Ferrari dr. Giorgio
- Ferrario dr. Fulvio
- Ferri dr. Gian Gaetano
- Ferri dr. Teore
- Ferroni dr. Michele
- Fibbi dr. Antonio
- Filippi Prof. Paolo
- Fini Storchi dr. Isabelle
- Finzi Prof. Achille
- Fior Prof. Renato
- Florio dr. Flora
- Fornaseri dr. Vittorio
- Forner dr. Pierangelo
- Fraccaroli dr. Alberto
- Franceschetti dr. Enrico
- Frassinetti dr. Sabrina
- Frusuna dr. Antonio
- Fusari dr. Antonio
- Gaia Prof. Francesco
- Galasso dr. Francesco Saverio
- Galetti Prof. Giorgio
- Galioto dr. Pietro
- Galioto Prof. Giovanbattista
- Galli dr. Andrea
- Gandolfi dr. Guido
- Gandolfi dr. Pier Paolo
- Gandolfi Prof. Mario
- Garaventa dr. Giacomo
- Garbin dr. Fernando
- Garetto dr. Marco
- Gariboldi dr. Luigi Mario
- Gasparini Prof. Giuseppe
- Gatti dr. Marco
- Gelosa dr. Giovanna Maria
- Gervasio dr. Carmine Fernando
- Ghilardi Prof. Pier Luigi
- Giaccai Prof. Fabio
- Giacomelli Prof. P. Federico
- Gibelli dr. Stefano
- Giordano dr. Daniela
- Giordano Prof. Carlo
- Giordano Prof. Romeo
- Giorgi dr. Giuseppe
- Grandis dr. Stefano
- Grasso dr. Domenico Leonardo
- Grazioli dr. Francesco
- Gribodo dr. Lorenzo
- Grillai dr. Paolo
- Grogorio dr. Antonio
- Guastella dr. Claudio
- Guccione dr. Giuseppe
- Guglielmetti dr. Ruggero
- Guidetti dr. Giorgio
- Guzzo dr. Giovanni
- Iemmi Prof. Giuseppe
- Jankowska Prof. Barbara
- Klinger dr. Francesco
- Labellarte dr. Ivana
- Lambertoni dr. Claudio
- Lanza dr. Laura
- Lasagni dr. Daniele
- Latini dr. Gino
- Laudadio Prof. Pasquale
- Laurenzi dr. Paola
- Lavazza dr. Paolo
- Lentini dr. Mario
- Lenzi dr. Alberto
- Lerda dr. Walter
- Libra dr. Gaetano
- Livi dr. Walter
- Lo Russo Prof. Domenico
- Lorenzini dr. Manlio

- Lovotti dr. Paolo
- Luzzago dr. Federico
- Macario dr. Massimo
- Macca dr. Emanuele
- Macchieraldo dr. Anna
- Machetta dr. Giacomo
- Macrì dr. Giovanni
- Maggiorotti dr. Paolo
- Magnani dr. Massimo
- Magnano dr. Mauro
- Maioli dr. Paolo
- Majore dr. Lidia
- Manara Prof. Giovanni
- Manca dr. Giampiero
- Mancini dr. Ferdinando
- Mandoli dr. Alberto
- Manfrin dr. Marco
- Mantovani Prof. Mario
- Marchesi dr. Giorgio Mauro
- Marchi dr. Chiara
- Margarino dr. Giovanni
- Marini dr. Francesco
- Marioni dr. Gino
- Martini Prof. Alessandro
- Masetti dr. Maurizio
- Massara dr. Stefano
- Massara Prof. Giovanni
- Massari dr. Maria Giuseppina G.
- Mastrandrea dr. Maria
- Mattiazzo dr. Alessandro
- Mattioli Prof. Rubens
- Mazzola dr. Riccardo
- Mazzoni Prof. Antonio
- Meloni Prof. Francesco
- Mencacci Prof. Paolo
- Mereu dr. Paola
- Messerotti dr. Gianfranco
- Mevio dr. Emilio
- Miani dr. Cesare
- Miani Prof. Piero
- Micheli Pellegrini Prof. Valerio
- Michelini dr. Mara
- Milan dr. Francesca
- Milanese dr. Italo
- Mira Prof. Eugenio
- Mocella dr. Stelio
- Modugno dr. Giovanni Carlo
- Moletto dr. Marisa
- Molinari Prof. Giorgio
- Molino dr. Roberto
- Monferrini dr. Simone
- Montemagno dr. Alberto
- Mora dr. Francesco
- Mora dr. Renzo
- Mora Prof. Enzo
- Moratti dr. Giuseppe
- Moratti dr. Maurizio
- Morelli dr. Oscar
- Morra dr. Bruno
- Morselli Prof. Luciano
- Mosciaro Prof. Oreste
- Mozzo dr. Nicola
- Nacci dr. Francesco
- Nardini dr. Antonio
- Narne dr. Surendra
- Nazionale dr. Giuseppe
- Negri dr. Maurizio
- Nelli dr. Michele
- Nené dr. Sandro
- Nicolai dr. Piero
- Nicolini dr. Roberto
- Nosengo dr. Stefano
- Nuti dr. Daniele
- Oldini dr. Cesare
- Ondolo dr. Cristina
- Oretti dr. Gabriele
- Orlandi Prof. Gianfranco
- Orsi dr. Cristina
- Ottaviani Prof. Antonio
- Ottaviani Prof. Francesco
- Ottoboni dr. Stefano
- Pace dr. Francesco
- Pagella dr. Fabio
- Pagliassotto dr. Alessandro
- Pallestrini Prof. Eugenio
- Palma dr. Silvia
- Palma Prof. Pietro
- Palmieri dr. Andrea
- Palumbo dr. Raffaella
- Panattoni dr. Giovanni
- Panizzut dr. Benedetta
- Paolucci dr. Luciano

- Papini dr. Massimo
- Pardi dr. Barbara
- Pari dr. Milena
- Pasetti dr. Enrico
- Pasquini dr. Ernesto
- Passali Prof. Desiderio
- Pastore Prof. Antonio
- Pedace dr. Ernesto
- Pedroni dr. Corrado
- Pedrotti dr. Ivana
- Pellegrini dr. Paolo
- Pelucchi dr. Stefano
- Perano dr. Daniele
- Perego dr. Walter
- Perfumo Prof. Giuliano
- Perilli dr. Mario
- Pescatore dr. Mauro
- Pestalozza Prof. Giulio
- Petitto dr. Giuseppe
- Petrella dr. Sergio
- Pia dr. Francesco
- Piatti Prof. Antonio
- Piccin dr. Ottavio
- Piccioni dr. Lucia
- Piemonte dr. Marco
- Pignataro dr. Lorenzo
- Pignataro Prof. Oreste
- Piragine Prof. Franco
- Pirodda Prof. Antonio
- Pirodda Prof. Ettore
- Pisani dr. Paolo
- Piselli dr. M. Massimo
- Podrecca dr. Stefano
- Poletti dr. Arturo Mario
- Pollastrini dr. Lanfranco
- Ponzi dr. Silvano
- Ponzo dr. Silvia
- Precerutti Prof. Giovanni
- Procaccini dr. Alfredo
- Profazio Prof. Antonio
- Prosser dr. Silvano
- Pucci dr. Francesco
- Puzzi dr. Livio
- Ragusa dr. Salvatore
- Ramella dr. Federica
- Raponi dr. Giorgio
- Redaelli De Zinis dr. Luca Oscar
- Redaelli dr. Gabriele
- Redaelli dr. Giannantonio
- Regolisti dr. Aldo
- Ricci dr. Eugenio Paolo
- Richeri dr. Luigi
- Richichi dr. Matteo
- Righi dr. Mauro
- Righi dr. Stefano
- Rimondini dr. Placido
- Rinaldi Ceroni Prof. Alberto
- Rinaldi dr. Antonio
- Rinaldi Prof. Leonardo
- Riontino dr. Elena
- Riva dr. Fabrizio
- Rizza dr. Sebastiano
- Rizzi dr. Enio
- Rognini dr. Ferdinando
- Romeo dr. Domenico
- Romeo dr. Giuseppe
- Rosa dr. Giovanni
- Rossi dr. Maria Teresa
- Rotundo dr. Franco
- Rovella dr. Luigi Michele
- Rucci Prof. Lucio
- Rugiu dr. Maria Gabriella
- Rusmini dr. Maria Stefania
- Russo Brugneri dr. Ezio
- Russo dr. Carlo
- Russolo Prof. Mario
- Sacchi dr. Manuela
- Sacilotto dr. Claudio
- Saggese dr. Domenico
- Salamanca dr. Fabrizio
- Salami Prof. Angelo
- Sambuco Prof. Giovanni
- Sanna Prof. Mario
- Santarelli dr. Paolo
- Sartoris Prof. Alberto
- Scaramuzzino dr. Giuseppe
- Schenone dr. Guido
- Schepis dr. Claudio
- Sciarretta dr. Vittorio
- Scolari Prof. Raffaello
- Sellari F. Prof. Stefano
- Semnani dr. S. Mostafa

- Semplici dr. Primo
- Serafini dr. Stefano
- Serafini Prof. Italo
- Servadei dr. Bruno
- Servadei dr. Roberto
- Singarelli dr. Salvatore
- Smiroldo dr. Antonio Felice
- Solero dr. Paolo
- Soranzo dr. Giampaolo
- Sorrenti dr. Giovanni
- Sorrentino dr. Raffaele
- Spadola Bisetti dr.
- Spagnoli dr. Enrico
- Spasiano dr. Giuseppe
- Sperati dr. Roberto
- Sperati Prof. Giorgio
- Spriano dr. Giuseppe
- Staffieri Prof. Alberto
- Stagni dr. Carlo
- Stefini dr. Stefania
- Stomeo dr. Francesco
- Succo dr. Giovanni
- Sulsenti Prof. Giorgio Nicolò
- Taborelli Prof. Giuseppe
- Tagliabue dr. Alberto
- Tamburini dr. Gabriel
- Tamburini dr. Patrizia
- Tamburini dr. Sergio
- Tani dr. Andrea
- Tartari dr. Francesco
- Tasca dr. Ignazio
- Tasson dr. Annachiara
- Tavormina dr. Paolo
- Tedeschi dr. Alessandro
- Tesei dr. Filippo
- Teweldemedhin dr. Meguse
- Tibi dr. Mauro
- Tirelli dr. Giancarlo
- Tombolini dr. Alberto
- Tomenzoli dr. Davide
- Travagli dr. Michela
- Trogu dr. Adriana
- Trombetta dr. Lorenzo
- Trovati dr. Massimo
- Turetta dr. Giandomenico
- Ursino Prof. Francesco
- Vaggi dr. Luciano
- Valori dr. Simone
- Varini dr. Alessandro
- Velon dr. Giuseppe
- Vendrame dr. Antonino
- Verucchi dr. Fulvio
- Vespasiani dr. Franca
- Vicini dr. Claudio
- Vico dr. Fulvio
- Vidi dr. Ivo
- Vierucci dr. Stefano
- Villani dr. Giovanni
- Viola dr. Monica
- Vitali dr. Lolita
- Viti dr. Claudio
- Vitiello dr. Raffaele
- Zanetti dr. Diego
- Zanusso dr. Franco
- Zaoli Prof. Giancarlo
- Zappalà dr. Rosario
- Zappone dr. Carmelo
- Zarcone dr. Oscar
- Zeneri Prof. Luciano
- Zibordi Prof. Francesco
- Zini Prof. Carlo