

14. febbraio

Alla ricerca dell'olfatto perduto: miti, possibilità, realtà

*L'olfatto è una vista strana.
Evoca paesaggi sentimentali attraverso il disegno improvviso del subconscio.
Fernando Pessoa*

Premessa

Un'anamnesi precisa per la diagnosi di un disturbo olfattivo è importante, un disturbo olfattivo è un primo indicatore di malattie neurodegenerative o, come si vede durante questa pandemia attualmente, può essere *l'unico sintomo* di un'infezione da COVID-19.

È anche importante rendersi conto che i pazienti con *disfunzione olfattiva* soffrono più frequentemente di disturbi della qualità della vita e depressione rispetto ai pazienti normomici.

Pertanto, l'argomento "olfatto" ha un'alta priorità nella pratica ORL e non solo

Nonostante molti approcci terapeutici differenti, la terapia del disturbo olfattivo nel panorama otorino è ristretta a pochi gruppi di ricerca. Un punto di riferimento di qualità è Il *Gruppo di lavoro sull'olfattologia/gustologia della Società tedesca per la medicina dell'orecchio, del naso e della gola, la chirurgia della testa e del collo* che propone una serie di interessanti linee guida (**AWMF**) a cui mi sono attenuto in questo report che vuole offrire ai non otorini alcuni criteri per gestire nel *post-Covid* la perdita del olfatto e del gusto ed una ricca documentazione di riferimento anche se in ultima analisi la cosa migliore è discutere i singoli punti con un collega ORL.

La perdita dell'olfatto

La perdita dell'olfatto è stata recentemente associata all'infezione da virus SARS-CoV-2 (COVID-19). La perdita "improvvisa" dell'olfatto può anche essere *l'unico sintomo* di un'infezione da coronavirus, quindi questi pazienti dovrebbero essere sottoposti immediatamente a screening per COVID-19 (*Aziz M 2021*)

La perdita dell'olfatto è spesso l'unico sintomo di una malattia, specialmente nelle *donne giovani*. La perdita dell'olfatto è stata quindi inclusa anche nei criteri diagnostici della malattia ed è considerata un *fattore prognostico favorevole* nel decorso della malattia.

In letteratura, in base ai report di *Vaira LA, Lechien JR, Giacomelli A, Yan CH, Speth MM, 2020* la prevalenza è compresa tra il **19 e l'86%**

Sebbene la perdita dell'olfatto ritorni alla normalità nella maggior parte dei casi dopo **7-14 giorni**, almeno il **10%** dei pazienti presenta ancora deficit significativi dopo **4-6 settimane** e il recupero (possibilmente incompleto) può richiedere anni (*Hopkins C 2020*)

Recupero spontaneo

Il recupero spontaneo del disturbo olfattivo senza terapia si verifica in una percentuale significativa di pazienti. In particolare nei disturbi *olfattivi postvirali* e *post-traumatici*. Il recupero spontaneo è nel caso di *disturbi olfattivi postvirali* significativamente superiore rispetto ai disturbi olfattivi *post-traumatici*, con la durata del disturbo olfattivo che gioca un ruolo importante (circa il 60% nel postvirale rispetto a circa il 20% nel post-traumatico). *Hähner A dell'Universitäts-HNO-Klinik, di Dresda* ritiene che la *giovane età*, un *elevato senso residuo dell'olfatto* e *l'essere donne* sono favorevoli per la prognosi (*Hähner A 2020*)

La terapia

La terapia dipende dalla causa del disturbo olfattivo. Non esiste una forma di terapia adatta a tutte le forme di disturbi olfattivi. Inoltre, la situazione dello studio sulla terapia dei disturbi olfattivi è eterogenea: spesso mancano i gruppi di controllo, ad oggi sono stati condotti solo studi pilota. La letteratura a riguarda è “modesta”.

Allenamento all'olfatto

L'esposizione regolare e consapevole ai profumi, un "allenamento dell'olfatto", migliora la funzione olfattiva. Sono in molti a ritenere che l'esposizione ripetuta agli odori aumenti la capacità di *rigenerare* i neuroni olfattivi e/ o *migliorarne* la funzionalità. La prova di ciò viene da indagini che utilizzano registrazioni della mucosa olfattiva, i cosiddetti *elettro-olfattogrammi*

La **Smell and Taste Clinic del Department of Otorhinolaryngology, di Dresda** ha dimostrato che il *training olfattivo(OT)* aumenta le *prestazioni olfattive* in soggetti sani e pazienti con perdita olfattiva *post-traumatica* o *post-infettiva*. Correlazioni morfologiche come *l'aumento del volume del bulbo olfattivo* e i cambiamenti della *materia grigia* suggeriscono cambiamenti centrali nelle aree olfattive del cervello in seguito all'esposizione olfattiva. Alcune prove da studi sugli animali indicano cambiamenti periferici indotti da **OT** mentre non esistono tali dati negli esseri umani. OT è associato a un aumento delle risposte EOG che implicano la plasticità indotta dallo stimolo per iniziare a livello dell'epitelio olfattivo.(Hummel T 20189)

Il **Department of Physiology, SUNY Health Science Center Syracuse (USA)** ha realizzato “modelli spaziali” per valutare la sensibilità agli odori attraverso la mucosa olfattiva dimostrando negli animali addestrati, un aumento significativo dell'ampiezza media della risposta nelle mucose nasali “addestrate” (Youngentob SL 1998) .Inoltre, l'allenamento olfattivo porta ad un aumento del *volume del bulbo olfattivo* o di parti olfattivamente importanti del cervello e ad una maggiore risposta generalizzata del cervello alla stimolazione dell'olfatto

I ricercatori della **Scuola di Dresda** in particolare hanno dimostrato per la prima volta nell'uomo che *l'allenamento olfattivo* può comportare un processo dall'alto verso il basso, che alla fine porta a un aumento bilaterale del volume del bulbo olfattivo (Negocias S 2017). Numerosi dati confermano l'attivazione di un'elaborazione olfattiva centrale, inoltre i pazienti con *perdita parziale* possono tentare di compensare il deterioramento dell'olfatto con la memoria dell'odore o attraverso una maggiore motivazione all'olfatto. (Pellegrino R 2016)

I ricercatori canadesi della **UQTR Université du Québec à Trois-Rivières** attraverso l'analisi di *imaging RM* ha rivelato che l'allenamento olfattivo ha portato a un aumento dello spessore corticale nel *giro frontale inferiore destro*, nel *giro fusiforme bilaterale* e nella *corteccia entorinale destra*.(Al Aim S 2019)

Il **Department of Biomedical Imaging and Image-Guided Therapy della facoltà di Medicina di Vienna** hanno monitorato i soggetti con perdita cronica dell'olfatto periferico e studiati utilizzando la *risonanza magnetica funzionale (fMRI)* per confrontare le reti funzionali in una delle principali aree olfattive prima e dopo un programma di allenamento olfattivo. L'analisi dei dati ha rivelato che l'allenamento olfattivo induce alterazioni nelle reti di connettività funzionale. L'allenamento olfattivo è in grado di indurre processi di riorganizzazione neurale.(Kollndorfer K, 2014)

È stato inoltre dimostrato che l'allenamento quotidiano (mattina e sera) con **4 fragranze** (es. rosa, eucalipto, limone, chiodi di garofano), che rappresentano le categorie di fragranze floreali,

resinosa, fruttata e speziata, hanno migliorato significativamente l'olfatto in 3 mesi. (Hummel T 2009)

Ulteriori studi hanno dimostrato che concentrazioni più elevate delle fragranze, fragranze più complesse e il cambio delle fragranze e l'uso coerente per un periodo di tempo più lungo hanno funzionato anche meglio rispetto ad es. B. concentrazioni più basse

Il **Department of Otorhinolaryngology, dell'Università di Colonia** ha organizzato uno *studio crossover randomizzato, in singolo cieco, controllato, multicentrico*. Lo scopo di questo studio era di valutare gli effetti del *training olfattivo (OT)* sulla funzione olfattiva in pazienti con disfunzione olfattiva postinfettiva persistente (PIOD).

Hanno partecipato dodici centri medici universitari terziari. Le indagini sono state eseguite in tre visite (basale, dopo 18 settimane e dopo 36 settimane), inclusi solo soggetti con PIOD di durata <24 mesi. Ad ogni visita, i partecipanti hanno ricevuto una valutazione dettagliata della funzione olfattiva. Settanta soggetti si sono allenati con alte concentrazioni di quattro odori per 18 settimane; l'altra metà (n = 74) allenata con basse concentrazioni di odori. Per le successive 18 settimane questo regime è stato cambiato. Dopo 18 settimane, la funzione olfattiva è migliorata nel gruppo ad alto allenamento in 18 partecipanti su 70 (26%), mentre solo 11/74 è migliorata nel gruppo ad alto allenamento (15%). Nei soggetti con una durata della disfunzione olfattiva <12 mesi, la funzione olfattiva è migliorata in 15/24 partecipanti (63%) del gruppo ad alto allenamento e in 6/31 partecipanti (19%) del gruppo a basso allenamento (P = .03).

Il *training olfattivo migliora PIOD* e l'uso di odori a concentrazioni più elevate è vantaggioso per il miglioramento. L'OT è una procedura sicura e sembra essere particolarmente utile nei pazienti che iniziano l'OT entro 12 mesi dall'esordio del disturbo. OT è il primo regime terapeutico di successo nei pazienti con PIOD. (Damm M 2014)

Il lavoro di Colonia è stato ripreso dal **Department of Otorhinolaryngology (ORL), Istanbul Surgery Hospital, Istanbul**, che ha ulteriormente dimostrato che continuare l'OT con quattro diversi odori dopo la **12a** e la **24a** settimana ha prodotto risultati migliori in termini di discriminazione degli odori e punteggi di identificazione degli odori rispetto all'utilizzo degli stessi quattro odori durante l'intero studio. Confermando così l'efficacia di OT. In sintesi: aumentare la durata dell'OT e modificare gli odori aumenta il tasso di successo di questa terapia (Altundang A 2015). Il consiglio è di eseguire l'allenamento dell'olfatto per un periodo di **6-9 mesi**. Prima si inizia il training olfattivo dopo un disturbo olfattivo, migliori saranno i risultati. L'allenamento dell'olfatto migliora nei disturbi olfattivi *post-infettivi*, ma anche in misura minore nei disturbi olfattivi *post-traumatici e idiomatici*.

Poiché i costi dell'allenamento olfattivo sono molto bassi e può essere svolto in modo relativamente semplice e sicuro dai pazienti a casa, si raccomanda un allenamento olfattivo costante per migliorare il loro senso dell'olfatto. Tuttavia, richiede una accettazione convinta da parte dei pazienti (Saatci 2020)

Steroidi topici e sistemici

Per la disfunzione olfattiva basata sull'ostruzione nasale, dovuta a rinite allergica o CRS (con o senza polipi), gli steroidi topici rappresentano il gold standard della terapia conservativa per ridurre la risposta infiammatoria. Quando si utilizzano steroidi topici, è importante che lo spray nasale se possibile con un applicatore lungo viene applicato in modo che lo spray raggiunga la fessura olfattiva altrimenti, a causa della funzione filtrante del naso, gli spray nasali raggiungono al massimo il turbinato medio, ma non la fessura olfattiva

Misure di supporto

In primo luogo, le misure decongestionanti a livello locale (es. spray nasali decongestionanti, acqua salata) dovrebbero essere utilizzate sotto forma di misure di supporto per la terapia dei disturbi olfattivi infiammatori cronici, ma anche in caso di disturbi olfattivi nel contesto della rinite acuta, al fine di garantire l'accesso meccanico alle fessure olfattive. Anche misure di supporto per la cura del naso ad esempio B. docce nasali, si sono dimostrati validi. Nel caso di disturbi olfattivi sia acuti che cronici, dovrebbero essere adottate misure decongestionanti locali per ottenere l'accesso meccanico alle fessure olfattive. E' utile un confronto con uno specialista ORL

Suggerimenti terapeutici non basati su evidenze sperimentali

Agopuntura

L'agopuntura tradizionale cinese è uno dei metodi di guarigione più antichi al mondo. Uno studio condotto presso il **Department of Otorhinolaryngology di Colonia** ha precedentemente esaminato dell'agopuntura tradizionale cinese (TCA) sulla funzione olfattiva in pazienti con disfunzione olfattiva post-virale persistente (PVOD).

*Un totale di **15 pazienti** che si sono presentati in ambulatorio con PVOD sono stati trattati con TCA in 10 sessioni settimanali di 30 minuti. L'olfattometria soggettiva è stata eseguita con il set di test Sniffin' Sticks. Il successo del trattamento è stato definito come un aumento dei punteggi del test Sniffin' Sticks di almeno sei punti. Gli effetti del TCA, ottenuti con il test chi(2), sono stati confrontati con quelli di coppie appaiate affette da PVOD che erano state trattate con il complesso vitaminico B per 12 settimane.*

In un periodo di **10** settimane, i pazienti hanno ricevuto un trattamento di agopuntura di 7 punti fissi in una sessione di **30** minuti (**DuMai 16 e 20, Di20, Lu 7 e 9, Ma 36, Ni3**) e 3 punti individuali **8** pazienti trattati con TCA avevano una funzione olfattiva migliorata rispetto a due trattati con il **complesso vitaminico B**. chi(2) test ha rivelato un risultato significativamente migliore nella funzione olfattiva nei pazienti sottoposti ad agopuntura rispetto ai pazienti trattati con il **complesso vitaminico B** (P = 0,02). (**Vent J 2010**)

Secondo gli autori, l'agopuntura tradizionale cinese non può essere una terapia standard, ma terapia deve essere adattata all'individuo. Circa la *metà* dei pazienti trattati ha mostrato un miglioramento della disfunzione olfattiva dopo la fine del trattamento.

Un altro studio analogo ha sostanzialmente confermato i risultati positivi di studi precedenti. Particolare attenzione è stata prestata all'esistenza di un corrispondente gruppo di controllo, al numero di pazienti e all'omogeneità dei pazienti. I pazienti hanno ricevuto agopuntura da punti fissi (BI3, LG23, NP12, Op16, Di4, Lu7, MP6, Ma44) due volte a settimana, per un totale di 12 sedute.

Nel caso dei disturbi olfattivi post-infettivi si è registrato un miglioramento nella differenziazione delle sostanze odorose. L'agopuntura sembra avere un effetto positivo sul disturbo olfattivo, indipendentemente dall'età, e può quindi essere utilizzata come misura adiuvante.

E' importante iniziare il trattamento tempestivamente dopo l'insorgenza del disturbo olfattivo. Sono indispensabili ulteriori studi.

Vitamina A topica

La **vitamina A** è essenziale nella rigenerazione dei neuroni dei recettori olfattivi. La terapia con vitamine per uso topico potrebbe quindi iniziare da lì. Tuttavia, attualmente esiste un solo studio pilota che indica il possibile successo della **vitamina A** locale rispetto al solo allenamento olfattivo

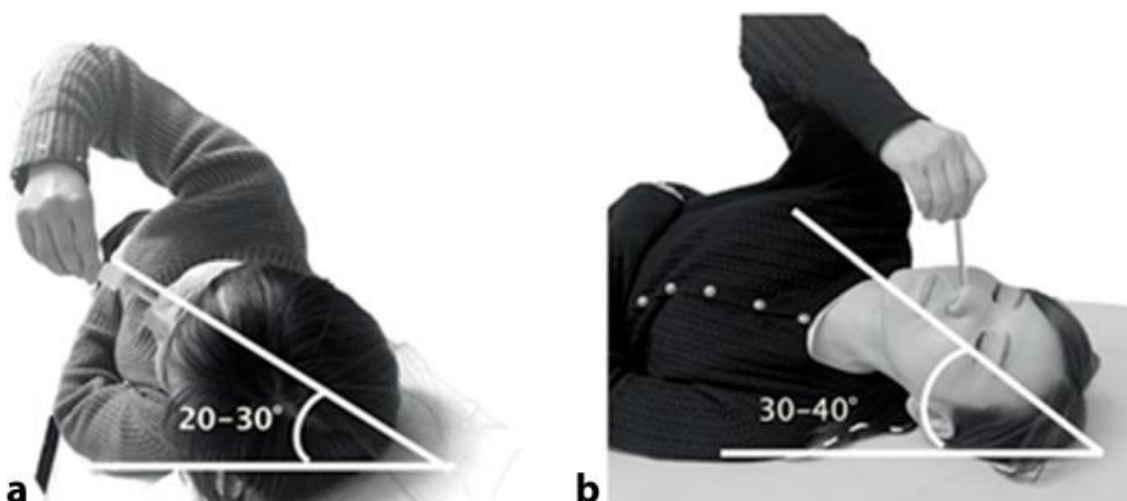
Questo studio **Dipartimento di Otorinolaringoiatria, Centro interdisciplinare per l'olfatto e il gusto**, di Dresda è una indagine retrospettiva che ha valutato l'efficacia della *vitamina A* topica in pazienti con disturbi dell'olfatto post-infettivi e post-traumatici. .

Hanno partecipato un totale di 170 pazienti (fascia di età 18-70 anni, età media 52 anni). Quarantasei pazienti sono stati trattati solo con l'allenamento dell'olfatto. I restanti 124 pazienti hanno ricevuto formazione sull'olfatto e vitamina A topica. La funzione olfattiva è stata valutata utilizzando il kit di test Sniffin' Sticks, una tecnica convalidata per misurare le soglie di odore, la discriminazione e l'identificazione. La durata del training olfattivo è stata di 12 settimane. Nei pazienti che ricevevano vitamina A, questa è stata applicata localmente (posizione della testa all'indietro) alla dose di 10.000 UI/die per 8 settimane.

Il test di follow-up è stato eseguito circa 10 mesi dopo la prima valutazione. Il 37% di tutti i pazienti post-infettivi trattati con vitamina A ha mostrato un miglioramento clinico, mentre solo il 23% è migliorato nei controlli. Utilizzando un test del chi quadrato, questo è stato un risultato significativo ($\chi^2 = 7,06$, $df = 2$, $p = 0,03$). Inoltre, confrontando la variazione del punteggio dopo il trattamento, allenamento olfattivo + vitamina A ha prodotto un miglioramento significativamente maggiore rispetto al solo allenamento, nel punteggio di discriminazione per tutti i pazienti (1,4 punti, $p = 0,008$) e nella soglia e discriminazione nel post-infettivo gruppo (1,6 punti, $p = 0,01$ e 1,4 punti, $p = 0,04$, rispettivamente).

La *vitamina A* intranasale alla dose di **10.000 UI** al giorno per **2 mesi** può essere utile nel trattamento della perdita olfattiva post-infettiva. Tuttavia per una ulteriore conferma fdi questi dati è necessario un ulteriore lavoro con studi prospettici controllati con placebo.

Affinché le gocce nasali raggiungano efficacemente la fessura olfattiva, il gruppo di Dresda ritiene che il paziente dovrebbero essere in una posizione inclinata di lato della testa la **cosiddetta posizione Kaiteki** Il paziente giace su un fianco con la testa girata di circa 20–30° verso l'alto e di circa 20–40° indietro



Uno studio ad hoc ha dimostrato che utilizzando la posizione "Kaiteki", le gocce nasali hanno raggiunto la fessura olfattiva nel **96%** dei casi decongestionati e nel **75%** dei casi che non erano stati decongestionati. Tuttavia, questa differenza non era statisticamente diversa. Poiché la manovra "Kaiteki" non è troppo difficile da eseguire, la sua esecuzione aumenta la probabilità che gli steroidi topici possano essere utili in caso di perdita olfattiva. (Mori 2016).

Soluzioni tampone di calcio intranasali

Il **calcio libero** svolge un ruolo essenziale nell'attivazione dei neuroni. A sua volta, un aumento del calcio nella mucosa aumenta il feedback negativo sulla cascata di segnali olfattivi, in modo da ridurre la sensibilità per uno stimolo olfattivo. Un legame del calcio libero utilizzando soluzioni tampone come il **citrato di sodio** potrebbe portare ad un aumento della cascata del segnale olfattivo e di conseguenza ad un miglioramento della funzione olfattiva.

In uno studio, **1 ml di soluzione di citrato di sodio** (3,5 g/140 ml, pH 7,4) è stato iniettato una volta nella narice destra o sinistra sotto controllo endoscopico, mentre il lato opposto fungeva da controllo. *L'iposmia post-infettiva* è migliorata dopo una singola dose di **sodio citrato intranasale** (Whitcroft KL 2016)

In un altro studio, il **citrato di sodio** è stato applicato per via endonasale usando uno spray e anche qui sono stati osservati risultati positivi. L'applicazione è semplice, veloce e sembra portare ad un temporaneo miglioramento dei disturbi olfattivi quantitativi

L'applicazione di citrato di sodio per un periodo di tempo più lungo, i. H. **2 settimane**, tuttavia, non sembrano portare ad un miglioramento della funzione olfattiva, ma i dati indicano un effetto benefico nella che dovrebbe essere verificato in ulteriori studi.(Whitcroft KL 2021)

Acido alfa lipoico

L'acido **alfa lipoico** è un acido grasso che attraversa la barriera ematoencefalica dove viene convertito nel metabolita attivo, l'acido **diidrolipoico**. Attraverso processi antiossidanti, ha i.a. proprietà neuroprotettive e neurogenerative e trova impiego, ad esempio, nel trattamento della **neuropatia diabetica**. In uno studio pilota sui disturbi olfattivi postvirali, è stato dimostrato un effetto positivo dopo l'applicazione orale di acido **alfa-lipoico** per un periodo di **4,5 mesi** a una dose giornaliera di **600 mg** (Hummel T, 2002)

Plasma ricco di piastrine

Il **plasma ricco di piastrine (PRP)** è un autologo, i. H. prodotto endogeno che *ha proprietà neuroprotettive e antinfiammatorie*. Il PRP è usato per migliorare la guarigione delle ferite, per trattare l'infiammazione o le neuropatie periferiche. In uno studio pilota, il PRP è stato iniettato una volta nella fessura olfattiva di pazienti con disfunzione olfattiva persistente sotto visualizzazione endoscopica. Dopo l'intervento, i pazienti hanno inizialmente riportato un miglioramento soggettivo della loro disfunzione olfattiva, ma il miglioramento è poi ristagnato (Yan CH 2020)

Insulina

L'applicazione **dell'insulina intranasale** è stata già associata in passato ad un miglioramento della soglia olfattiva. In uno studio, **40 UI** di insulina sono state applicate localmente per via intranasale a pazienti con disfunzione olfattiva post-infettiva. Dopo l'applicazione, i pazienti sembravano registrare un miglioramento a breve termine nel loro disturbo olfattivo. Sono necessari studi con un numero maggiore di soggetti (Rezaeian A. 2018)

Uno studio ha anche mostrato un miglioramento significativo della funzione olfattiva dopo l'applicazione intranasale di una *striscia di insulina* nella disfunzione olfattiva post-infettiva dopo un'infezione da COVID-19. Si ipotizza che l'epitelio olfattivo sia stimolato da un aumento dei *fattori di crescita* dopo la somministrazione di insulina (Mohamad SA 2021)

A parte le opzioni terapeutiche elencate che devono ancora essere ulteriormente esplorate, di seguito sono descritti possibili suggerimenti per prevenire i disturbi olfattivi.

Omega-3

La disfunzione olfattiva è una complicanza nota dopo la chirurgia endoscopica della base cranica. In uno studio è stata eseguita una cura nasale postoperatoria con soluzione salina e i pazienti dello studio hanno ricevuto anche una somministrazione di supporto di capsule di omega-3 (1400 mg, 2 volte al giorno). L'acido grasso insaturo **Omega-3** migliora la **plasticità sinaptica**, può avere un effetto neuroprotettivo e fungere da neurotrasmettitore (Carrié 2009)

La connessione diretta con il miglioramento di un disturbo olfattivo non è chiara fino ad oggi, ma i pazienti dello studio hanno mostrato un miglioramento del loro disturbo olfattivo. Si sospetta una possibile rigenerazione neuronale o effetti antinfiammatori sulla mucosa olfattiva (Yan CH 2020)

Attività sportiva

L'esercizio fisico regolare non ha solo effetti positivi sui **sistemi cardiovascolare e cognitivo**, ma può anche prevenire una degenerazione dell'olfatto. Uno studio ha mostrato che i pazienti con normosmia avevano un rischio ridotto di sviluppare un disturbo olfattivo più avanti nella vita a causa della regolare attività fisica (due volte a settimana) In un altro studio in corso, le persone anziane attive e inattive sono state confrontate per quanto riguarda il loro senso dell'olfatto. Anche qui era evidente l'effetto positivo dell'attività fisica, in particolare gli Autori hanno riscontrato un miglioramento nell'identificazione e discriminazione degli odori, per cui il v. un. funzioni cerebrali superiori e **più complesse** sono necessari.

Giorgia Sollai del *Department of Biomedical Sciences, Section of Physiology, Università di Cagliari* ha analizzato le complesse relazioni tra l'olfatto, le relazioni sociali, il comportamento alimentare, ma anche le capacità cognitive, che possono essere influenzate dall'attività e migliorare la qualità della vita in particolare nelle persone anziane (Sollai G 2021)

Cellule staminali

I primi risultati in modelli animali hanno mostrato buoni risultati per le **cellule staminali** trapiantate della mucosa olfattiva, poiché queste non solo si sono integrate ma sembravano anche migliorare la funzione olfattiva. Nonostante la bassa invasività, sono necessari ulteriori studi, in particolare per studiare lo sviluppo cellulare incontrollato (Dörig P 2021),

La pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19) è stata associata nel 75% dei pazienti alla perdita dell'olfatto e del gusto: Il report di domani :**There is no more taste ?**

Riferimenti :

-Aziz M, et al. The association of "loss of smell" to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2021;361(2):216–22536.

-Vaira LA, et al. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1787.

- Lechien JR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251–2261

-Giacomelli A, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory Coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):889–890.

-Yan CH, et al. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(7):806–813.

- Speth MM, et al. Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):114–120.
- Hopkins C, et al. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic—an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):26.
- Hahner A et al. . Olfactory disorders and their therapy. *HNO.* 2014;62(12):860–864.
- Hummel T, et al. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology.* 2018;56(4):330–335.
- Youngentob SL, Kent PF. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res.* 1995;670(1):82–88.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(4):998–1005.
- Pellegrino R, et al. Olfactory function in patients with hyposmia compared to healthy subjects—an fMRI study. *Rhinology.* 2016;54(4):374–381.
- Al Aïn S, et al. Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *Neuroimage.* 2019;189:45–54.
- Kollindorfer K, et al. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast.* 2014;2014:140419.
- Hummel T, Welge-Luessen A. *Riech- und Schmeckstörungen. Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze.* Stuttgart: Thieme; 2009.
- Damm M, et al. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope.* 2014;124(4):826–831
- Altundag A, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope.* 2015;125(8):1763–1766.
- Saatci O, et al. Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(7):2125–2132.
- Vent J, Wang DW, Damm M. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(4):505–509.
- Mori E, et al. The administration of nasal drops in the “Kaiteki” position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):939–943.
- Whitcroft KL, et al. The effect of intranasal sodium citrate on olfaction in post-infectious loss: results from a prospective, placebo-controlled trial in 49 patients. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(3):557–563.
- Whitcroft KL, et al. Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(8):2891–2897.
- Hummel T et al. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope.* 2002;112(11):2076–2080.
- Rezaeian A. Effect of intranasal insulin on olfactory recovery in patients with hyposmia: a randomized clinical trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(6):1134–1139.
- Mohamad SA et al. Insulin fast-dissolving film for intranasal delivery via olfactory region, a promising approach for the treatment of anosmia in COVID-19 patients: design, in-vitro characterization and clinical evaluation. *Int J Pharm.* 2021;601:120600.
- Carrie I, et al. PUFA for prevention and treatment of dementia? *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4173–4185.

- Yan CH, et al. Effect of omega-3 supplementation in patients with smell dysfunction following endoscopic sellar and parasellar tumor resection: a multicenter prospective randomized controlled trial. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E91–e98.

- Sollai G, Crnjar R. Age-related olfactory decline is associated with levels of exercise and non-exercise physical activities. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:695115.

- Dörig P, et al. Future therapeutic strategies for olfactory disorders: electrical stimulation, stem cell therapy, and transplantation of olfactory epithelium—an overview. *HNO*. 2021;69(8):623–632.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14.Febbraio 2021

Tre mesi o tre settimane?

Scott Gottlieb ex direttore della Food and drug administration ed alcuni economisti hanno proposto di somministrare alle persone delle dosi singole dei vaccini Pfizer e Moderna invece delle due dosi raccomandate, coprendo così il doppio delle persone da vaccinare. In particolare il Regno Unito prevede di dare la priorità alla prima dose del vaccino contro il covid-19 e di fare la seconda dopo tre mesi e non dopo tre settimane.

L'idea stata quasi immediatamente respinta in base al fatto che le poche evidenze scientifiche ci dicono che due dosi forniscono (forse) una protezione migliore. Il vero problema è che ancora non sappiamo quanto sia efficace la prima dose nel breve periodo, se protegge abbastanza gli anziani (non lo sappiamo) e se una somministrazione ritardata indebolisce l'effetto di potenziamento della seconda dose (non sappiamo neanche questo, potrebbe perfino rafforzarlo) . Le auto funzionano meglio con due fanali, e le biciclette con due ruote. Ma una bici con una ruota è inutile, mentre un'auto con un solo fanale può andare bene in caso di necessità.

Alla base della "proposta Gottlieb!" c'è l'idea che una dose singola somigli di più ad un'auto con un solo fanale che a una bicicletta con un'unica ruota. Dato che i vaccini oltre alla malattia dovrebbero evitare probabilmente la diffusione del virus (ma anche questo non è appurato) è possibile che anche quelli che hanno ricevuto la prima dose possano trovare un beneficio dal fatto che la loro dose venga temporaneamente dirottata

Se io fossi costretto a guidare nel buio preferirei che tutte le auto avessero un fanale funzionante piuttosto che alcune due ed altre neanche uno. Con un virus pericoloso in circolazione non è consigliabile guidare al buio.