



53

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico  
**Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino"**  
Pavia

CONFERENCE & SEMINARI  
1999<sup>n</sup>2

ASK Edizioni

# Fisiopatologia dei sensi chimici

G. Broich

*1<sup>a</sup> Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Milano*

I sensi sono la porta dell'Io verso il mondo, sono la via per la quale l'esterno ci raggiunge e dialoga con noi, e possono essere raggruppati in grandi linee in tatto, vista e udito oltre ai sensi chimici, di cui parliamo in questa sede. Il contenuto edonistico delle sensazioni olfattiva e gustativa è noto da sempre nel costituire una via diretta di dialogo del mondo esterno con l'inconscio. Anche se solo ora stiamo scoprendo le basi neurofisiologiche che sono alla base delle intime connessioni tra la sensazione olfattiva e la sfera delle emozioni, dell'istinto e del comportamento in genere, già nell'antichità era ben nota la valenza emotiva di tali sensi. L'uso dei profumi si perde nella notte dei tempi nel suo uso sia sacro che profano. Gli odori ed i gusti sono fondamentali per il benessere umano, e non c'è racconto, novella o pezzo di teatro in cui non vengano rievocati. La proteomorficità, la carica emotiva, la difficoltà di studio, hanno relegato i sensi chimici in un secondo piano nello studio delle modalità sensoriali. Ove udito e vista sono da tempo terreno fertile di studio, olfatto e gusto hanno condotto una vita ai margini dell'interesse scientifico e clinico fino ai tempi recenti. Da alcuni anni questa situazione sta cambiando, e gran parte è dovuta proprio alla spinta che ci proviene da studi sul comportamento animale e dallo studio della funzione riproduttiva, così intimamente connessi con i sensi chimici.

Olfatto e gusto permettono la ricezione di informazioni dalla presenza di sostanze chimiche, ma si differenziano anatomicamente e fisiologicamente in modo netto. Nell'uomo si distinguono funzionalmente nel ricevere l'uno molecole in fase gassosa, che solo in un secondo momento si sciolgono nel muco nasale, l'altro molecole in fase liquida. Vedremo che nella scala filogenetica i margini sfumano, ma la struttura recettoriale completamente differente e le vie anatomiche neuronali separate tengono ben distinti i due sensi. I sensi chimici vengono generalmente classificati tra le modalità sensoriali viscerali e sono complessivamente meno attivi nell'uomo che nell'animale.

# IL SISTEMA OLFATTIVO

## Filogenesi

La capacità di ricevere stimoli da sostanze chimiche è dimostrabile ben presto nella scala zoologica. Negli insetti le modalità sensoriali olfattive e gustative sono generalmente ben sviluppate (4-7), anche se le strutture degli organi che albergano le cellule recettoriali sono spesso assai diverse da quelle trovate nei vertebrati, trovando posto su appositi sensilli. È stata dimostrata una elevata attività ATPasica  $CA^{2+}$  e  $Mg^{2+}$  dipendente nelle cellule recettoriali dei sensilli. I sensilli sono divisi in 1-Sensilla Basiconica, trovati per esempio sulle antenne di centipedi e millepiedi e sono raggiunte a uno a sei cellule recettoriali, 2-Organismi temporali, tipici dei centipedi e localizzati tra le basi dell'antenna e gli ocelli, raggiunte da circa dodici cellule recettoriali nervose, 3 flagelli intrecciati sono presenti sulle antenne dei Paupoda e contengono nove cellule recettoriali ciascuna, 4-sensilla a parete semplice con pori chiusi sono presenti sul tarso del primo paio di gambe delle zecche, ospitanti da 4 a 15 cellule recettoriali, 5-sensilla a doppia parete, anch'essi sul tarso del primo paio di gambe delle zecche ed infine sensilla a singola parete con pori aperti che si trovano ben espresse sul primo paio di gambe di alcuni ragni, innervati da 40-45 cellule sensoriali. La quantità di questi corpuscoli può raggiungere numeri notevoli, l'*antheraea polyphemus* ha un'antenna con circa 70.000 sensilla olfattoria nel maschio.

Nel complesso si osserva comunque una struttura a corpuscoli più vicina alla morfologia del corpuscolo gustativo che non alla mucosa olfattiva, anche se i dendriti delle cellule olfattive sono di norma raggiunte direttamente dalle molecole olfattive senza cellule speciali recettoriali interposte. Nei crostacei le sensilla si trovano generalmente sul primo e sul secondo paio di antenne (8-9). Il sistema nervoso degli insetti raggiunge un elevato grado di complessità. Al centro del protocerebron si trova il corpo centrale che connette i due lobi protocerebrali, situati lateralmente e portanti ciascuno un corpo peduncolato che si espande dorsalmente in un calice; i due lobi olfattivi o antennali del deutocerebro contengono i glomeruli olfattivi riuniti da una commessura, e il sistema olfattivo è essenziale per le funzioni di accoppiamento e della differenziazione e maturazione sessuale. Negli echinodermi l'olfatto risulta invece poco sviluppato.

I primi vertebrati sembrano essere stati dotati di uno spiccato senso dell'olfatto e la maggior parte del prosencefalo era dedicato a questa modalità sensoriale. L'epitelio olfattivo è localizzato in fossette nasali nei pesci ed in tasche protette negli animali che respirano aria, nei mammiferi ritornati in ambiente acquatico le cavità nasali vengono chiuse durante l'immersione e l'animale ha perso la possibilità di far passare l'acqua attraverso le narici. Le cellule olfattive derivano dall'ectoderma e sono vere cellule neurali bipolari, unico esempio in cui la cellula nervosa viene direttamente in contatto con l'ambiente esterno. La cellula bipolare recettoriale olfattiva mostra an-

che un altro primato, mantenendo la sua capacità a rigenerarsi (10, 11), anche nell'uomo (12). Il turnover di queste cellule, che si riformano per differenziazione delle cellule basali, è di circa 30-40 giorni (13). Le cellule neurali rigenerate emettono propri assoni che ristabiliscono poi le proprie connessioni centrali nel bulbo olfattivo, tale capacità singolare delle cellule olfattive di mantenere la loro capacità proliferativa per tutta la vita nell'animale ne permette l'uso ai fini dello studio dei processi di riinnervazione (14), ed organizzazione del bulbo olfattivo (15-18) dimostrando un effetto fondamentale dei neuroni periferici sulla struttura e differenziazione del bulbo olfattivo (19-22) stesso. L'epitelio olfattivo che tappezza la cavità nasale è spesso ampiamente ripiegato su se stesso e l'estensione totale può superare la superficie corporea dell'animale. Il limite teorico di sensibilità, ove una cellula risponde ad appena una molecola olfattiva, è raggiunto in diversi animali. Inizialmente la cavità nasale si apre ad entrambe le estremità verso l'esterno, come negli elasmobranchi e teleostei, o finisce a fondo cieco come negli agnati, ove la sacca olfattoria è anche impari e mediana, senza nessuna comunicazione con la cavità buccale. Successivamente la parte posteriore si ripiega e finisce ad aprirsi nella cavità buccale. La formazione di un palato osseo secondario spinge l'apertura nasale posteriore sempre più verso il retrobocca, la volta originale della bocca viene inclusa nell'area nasale. Già ben visibile nei cheloni è decisamente pronunciato nel coccodrillo, ove raggiunge il retrobocca, dividendo di più la via aerea da quella alimentare e creando in tal modo una situazione analoga a quella dell'uomo. Le strutture della cavità nasale diventano via via più complesse nella scala zoologica, con la comparsa dei tubinati e di cavità accessorie. La parte dedicata all'epitelio recettoriale recede verso la volta della cavità nasale, in diretta connessione con il bulbo olfattivo. Il funzionamento del sistema recettoriale olfattivo nei pesci appare un ottimo modello di studio per approfondirne i meccanismi fisiologici e biologici simili a quelli dell'uomo e la sua influenza sul comportamento (23-34), analoghe ricerche vengono fatte nei crostacei marini (35-38).

L'organo vomeronasale o Organo di Jacobson (39), costituisce un secondo sistema olfattivo indipendente. Esso è innervato da un suo nervo autonomo e raggiunge un proprio bulbo olfattivo accessorio. L'organo può essere in connessione con la cavità nasale, che è la situazione più frequente, o direttamente con quella buccale, come nei rettili.

Esso è particolarmente sviluppato nei serpenti, ove la punta della lingua funge da raccoglitore di sostanze olfattive, che verranno poi depositate direttamente sullo sbocco endonorale del dotto dell'organo di Jacobson. È ben sviluppato nel ratto, ridotto in alcune forme adulte di uccelli e assente in tartarughe e coccodrilli, nei mammiferi acquatici ed in alcuni primati. Nell'uomo il solco dell'Organo vomeronasale compare intorno al 37° giorno di gestazione, le cellule olfattive ed una proiezione assonale centrale compaiono in seguito, ma rimangono in forma rudimentale (40). Si possono seguire alcune fibre descritte da von Brunn che da quest'organo raggiungono il bulbo olfattivo principale, manca invece una struttura distinta in bulbo olfattivo accessorio (41).

Nelle specie prive dell'organo vomeronasale o ove esso è rudimentale, le sue funzioni vengono assunte dal sistema olfattorio principale (42-43). Diverse ricerche hanno ormai dimostrato il ruolo essenziale dell'organo di Jacobson nel comportamento sessuale (44-46), la maggioranza dei ferormoni viene recepita con il suo ausilio. Nel bulbo olfattorio accessorio è stato dimostrato il fattore di rilascio dell'ormone luteotropo (LHRH) (47-51) e sono presenti anche TRH (52-53), noradrenalina, vasopressina (54) e cellule positive alla somatostatina (55). Lo sviluppo dell'organo dipende dalla presenza degli ormoni sessuali (56), in ratti castrati l'epitelio appare ribassato (57), e nei maschi l'organo ed il bulbo olfattorio accessorio sono di dimensioni maggiori che nelle femmine (58-59). La distruzione dell'organo o del bulbo olfattorio accessorio riduce il comportamento specifico favorente l'accoppiamento ed il riconoscimento del partner (60). In altri animali il comportamento sessuale rimane normale, ma con intensità ridotta, l'aggressività nei topi maschi ne viene influenzata (61). L'organo vomeronasale è altresì coinvolto nel riconoscimento dell'odore specifico della preda, specialmente nei serpenti il suo ruolo assurge ai massimi livelli (62). Una sua lesione riduce sensibilmente la capacità di inseguire e colpire la preda nei serpenti (63-66), ove appare peraltro che le sostanze stimolanti l'organo vomeronasale debbano essere prima disciolte nella lingua per poi essere portate a contatto con le cellule recettoriali nei serpenti. Le sostanze capaci di stimolare l'organo di Jacobson a differenza dei stimolanti olfattivi comuni, tendono ad essere ad alto peso molecolare, poco volatili e contenenti proteine (67-73).

Studi elettroolfattometrici hanno comunque dato risultati che depongono per una sostanziale similitudine di funzionamento con l'epitelio olfattorio maggiore (74-76), che può assumerne la funzione in seguito a lesione del bulbo olfattorio accessorio (77).

### **Anatomia del sistema olfattivo**

Il recettore olfattivo è contenuto in un'area neuroepiteliale specializzata della mucosa nasale di circa 2,4 cm<sup>2</sup> detta mucosa olfattiva. Questa corrisponde alla faccia inferiore della lamina cribrosa e ad un segmento superiore della mucosa del setto medialmente e dell'etmoide lateralmente (78-80).

Nella mucosa olfattiva, che è più spessa della mucosa nasale normale, sono contenute le cellule olfattive, unico esempio di cellula neuronale direttamente in contatto con l'ambiente esterno. Ci sono circa 10-20 milioni di recettori neuronali, sorretti da cellule di sostegno. La cellula recettoriale olfattiva è un neurone bipolare il cui prolungamento centrale (81) si estende verso la lamina cribrosa, ove le fibre si raccolgono in fasci e raggiungono il bulbo olfattivo. Il prolungamento periferico è costituito da una serie di ciglia, immobili nella cellula matura ma mostranti residui di dineina e tubulina nelle cellule in via di sviluppo, con conseguente motilità (28,83-85). Le cellule basali sono cellule staminali per i ricettori olfattivi. La cellula re-

cettoriale olfattiva ha una vita media nel topo di circa 40 giorni (86) ed anche nell'uomo mostra un ciclo rigenerativo con meccanismi regolatori non ancora del tutto noti (87). Tale situazione — unica nelle cellule neuronali nell'individuo adulto — sottolinea anche la singolarità dell'epitelio olfattivo ed è di fondamentale importanza per l'impostazione clinica di pazienti con anomalie post-traumatiche e post-virali, con danno delle cellule recettoriali ed i loro assoni. Le cellule contengono una proteina particolare, detta Olfactory Marker Protein (OMP) specifica e presente anche nell'uomo (88). Nel bulbo olfattivo le fila olfattoria prendono contatto con le cellule mitrali formando i cosiddetti glomeruli, ove fino a 25.000 assoni afferenti convergono in un solo glomerulo. Dalle cellule mitrali le fibre proiettano nella corteccia olfattiva, divisa in cinque regioni: i nuclei olfattivi anteriori, la corteccia piriforme, i tubercoli olfattivi, l'area periamigdaloidea, l'amigdala (89), e la corteccia entorinale (90). Gli assoni delle cellule mitrali terminano sui dendriti delle cellule piramidali della corteccia olfattiva.

Queste aree a loro volta prendono connessione con il talamo mediodorsale, l'ippocampo, l'ipotalamo ed altre aree del sistema limbico (91). Sono state dimostrate fibre centrifughe che deprimono l'attività del bulbo olfattivo. In alcuni animali la sezione della commisura anteriore provoca una spiccata riduzione della capacità olfattiva. Dell'organo del Jacobson, solamente rudimentale nell'uomo, si è già detto diffusamente altrove.

### **Fisiologia del sistema olfattivo**

L'olfatto viene stimolato da agenti volatili che sono capaci di sciogliersi nel film sieromucoso bagnante la mucosa olfattiva. Entrano nella stimolazione come fattori essenziali: 1) la pervietà delle fosse nasali; 2) il volume corrente d'aria; 3) l'integrità chimica del film sieromucoso; 4) la solubilità dell'agente olfattivo; 5) la sua velocità di diluizione, oltre a fattori di integrità del sistema nervoso centrale e del bulbo olfattivo. Non esiste finora una classificazione accettata per gli odori percepibili. Le sostanze capaci di dare una sensazione olfattiva sono molteplici e solo una piccola parte è stata finora studiata in modo approfondito. Nel ratto l'organo vomeronasale risponde a stimoli da sostanze disciolte nel liquido amniotico (94), nel bambino solo la penetrazione di aria nella cavità nasale dopo il parto permette una adeguata stimolazione dell'epitelio olfattivo. Ricerche elettrofisiologiche sulle cellule olfattive suggeriscono che ogni cellula è capace di rispondere ad un gran numero di molecole olfattive, tentativi di raggruppare le cellule in gruppi funzionali non sono finora stati coronati da successo. Si presume che differenti odori producono dei pattern di risposta della mucosa olfattiva differenti. Le soglie di risposta a diverse sostanze variano moltissimo, da 5,83 mg/l per l'etiletere a 0,0000004 mg/l per il metilmercaptano (95). Le molecole devono essere in grado di sciogliersi nello strato mucoso che copre l'epitelio olfattivo. Sostanze con forte capacità olfattiva dimostrano generalmente una ottima lipo- ed idrosolubilità. Le basi molecolari ed elettrofisiologiche

esatte del funzionamento del recettore olfattivo (96-108) sono comunque ancora oggetto di studio con diversi modelli proposti (109-111), senza che sia emersa una teoria univoca (112-117). Appare comunque coinvolto un meccanismo di recettori stereospecifici per le molecole olfattivamente attive, che poi innesca un segnale di secondo messaggero (118) via l'adenilciclasi (119-132).

Una distribuzione spaziale di recettori specifici è ancora sotto esame (133-134). L'AMP ciclico sembra avere un ruolo anche nella trasmissione centrale dello stimolo (135-136). Per spiegare la necessaria multiformità dei recettori olfattivi disposti sulle membrane cellulari è stato proposto un sistema simile a quanto avviene nella immunità o la presenza di geni multipli (137-142). Per raggiungere l'epitelio olfattivo è essenziale una situazione endonasale normale che permetta un libero accesso dell'aria inspirata alla fessura olfattiva. Ogni alterazione dell'anatomia nasale e della pervietà delle fosse nasali può esitare in ipo o anosmia. Alterazioni dei livelli ormonali surrenali e sessuali (143), sono state descritte ampiamente come causa di disturbi olfattivi (144), un iposurrenalismo è considerato fonte di iperosmia, la capacità olfattiva aumenterebbe anche in fase di ovulazione. Nell'animale sono stati descritti cambiamenti comportamentali in seguito a danno olfattivo (145), il sistema è coinvolto nelle risposte allo stress (146) e nel riconoscimento del proprio piccolo nelle pecore (147). Ad un aumento generico della capacità olfattiva a favore di influssi più specifici si oppongono recenti lavori (148), dai quali risulta che solo la qualità della sensazione per l'androstenedione cambia durante il ciclo mestruale. Il problema appare infatti molto più complesso e verosimilmente specifico. In ratti castrati la risposta locale delle cellule olfattive alla iniezione di norepinefrina è ridotta, la somministrazione di testosterone non ripristina i livelli di risposta normale. È stato dimostrato che il recettore olfattivo può essere eccitato da radiazioni elettromagnetiche ad energia elevata (149-150), presumibilmente per la formazione di sostanze ionizzate e ozono (151). Il recettore olfattivo mostra una spiccata adattabilità allo stimolo con rapida riduzione della sensazione in seguito ad esposizione continua, ma recupera in modo altrettanto veloce dopo la sospensione dello stimolo stesso.

Appare da recenti ricerche che i bulbi olfattivi esercitano una attività regolatrice efferente, un bulbo appare avere una attività inibitoria sull'altro attraverso l'abenula (152).

Piccoli neuroni colinergici nelle regioni dei bulbi olfattivi e nelle regioni centrali di proiezione olfattiva entrano verosimilmente nella costituzione di circuiti regolatori locali (153).

Per concludere alcuni cenni sui rapporti tra olfatto ed i disturbi del comportamento in generale (154-156) e sul comportamento legato all'accoppiamento (157-176).

Il sistema olfattivo mostra connessioni con l'area cribrosa anteriore, le stria olfactoria e tramite questi con il lobo limbico. Tale zona cerebrale è nota per essere sede regolatoria di processi subconsci, istintivi e comunque non originati in primis dai processi volontari, ma formanti quel substrato

generale ai processi intellettivi che sono l'umore e l'istinto. Non meraviglia pertanto trovare l'olfatto coinvolto profondamente nella gestione dei processi vitali basilari in tutto il regno animale dagli insetti ai mammiferi, come la ricerca del cibo (177), e l'accoppiamento, con ricerca del partner, delimitazione del territorio e creazione dei livelli di eccitazione opportuni, come anche del riconoscimento e della crescita della prole (178-179). Il sistema olfattivo è coinvolto sia in quanto recettore per feromoni (180-186), sia nelle sue proiezioni centrali, il cui ruolo è ampiamente dimostrato (187-209).

L'uomo stesso — che ne sia felice o no — subisce fortemente l'influsso regolatorio del sistema olfattivo, lo testimoniano non solo interessanti ed abbondanti ricerche, ma anche il fatturato delle industrie profumiere. Le allucinazioni olfattorie sono frequenti negli stati di coscienza alterati e generalmente si caricano con un significato edonistico accentuato. Rimangono comunque ancora da indagare nell'uomo gli esatti rapporti che la via olfattiva, con il suo passaggio attraverso le zone regolatorie viscerali, stabilisce con la coscienza. Sono noti i disturbi olfattivi che accompagnano i disturbi della memoria (210-212), (vedi disturbi neurodegenerativi di cui sotto!) e dell'apprendimento (213-215).

### **Patologia del sistema olfattivo**

Nell'uomo la capacità olfattiva risulta sensibilmente ridotta rispetto agli animali macrosomatici, ma le sue connessioni con le aree corticali del lobo limbico sono sempre ben evidenti. L'importanza della presenza di deficit olfattivi viene spesso sottovalutata nella pratica clinica, quando invece incide in modo non trascurabile sul benessere generale della persona. In parte questo minore interesse è da ricondursi alla non pericolosità *quad vitam* per il paziente, alle scarse possibilità terapeutiche e anche, non in ultimo, alla laboriosità e difficoltà dei test proposti finora per lo studio del senso dell'olfatto. Una maggiore attenzione al benessere generale delle persone, come stato di salute e non mera assenza di malattia si va oggi ad unire alla maggiore comprensione dei problemi relativi alla iposmia trasmissiva ed alle relative possibilità di correzione chirurgica microendoscopica, insieme ad una maggiore standardizzazione e riproducibilità degli esami olfattometrici.

Recentemente la dimostrazione di danni specifici e molto precoci a carico del bulbo olfattivo nel morbo di Alzheimer ha dato nuovo impulso alla ricerca nel campo dei sensi chimici, ove il deficit olfattivo appare essere un segnale precoce ed attendibile nelle malattie neurodegenerative.

La capacità di funzionamento del sistema olfattivo può essere ridotta sia per impedimento al flusso d'aria di raggiungere la fessura olfattiva, sia per danno neuronale recettoriale o delle vie centrali. Nel primo caso, in analogia con quanto avviene per l'udito, si parla di iposmia trasmissiva, nel secondo di iposmia neurosensoriale o percettiva.

### *Iposmia trasmissiva*

L'ostruzione delle fosse nasali può riconoscere svariate cause, tra cui diaframmi congeniti, stenosi ossee da deviazioni del setto o pneumatizzazione etmoidale accentuata, come anche da processi infiammatori cronici con deposito di muco, ipertrofia dei tessuti mucosi fino ai polipi nasali. Tali stenosi esitano in una ridotta percezione olfattiva ed in una diminuzione della percezione degli aromi dei cibi (217-218).

Una chiusura prolungata di una narice non riduce il numero delle cellule mitrali, ma influisce su quelli dei granuli nel bulbo olfattivo (219).

Una stenosi olfattiva può insorgere anche dopo traumi fratturativi della regione rinostetale, come può essere l'esito di interventi endonasali demolitivi sull'etmoide, specialmente dopo asportazione di polipi, con l'insorgenza come complicazione anche a distanza di tempo di sinechie e cicatrici occludenti alte nella fossa nasale. Non sempre il tetto della fossa gode infatti di tutta l'attenzione necessaria, avendo poco o nessuno ruolo nella respirazione. La recente definizione di tecniche microchirurgiche ed endoscopiche delle fosse nasali (220-221) ha creato per la prima volta la possibilità di un approccio chirurgico alle iposmie trasmissive, anche se tale campo va tuttora valutato con molta attenzione. In ogni caso di iposmia va sempre prima indagata una eventuale componente trasmissiva con l'ausilio della rinoscopia, di esami radiografici tra cui le radiografie standard del massiccio facciale ed eventualmente la Tomografia Computerizzata nelle ricostruzioni assiali e coronali (222-223), e soprattutto un esame endoscopico delle fosse nasali stesse.

Causa frequente di deficit olfattivo recettivo è il danno delle fila olfattoria, lese e strappate dal contraccolpo, in seguito a trauma cranico chiuso. Tale patologia costituisce una parte notevole delle iposmie indagate nella pratica clinica per la sua rilevanza medico-legale. Il bulbo olfattivo e le cellule recettoriali possono inoltre essere lese durante una infezione virale delle prime vie aeree, è frequente il constatare deficit olfattivi post-influenzali e post-rinitici, tali deficit tendono a migliorare spontaneamente per un periodo anche superiore ai 3-4 mesi, ma lasciano spesso fastidiose disosmie che disturbano il paziente più della diminuzione stessa del senso dell'olfatto. La terapia sarà solo di sostegno, ma sono dimostrati farmaci sicuramente efficaci.

Le cause di malfunzionamento delle vie recettoriale e nervose del sistema olfattivo sono molteplici. Alterazioni endocrine, metaboliche e nutrizionali come l'insufficienza corticosurrenalica (224), la fibrosi cistica (225), la sindrome di Kallmann (226), il diabete mellito (227), lo pseudoipoparatiroidismo (228), la sindrome di Turner (229), l'insufficienza renale cronica (230), la cirrosi epatica (231), la deficienza di cianocobalamina (232), la psicosi di Korsakoff (233), ed altre sono state messe in relazione con deficit olfattivi. In questo caso riveste particolare interesse la patologia delle ciglia. Avendo visto che la cellula olfattiva contiene strutture microtubolari e che nelle sindromi da ciglia immobili (Immobile Cilia Syndrome - ICS) vi sono deficit

olfattivi, questi ultimi possono trovare spiegazione non solo nelle alterazioni del film mucoso, con ostruzione nasale meccanica, ma con una compromissione della cellula recettoriale neuronale stessa. Alterazioni del senso dell'olfatto sono infine state descritte in una serie di malattie neurologiche come l'epilessia (234), la disautonomia familiare (235), la Corea di Huntington (236), la Sclerosi Multipla (237), il morbo di Parkinson (238-244), e la malattia di Alzheimer ((245-250). In quest'ultima sono stati dimostrati depositi neurofibrillari molto precocemente nel decorso della malattia (251-256), tanto da proporre l'analisi del bulbo olfattivo e della capacità olfattiva come test precoce per questa malattia. Sono stati anche dimostrati danni nelle aree ippocampali ed entorinale (257-258). Anche se alcuni autori contestano la specificità del danno olfattivo e gustativo (259-261) trovandolo anche in altre forme di demenza, si ritiene generalmente che il danno olfattivo sia ben correlato con il grado di danno raggiunto (262-264). Alterazioni olfattorie sono descritte nella schizofrenia (265-267), nella sindrome di referenza olfattoria (268), e nella depressione (269). La relazione tra invecchiamento cerebrale, degenerazione da malattia di Alzheimer e diminuzione della capacità olfattiva è attualmente al centro di numerose ricerche sia biofisiche (270-272) che comportamentali. Alcuni tumori intracranici possono compromettere il senso dell'olfatto, come il glioma frontale (278), meningiomi della rima olfattiva (279), e soprasellari come tumori del lobo temporale (280), disturbi olfattivi sono stati inoltre descritti in aneurismi della comunicante anteriore (281).

## **Olfattometria**

I tentativi di misurare clinicamente la capacità olfattiva nascono con Zwaardemaker (282), che muove i primi passi con l'utilizzo di apparecchiature ideate per quantificare la capacità olfattiva. Sia ricordato anche l'olfattometro di Fortunato-Niccolini (283). Oggi possiamo distinguere tra le modalità di indagine soggettive ed oggettive.

### *Test soggettivi*

Il primo test soggettivo si basa sulla presentazione al paziente di un volume d'aria saturo di sostanza olfattiva, che deve essere sentita (prima soglia) e riconosciuta (seconda soglia). Questo avviene tramite due modalità fondamentali, che nella realtà clinica sono generalmente associate: 1) il cosiddetto «sniff test», in cui il paziente viene invitato ad inspirare velocemente, con un movimento di «annusamento» l'aria da recipienti in cui sono stati contenuti quantità scalari di sostanza odorosa e si annota la minima diluizione che ne ha permesso il riconoscimento; 2) i test a presentazione di volumi d'aria forzati, ove volumi d'aria satura di sostanza olfattiva vengono spinti nella fossa nasale da attrezzature varie (284-286). In ogni caso sono necessarie la capacità e la volontà del paziente di collaborare attivamente all'esame

e di produrre risposte significative. Ogni sostanza usata, va analizzata sempre sulla sua contemporanea capacità di stimolare i recettori trigeminali, per evitare risposte non specifiche (287). La precisione di questi test appare buona (288), se eseguiti correttamente, ma rimane sempre legata alla capacità e alla disponibilità del paziente a collaborare. Esiste poi il problema di mantenere sostanze volatili in concentrazioni note per prolungati periodi di tempo. Questo ultimo problema è stato affrontato con un'originale test psicometrico presentato da Doty al Congresso Mondiale di Otorinolaringoiatria nel 1981 (289), che si avvale di sostanza olfattiva microincapsulata. In questo test, University of Philadelphia Sensory Inventory Test (UPSIT), vengono presentati 40 strisce di carta in cui è stata microinclusa una sostanza olfattiva. Il paziente deve grattare la striscia e tentare di riconoscere la sostanza olfattiva che si libera. Vengono proposte quattro soluzioni, delle quali deve comunque scegliere una. In questo modo il test permette di riconoscere i tentativi di simulazione, nei casi di risposte peggiori della semplice distribuzione statistica. La microincapsulazione rende stabili le preparazioni evitando che la sostanza olfattivamente attiva diminuisca in concentrazione volatilizzandosi.

### *Test oggettivi*

Il poter riconoscere una diminuzione della capacità olfattiva senza la collaborazione del paziente è di primario interesse medico-legale. Diversi test sono stati proposti, tutti ancora in fase di studio. Il metodo più immediato è la registrazione diretta dei potenziali d'azione dalle cellule recettoriali olfattive e dal bulbo (290-291), tecnica ampiamente usata nell'animale (292-293), ma difficilmente eseguibile nell'uomo. Sono state allora proposte tecniche indirette. È stato notato infatti che nella registrazione rinomanometrica è possibile osservare alterazioni della resistenza al flusso in seguito a stimolazione olfattiva, per un riflesso coinvolgente la circolazione nella mucosa dei turbinati e pertanto sono state proposte metodiche di olfattometria sotto registrazione rinomanometrica. Analogamente si è osservato che la stimolazione olfattiva produce una reazione d'arresto elettroencefalografica, e tale fenomeno è stato indicato come utile alla ricerca della soglia con presentazione di soluzioni di sostanze olfattive a concentrazioni scalari sotto registrazione elettroencefalografica (294). Recentemente si è tentato di tornare alla registrazione diretta dei potenziali olfattivi, utilizzando elettrodi esterni dello scalpo e sfruttando le tecniche di averaging per filtrare e pulire il segnale (295-304).

Tali studi si presentano assai promettenti, anche se finora non sembrano maturi all'uso routinario clinico, ma piuttosto ancora in fase sperimentale (305-308).

## IL SISTEMA GUSTATIVO

### Filogenesi

Il senso del gusto costituisce la seconda branca dei sensi chimici ed è deputato alla ricezione delle molecole disciolte in ambiente liquido. Bisogna subito ricordare come tale distinzione mantiene un senso specifico solo nei mammiferi, ormai stabilmente terricoli, in cui l'olfatto ha perso la possibilità di estrarre direttamente i segnali dall'acqua, quando negli animali acquatici tale distinzione perde di significato. Si tratta piuttosto di due sistemi paralleli, anatomicamente organizzati in modo differente, ma convergenti in quanto a modalità di stimolo. Il gusto si avvale come organo recettoriale non già di cellule neuronali, ma segue la classica strada della specializzazione di cellule di origine epiteliale, raccolte generalmente in corpuscoli discreti, chiamati bottoni o gemme gustative. Nei pesci essi sono distribuiti non solo all'interno della bocca e sulla lingua, ove l'innervazione vi giunge dal IX° paio di nervi cranici, ma si trovano anche sulle branchie e su tutta la pelle, dalle labbra fino al tronco e persino sulla coda, ove l'innervazione invece è del VII° nervo cranico. Si trovano anche su eventuali appendici buccali, come per esempio nel pesce gatto, sottolineando la loro utilità nella ricerca del cibo. Si noti la singolarità della innervazione, che vede una netta differenza rispetto a quanto vedremo nei vertebrati superiori. Sia qui solo segnalato brevemente che tali sviluppi di competenza di territorio di innervazione, possono portare a collegamenti residui inaspettati nei livelli più alti della scala zoologica. Come esempio valga l'organo della linea laterale dei pesci, innervato dagli stessi nervi del gusto, e cioè VII, IX e X, deputato alla registrazione del moto dell'animale nel suo ambiente liquido e costituito da un sistema di tubuli che copre più o meno estesamente il corpo del pesce. Esso mostra decise similitudini con le strutture dell'orecchio interno, l'unità recettoriale è costituita da gruppi di cellule cigliate, detti neuromasti, sormontate da una cupola simile a quella delle cellule vestibolari. In alcune zone i tubuli del sistema laterale si dilatano per formare regione ampollari, nelle quali sono contenute cellule prive di cupola ma peraltro simili ai neuromasti e capaci di registrare anche deboli correnti elettriche. L'innervazione avviene tramite gli stessi nervi dei recettori gustativi. È possibile una connessione durante lo sviluppo filogenetico, tanto che già Rosen ha dimostrato nei primi anni 60 che la stimolazione della chorda tympani può generare sensazioni di vertigine anche nell'uomo. Anche gli anfibi mostrano bottoni gustativi sulla lingua, in faringe e sulla pelle, ma nella evoluzione successiva questi poi tendono a concentrarsi sulla parte mobile della bocca, la lingua. Già nei rettili le funzioni gustative sono svolte da bottoni gustativi ampiamente distribuiti nella mucosa delle arcate dentarie, del palato e della lingua, ma mancano al di fuori della bocca, come conseguenza logica di un habitat ormai orientato alla vita fuori dall'acqua, con conseguente perdita di utilità di recettori cutanei. I nervi coinvolti sono sempre il VII°, IX° e X°.

con una retrocessione verso il retrobocca dei nervi più caudali a favore del VII°. Nel complesso la funzione gustativa appare più specifica per la ricerca del cibo di quando non sia l'olfatto, più proteomorfo e polivalente nelle sue funzioni.

### **Anatomia del sistema gustativo**

L'organo recettoriale del gusto è la cellula recettoriale contenuta nella gemma o bottone gustativo. I recettori gustativi sono cellule cigliate epiteliali chemocentriche con una sensibilità di circa 4 unità di grandezza inferiori di quelle olfattive e sono raccolte in unità funzionali, dette bottoni gustativi in cui si trovano diversi tipi di cellule, generalmente descritte come di sostegno, recettoriali e basali (309-310). La gemma gustativa misura circa 50-70  $\mu$  in diametro e contiene cellule di supporto e da 5 a 18 cellule recettoriali. Recenti studi di citodinamica sembrano indicare che i diversi aspetti istologici più che rappresentare singole linee cellulari, come supposto originariamente nei primi studi anatomici eseguiti sull'organo dell'olfatto (311-314), non sono invece altro che diversi momenti maturativi della cellula recettoriale stessa. Queste cellule sono cellule epiteliali modificate ed hanno una vita media nel topo di 10 giorni (315) (le cellule epiteliali della lingua vivono in media da 4 a 8 giorni (316)) e vengono rimpiazzate continuamente da cellule derivanti da cellule epiteliali basali. Le cellule recettoriali hanno microvilli sul lato rivolto al poro gustativo che ne aumentano la superficie recettoriale. Le gemme sono raccolte in papille, che ne possono contenere anche fino a 250 l'una. Il polo basilare viene invece in contatto con la terminazione di una fibra nervosa. Una fibra nervosa può innervare più papille gustative che a loro volta contengono più gemme gustative, come una gemma può ricevere terminazioni da più fibre. In media una gemma riceve 50 fibre ed ogni fibra riceve informazione da 5 gemme. La specificità dei recettori non è comunque data dalle fibre ma dalle cellule recettoriali stesse. Le gemme sono raccolte nelle papille foliate, fungiformi e circumvallate. Ci sono in media 33 papille fungiformi con 114 gemme nella parte anteriore della lingua e da 8 a 12 circumvallate con 250 gemme ciascuna per un totale di circa 3000 gemme. Le gemme contenute nelle papille foliate sono state stimate in 1280 (317-319). Gemme gustative sono state descritte sul palato molle, l'epiglottide ed in faringe, ove sono molto più frequenti nel bambino (ne sono state contate fino a 25883) che nell'adulto, in cui si assiste ad una involuzione progressiva (320-321). Se la fibra nervosa viene tagliata, la gemma gustativa degenera, ma se l'assone rigenera, l'epitelio vicino alla terminazione si differenzia di nuovo verso la formazione di una gemma gustativa. La trasmissione centrale dell'impulso gustativo avviene attraverso i nervi VII, IX e X. I due terzi anteriori della lingua sono innervati da fibre che corrono nella corda thympani, branca del VII nervo cranico, le gemme del palato molle sono innervate da fibre del facciale viaggianti nel nervo grande petroso superficiale. Le gemme contenute nelle papille circumvallate e del terzo poste-

riore della lingua sono innervate dal nervo glossofaringeo, quelle dell'epiglottide e della faringe dal nervo vago. Centralmente tutte le fibre convergono sul polo rostrale del nucleo del tratto solitario detto del Nageotte. Da qui raggiungono i nuclei parabrachiali del ponte ed il nucleo ventromediale posteriore del talamo, che a sua volta proietta sulla corteccia dell'insula (322). Un contingente di fibre raggiunge anche i centri della regolazione dell'appetito e dell'alimentazione, compresi l'ipotalamo laterale, l'amigdala centrale ed i nuclei della stria terminale.

### **Fisiologia del gusto**

I recettori del gusto rispondono a sostanze disciolte nel fluido salivare che li bagna. Ci sono 4 modalità basilari per il gusto, acido, salato, amaro e dolce, molto meno pertanto che per l'olfatto. Anche se si sono descritte ripetutamente distribuzioni zonali di maggiore specificità sulla lingua per l'uno o l'altra modalità, tutte possono venire percepite nelle varie regioni della lingua. Nei gatti, cani e maiali esistono gemme gustative capaci di rispondere all'acqua, assenti nell'uomo. I neurotrasmettitori coinvolti sono l'acetilcolina, le monoamine e la serotonina. È probabile che anche le catecolamine abbiano un ruolo, anche se la difficile accessibilità delle cellule rende ancora incompleti i dati in merito. Una innervazione efferente dei recettori gustativi è stata supposta nei pesci (323), nel coniglio, nel topo (324), nella scimmia (325), e nell'uomo (326), ma non è per ora accettata generalmente e dimostrata in modo univoco. Appare probabile la presenza di sinapsi elettriche almeno a carico di alcune cellule recettoriali, dette di tipo I, nel *Necturus* (327-329). A livello recettoriale analogamente a quanto avviene per le cellule olfattive si è proposto un meccanismo di riconoscimento sterico delle molecole sapide tramite proteine di membrana attivate dallo stimolo chimico e legante il GTP, il quale stimola una adenilciclastasi. Aumenta il contenuto intracellulare di cAMP che funge da secondo messaggero e si chiudono canali apicali di  $K^+$ , depolarizzando la cellula recettoriale, l'influsso di ioni  $Ca^{++}$  secondario alla depolarizzazione stimola il rilascio del neuromediatore sinaptico dalle vescicole presinaptiche (330). Il tasso del calcio mucosale appare importante per il funzionamento delle cellule recettoriali (331). Sono stati dimostrati canali per il  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  e  $K^+$  nella membrana della cellula recettoriale, assenti nelle cellule circostanti non recettoriali (332). Il meccanismo di recezione dello stimolo rimane comunque ancora da definire in via certa, è possibile che meccanismi di trasporto di amminoacidi siano coinvolti anche a livello sinaptico, il che potrebbe spiegare la mancanza di ben definite vescicole presinaptiche nelle cellule recettoriali. Le soglie per ogni specifica sostanza variano moltissimo, in genere è necessario un cambiamento in concentrazione di circa 30% prima che venga percepito un cambiamento quantitativo. Nei pazienti con iposurrenalismo tali soglie appaiono ridotte.

## Patologia del gusto

Le condizioni patologiche locali orali in grado di interferire con la recezione dello stimolo gustativo sono in prima linea le infiammazioni croniche endorali e la xerostomia. Processi infiammatori della cavità orale come parodontiti, gengiviti, glossiti (333) ed infezioni virali in generale possono essere accompagnate da ipogeusia, la quale può essere presente anche nei tumori della cavità orale (335). Ipogeusia è stata descritta anche dopo laringectomia (336). Una causa frequente di ipogeusia e disgeusia è la presenza di xerostomia. La riduzione del flusso salivare con relativa diminuzione del film salivare nel quale sono immersi i recettori gustativi, come anche i cambiamenti della composizione chimica della saliva che si osserva costantemente in tali casi, può influire negativamente sul funzionamento dei recettori stessi. Le cause di xerostomia sono molteplici (337-339), l'elenco dei farmaci la cui assunzione è accompagnata da xerostomia comprende più di 400 sostanze (340-341). La xerostomia accompagna inoltre la depressione (342-350), e naturalmente la sindrome di Sjogren (351-355). La radioterapia del distretto cefalico agisce sia direttamente sui recettori gustativi (356) che riducendo il flusso salivare (357-363) conseguentemente a danno delle ghiandole salivari (364-365). È noto che disturbi endocrini possono interferire con la capacità gustativa, come la insufficienza corticosurrenale, la ipoplasia congenita surrenale, la sindrome di Cushing, l'ipopituitarismo, lo pseudoipoparatiroidismo, la sindrome di Turner, il cretinismo (366), l'ipotiroidismo (367) ed il diabete mellito (368). La cirrosi epatica (369) e deficit nutrizionali sono stati invocati per disgeusie ed ipogeusie, come la deficienza di niacina (vit. b3) (370), la cachessia tumorale (371) ed alterazioni nei livelli di alcuni ioni metallici (372). Alterazioni del gusto sono state descritte tra i fumatori (373-378), ma tali difetti sono incerti e messi in dubbio da altri autori (379).

A livello della trasmissione neuronale del segnale si possono osservare deficit gustativi nelle lesioni dei nervi linguali, della chorda tympani e del facciale. Tali lesioni possono essere idiopatiche (paralisi di Bell del VII nervo cranico) o secondarie a traumi (fratture della rocca), processi infiammatori o tumorali o infine a sezione chirurgica in corso di intervento sulle ghiandole sottomandibolari (nervo linguale), in seguito ad intervento di stapedectomia (chorda tympani) o chirurgia otologica (nervo facciale nei segmenti primo e secondo fino alla emergenza della chorda tympani). A livello centrale è noto che traumi cranici chiusi (380-381), possono interferire con la capacità gustativa, anche se va posta attenzione al fatto che il danno olfattivo, molto più frequente, può trarre in inganno il paziente, colpendo la capacità di recepire gli aromi e lasciando integro il gusto propriamente detto. Si ricordi che l'aroma dei cibi invece non viene dato dalla stimolazione di recettori gustativi, ma dalla diffusione dall'orofaringe al rinofaringe ed alla fessura olfattiva di molecole olfattivamente attive contenute nei cibi (382). Tale fatto spiega il ben noto fenomeno che in caso di rinite o comunque occlusione nasale tutti i cibi appaiono insipidi. Per questo di regola la persona affetta da iposmia riferirà anche una ipogeusia, che viene con-

fermata solo in rarissimi casi, restando normale la recezione degli stimoli delle quattro modalità gustative. Come per l'olfatto l'invecchiamento fisiologico è stato accusato di ridurre anche l'acutezza gustativa, anche se con entità minore che per l'olfatto (383) e soprattutto con un innalzamento delle soglie di riconoscimento delle sostanze gustative (384), più che un deficit generico del gusto.

Anche il gusto, come l'olfatto, entra nella formazione dei substrati dei processi che influenzano l'umore. Sono ben noti i riflessi viscerali indotti dal gusto, come la salivazione e la stimolazione dell'attività gastrointestinale e la percezione dei gusti può essere alterata nelle sindromi psichiatriche. Come per l'olfatto, il gusto è influenzato dai livelli degli ormoni sessuali (385-386).

### **Gustometria**

La misurazione della recezione del gusto si basa su tre modalità fondamentali, la gustometria chimica, l'elettrogeusimetria e la registrazione dei potenziali evocati gustativi.

Come abbiamo visto le modalità del gusto sono quattro nell'uomo e nella gustometria chimica si procede alla presentazione di quattro soluzioni, una per ciascuna modalità, rilevando, analogamente a quanto descritto per l'olfatto la quantità minima di soluzione necessaria affinché il paziente riesca ad avere una sensazione gustativa e riconoscere lo stimolo (387-388). Questo esame permette una valutazione della soglia minima, ma non evidenzia alterazione della percezione incrementale dello stimolo. Test sopraliminari sono risultati finora poco ripetibili e la variabilità interpersonale è tale da non avere permesso una codificazione clinicamente utile. Come stimolanti si usano in genere Cloruro di sodio per il salato, glucosio per il dolce, acido citrico per l'acido e biclorato di chinidina per l'amaro a concentrazioni scalari. L'uso di sostanze in soluzione liquida che si diffonde prontamente nella cavità orale rende impossibile una esatta valutazione differenziale tra i due lati della lingua e tra il dominio del VII° e del IX° nervo cranico. A tal fine si è proposto di applicare la sostanza sapida con pezzi di carta da filtro, applicatori tipo Cotton-fioc e similari (389). Meglio vi ovvia una seconda modalità di esame, l'elettrogeusimetria (390-391), in cui si sfrutta la stimolabilità elettrica delle cellule recettoriali gustative con una soglia di alcuni ordini di grandezza inferiori alle terminazioni trigeminali. Si applica una debole corrente tra avambraccio e sonda, che viene posta in punti precisi della lingua. Il paziente avvertirà una sensazione metallica dovuta a minime quantità di ioni disciolti e si annota la minima intensità di corrente percepita. Essendo la sonda di dimensioni ridotte è possibile distinguere tra i due lati. Come ultima modalità è entrata anche in gustometria la registrazione dei potenziali evocati, studiati parallelamente a quelli olfattivi (392-395). Si procede generalmente alla perfusione con soluzioni contenenti sostanze sa-

pide di una piccola camera posta sul dorso linguale o stimolazione elettrica della lingua (396) e contemporanea registrazione dei potenziali ottenuti o da derivazioni parietali e da elettrodi posti nel condotto uditivo esterno in prossimità della corda del timpano (397). La registrazione si avvale come per i potenziali olfattivi della tecnica dell'averaging per estrarre il potenziale utile dal rumore di fondo. Tali tecniche sono comunque ancora in fase sperimentale nella sua applicazione sull'uomo (398-400).

### **Cooperazione olfatto-gustativa**

Per finire un sguardo d'insieme. Anche se raccolti in sistemi recettoriali diversi le due modalità sensoriali deputate a recepire gli stimoli derivanti dalle sostanze chimiche hanno in comune alcuni aspetti di notevole interesse. Sono sensi arcaici, che mantengono stretti legami con il lobo limbico e con le funzioni di formazione dell'umore, della riproduzione della specie e della ricerca e selezione del cibo. È facile ottenere riflessi condizionati viscerali con il gusto, l'assunzione di cibo di un dato gusto con conseguente disturbo intestinale produrrà rapidamente una avversione contro tale cibo che giunge fino allo svuotamento preventivo dello stomaco indotto dalla sola presenza di tale gusto o dell'odore che accompagna la sostanza in questione.

Tali connessioni complesse rendono più difficile lo studio dei sensi chimici, ma ne costituiscono anche il maggior fascino. Nel complesso il gusto appare più legato alla funzione alimentare, le sue vie anatomiche sono più vicine ai nervi che sovrintendono le funzioni del tratto alimentare e la sua localizzazione lo mette in stretta ed obbligata comunicazione con il cibo. L'olfatto entra in una gamma di funzioni più ampie e mantiene più dirette connessioni con le strutture centrali dell'encefalo. Le alterazioni osservate nelle sindromi psichiatriche e nelle demenze sono fonte di attivi studi ed il ruolo svolto nei riguardi della funzione riproduttiva è ancora tutto da definire nell'uomo. Soprattutto l'introduzione di tecniche non invasive di registrazione elettrofisiologica anche nell'uomo promette di dare nuovi informazioni in tale senso.

## Bibliografia

### Olfatto

- 1) VANNINI E. *Zoologia degli invertebrati*. UTET, Torino, 1982.
- 2) LA GRECA M. *Zoologia degli invertebrati*, 2<sup>a</sup> Ed., UTET, Torino 1990.
- 3) SIMONETTA AM. *Zoologia. Struttura ed educazione degli animali*. Patron, Bologna 1986.
- 4) O'CONNELL RJ. *Chemical communication in invertebrates*. *Experientia* 1986;42:232-241.
- 5) KANZAKI R, ARBAS RA, HILDEBRAND JG. *Physiology and morphology of descending neurons in pheromone-processing olfactory pathways in the male moth Manduca sexta*. *J. Comp. Physiol. A*. 1991;169:1-14.
- 6) STENGL M, ZUFALL F, HATT H, HILDEBRAND JG. *Olfactory receptor neurons from antennae of developing male manduca sexta respond to components of the species specific sex pheromone in vitro*. *J. Neurosci*. 1992;12:252-253.
- 7) STENGL M, HATT H, BREER H. *Peripheral processes in insect olfaction*. *Annu. Rev. Physiol*. 1992;54:665-68.
- 8) ATEMA J. *Functional separation of smell and taste in fish and crustacea*. In *Olfaction and Taste VI*, ed J. Lemagnen, P. MacLeod, London, IRL Press 1977:165-174.
- 9) ACHE BW, DERBY CD. *Functional organization of olfaction in crustaceans*. *Trends Neurosci*. 1985;8:356-360.
- 10) GRAZIADEI PPC, MONTI GRAZIADEI GA. *Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons*. *J. Neurocytol*. 1979;8:1-18.
- 11) OAKLEY B, RIDDLE DR. *Receptor cell regeneration and connectivity*. In *Olfaction and taste*. *Exp. Neurol*. 1992;115:51-54.
- 12) GRAZIADEI PPC. *Cell dynamics in the olfactory mucosa*. *Tiss. Cell* 1973;4:113-131.
- 13) MOULTON DG. *Cell renewal in the olfactory epithelium of the mouse*. In *Olfaction and taste V* (D. Denton Ed.). Academic Press, New York 1975:111-114.
- 14) MARGOLIS FL, VERHAAGEN J, BIFFO S, HUANG FL, GRILLO M. *Regulation of gene expression in the olfactory neuroepithelium: a neurogenetic matrix*. *Prog. Brain Res*. 1991;89:97-122.
- 15) MACKAY-SIM A, NATHAN MH. *The projection from the olfactory epithelium to the olfactory bulb in the salamander Ambystoma tigrinum*. *Anat. Embryol*. 1984;170:93-97.
- 16) ASTIC L, SAUCHER D, HOLLEY A. *Topographical relationship between olfactory receptor cells and glomerular foci in the rat olfactory bulb*. *Brain Res*. 1987;424:144-152.
- 17) DUNCAN HJ, NICKELL WT, SHIPLEY MT, GESTELAND RC. *Organization of projections from olfactory epithelium to olfactory bulb in the frog, Rana pipiens*. *J. Comp. Neurol*. 1991;299:299-311.
- 18) KAUER JS. *Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate olfactory pathway*. *Trends Neurosci*. 1991;14:79-85.
- 19) VICKLAND H, KOTT JN, BOTHWELL MA, WESTRUM LE. *Nerve growth factor receptor and the transplanted rat olfactory bulb*. *Exp. Neurol*. 1992;115:137-141.
- 20) CARR VM, FARBMAN AI. *Ablation of the olfactory bulb up-regulates the rate of neurogenesis and induces precocious cell death in the olfactory epithelium*. *Exp. Neurol*. 1992;115:55-59.
- 21) MIWA T, DONJO T, SAKASHITA H, KIMURA Y, FURUKAWA M. *Study of behavioral and histological change in mice following olfactory bulbectomy*. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1992;95:329-334 (Abs. su Medline).

- 22) MONTI GRAZIADEI SG, GRAZIADEI PP. *Sensory reinnervation after partial removal of the olfactory bulb*. J. Comp. Neurol. 1992;316:32-44.
- 23) MACKAY-SIM A, BREIPOHL W, KREMER M. *Cell dynamics in the olfactory epithelium of the tiger salamander: a morphometric analysis*. Exp. Brain Res. 1988;71:189-198.
- 24) ZIELINSKI B, HARA TJ. *Morphological and Physiological Development of Olfactory Receptor Cells in Rainbow Trout (Salmo gairdneri) Embryos*. J. Comp. Neurol. 1988;271:300-311.
- 25) MANTEIFEL IB, KRUSHALOV NB, KISELEVA EI, MARGOLIS SE. *Sensitivity of chemosensory system of amphibia and reptiles to aminoacids*. Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1989;25:246-252.
- 26) SINHA RK. *Comparative study of the olfactory organs of two hill-stream fishes - labo boggut (Sykes) and Ailia coila (Ham.)*. Funct. Dev. Morphol. 1991;1:77-80.
- 27) SINHA SK, SINHA RK, NATH S. *A comparative study of the morphology and anatomy of the olfactory organs of two marine fishes with different habitats - trichiuris savala and Tetradon leopardus (Russel)*. Funct. Dev. Morphol. 1991;1:73-76.
- 28) JAIN VK, SAHAI S. *Anatomical and histochemical studies of the olfactory apparatus of three teleost fishes and its significance in their behaviour*. Funct. Dev. Morphol. 1991;1:21-26.
- 29) HEILIGENBERG W, KELLER CH, METZNER W, KAWASAKI M. *Structure and function of neurons in the complex of the nucleus electrosensorius of the gymnotiform fish Eigenmannia: detection and processing of electric signals in social communication*. J. Comp. Physiol. [A] 1991;169:151-164.
- 30) KANG JS, CAPRIO J. *Electro-olfactogram and multiunit olfactory receptor responses to complex mixtures of amino-acids in the channel catfish, Ictalurus punctatus*. J. Gen. Physiol. 1991;98:699-721.
- 31) RESTREPO D, BOYLE AG. *Stimulation of olfactory receptors alters regulation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in olfactory neurons of the catfish (Ictalurus punctatus)*. J. Membr. Biol. 1991;120:223-232.
- 32) DAHMEN N, WANG HL, MARGOLIS FL. *Expression of olfactory receptors in Xenopus Oocytes*. J. Neurochem. 1992;58:1176-1179.
- 33) MIYAMOTO T, RESTREPO D, CRAGOE EJ, TEETER JH. *IP<sub>3</sub>- and cAMP induced responses in isolated olfactory receptor neurons from the channel catfish*. J. Membr. Biol. 1992;127:173-183.
- 34) NEVITT GA, MOODY WJ. *An electrophysical characterization of ciliated olfactory receptor cells of the coho salmon Oncorhynchus kisutch*. J. Exp. Biol. 1992;166:1-17.
- 35) GIRARDOT MN, DERBY CD. *Neural coding of quality of complex olfactory stimuli in lobsters*. J. Neurophysiol. 1988;60:203-324.
- 36) DERBY CD, GIRARDOT MN, DANIEL PC. *Responses of olfactory receptor cells of spiny lobsters to binary mixtures. I. Intensity mixture interactions*. J. Neurophysiol. 1991;66:112-130.
- 37) DERBY CD, GIRARDOT MN, DANIEL PC. *Responses of olfactory receptor cells of spiny lobsters to binary mixtures. II. Pattern mixtures interactions*. J. Neurophysiol. 1991;66:131-139.
- 38) MICHEL WC, McCLINTOCK TS, ACHE BW. *Inhibition of lobster olfactory receptor cells by an odor activated potassium conductance*. J. Neurophysiol. 1991;65:446-453.
- 39) HALPERN M. *The organization and function of the vomeronasal system*. Ann. Rev. Neurosci. 1987;10:325-562.

- 40) ORTMAN R. *The sensory cells of the fetal vomeronasal organ in the human. A contribution to the variability of their differentiation and rudimentary development.* HNO 1989;37:191-197.
- 41) BOSSY J. *Development of olfactory and related structures in staged human embryos.* Anat. Embryol. 1980;161:225-256.
- 42) JOHNSTON RE, MUELLER UG. *Olfactory but not vomeronasal mediation of scent marking by male golden hamsters.* Physiol. Behav. 1990;48:701-706.
- 43) JOHNSTON RE. *Vomeronasal and/or olfactory mediation of ultrasonic calling and scent marking by female golden hamsters.* PPhysiol. Behav. 1992;51:437-448.
- 44) LEHMAN MN, WINAS S. *Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behaviour: autoradiographic and behavioral analysis.* Brain Res. 1982;240:27-41.
- 45) LADEWIG J, HART BL. *Flehmen and vomeronasal function.* In *Olfaction and endocrine regulation* (W. Breipohl Ed.). London IRL Press. 1982:237-247.
- 46) JOHNS MA. *The role of the vomeronasal organ in behavioral control of reproduction.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1986;474:148-157.
- 47) JENNES L, STUMPF WE. *LHRH-systems in the brain of the golden hamster.* Cell Tissue Rev. 1980;209:239-256.
- 48) PHILLIPS HS, HOSTETTER G, KERDELHUE B, KOZLOWSKI GP. *Immunocytochemical localization of LHRH in central olfactory pathways of hamster.* Brain Res. 1980;193:574-579.
- 49) PHILLIPS HS, HO BT, LINNER JG. *Ultrastructural localization of LHRH immunoreactive synapses in the hamster accessory olfactory bulb.* Brain Res. 1982;246:193-204.
- 50) WITKIN JW, SILVERMAN A-J. *Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in rat olfactory systems.* J. Comp. Neurol. 1983;218:426-432.
- 51) WITKIN JW. *Luteinizing hormone-releasing hormone in olfactory bulbs of primates.* Am. J. Primat. 1985;8:309-215.
- 52) MANAKER S, WINOKUR A, ROSTENE WH, RAINBOW TC. *Autoradiographic localization of thyrotropin-releasing hormone receptors in the rat central nervous system.* J. Neurosci. 1985;5:167-174.
- 53) MANTYH PW, HUNT SP. *Thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptors: localization by light microscopic autoradiography in rat brain using (3H) (3-Me-His<sup>2</sup>)TRH as the radioligand.* J. Neurosci. 1985;5:551-561.
- 54) IRVIN RW, SZOT P, DORSA DM, POTEAL M, FERRIS CF. *Vasopressin in the septal area of the golden hamster controls scent marking and grooming.* Physiol. Behav. 1990;48:693-699.
- 55) VINCENT SR, MCINTOSH CHS, BUCHAN AMJ, BROWN JC. *Central somatostatin systems revealed with monoclonal antibodies.* J. Comp. Neurol. 1985;238:169-186.
- 56) DLUZEN DE, EAMIREZ VD. *Localized and discrete changes in the neuropeptide (LHRH and TRH) and neurotransmitter (NE and DA) concentrations within the olfactory bulb as a function of social interaction.* Horm. Behav. 1983;17:139-145.
- 57) SEGOVIA S, PANIAGUA R, NISTAL M, GUILLAMON A. *Effects of postpuberal gonadectomy on the neurosensorial epithelium of the vomeronasal organ in the rat.* Devel. Brain Res. 1984;14:289-291.
- 58) SEGOVIA S, ORENSANZ LM, VALENCIA A, GUILLAMON A. *Effect of sex steroids on the development of the accessory olfactory bulb in the rat. A volumetric study.* Devel. Brain Res. 1984;16:312-314.
- 59) VALENCIA A, SEGOVIA S, GUILLAMON A. *Effects of sex steroids on the development of the accessory olfactory bulb mitral cells in the rat.* Devel. Brain Res. 1986;24:287-290.

- 60) MACKAY-SIM A, ROSE JD. *Removal of the vomeronasal organ impairs lordosis in female hamsters: effect is reversed by luteinising hormone-releasing hormone*. Neuroendocrinology 1986;42:489-493.
- 61) CLANCY AN, COQUELINE A, MACRIDES F, GORSKI RA, NOBLE EP. *Sexual behavior and aggression in male mice: Involvement of the vomeronasal system*. J. Neurosci. 1984;4:2222-2229.
- 62) BURGHARDT GM. *Chemical reception in reptiles*. In *Advances in Chemoreception I: Communication by chemical signals* (J.W. Johnson, D.R. Moulton, A. Turk Ed.). Appleton-Century-Crofts, New York. 1970:241-308.
- 63) DULLEMEIER P. *Some remarks on the feeding behaviour of rattlesnakes*. Koninkl. Nederl. Acad. Van Wetenschappen Proc. Ser. C 1961;64:383-396.
- 64) BURGHARDT GM. *The ontogeny, evolution and stimulus control of feeding in humans and reptiles*. In *The Chemical senses and nutrition* (M.R. Kare, O. Maller Ed.). Academic Press, New York. 1977:253-275.
- 65) HALPERN M, KUBIE JL. *Snake tongue flicking behaviour: clue to vomeronasal system functions*. In *Chemical signals in vertebrates* (D. Muller-Schwarze, R.M. Silverstein Ed.). Plenum, New York 1983:45-47.
- 66) GRAVES BM, DUVALL D. *Avomnic prairie rattlesnakes (Crotalus Viridis) fail to attack rodent prey*. Z. Tierpsychol. 1985;67:161-166.
- 67) BEAUCHAMP GK, WELLINGTON JL, WYSOCKI CJ, BRAND JG, KUBIE JL, SMITH AB. III. *Chemical communication in the guinea pig: Urinary components of low volatility and the access to the vomeronasal organ*. In *Chemical signals in vertebrates and aquatic invertebrates* (D. Muller-Schwarze, R. Silverstein Ed.). Plenum. New York 1980:327-339.
- 68) RASMUSSEN LE, SCHMIDT M, NENNEOUS R, GROVES D. *Asian bull elephants: Flehmen-like responses to extractable components in female elephant estrous urine*. Science 1982;217:159-162.
- 69) CRUMP D, SWIGAR AA, WEST JR, SILVERSTEIN RM, MULLER-SCHWARZE D, ALTIERI R. *Urine fractions that release flehmen in black-tailed deer*. J. Chem. Ecol. 1982;10:203-215.
- 70) MARCHELEWSKA-KOJ A. *Pregnancy blocking by pheromones and reproduction in mammals* (J.G. Vandenberg Ed.). Academic Press, New York 1983:151-174.
- 71) CLANCY AN, MACRIDES F, SINGER AG, AGOSTA WC. *Male hamster copulatory responses to a high molecular weight fraction of vaginal discharge: effects of vomeronasal organ removal*. Physiol. Behav. 1984;33:653-660.
- 72) SINGER AG, CLANCY AN, MACRIDES F, AGOSTA WC. *Chemical studies of hamster vaginal discharge: effects of endocrine ablation and protein digestion on behaviorally active macromolecular fractions*. Physiol. Behav. 1984;33:639-643.
- 73) SINGER AG, CLANCY AN, MACRIDES F, AGOSTA WC. *Chemical studies of hamster vaginal discharge: male behavioural responses to a high molecular weight fraction require physical contact*. Physiol. Behav. 1984;33:645-651.
- 74) MÜLLER W. *Vergleichende elektrophysiologische untersuchungen an den sinnesepithelien des jacobsonschen organs und der nase von amphibiern (rana), reptilien (lacerta) und säugetieren (mus)*. Z. Vergl. Physiologie 1971;72:370-385.
- 75) TUCKER D. *Nonolfactory responses from the nasal cavity: Jacobson's organ and the trigeminal system*. In *Olfaction* (L.M. Beidler Ed.). Springer, New York 1971:151-181.
- 76) KLEMM WR, SHERRY CJ, SIS RF, MORRIS DL. *Electrophysiologic recording from bovine vomeronasal capsule under spontaneous and stimulated conditions*. Brain Res. bull. 1984;12:275-282.

- 121) DHALLAN RS, YAUK W, SCHRADER KA, REED RR. *Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide activated channel from olfactory neurons.* Nature 1990;347:184-187.
- 122) BRUCH RC. *Signal transducing GTP-binding proteins in olfaction.* Comp. Biochem. Physiol. A. 1990;95:27-29.
- 123) DOTY RL, KREISS DS, FRYE RE. *Human odor intensity perception: correlation with frog epithelial adenylate cyclase activity and transepithelial voltage response.* Brain Res. 1990;527:130-134.
- 124) KURAHASHI T. *The response induced by intracellular cyclic AMP in isolated olfactory receptor cells of the newt.* J. Physiol. (Lond) 1990;430:355-371.
- 125) KURAHASHI T, KANEKO A. *High density cAMP-gated channels at the ciliary membrane in the olfactory receptor cell.* Neuroreport 1991;2:5-8.
- 126) ALTENHOFEN W, LUDWIG J, EISMANN E, KRAUS W, BONIGK W, KAUPP UB. *Control of ligand specificity in cyclic nucleotide-gated channels from rod photoreceptors and olfactory epithelium.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991;88:9868-9872.
- 127) FIRESTEIN S, ZUFALL F, SHEPHERD GM. *Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons are also gated by cyclic nucleotides.* J. Neurosci. 1991; 11:3565-3572.
- 128) FIRESTEIN S, DARROW B, SHEPHERD GM. *Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system.* Neuron. 1991;6:825-835.
- 129) REED RR. *Signaling pathways in odorant detection.* Neuron 1992;8:205-209.
- 130) FIRESTEIN S, SHEPHERD GM. *Neurotransmitter antagonists block some odor responses in olfactory receptor neurons.* Neuroreport 1992;3:661-66.
- 131) Menco BP, BRUCH RC, DAU B, DANHO W. *Ultrastructural localization of olfactory transduction components: the G protein subunit Golg alpha and type III adenyl cyclase.* Neuron 1992;8:441-453.
- 132) BOEKHOFF I, BRFEER H. *Termination of second messenger signaling in olfaction.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992;89:471-474.
- 133) LOWE G, GOLD GH. *The spatial distributions of odorant sensitivity and odorant-induced currents in salamander olfactory receptor cells.* J. Physiol. 1991;442:147-168.
- 134) SCHILD D, RIEDEL H. *Significance of glomerular compartmentalization for olfactory coding.* Biophys. J. 1992;61:704-715.
- 135) VAGELL ME, MCGINNIS MY, POSSIDENTE BP, NARASIMHAN VN, LUMIA AR. *Olfactory bulbectomy increases basal suprachiasmatic cyclic AMP levels in male rats.* Brain Res. bull. 1991;27:839-842.
- 136) RIZVI TA, ENNIS M, SHIPLEY MT. *Reciprocal connections between the medial preoptic area and the midbrain periaqueductal gray in rat: a WGA-HRP and PHA-L study.* J. Comp. Neurol. 1992;315:1-15.
- 137) BUCK L, AXEL A. *A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition.* Cell 1991;65:1975-1987.
- 138) DEAR TN, BOEHM T, KEVERNE EB, RABBITS TH. *Novel genes for potential ligand-binding proteins in subregions of the olfactory mucosa.* EMBO J. 1991; 10:2813-2819.
- 139) PLANK J, MAI JK. *Developmental expression of the 3-fucosyl-N-actyl-lactosamine/CD15 epitope by an olfactory receptor cell subpopulation and in the olfactory bulb of the rat.* Brain Res. Dev. Brain Res. 1992;66:257-26.
- 140) BUCK LB. *The olfactory multigene family.* Curr. Opin. Neurobiol. 1992;2:282-288.
- 141) BUCK LB. *The olfactory multigene family.* Curr. Opin. Genet. Dev. 1992;2:467-473.

- 142) SELBIE LA, TOWNSEND-NICHOLSON A, IISMAA TP, SHINE J, NOVEL G. *Protein-coupled receptors: a gene family of putative human olfactory receptor sequences*. Brain Res. 1992;13:159-163.
- 143) FUJITA I, SORENSEN PW, STACEY NE, HARA TJ. *The olfactory system, not the terminal nerve, function as the primary chemosensory pathway mediating responses to sex pheromones in male goldfish*. Brain Behav. Evol. 1991;38:313-321.
- 144) GUAN X, DLUZEN D. *Castration reduces potassium-stimulated norepinephrine release from superfused olfactory bulbs of male rats*. Brain Res. 1991;568:147-151.
- 145) BERGVALL AH, VEGA-MATUSZCZYK J, DAHLOF LG, HANSENS S. *Peripheral anosmia attenuates female-enhanced aggression in male rats*. Physiol. Behav. 1991;50:33-40.
- 146) HOFER MA, SHAIR HN. *Trigeminal and olfactory pathways mediating isolation distress and companion comfort responses in rat pups*. Behav. Neurosci. 1991;105:699-706.
- 147) KENDRICK KM, LEVY F, KEVERNE EB. *Changes in the sensory processing of olfactory signals induced by birth in sheep*. Science 1992;256:8833-836.
- 148) HUMMEL T, GOLLISH R, WILDT G, KOBAL G. *Changes in olfactory perception during the menstrual cycle*. Experientia 1991;47:712-715.
- 149) SAGAR SM, THOMAS RJ, LOVEROCK LT, SPITTLE MF. *Olfactory sensations produced by high-energy photon irradiation of the olfactory receptor mucosa in humans*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991;20:771-77.
- 150) MESTER AF, SNOW JB JR, SHAMAN P. *Photochemical effects of laser irradiation on neuritic outgrowth of olfactory neuroepithelial explants*. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1991;105:449-456.
- 151) GARCIA J, KOELLING RA. *The use of ionizing rays as a mammalian olfactory stimulus*. In *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. IV, Ed. by L.M. Beidler, Springer 1971:449-494.
- 152) LEVENTEAU J, ANDRIASON I, MAC-LEOD P. *The bilateral projections of the primary olfactory neurons in the frog*. Exp. Brain Res. 1992;89:93-104.
- 153) PHELPS PE, HOUSER CR, VAUGHN JE. *Small cholinergic neurons within fields of cholinergic axons characterize olfactory-related regions of rat telencephalon*. Neuroscience 1992;48:121-136.
- 154) DOTY RL. *Odor-guided behavior in mammals*. Experientia 1986;42:257-271.
- 155) HARRISON PJ, PEARSON RC. *Olfaction and psychiatry*. Br. J. Psychiatry 1989;155:822-828.
- 156) BIRDSALL NJ. *Wheel on the sweet smell of success*. Trends Pharmacol. Sci. 1991;12:283-285.
- 157) ANTZ-VAXMAN M, ARON C. *Olfactory environment and early mating behavior in the cyclic female rat*. Physiol. Behav. 1986;38:241-245.
- 158) BLOCH GJ, BABCOCK AM, GORSKI RA, MICEVYCH PE. *Effects of cholecystokinin on male copulatory behavior and lordosis behavior in male rats*. Physiol. Behav. 1988;43:351-357.
- 159) ALBERS HE, RAWLS S. *Coordination of hamster lordosis and flank marking behavior: role of arginine vasopressin within the medial preoptic-anterior hypothalamus*. Brain Res. Bull. 1989;23:105-109.
- 160) JENSSEN C, GRUNER B, DOCKE F, DORNER G. *Partial compensation of sexual receptivity deficits in female rats with bilateral lesions of the hypothalamic ventromedial nucleus by transplants of fetal mediobasal hypothalamic tissue*. Exp. Clin. Endocrinol. 1988;91:287-30.
- 161) MOREINES J, KELTON M, LUINE VN, PFAFF DW, McEWEN BS. *Hypothalamic serotonin lesions unmask hormone responsiveness of lordosis behavior in adult male rats*. Neuroendocrinology 1988;47:453-458.

- 198) CREWS D, WADE J, WILCZYNSKI W. *Sexually dimorphic areas in the brain of whip-tail lizards*. Brain. Behav. Evol. 1990;36:262-270.
- 199) BLAUSTEIN JD, NIELSEN KH, DELVILLE Y, TURCOTTE JC, OLSTER DH. *Neuroanatomical relationships of substance P and sex steroid hormone-sensitive neurons involved in sexual behavior*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1991;632:314-33.
- 200) ROBERTSON GS, PFAUS JG, ATKINSON LJ, MATSUMURA H, PHILLIPS AG, FIBIGER HC. *Sexual behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat*. Brain Res. 1991;564:352-357.
- 201) LUINE V, COWELL J, FRANKFURT M. *GABAergic-serotonergic interactions in regulating lordosis*. Brain Res. 1991;556:171-174.
- 202) HILLEGAART V, AHLENIUS S, LARSSON K. *Region-selective inhibition of male rat sexual behavior and motor performance by localized forebrain 5-HT injections: a comparison with effects produced by 8-OH-DPAT*. Behav. Brain. Res. 1991;42:169-18.
- 203) HOLMAN SD, HUTCHISON RE, HUTCHISON JB. *Microimplants of estradiol in the sexually dimorphic area of the hypothalamus activate ultrasonic vocal behavior in male Mongolian gerbils*. Horm. Behav. 1991;25:531-4.
- 204) KONDO Y. *Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in sexually inexperienced male rats*. Physiol. Behav. 1992;51:939-943.
- 205) MICEVYCH P, ULIBARRI C. *Development of the limbic-hypothalamic cholecystokinin circuit: a model of sexual differentiation*. Dev. Neurosci. 1992;14:11-34.
- 206) BARCLAY SR, HARDING CF, WATERMAN SA. *Correlations between catecholamine levels and sexual behavior in male zebra finches*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1992;41:195-201.
- 207) BAUM MJ, EVERITT BJ. *Increased expression of c-fos in the medial preoptic area after mating in male rats: role of afferent inputs from the medial amygdala and midbrain central tegmental field*. Neuroscience 1992;50:627-64.
- 208) DAMSMA G, PFAUS JG, WENKSTERN D, PHILLIPS AG, FIBIGER HC. *Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: comparison with novelty and locomotion*. Behav. Neurosci. 1992;106:181-19.
- 209) DE JONGE FJ, OLDENBURGER WP, LOUWERSE AL, VAN DE POLL NE. *Changes in male copulatory behavior after sexual exciting stimuli: effects of medial amygdala lesions*. Physiol. Behav. 1992;52:327-33.
- 210) KABA H, ROSSER AE, KEVERNE EB. *Hormonal enhancement of neurogenesis and its relationship to the duration of olfactory memory*. Neuroscience 1988;24:93-98.
- 211) HLINAK Z, KREJCI I. *Spontaneous behaviour, habituation, and sniffing responsiveness of aged female rats*. Act. Nerv. Super. Praha 1990;32:87-94.
- 212) CHAMBERS KC, THORNTON JE, ROSELLI CE. *Age-related deficits in brain androgen binding and metabolism, testosterone, and sexual behavior of male rats*. Neurobiol. Aging 1991;12:123-130.
- 213) WILSON DA, SULLIVAN RM. *Olfactory associative conditioning in infant rats with brain stimulation as reward: II. Norepinephrine mediates a specific component of the bulb response to reward*. Behav. Neurosci. 1991;105:843-849.
- 214) LEON M. *The neurobiology of filial learning*. Annu. Rev. Psychol. 1992;43:377-398.
- 215) HAYNE H, RICHARDSON R, CAMPBELL BA. *Developmental constraints on the expression of behavioral and heart-rate orienting responses: II. The role of ambient temperature*. Dev. Psychobiol. 1992;25:51-65.
- 216) SMITH DV. *Taste and smell dysfunction*. In Otolaryngology (M.M. Paparella, D.A. Shumrick, J.L. Gluckman, W.L. Meyerhoff Eds.). 3rd Ed. 1988, Philadelphia, Saunders.

- 217) DOTY RL, FRYE R. *Influence of nasal obstruction on smell function*. Otolaryng. Clin. N.Am. 1989;22:397-410.
- 218) ECCLES R, JAWAD MSM, MORRIS S. *Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to airflow*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1989;108:268-273.
- 219) HENEGAR JR, MARUNIAK JA. *Quantification of the effects of long-term unilateral naris closure on the olfactory bulbs of adult mice*. Brain Res. 1991;568:230-234.
- 220) WIGAND ME. *Endoskopische chirurgie der nasennebenhöhlen und der vorderen schädelbasis*. Thieme 1989.
- 221) STAMMBERGER H. *Functional endoscopic sinus surgery*. Decker (Mosby), 1991.
- 222) ZINREICH SJ, KENNEDY DW, ROSENBAUM AE, GAYLER BW, KUMAR AJ, STAMMBERGER H. *CT of the nasal cavity and paranasal sinuses: imaging requirements for functional endoscopic sinus surgery*. J. Radiol. 1987;163:769-775.
- 223) ZINREICH SJ, KENNEDY DW, GAYLER BW. *CT of nasal cavity, paranasal sinuses: an evaluation of anatomy in endoscopic sinus surgery*. Clear Images 1988;2:2-10.
- 224) HENKIN RI. *The role of adrenal corticosteroids in sensory processes*. In *Handbook of Physiology* (H. Blaschko, A.D. Smith, G. Sayers Eds.). Section 7, Vol. 6, Wash. DC, American Physiological Society, 1975:209-230.
- 225) WEIFFENBACH JM, MCCARTHY VP. *Olfaction deficits in cystic fibrosis: distribution and severity*. Chem. Sens. 1984;9:193-199.
- 226) KALLMANN FJ, SCHOENFELD WA, BARRERA SE. *The genetic aspects of primary eunuchoidism*. Am. J. Ment. Defic. 1944;48:203-236.
- 227) JORGENSEN MB, BUCH NH. *Studies on the sense of smell and taste in diabetics*. Acta Otolaryngol. Stockh. 1961;53:539-545.
- 228) HENKIN RI. *Impairment of olfaction and the losses of sour and bitter in pseudo-hypoparathyroidism*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1968;28:624-628.
- 229) HENKIN RI. *Abnormalities of taste and olfaction in patients with chromatin negative gonadal dysgenesis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1967;27:1436-1440.
- 230) SCHIFFMAN SS, NASH ML, DACKIS C. *Reduced olfactory discriminations in patients on chronic renal hemodialysis*. Physiol. Behav. 1978;21:239-242.
- 231) BURCH RE, SACKIN DA, URSICK JA, JETTON MM, SULLIVAN JF. *Decreased taste and smell acuity in cirrhosis*. Arch. Intern. Med. 1978;138:743-746.
- 232) RUNDLES RW. *Prognosis in the neurologic manifestations of pernicious anemia*. Blood 1946;1:209-219.
- 233) JONES BA, MOSKOWITZ HR, BUTTERS N. *Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients*. Neuropsychologica 1975;13:173-179.
- 234) ESKENAZI B, CAIN WS, NOVELLY RA, MATTSON R. *Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy*. Neuropsychologia 1986;24:553-562.
- 235) HENKIN RI, KOPIN IJ. *Abnormalities of taste and smell thresholds in familial dysautonomia: improvement with metacholine*. Life Sci. 1964;3:1319-1325.
- 236) MOBERG PJ, PERALSON GD, SPEEDIE LJ, LIPSEY JR, FOLSTEIN SE. *Deficits in olfactory, but not visual or verbal recognition, in early affected Huntington's disease patients*. Soc. Neurosci. Abstr. 1984;10:318.
- 237) WNDER M, SZMEJA Z. *Examination of hearing, vestibular system function, taste and olfactory systems in patients with disseminated sclerosis*. Neurol. Neurochir. Pol. 1971;64:767-772.
- 238) ANSARI KA, JOHNSON A. *Olfactory function in patients with Parkinson's disease*. J. Chron. Dis. 1975;28:493-497.
- 239) WARD CD, HESS WA, CALNE DB. *Olfactory impairment in Parkinson's disease*. Neurology 1983;33:943-946.

- 282) ZWAARDERMAKER H. *Die Physiologie des Geruchs*. W. Engelmann, Leipzig, 1985.
- 283) FORTUNATO, NICCOLINI. *Olfattometria*. Clin. Otorinolaringoiatr. 1949;1:33.
- 284) ZUSSHO H. *Olfactometry in Japan (I)*. Rhinology 1983;21:281-285.
- 285) GANZ H. *Die Geruchsprüfung in der Praxis*. HNO 1987;35:511-514.
- 286) TAKAGI SF. *A Standardized olfactometer in Japan*. Ann. N-Y Acad. Sci. 1987;510:113-118.
- 287) COMETTO-MUNIZ JE, CAIN WS. *Nasal pungency, odor and eye irritation thresholds for homologous acetates*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1991;39:983-989.
- 288) FORTIER I, FERRARIS J, MERGLER D. *Measurement precision of an olfactory perception threshold test for use in field studies*. Am. J. Int. Med. 1991;20:495-504.
- 289) DOTY RL, SHAMAN P, KREFETZ DG, DANN M. *Recent progress in the development of a clinically-useful microencapsulated olfactory function test*. In *Proceedings of the XII World Congress on Otorhinolaryngology* (J. Surjan Ed.). Budapest: Akademiaia Kiado, 1981:5-8.
- 290) PRICE S, WILLEY A. *Effects of antibodies against odorant binding proteins on electrophysiological responses to odorants*. Biochim. Biophys. Acta 1988;965:127-129.
- 291) LYNCH JW, BARRY PH. *Action Potentials initiated by single channel openings in a small neuron (rat olfactory receptor)*. Biophys. J. 1989;55:755-768.
- 292) FRINGS S, LINDEMANN B. *Current recording from sensory cilia of olfactory receptor cells in situ. I. The neuronal response to cyclic nucleotides*. J. Gen. Physiol. 1991;97:1-16.
- 293) FRINGS S, BENZ S, LINDEMANN B. *Current recording from sensory cilia of olfactory receptor cells in situ. II. Role of mucosal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> ions*. J. Gen. Physiol. 1991;97:725-747.
- 294) LORIG TS. *Human EEG and odor response*. Prog. Neurobiol. 1989;33:387-98.
- 295) HEBWEHOLS C. *Computer Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigemini- und Olfactoriusreaktionen*. Arch. Ohr. Nas. Kehlk. Heilk. 1972;202:394-380.
- 296) HEBERHOLD C. *Nachweis und reizbedingungen olfaktorisch und rhinosensibel evozierter hirnrindensummenpotentiale sowie konzept einer klinischen computer-olfactometrie*. Westdeutscher Verlags, Opladen 1973:126.
- 297) KOBAL G, PLATTIG K-H. *Methodische anmerkungen zur gewinnung olfaktorischer EEG-antworten des wachen menschen (objektive olfactometrie)*. Z. EEG-EMG 1978;9:135-145.
- 298) PLATTIG K-H, KOBAL G. *Spatial and temporal distribution of olfactory evoked potentials and techniques involved in their measurement*. In *Human evoked potentials - Application and problems* (Lehmann D., Callaway E. Ed.). New York-London, Plenum Press 1979:285-301.
- 299) PLATTIG KH. *The sense of taste*. In *Sensory Analysis of Foods* (Piggott J.R. Ed.). London-New York, Elsevier Applied Science Publishers 1984:1-22.
- 300) BROICH G. *evoked potential Olfactometry. A study proposal*. Department of Oral Biology and Pathology, State University of New York á Stony Brook, 1985 (unpublished).
- 301) PLATTIG K-H. *Der Geruchssinn des Menschen*. Physik in Unserer Zeit 1987;18:146-158.
- 302) PLATTIG KH. *Gustatory and Evoked Potentials in Man*. Proc. 9th ann. Conf. IEEE Engin. Med. Biol. Soc. 1987;2:961-962.
- 303) PLATTIG KH, DAZERT S, MAEYAMA T. *A new gustometer for computer evaluation of taste responses in men and animals*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;(Suppl.158):123-128.
- 304) BROICH G, BAZZANA T, BAZZANA O. *Olfactory evoked potentials in man-clinical*

results with the use of a new continuous flow stimulator device. In *XIVth World Congress of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* (Sacristan T., Alvarez-Vincent J.J., Bartual J., et al. Eds.). Kugler&Ghedini, Amsterdam 1992;2:1603-1607.

- 305) FURUKAWA M, KAMIDE M, OHKADO T, UMEDA R. *Electroolfactogram (EOG) in olfactometry*. *Auris Nasus Larynx* 1989;16:33-38.
- 306) VAN TOLLER S, REED MK. *Brain electrical activity: topographical maps produced in response to olfactory and chemosensory stimulation*. *Psychiatry Res.* 1989;29:429-430.
- 307) WITTET HB, ROYSTON R. *Cortical evoked response olfactometry*. *J.R. Soc. Med.* 1991;84:400-402.
- 308) HUMMEL T, LIVERMORE A, HUMMEL C, KOBAL G. *Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine*. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992;84:192-195.

### *Gusto*

- 309) REUTTER K. *Taste organ in the bullhead (Teleostei)*. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 1978;55:1-98.
- 310) DELAY RJ, KINNAMON JC, ROPER SD. *Ultrastructure of mouse vallate taste buds. II. Cell types and cell lineage*. *J. Comp. Neurol.* 1986;253:242-252.
- 311) SCHWALBE GA. *Das epithel der papillae vallatae*. *Arch. Mikrosk. Anat.* 1867;3:504-508.
- 312) LOVEN C. *Beiträge zur kenntnis vom bau der geschmackswärzchen der zunge*. *Arch. Mikrosk. Anat.* 1868;4:96-109.
- 313) MERKEL F. *Über die endigungen der sensiblen nerven in der haut der wirbeltiere*. *Rostok* 1880:214.
- 314) HERMANN F. *Studien über den feineren bau des geschmacksorgans*. *Sitzb. Math. Phys. K. Akad. Wiss. München*, 1888;18:277-318.
- 315) BEIDLER LM, SMALLMAN RL. *Renewal of cells within taste buds*. *J. Cell. Biol.* 1965;27:263-272.
- 316) BERTALANFFY FD. *Tritiated thymidine versus colchicine in the study of cell population cytodynamics*. *Lab. Invest.* 1964;13:871-886.
- 317) MOCHIZUKI Y. *Studies on the papillae foliatae of Japanese. II. The number of taste buds*. *Okajimas Folia Anat. Jap.* 1939;18:355-369.
- 318) BRADLEY RM. *Tongue topography*. In *Handbook of Sensory Physiology. Vol. IV. Chemical Senses, part 2* (L.M. Beidler Ed.). Taste; Berlin, Springer 1971:1-30.
- 319) MILLER IJ. jr. *Variation in human fungiform taste bud densities among regions and subjects*. *Anat. Rec.* 1986;216:474-482.
- 320) LALOND ER, EGLITIS JA. *Number and distribution of taste buds on the epiglottis, oharynx, larynx, soft palate and uvula in a newborn human*. *Anat. Rec.* 1961;140:91-93.
- 321) NILSSON B. *The occurrence of taste buds in the palate of human adults as evidenced by light microscopy*. *Acta Odontol. Scand.* 1979;37:253-258.
- 322) NORGREN R. *Taste and autonomic nervous system*. *Chem. Sens.* 1985;10:143-161.
- 323) DESGRANGES JC. *Sur la double innervation des cellules sensorielles des bourgeons du gout des barbillons du poisson-chat*. *C.R.A-Cad.Sci.Ser.* 1966;263:1103-1106.
- 324) TAKEDA M. *An electron microscopic study on the innervation in the taste buds of the mouse circumvallate papillae*. *Arch. Histol. Jpn.* 1976;39:257-269.

- 325) ZAHM DS, MUNGER BL. *Fetal development of primate chemosensory corpuscles. I. Synaptic relationships in late gestation.* J. Comp. Neurol. 1983;213:146-162.
- 326) GRAZIADEI PPC. *The ultrastructure of taste buds in mammals.* In *2nd Symposium on Oral Sensation and Perception* (J.F. Bosma Ed.). Springfield, Thomas 1970:5-35
- 327) WEST CHK, BERNARD RA. *Intracellular characteristics and responses of taste bud and lingual cells of the mudpuppy.* J. Gen. Physiol. 1978;72:305-326.
- 328) TEETER JH. *Dye-coupling in catfish taste buds.* In *Proc. 19th Japanese Symp. Taste & Smell* (S. Kimura, A. Miyoshi, I. Shimida Eds.). Hozumicho, Gifo, Asahi Univ. 1985:29-33.
- 329) YANG J, ROPER SD. *Dye-coupling in taste buds in the mudpuppy Necturus maculosus.* J. Neurosci. 1987;7:3561-3565.
- 330) ROPER SD. *The cell biology of vertebrate taste receptors.* Ann. Rev. Neurosci. 1989;12:329-353.
- 331) AVENET P, LINDEMANN B. *Action potentials in epithelial taste receptor cells induced by mucosal calcium.* J. Membrane Biol. 1987;95:265-269.
- 332) KINNAMON SC, ROPER SD. *Membrane properties of isolated mudpuppy taste cells.* J. Gen. Physiol. 1988;91:351-371.
- 333) BRENNER BE, SIMON RR. *Glossitis and dysgeusia.* Am. J. Emerg. Med. 1984;2:147.
- 334) HENKIN RI, LARSON AL, POWELL RD. *Hypogeusia, dysgeusia, hyposmia and dysosmia following influenza-lime infection.* Ann. Otol. 1975;84:672-682.
- 335) DOTY RL, KIMMELMAN CP. *Smell and taste and their disorders.* In *Diseases of the Nervous System: Clinical Neurobiology, Voll* (A.K. Asbury, G.M. McKhann, W.I. McDonald Eds.). Philadelphia, Saunders, 1986:466-478.
- 336) KASHIMA HK, KALINOWSKI B. *Taste impairment following laryngectomy.* Ear Nose Throat J. 1979;58:88-92.
- 337) SREEBNY LM, BROICH G. *Xerostomia (Dry Mouth).* In *The salivary system* (L.M. Sreebny Ed.). CRC Press, Boca Raton, 1988:179-202.
- 338) BROICH G, MAGNANI M, ANNI A. *Xerostomia. Parte I: Eziologia, fisiopatologia e sintomatologia.* Boll. Soc. Med. Chir. Cremona 1989;43:47-50.
- 339) BROICH G, ROFFI GP, ANNI A. *Xerostomia. Parte II: Accertamenti clinici, test di laboratorio e proposte di terapia.* Boll. Soc. Med. Chir. Cremona 1989;43:51-54.
- 340) BAHN SL. *Drug related dental destruction.* Oral Surg. 1972;33:49.
- 341) SREEBNY LM, SCHWARTZ S. *Reference guide to drugs and dry mouth.* Gerodontology 1986;5:75.
- 342) DAVIES BM, GURLAND JB. *Salivary secretion in depressive illness.* J. Psychosomat. Res. 1961;5:269.
- 343) BOGDANOFF MD, BOGDANOFF MM, WOLF SG. *Studies on salivary function in man: variations in secretory rate as part of the individual's adaptive pattern.* J. Psychosomat. Res. 1961;5:170.
- 344) BARBER TX, CHAUNCEY HH, WINWER RA. *Effect on hypnotic and non-hypnotic suggestions on parotid gland response to gustatory stimuli.* Psychosomat. Med. 1964;26:374.
- 345) BATES JF, ADAMS D. *The influence of mental stress on the flow of saliva in man.* Arch. Oral biol. 1968;13:593.
- 346) BROWN CC. *The parotid puzzle: a review of the literature on human salivation and its applications to psychophysiology.* Psychophysiology 1970;7:66.
- 347) BOLWIG TG, RAFAELSEN OJ. *Salivation in affective disorders.* Psychol. Med. 1972;2:232.
- 348) LADER M. *The psychophysiology of mental illness.* Poutledge & Kegan Paul, London 1975:129.

- 349) MATHEW RJ, WEINMAN M, CLAGHORN JL. *Xerostomia and sialorrhea in depression*. Am. J. Psychiatr. 1979;136:1476.
- 350) COSTA PT, CHAUNCEY HH, ROSE CL, KAPUR KK. *Relationship of parotid flow rate and composition with personality traits in healthy men*. Oral Surg. 1980;50:416.
- 351) BERTRAM U. *Xerostomia: clinical aspects, pathology and pathogenesis*. Acta Odontol. Scand. 1967;25:1.
- 352) BLOCH KJ, BUCHANAN WW, WOHL MJ, BUNIM JJ. *Sjogren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases*. Medicine 1965;44:187.
- 353) BENEDEK-SPAT E. *Sialochemical examinations in non-tumorous parotid enlargements*. Acta Otolaryngol. 1978;86:276.
- 354) WHALEY K, WILLIAMSON J, CHISHOLM DM, WEBB J, MASON DK, BUCHANAN W. *Sjogren's syndrome. I. Sicca components*. Q. J. Med. 1973;42:166-279.
- 355) HENKIN RI, TALAL N, LARSON AL, MATTERN CFT. *Abnormalities of taste and smell in Sjogren's syndrome*. Ann. Intern. Med. 1972;76:375-383.
- 356) CONGER AD, WELLS MA. *Radiation and aging effect on taste structure and function*. Radiat. Res. 1969;37:31-49.
- 357) KASHIMA HK, KIRKHAM WR, ANDREWS JR. *Postirradiation sialoadenitis. A study of the clinical features, histopathologic changes and serum enzyme variations following irradiation of human salivary glands*. Am. J. Roentgenol. 1965;94:271.
- 358) FRANK RM, HERDLEY J, PHILLIPE E. *Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma*. J. Am. Dent. Assoc. 1965;70:868.
- 359) ENEROTH C-M, HENRIKSON CO, JAKOBSON PA. *Effect of fractionated therapy on salivary gland function*. Cancer 1972;30:1147.
- 360) DREIZEN S, BROWN LR, HANDLER BS, LEVY BM. *Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes*. Cancer 1976;38:273.
- 361) SHANNON IL, TRODAHL JN, STARCKE EN. *Radiosensitivity of the human parotid gland*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1978;157:50.
- 362) ANDERSON MW, IZUTSU KT, RICE JC. *Parotid gland pathophysiology after mixed gamma and neutron irradiation of cancer patients*. Oral Surg. 1981;52:495.
- 363) AL-TIKRITI U, MARTIN MV, BRAMLEY PA. *A pilot study on the clinical effects of irradiation on the oral tissues*. Br. J. Oral Maxillofacial Surg. 1984;22:77.
- 364) SODICOFF N, PRATT NE, SHOLLEY MM. *Ultrastructural radiation of rat parotid gland: a histopathologic dose response study*. Radiat. Res. 1974;58:196.
- 365) ABOK K, BRUNK U, JUNG B, ERICSSON J. *Morphologic and histochemical studies on the differing radiosensitivity of ductular and acinar cells of the rat submandibular gland*. Virchows Arch. 1984;45:443.
- 366) STEPHARD TH, GARTLER SM. *Increased incidence of non-tasters of phenylthiocarbamide among congenital athyreotic cretins*. Science 1960;131:929.
- 367) McCONNEL RJ, MENENDEZ CE, SMITH FR, HENKIN RI, RIVLIN RS. *Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism*. Am. J. Med. 1975;59:354-364.
- 368) SETTLE RG. *Diabetes mellitus and the chemical senses*. In *Clinical Measurement of taste and smell* (H.L. Meiselman, R.S. Rivlin Eds.). New York, Macmillan 1986:487-513.
- 369) BURCH RE, SACKIN DA, URSICK JA, JETTON MM, SULLIVAN JF. *Decreased taste and smell acuity in cirrhosis*. Arch. Intern. Med. 1978;138:743-746.
- 370) GREEN RF. *Subclinical pellagra and idiopathic hypogeusia*. J. Am. Med. Assoc. 1971;218:1303.
- 371) DEWYS WD, WALTER K. *Abnormalities of taste sensation in cancer patients*. Cancer 1975;36:1888-1896.
- 372) HENKIN RI, BRADLEY DF. *Regulation of taste acuity by thiols and metal ions*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1969;62:30-37.

- 373) KRUT LH, PERRIN MJ, BRONTE-STEWART B. *Taste perception in smokers and non-smokers*. Br. Med. J. 1961;1:384-387.
- 374) KAPLAN AR, GLANVILLE EV, FISCHER R. *Taste thresholds for bitterness and cigarette smoking*. Nature 1964;202:1366.
- 375) JACKSON JA. *Heavy smoking and sodium chloride hypogeusia*. J. Dent. Res. 1967;46:742-744.
- 376) PETERSON DI, LONERGAN LH, HARDINGE MG. *Smoking and taste perception*. Arch. Environ. Health 1968;16:219-222.
- 377) COATS AC. *Effects of age, sex and smoking on electrical taste threshold*. Ann. Otol. 1974;83:365-369.
- 378) GRUNBERG NE. *The effects on nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preferences*. Addict. Behav. 1982;7:317-331.
- 379) PAGEBORN RM, TRABUE IM. *Gustatory responses during periods of controlled and ad lib cigarette smoking*. Percept. Psychophys. 1973;13:139-144.
- 380) SUMNER D. *Disturbances of the sense of smell and taste after head injuries. Part II: Injuries of the brain and skull*. In *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 24* (P.J. Vinken, G.W. Bruyn Eds.). New York, American Elsevier 1975:1-25.
- 381) COSTANZO RM, BECKER DP. *Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients*. In: *Clinical measurement of taste and smell* (H.L. Meiselman, R.S. Rivlin Eds.). New York, Macmillan, 1986:565-578.
- 382) BURDACH KJ, DOTY RL. *The effects of mouth movements, swallowing and spitting on retronasal odor perception*. Physiol. Behav. 1987;41:353-356.
- 383) STEVENS JC, BARTOSHUK LM, CAIN WS. *Chemical senses and aging: taste versus smell*. Chem. Sens. 1984;9:167-179.
- 384) BARTOSHUK LM, RIFKIN B, MARKS LE, BARS P. *Taste and aging*. J. Gerontol. 1986;41:51-57.
- 385) CHAMBERS KC, SENGSTAKE CB, YODER RL, THORNTON JE. *Sexually dimorphic acquisition of a conditioned taste aversion in rats: effects of gonadectomy, testosterone replacement and water deprivation*. Physiol. Behav. 1981;27:83-88.
- 386) CHAMBERS KC. *Sexual dimorphism as an index of hormonal influences on conditioned food aversions*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1985;443:110-125.
- 387) HARRIS H, KALMUS H. *The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (PTC)*. Ann. Eugenics. 1949,15:24-31.
- 388) BARTOSHUK LM, GENT J, CATALANOTTO FA, GOODSPEED RB. *Clinical evaluation of taste*. Am. J. Otolaryngol. 1983;4:257-260.
- 389) GENT JF, CAIN WS, BARTOSHUK LM. *Taste and smell measurement in a clinical setting*. In *Clinical Measurement of Taste and Smell* (H.L. Meiselman, R.S. Rivlin Eds.). New York, Macmillan, 1986:107-116.
- 390) PLATTIG KH. *Über den elektrischen geschmack. reizstärkeabhängige evozierte hirnpotenziale nach elektrischer reizung der zunge beim menschen; Habilitationsschrift Univ. Erlangen 1968; Z. Biol. 1969;116:161-211.*
- 391) FRANK ME, HETTINGER TP, HERNES MS, PFAFFMANN C.; *Evaluation of taste function by electrogustometry*. In *Clinical Measurement of taste and smell* (H.L. Meiselman, R.S. Rivlin Eds.). New York, Macmillan 1986:187-199.
- 392) KOBAL G. *Gustatory evoked potentials in man*. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1985;62:449-454.
- 393) DAZERT S, PROBST G, MAEYAMA T, PLATTIG KH. *New magnetic valves for computer evaluation of taste responses*. Pflüger's Arch. Eur. J. Physiol. 1987;408:Suppl.R74.
- 394) PROBST G, DAZERT S, MAEYAMA T, PLATTIG KH. *Averaged EEG responses after stimulation of human tongue by means of a new gustometer device*. Pflüger's Arch. Eur. J. Physiol. 1987;408:(Suppl.74).

- 395) PLATTIG KH, DAZERT S, MAEYAMA T. *A new gustometer for computer evaluation of taste responses in men and animals.* Acta Otolaryngol (Stockh) 1988;(Suppl. 458):123-128.
- 396) JAUHIAINEN T, PLATTIG KH. *Reizsynchrone langsame rindenpotentiale beim menschen nach elektrischer reizung der zunge.* Pflüger's Arch. Ges. Physiol. 1966;289:R27.
- 397) HYMAN AM, FRANK ME. *Effects of binary taste stimuli on the neural activity of the hamster chorda tympani.* J. Gen. Physiol. 1980;76:125-142.
- 398) FUNAKOSHI M, KAWAMURA Y. *Summated cortical responses to taste stimulation in man.* J. Physiol. Soc. Japan 1968;30:282-283.
- 399) FUNAKOSHI M, KAWAMURA Y. *Summated cerebral evoked responses to taste stimuli in man.* Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1971;30:205-209.
- 400) GERULL G, MROWINSKI D, SCHILLING V. *Objektive gustometrie mit adäquaten reizen durch registrierung der contingent negative variation.* Z. EEG-EMG 1984;15:121-126.