

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN IGIENE E MEDICINA
PREVENTIVA

Direttore Prof. Cesare MELONI

***Il senso dell'Olfatto.
Un microambiente a ponte tra il mondo e l'uomo.***

Relatore Prof. Giovanni BO

Tesi del Dr. Guido Broich
matr. n. 216557/71

Anno Accademico 1993/94

Sommario

Sommario	
Riassunto	
Introduzione	
<i>L'Olfatto nella storia e nel patrimonio culturale dei popoli</i>	
<i>Biologia e Clinica</i>	
Filogenesi	
Concetti generali.....	
Animali inferiori.....	
Insetti.....	
Vertebrati e mammiferi.....	
L'Organo di Jacobson.....	
Ontogenesi del Sistema Olfattivo	
Anatomia Umana del Sistema Olfattivo	
Fisiologia Umana del Sistema Olfattivo	
Correlazioni neurofisiologiche	
Patologia del Sistema Olfattivo	
Olfattometria	
Esami soggettivi.....	
Esami oggettivi.....	
Il problema medico-legale.....	
<i>Correlazioni comportamentali e ruolo sociale</i>	
Concetti generali	
Il ruolo nella riproduzione	
Il ruolo nelle relazioni sociali	
Effetti generali sul comportamento	
<i>Olfatto ed ambiente</i>	
Il macroambiente olfattivo	
il microambiente olfattivo	
Conclusioni	
Figure	
Fig.1: "Sensillum Basiconicum".....	
Fig.2: "Sensillum Coeloconicum".....	
Fig.3: Placca Olfattoria.....	
Fig.4: Alveolo sensoriale dell'antenna degli insetti.....	
Fig.5: Bulbo olfattorio.....	
Fig. 6: Strutture olfattorie viste dalla faccia inferiore del cervello.....	
Fig. 7: Collegamenti dei bulbi olfattivi.....	
Fig.8: Anatomia delle fosse nasali: visione laterale.....	

Fig.9: Anatomia della fossa nasale: fessure olfattive.....
Fig. 10: Flusso dell'aria nelle cavità nasali.....

Bibliografia.....

Riassunto

Tra i sensi che permettono all'uomo di ricevere le informazioni da tutto ciò che lo circonda e senza la cui funzione sarebbe impensabile una qualsiasi forma non solo di vita accettabile, ma lo stesso concetto di intelligenza, i sensi chimici chimici sono da sempre considerati come di minore importanza.

Olfatto e gusto rimangono per lungo tempo ai margini dei maggiori filoni di ricerca neurofisiologica e clinica e invece studiano la vista e l'udito.

Scarse sono le trattazioni comprensive nel campo dell'olfatto e l'interesse scientifico per tale argomento è rimasto confinato a ridotti settori di ricercatori.

Oggi tale situazione comincia a cambiare, nascono centri dedicati specificamente allo studio delle modalità sensoriali chimiche e i primi risultati di queste ricerche sono visibili anche in campo clinico.

Questo è dovuto anche e specialmente in seguito al modificato concetto di salute e di benessere.

La scoperta di deficit olfattivi in alcune malattie oggi centro di grande interesse come le patologie neurodegenerative tra cui la malattia di Alzheimer e lo stesso invecchiamento, e la sempre maggiore incidenza di anosmie posttraumatiche sono stati certamente di aiuto nello risvegliare il maggiore interesse.

A questo si aggiunge poi un diverso modo di concepire la salute dell'uomo. Non ci accontentiamo più della mera assenza di malattia, ma vogliamo avventurarci in un campo assai più complesso, come la considerazione in campo scientifico medico anche di concetti così poco classificabili come il benessere, il valore edonistico delle sensazioni e l'impatto intellettuale e sociale dei fenomeni.

Aumenta pertanto la consapevolezza, anche da parte dei pazienti, del ruolo che ha nella loro vita l'olfatto. In seguito di questo possiamo vedere anche un sempre maggiore interesse medico-legale nel campo dello studio dei sensi chimici, sia per esiti di lesioni personali, sia per quanto riguarda l'inquinamento olfattivo dell'ambiente.

Infine sono sempre maggiori le richieste di spiegazioni che ci vengono rivolte da studiosi del comportamento animale ed umano, il ruolo dell'olfatto nella sessualità apre una porta dietro la quale ci è appena possibile intravedere correlazioni e sviluppi la cui portata non è nemmeno immaginabile.

Nella presente esposizione si è cercato di porre una prima pietra nel cammino dell'inquadramento generale del senso dell'olfatto in tale senso.

Si è pertanto proceduto ad esporre, dopo alcune brevi considerazioni di interesse generale, il ruolo nella storia del costume e della mitologia dell'uomo della funzione olfattiva, tenendo sempre in mente una finalità di inquadramento generale del rapporto uomo-olfatto e non solo tecnica medica specialistica.

A questo fa seguito una analisi di quanto ci è noto sulla biologia e clinica del senso dell'olfatto. A tale fine si è ritenuto utile far precedere la discussione della problematica in campo umano da considerazioni brevi di anatomia comparata, con una esposizione dello sviluppo filogenetico del senso chimico in oggetto.

La natura, nel suo procedere continuo e attento, non compie salti, non conosce fenomeni di discontinuità, ma ogni soluzione di un problema poggia sull'insieme delle soluzioni precedenti. Solo una comprensione della evoluzione del senso dell'olfatto potrà permetterci di comprendere non solo la biologia e la clinica del senso stesso, ma avvicinarci anche all'analisi delle interazioni che tale arcaico senso ha con i sistemi della formazione dell'umore, della sessualità e del benessere in generale.

Il capitolo della filogenesi potrà così forse apparire ad alcuni sorprendentemente articolato, ma come è possibile intendere le correlazioni tra imprinting olfattivo, memoria olfattiva e il suo ruolo nella cenestesi dell'uomo, senza sapere cos'è veramente il ruolo dell'organo di Jacobson e delle funzioni olfattorie accessorie, così poi troveremo così egregiamente nel bulbo olfattivo principale nell'uomo!

Dopo un breve sguardo sulla ontogenesi dell'organo dell'olfatto nell'uomo, descriveremo poi l'anatomia e la fisiologia di questo senso.

Un più nutrito capitolo dedicato alla patologia ci darà poi indicazioni sulle conoscenze odierne del ruolo della funzione olfattiva in svariate forme morbose, con particolare attenzione al morbo di Parkinson, alla sindrome di Alzheimer ed alla sindrome di Kallmann, con l'apporto di risultati recenti di proprie ricerche.

Un capitolo sulla olfattometria chiuderà la sezione dedicata alla clinica. Questo si è reso opportuno a causa dei recenti sviluppi che si sono avuti nelle tecniche di misurazione della sensazione olfattiva.

Uno dei maggiori ostacoli nello studio dell'olfatto nell'uomo è infatti da sempre costituito dalla estrema difficoltà ad oggettivarne la funzione. Molto si è obbietato alla riproducibilità e credibilità degli esami soggettivi,

e tra i vari test obbiettivi proposti, pochi hanno potuto dimostrarsi utili al di fuori del laboratorio del proprio inventore.

Solo recentemente, e, bisogna ammetterlo, in gran parte sotto la spinta della richiesta medico-legale che vede coinvolti interessi economici non secondari, si è avuto una ripresa della ricerca in tale senso con lo sviluppo di test soggettivi più affidabili e sottoposti a valutazione statistica che permette di introdurre un fattore obbiettivo di giudizio di attendibilità.

A questo si affianca la ricerca intorno ai potenziali evocati olfattivi, che hanno finalmente prodotto risultati validi ed efficaci. A questo punto saranno riportati oltre ai dati dalla letteratura i risultati di ricerche personali.

Solo la utilizzabilità clinica di sistemi di misurazione del senso dell'olfatto infatti può aiutare di uscire i sensi chimici dal semioblio, fugando finalmente le mille opinioni inesatte e ponendo un limite ad una certa faciloneria e superficialità con cui - bisogna onestamente ammetterlo - troppi di noi medici, anche specialisti otoiatri, si avvicinano a questo campo, in cui tutto sembra congelato da decenni e la cui già abbastanza vasta pubblicistica rimane confinata a pochi cultori della materia.

Proprio il riconoscere che spesso il campo dello studio dei sensi chimici viene ritenuto povero di dati pubblicati ha consigliato una attenta documentazione con una ricerca bibliografica tale da poter essere d'aiuto alle eventuali richieste di approfondimento da parte del lettore.

Nella seconda parte affronteremo il problema delle correlazioni comportamentali e del ruolo sociale dell'olfatto, con una particolare attenzione del ruolo nella riproduzione, nelle relazioni sociali e nei suoi effetti generali sul comportamento umano.

Alcune brevi considerazioni sul ruolo tra ambiente, inquinamento olfattivo e uomo concluderanno la trattazione. Tale campo, che in gran parte spazia fuori dal campo medico propriamente detto, necessita di maggiore approfondimento e di essere ricondotto ad una visione tecnica ed unitaria. Troppe competenze si dividono oggi questi problemi, spesso senza alcuna connessione tra di loro.

La maggiore possibilità in campo medico di avvicinarsi e studiare l'olfatto anche nel sano, ripropone una discussione di questi problemi su basi scientifiche.

Il fastidio che le emanazioni di una discarica o di una fogna malgestita possono arrecare insegnano presto anche al più incredulo che si tratta di un problema reale ed importante per chiunque voglia avvicinarsi al problema del benessere generale dell'uomo.

Alcune figure dovrebbero aiutare la comprensione delle strutture anatomiche e specialmente la morfologia di organi sensoriali difficilmente reperibili per il medico, come quelli degli insetti. Vale la pena sottolineare la grande similitudine che tali strutture hanno tra di loro e la sostanziale conservazione che avviene nella filogenesi.

Anche se sono molteplici i modi di alloggiare i recettori olfattivi, si nota che le cellule neurorecettoriali rimangono molto simili morfologicamente ed è singolare la precoce ricerca di creare una cavità aerea in cui la sostanza olfattiva può sostare per un sufficiente tempo per venire a contatto con i recettori stessi.

Chiude la trattazione una bibliografia che si spera sufficientemente approfondita per permettere un ulteriore studio della materia.

Introduzione

I sensi sono la porta dell'Io verso il mondo, sono la via per la quale l'Esterno ci raggiunge e dialoga con noi. Tradizionalmente vengono divisi in vista, udito, tatto, gusto ed olfatto. Il contenuto edonistico delle sensazioni veicolate dai sensi chimici olfatto e gusto è noto da sempre e anche se solo ora stiamo scoprendo le basi neurofisiologiche che regolano le intime connessioni tra la sensazione olfattiva e la sfera delle emozioni, dell'istinto e del comportamento in genere, già nell'antichità ne era ben nota la valenza. 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 vi è racconto, novella o pezzo di teatro in cui non vengano rievocati. La proteomorficità, la carica emotiva e la difficoltà di studio, hanno però relegato i sensi chimici in un secondo piano nello studio delle modalità sensoriali. Ove udito, vista e tatto 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.

La funzione olfattiva occupa una posizione assai insolita nell'uomo. Da una parte è il senso più antico, paleoencefalico. Il bulbo olfattivo e le sue terminazioni centrali raggiungono non già aree di inteliezione specifiche telencefaliche corticali, ma finiscono tra e si mescolano con i neuroni dell'ipotalamo e del lobo limbico.

Considerato poco attivo nell'uomo, l'olfatto viene considerato come il classico parente povero nella famiglia dei sensi, dominata com'è così egregiamente dal tatto, dalla vista e dall'udito. Dall'altra parte appare sempre più chiaro che una grande parte delle nostre reazioni inconscie, siano esse di piacere o di repulsione, di sensazione generale di benessere o di imminente danno, traggono origine da stimoli olfattivi.

Anche se all'uomo della fine del secondo millennio, così immerso nella sua visione tecnicista del mondo e alieno da ogni legame con le sue origini animali, questo fenomeno è di spiacevole cognizione, non è possibile negare l'influsso che gli odori hanno sul nostro modo di pensare, di essere e di vivere la vita.

Ove la vista di un oggetto ci informa della sua armonia spaziale e ci insegna i suoi rapporti interni ed esterni, solo gli odori lo riempiono di vita e

ci parlano di esso come di un qualcosa con cui è possibile stabilire un rapporto diretto, extraintellettuale, di affetto o di odio, di piacere o di repulsione. Con gli odori troviamo il compimento più alto della comunicazione extraintellettuale.

Ove la vista parla alla nostra mente analitica, l'olfatto rimane sempre il massimo messaggero della nostra intelligenza arcaica, sintetica.

E qui tocchiamo di nuovo con mano le ragioni del difficile rapporto che abbiamo oggi con l'olfatto: radicato nella visione organicista sulla quale si basa la scienza moderna, l'uomo moderno non ama riconoscere che piacere e repulsione non derivino soltanto da un processo intellettuale analitico, ma si basano più spesso e più compiutamente su meccanismi le cui vie passano per il subconscio, per la parte più "animale" del cervello, per vie e meandri spesso ignoti alla coscienza e pertanto governabili solo in parte.

Il valore estetico ed edonistico dell'odore è meno diretto, meno "sfacciato" di quello della vista, ma agisce più in profondità. La "sensazione di Bello" trasmessaci da una statua vive con la visione, anche nel ricordo è sempre la sua vista, seppur ormai immaginaria, a condizionarci. Già i suoni agiscono in modo meno diretto.

La musica ci parla in mille modi ignoti alla coscienza analitica, afferendo a quella arcaica intelligenza sintetica a cui oggi si guarda con sospetto e malignità. Con gli odori troviamo il compimento più alto della comunicazione extraintellettuale. Ciò che noi "capiamo" dell'odore è solo una minima parte del bagaglio di messaggi che esso ci reca.

Ad esempio in una giornata uggiosa, triste vediamo un fiore e ne sentiamo l'odore riconoscendolo e catalogandolo. E poi, come d'incanto e senza altra ragione, istintivamente e senza rendercene bene conto, sentiamo in noi crescere una sensazione di contentezza, di tranquillità e di pace con il mondo.

Viceversa se sentiamo un odore acre e pungente, riconoscendo la carne putrefatta, dopo un breve tempo ci prende una angoscia inspiegabile e pensieri di morte e di transitorietà della vita ci avvelenano la magari bella giornata di primavera. A chi non sono successe simili disavventure!

Ove la vista parla alla nostra mente analitica, l'olfatto rimane sempre il massimo messaggero della nostra intelligenza arcaica, sintetica. E - chissa con quale dispiacere di coloro che negano all'uomo le sue origini -

è evidente subito che ove la prima vince le battaglie della coscienza, la seconda trionfa alla fine nella guerra della vita.

Volendo addentrarci nella ricerca di una spiegazione di questi fenomeni, per poi giungere ad un inquadramento dell'olfatto nell'insieme della visione estetica ed armonica della vita umana tentando di comprendere le sue relazioni con l'ambiente ed anche con se stesso, dobbiamo seguire tre tappe fondamentali.

In primo luogo dobbiamo analizzare lo sviluppo della chemocezione nella differenziazione ed evoluzione animale fino all'uomo. In secondo luogo, vedremo come tale senso si trova rappresentato nella situazione anatomofisiologica del primate maggiore moderno. Infine studieremo le interrelazioni che l'olfatto stabilisce tra l'uomo ed il suo mondo e tra l'uomo e se stesso.

Del resto in questa breve trattazione non è certo possibile una completa trattazione dell'argomento "olfatto". Si è cercato piuttosto di esporre i concetti di base di ogni argomento, dando le nozioni fondamentali necessarie ad un ulteriore approfondimento che chi legge potrà poi eseguire nel campo specifico del suo maggiore interesse.

A tal fine è stata curata una ampia bibliografia comprendente le maggiori pubblicazioni su riviste internazionali ed aggiornata, specialmente nei capitoli più prettamente tecnici della neurofisiopatologia, fino alla prima metà del 1994. Come in ogni campo comunque gli scritti sono innumerevoli, per cui questa bibliografia rimane pur sempre una rassegna incompleta.

La scelta è stata fatta in base anche alle riviste ed ai veicoli pubblicitari in genere su cui sono apparsi i lavori, una eventuale esclusione non vuole essere pertanto in nessun modo un giudizio di merito, ma va ricondotto o ad una mia svista o alla circolazione solo nazionale delle riviste. Sarò grato a chiunque voglia arricchire la mia raccolta bibliografica con estratti dei propri lavori in merito.

L'Olfatto nella storia e nel patrimonio culturale dei popoli

Non è possibile porre un punto d'inizio al rapporto dell'uomo con gli odori. Si perdono nella notte dei tempi i ricordi del primo profumo usato, della prima volta che l'uomo estrae, distilla, raccoglie una sostanza al solo fine di sfruttarne il potere odoroso.

Non vi è cultura, razza o tribù che non riferisca nelle sue memorie, scritte o cantate che siano, storie di profumi dalle proprietà miracolose, fonti di grandi amori e grandi guarigioni. E' degno di nota che tale presenza del profumo come costante etnica non conosca preferenze di stadio e di evoluzione, ma è presente nel mondo sciamanico come nelle grandi religioni.

Non esiste descrizione di una terra della vita futura, che non menzioni la presenza di profumi deliziosi, quando l'inferno di turno è, oltre che buio, sempre ricettacolo di olezzi propriamente detti "infernali".

Cosa sarebbe un inferno, senza l'odore di zolfo del diavolo che lo abita! La "Genesi" ci racconta del paradiso in cui che oltre a fiumi, oro e pietre preziose si trova *l'ambra odorosa*⁽¹⁾ e la descrizione della creazione della natura vegetale evoca profumi e fiori.

La "Apocalisse" ci regala tra altri un passo con una descrizione colorata del ruolo degli odori che vale la pena trascrivere integralmente: "Quando l'Agnello aprì il settimo sigillo, si fece silenzio in cielo per circa mezz'ora. Vidi che ai sette angeli ritti davanti a Dio furono date sette trombe. Poi venne un'altro angelo e si fermò all'altare, reggendo un *incensiere* d'oro. Gli furono dati molti *profumi* perchè li offrì insieme con le preghiere di tutti i santi bruciandoli sull'altare d'oro, posto davanti al trono. E dalla mano dell'angelo il fumo degli *aromi* salì davanti a Dio, insieme con le preghiere dei santi. Poi l'angelo prese l'incensiere, lo riempì di fuoco preso dall'altare e lo gettò sulla terra: ne seguirono scoppi di tuono, clamori, fulmini e scosse di terremoto"⁽²⁾.

Si noti come in un commento a questo passo P.Vannetti, S.I., dice: "L'altare è quello dei profumi nel santuario ebraico; l'incensiere d'oro è il turibolo o la paletta che serviva per trasportare le braci dall'altare degli olocausti su quello dei profumi"⁽³⁾.

E se quanto offerto a Dio richiama gli odori, gli stessi doni dei fedeli, per aiutare la diffusione della fede, "sono un *profumo di soave odore*, un sacrificio accetto e gradito a Dio"⁽⁴⁾.

Che i sensi chimici sono più vicini alle espressioni del cuore delle altre modalità sensoriali, lo documenta anche la scelta della metafora da parte di San Pietro “bramate il puro latte spirituale (...) avete già gustato come è buono il Signore”⁽⁵⁾ per esprimere il desiderio di perfezione.

Lo stesso sacrificio arcaico che contrappone il rito offertorio tramite l'olocausto di Abramo a quello evocatorio sacerdotale e regale di Melchisedec richiama queste immagini di fumi ed odori che salgono verso Dio.

Al neonato bambino Gesù i Re Magi nel loro simbolico rito di ossequio delle forze del mondo portano oro, mirra e *incenso*⁽⁶⁾ come massimi segni del potere terreno e trascendentale, ove per quest'ultimo troviamo la sostanza odorosa sacra per antonomasia.

Il “Corano”, altro libro derivante dalla tradizione giudaica, ricco di descrizioni paradisiache tanto fiorite da essere note ben oltre l'area di influenza dell'Islam, in cui oltre al solito immaginario maschile pieno di leggiadre fanciulle caratterizzate da una disponibilità che rasenterebbe l'essere sconveniente in terra, troviamo l'immagine ed il profumo di “loto senza spine” e di vino che non fa perdere la ragione⁽⁷⁾.

E' degno di nota che nell'immaginario popolare i profumi sono spesso associati a operazioni magiche.

Nei racconti delle “Mille e una notte” troviamo il mago che si serve delle virtù magiche dei profumi gettati sopra il fuoco⁽⁸⁾ per aprire porte segrete. La stessa immagine, sempre collegata con porte verso tesori segreti, è ripresa poco dopo nello stesso testo⁽⁹⁾.

L'odore ha sempre svolto un ruolo importante nel misticismo e nell'estasi, fino a parlare di “odori perversi” e “l'odore del peccato”, per poter distinguere le cause naturali da quelle soprannaturali degli odori⁽¹⁰⁾.

Ma non è tutto qui. Se varchiamo la soglia della tradizione giudaico-cristiana per entrare in quella indoeuropea, troviamo un fiorire di descrizioni a dir poco sorprendente.

Se invana resta la ricerca di descrizioni di profumi e delizie nell'Edda e persino la descrizione delle Asinnie, le donne degli Asi, in cui qualche nastro d'oro ingentilisce l'immagine delle altrimenti assai dure e vendicative Dee, rifugge da descrizioni di odori e profumi⁽¹¹⁾, la tradizione omerica ci racconta delle profumate membra delle dee.

E' interessante osservare che quando Esiodo descrive la nascita di Afrodite Citerea non vi sono descrizioni di profumi. Il primo punto ove viene menzionato l'odore è nella discussione tra Zeus e Prometeo: “è da

allora che agli immortali la stirpe degli uomini sulla terra brucia ossa bianche sugli *altari odorosi*"⁽¹²⁾.

Con Prometeo si realizza nella immagine mitologica la lotta per una autonomia dell'uomo dagli Dei.

Da creature prive di capacità decisionale propria, gli uomini diventano compartecipi del proprio destino, per dirlo con le parole del Dio della Bibbia, "Ecco l'uomo è diventato come uno di noi, per la conoscenza del bene e del male."⁽¹³⁾.

E proprio la nascita dell'uomo come entità autonoma, la "ribellione" gnostica, fa sottolineare per la prima volta l'importanza degli odori. Alle nozze di Psiche "Bacco serviva gli altri Dei; Vulcano cuoceva il pranzo; le Ore abbellivano ogni angolo con rose ed ogni sorta di fiori; le Grazie spargevano *profumi* e le Muse facevano echeggiare la loro voce armoniosa"⁽¹⁴⁾. Si noti che in questo "*Gratiae spargebant balsama*" è proprio la parola '*balsama*' che giustamente traduce in odori e profumi balsamici, aprendo la porta verso tutto un mondo di unguenti profumati, di valenza ora edonistica, ora medica e terapeutica.

Venere stessa viene chiamata in causa quando Virgilio ci dice che "il suo collo brilla con lo splendore di una rosa; dall'alto della sua testa i capelli profumati d'ambrosia esalano un *profumo divino*"⁽¹⁵⁾.

La patria originale dei miti indoeuropei, l'India, ci subissa di immagini fiorite e l'uso dei profumi vi diventa sacro rituale.

Non vi è tempio in cui non venga reso onore agli Dei col tramite di bastoncini di incenso ed altri aromi, liberati dai mille petali sparsi davanti alle statue.

Anche la riforma buddhista, così aliena dai piaceri terreni, non tocca questo uso di profumi, fiori ed essenze necessarie per ungere le statue e rendere omaggio agli Dei. Lo stesso Buddha viene paragonato ad un profumo: "... ma molti anche si mettono senz'altro in cammino per cercare il saggio, il salvatore, così percorse la terra quella leggenda, diffondendosi come un profumo, la leggenda di Gotama, il Buddha, ..." ⁽¹⁶⁾.

Nella descrizione del giudizio dell'anima dopo la morte la visione della religione zaraustriana descrive le esperienze dell'anima beata: "E quando l'anima si allontana di lì, allora una brezza fragrante si solleva verso di lei, più fragrante di ogni profumo. Allora l'anima di colui che si salva chiede a Srosh: 'Che brezza è questa, la cui fragranza è tale che mai sulla terra ne sentii una uguale?'. Allora il beato Srosh risponde

all'anima del salvato e dice: 'Questa è una brezza dal paradiso; per questo è così fragrante.'"(17)

Quanto il profumo balsamico comunque rappresenti l'essenza del senso del benessere viene magistralmente descritto nel passo della Nausikaa di Goethe: "Ein weißer Glanz ruht über Land un Meer / und duftend schwebt der Aether ohne Wolken"(18)[Un bianco chiarore riposa sulla terra e sul mare e profumato è sospeso l'etere privo di nubi], ispirato all'autore dalla generosa natura di Sicilia(19).

Con tutte queste immagini angeliche non va dimenticato che comunque anche nel negativo l'odore è carico di simbolismo e un comune detto tedesco recita "Das stinkt zum Himmel" [questo puzza fino al cielo] per indicare un fatto negativo particolarmente incisivo, una grande truffa, per non parlare dei ben noti "odori infernali".

Da sempre poi il profumo viene associato alle attività sessuali. Se è vero che l'emissione di odori acri e sgradevoli non giova di certo alla vicinanza sociale, e che la loro rimozione è necessaria anche solo per poter pensare al successo di una impresa di conquista gentile, è meno immediato capire l'uso di odori estranei alla persona nel tentativo di aumentarne le facoltà attrattive.

E' vero che il dilagare dell'uso dei profumi nella Francia del Re Sole era dovuto in gran parte alla necessità di prendere contromisure per gli effetti della non certo lodevole astinenza dalle abluzioni che caratterizzava quell'epoca.

Mi si permetta qui raccontare come aneddoto che ancora alla fine dell'ottocento all'ingresso dei migliori locali pubblici parigini si poteva trovare delle macchinette dispensa-profumi. Era fatto obbligo a chiunque entrasse, utilizzare tali macchine, che in seguito all'introduzione di una moneta dispensavano una benefica e benaugurale nuvola di profumo.

Con buona pace dei Cartier e Dior comunque i profumi erano in uso in tutti i paesi e se ne annoverano maestri eccellenti alla corti italiane anche prima che se ne fece un commercio internazionale.

E come si sa alle corti rinascimentali la "pruderie" è sempre stata più professata che esercitata e l'uso di profumi si rivolgeva direttamente a scopi più precisi e si presume soddisfacenti, data l'energia profusa nella ricerca di sempre nuove essenze.

Possiamo dividere i motivi dell'uso dei profumi nelle seguenti categorie:

1- aumentare la propria gradevolezza generale

2- esercitare un effetto diretto sull'altra persona, stimolandone l'appetito sessuale ed indirizzandolo opportunamente verso l'interessato.

Associare il profumo e le belle ragazze viene a dir poco spontaneo, e chi tra gli appellativi dell'amata e desiderata creatura non vi riserva un posto d'onore!

Un misterioso compagno di viaggio indiano racconta di immagini di leggiadre fanciulle popolanti un palazzo costruito da Mahmud Shah II duecentocinquanta anni prima e ne descrive la scomparsa con le parole "Come un profumo svaporato al vento s'erano dissolte a un lieve soffio di brezza"⁽²⁰⁾.

L'immaginario sessuale di tutti i popoli trova negli odori e nei profumi un capitolo essenziale e straordinariamente fertile.

Prima però di addentrarci in questi argomenti ed analizzare i complessi rapporti tra olfatto, psiche e vita sociale, è necessario gettare uno sguardo sulla anatomia e fisiologia del senso dell'olfatto.

Biologia e Clinica

Filogenesi

Concetti generali

La chemocezione è stata divisa in due gruppi separati, il gusto e l'olfatto⁽²¹⁾ ⁽²²⁾. Tale divisione trova la sua ragione sia nella diversa localizzazione dei suoi recettori e nella divisione netta delle vie nervose che trasmettono i segnali nei mammiferi, sia nel diverso stato fisico in cui si trovano le sostanze stimolanti.

Se l'olfatto è predisposto alla ricezione di sostanze allo stato gassoso, il gusto riceve gli stimoli di sostanze allo stato liquido. Se analizziamo tale ultima differenza, diventa comunque subito evidente che essa è preminentemente artificiale.

In primis, solo l'uscita dall'acqua sulla terraferma dei primi anfibi ha permesso la costituzione di una cavità olfattoria ricolma di aria. Nei pesci esiste l'organo olfattorio che agisce come una cavità di passaggio dell'acqua e le cui cellule recettoriali, del tutto analoghe a quelle dei mammiferi terrestri, rispondono alle sostanze disciolte in essa.

Del resto anche negli animali terrestri la sostanza gassosa, per essere in grado di stimolare i recettori olfattivi, deve prima sciogliersi nello strato mucoso sovrastante l'epitelio olfattorio recettoriale, ricreando un microambiente del tutto simile a quello originale marino.

Una sostanza insolubile non può avere valenza olfattiva, anche se è in stato gassoso.

L'olfatto si presenta così come una specializzazione della chemocezione originale, adattata all'ambiente aereo in cui vive l'uomo. La differenziazione originaria tra olfatto e gusto sulla base dello stato chimico dello stimolante è pertanto del tutto arbitraria e anche negli insetti tale distinzione, anche se proposta⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾, non corrisponde a precise differenze anatomofunzionali.

Ed il gusto nell'uomo? La sua fisiologia è del tutto differente: in esso si riconoscono solo le quattro modalità fondamentali di salatao, dolce, amaro ed acido. Del resto una sostanza gassosa che è capace di sciogliersi in quantità sufficiente nella saliva, è capace di stimolare i recettori gustativi.

Vediamo pertanto che lo stato fisico della sostanza stimolante è del tutto secondario quando emerge invece una profonda differenza anatomica e filogenetica.

Il gusto si avvale di fibre autonome, viaggianti nel VII, IX e X nervo cranico e che raggiungono attraverso un discreto nucleo gustatorio, detto di Nageotte, una precisa area corticale, contenuta nella zona della recezione tattile della lingua (Fig.1).

Tale trasmissione appare in parte filogeneticamente collegata con lo sviluppo del nervo VIII, tanto che sono state descritte sensazioni vertiginose in seguito alla stimolazione elettrica del moncone prossimale di una *chorda tympani* sezionata nell'uomo sveglio⁽²⁵⁾.

Tutto questo si differenzia in modo evidente dall'olfatto. Del resto va detto che la maggior parte di quanto costituisce la sensazione del gusto indotta dai cibi, è in realtà da riferirsi all'olfatto.

Tutti abbiamo avuto occasione di sperimentare in prima persona che durante una occlusione delle cavità nasali dovuta ad un banale raffreddore, che impedisce l'arrivo delle molecole attive alla mucosa olfattiva, tutti i cibi perdono di gusto, anzi, sono praticamente privi di caratteristiche proprie, tanto che la carne ed i cavoli appaiono simili al palato.

Solo stimolazioni molto forti e precise, come l'acido e l'amaro ed in minor misura il dolce ed il salato riescono ancora ad essere percepiti. A questo si aggiunge la componente irritante, che stimola i recettori tattili e dolorifici del trigemino (p.e. la capsaicina contenuta nel peperoncino).

Se ne deduce che la stragrande maggioranza delle informazioni sensoriali che caratterizzano il cibo e che vengono attribuite al gusto, raggiungono invece la coscienza attraverso le proprie componenti volatili che stimolano la mucosa olfattiva sotto la forma di aroma.

Possiamo pertanto riconoscere nell'olfatto il senso chemocettore fondamentale e originale, che estende il suo influsso ben oltre a quanto ci si aspetterebbe normalmente.

Ma a questo punto è utile gettare uno sguardo sulla funzione olfattiva nel regno animale e sul suo sviluppo attraverso le specie.

Animali inferiori

La chemocezione è il primo modo strutturato di un organismo vivente per interagire con l'ambiente. Caldo, freddo e pressione osmotica agiscono direttamente sulle cellule, provocando equilibri fisici diretti.

Le sostanze chimiche invece vengono riconosciute già dall'organismo unicellulare con finalità precise. L'organismo unicellulare orienta il proprio moto secondo gradienti di concentrazione di specifiche sostanze chimiche nel fenomeno della chemiotassi. Esso inoltre ingloba altre sostanze e dopo averle riconosciute le utilizza come cibo o le attacca come nemiche della propria integrità.

La chemocezione nasce con la vita stessa, non esistono organismi dotati di vita autonoma tanto poco differenziati da non disporre di un modo o l'altro di percepire e distinguere differenti molecole, reagendo in modo diverso a ciascuna di esse.

Negli organismi unicellulari troviamo come espressione della chemocezione la chemiotassi, presente sia negli organismi unicellulari autonomi, sia in cellule specializzate degli animali superiori, come nell'uomo.

Esistono capacità chemocentriche nei coelenterati e molluschi, in grado di reagire sia alla presenza di cibo che di molecole segnalanti un pericolo e possibile danno.

Insetti

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⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾, anche se le strutture degli organi che albergano le cellule recettoriali sono spesso assai diverse di quelle trovate nei vertebrati, trovando posto su appositi sensilli.

Le cellule recettoriali sono tipicamente bipolari, con un dendrite sensoriale generalmente in contatto direttamente con l'atmosfera esterna ed un assone centrale, mostrando pertanto una struttura base simile a quella dei vertebrati.

E' stata dimostrata una elevata attività ATPasica Ca^{2+} e Mg^{2+} dipendente nelle cellule recettoriali dei sensilli, mentre a differenza di quanto è dimostrato nel mammifero⁽³²⁾, l'acetilcolina non sembra coinvolta nella trasmissione centrale dello stimolo⁽³³⁾.

Le molecole capaci di stimolare i recettori olfattivi negli insetti sono molteplici ed una loro classificazione chimica è tuttora incompleta. Sembra che una maggiore liposolubilità favorisca la recezione con soglie minori⁽³⁴⁾.

Come già accennato, la differenza tra il senso del gusto e quello dell'olfatto, come modalità deputate a discernere le sostanze gassose l'una e liquide l'altra, è in questo caso poco netta.

La recezione avviene sempre per contatto diretto per cui o la sostanza è già liquida oppure è gassosa e deve essere dapprima disciolta nel film mucoso. La chemocezione per contatto non è da considerarsi differente da quella gassosa olfattiva tradizionale.

Negli insetti esiste anche un senso comune atto a ricevere stimolanti irritanti come l'ammoniaca e questo senso si presenta come l'analogo della modalità trigemiale nell'uomo.

Questa sensibilità è mediata da sensilli appositi, diversi da quelli olfattivi: le reazioni di fuga all'ammoniaca e ad altri irritanti permangono anche dopo distruzione dei recettori olfattivi. Questi recettori sono distribuiti su tutto il corpo dell'insetto.

I sensilli della chemocezione sono diffusi in ogni parte del corpo, ma specialmente a livello delle antenne, delle parti buccali e degli arti. Si tratta di terminazioni nervose fini che emergono attraverso appositi fori nella cuticola. I sensilli sono divisi in numerosi tipi di aggregazione recettoriale.

I **Sensilla Basiconica** (Fig. 1) si trovano sulle antenne di centipedi e millepiedi e sono raggiunti da uno a sei cellule recettoriali. Nel *Melanoplus* questi sensilli sono lunghi ca 12-20 micron con un punto scuro alla base. Da questo lo scolopale si estende verso l'interno, finendo sulle terminazioni nervose. I neuroni ammontano da poche unità fino a più di 50 e le dimensioni del corpuscolo variano sensibilmente.

I dendriti delle cellule nervose entrano nello scolopale e nel punto d'ingresso un segmento di essi assume una struttura simil-ciliare con nove coppie di microtubuli. Verso la punta del cono le terminazioni dendritiche passano attraverso fori nella cuticola di ca 0,1 micron, rimanendo esposti direttamente all'atmosfera.

Dalla base del sensillo parte poi il gruppo di fibre nervose che veicolano la sensazione chemocettrice. Sensilli del genere sono presenti in tutti i maggiori ordini di insetti con minori variazioni anatomiche.

Nelle antenne delle cavallette e nelle mandibole delle api si trovano i **Sensilla Coeloconica** (Fig.2). Nelle cavallette sono lunghe ca 8 micron e la loro terminazione, invece che sporgente sulla superficie cuticolare, risulta affondata in una cavità scavata nella parte superficiale della cuticola, del diametro di ca 20 micron. Ogni sensillo contiene tre o quattro neuroni, meno cioè del sensillo basiconico.

Organi simili, in cui però diversi sensilli sono raccolti in un solo organo, sono presenti nel terzo segmento antennale in alcune mosche e nei segmenti labbiali di lepidotteri e neuroptera. I *sarcophaga* maschi hanno circa 50 di questi corpuscoli composti su ogni antenna, nelle femmine invece raggiungono il numero di 250; nella *Phormia* sono 9-11 nei maschi e 11-16 nelle femmine.

L'ingresso alla cavità nella quale aggettano i sensilli è protetta da spine e nei *sarcophaga* ci sono ca 200-300 sensilli in ogni corpuscolo. I sensilli sono più semplici in questa specie e ad ogni terminazione afferiscono uno o due neuroni.

Un ulteriore variante è costituita dalla **placca olfattiva** (Fig.3). Questi organi si trovano nel segmento antennale basilare degli afidi e consistono in aeree ovali di cuticola trasparente il cui diametro maggiore è nella *Megoura* da 60 a 250 micron. La cuticola si riduce a 0,35 micron di spessore. Circa 2 micron più profondamente si trova un secondo strato cuticolare con lo spazio riempito di liquido.

Pochi neuroni si associano a questo organo con terminazioni simili a ciglia che perforando la cuticola interna raggiungono il lume. Qui si dividono ripetutamente formando una specie di glomerulo da cui alcuni filamenti passano attraverso lo strato esterno della cuticola. Questi pori esterni, aperti negli individui giovani dopo poco tempo dalla muta, tendono probabilmente a chiudersi in quelli più anziani.

Sulle antenne si possono osservare inoltre vere e proprie cavità, dette **alveolo sensoriale**, che albergano in profondità uno strato di cellule recettoriali (Fig.4)

Si osservano inoltre varianti multiformi, che in diversi modi ripropongono lo stesso sistema di base, tra cui: **organi temporali**, tipici dei centipedi e localizzati tra la base dell'antenna e gli ocelli, raggiunte da circa dodici cellule recettoriali nervose; **flagelli intrecciati**, che sono presenti sulle antenne dei *Paupoda* e contengono nove cellule recettoriali ciascuna; **sensilla a parete semplice** con pori chiusi che sono presenti sul tarso del primo paio di gambe delle zecche, ospitanti da 4 a 15 cellule recettoriali; **sensilla a doppia parete**, anch'essi presenti 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 70000 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 epiteliali interposte. Nei crostacei le sensilla si trovano generalmente sul primo e sul secondo paio di antenne⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾.

La descrizione dell'anatomia degli organi sensoriali degli insetti è comunque ancora in evoluzione e nuove strutture vengono tuttora evidenziate e descritte⁽³⁷⁾ .

Pare che negli insetti ogni cellula olfattiva abbia uno spettro specifico di sostanze chimiche, alle quali è in grado di rispondere. Specialmente nella recezione dei feromoni si sono viste risposte molto specifiche.

Il potenziale generato può dare sia una iper- che una depolarizzazione a livello dell'elettroantennogramma registrato, ove è possibile riscontrare anche risposte del tipo "tutto o nulla", veri potenziali d'azione.

Come è noto, il sistema nervoso degli insetti raggiunge un elevato grado di complessità e 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 deuterocebro 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.

Nello sviluppo così complesso degli insetti, anche il recettore olfattivo subisce vari rimodellamenti. Nella *Drosophila* si possono osservare sistemi chemocettori diversi nei diversi stadi dello sviluppo. L'organo olfattorio larvale, costituito dal complesso antenno-mascellare (AMC) viene sostituito dopo la muta dal terzo segmento antennale, derivante da un disco dell'imago.

Nonostante la diversa origine, geni simili sono espressi in entrambi gli organi e cambiamenti tipici sono osservabili al momento della maturità sessuale nell'adulto⁽³⁸⁾. Nella drosophila è stato osservato un difetto genetico a causa del quale non è possibile la ricezione della benzaldeide

(odore di mandorle) e si osservano inoltre cambiamenti nella sensibilità olfattiva con l'età⁽³⁹⁾.

Un inibitore della proteasi della serina, l'alserpina, mostra un ruolo nella morfogenesi antennale e della crescita dei neuroni olfattivi nella *Manduca sexta*⁽⁴⁰⁾.

Anche se sono stati descritti sensilli che mostrano risposte specifiche ai feromoni⁽⁴¹⁾, nella reazione comportamentale ai feromoni appare comunque coinvolto non solo una specificità recettoriale periferica, ma alcuni dati indirizzano verso un riconoscimento ed una elaborazione centrale dello stimolo⁽⁴²⁾, che può assumere valenza repulsiva o attrattiva. Che una sostanza sia attraente o repellente per un insetto, dipende dalla codifica genetica specifica della specie.

Le femmine delle mosche, che depongono le loro uova su carne putrescente sono attratte dall'ammoniaca, sostanza altrimenti repellente per la maggior parte degli insetti. Risulta del resto che il comportamento di attrazione/repulsione dipende spesso dalla concentrazione della sostanza, raggiungendo un massimo di attrazione ad una concentrazione specifica, aumentando la quale si ottiene una risposta di repulsione.

La risposta comportamentale agli odori cambia del resto anche con lo stato di sviluppo dell'insetto. Così le larve di mosche sono attratte dall'odore di ammoniaca, ma quando termina il periodo in cui si cibano e si preparano alla trasformazione in pupe, la risposta all'ammoniaca è invertita.

La capacità degli insetti a distinguere tra i vari odori è sorprendente, considerando che l'*Apis* può riconoscere un olio essenziale estratto dalle arance da 23 oli estratti da altri frutti analoghi.

Spiccata è anche la differenza tra i sessi e la sensibilità specifica in base al ciclo evolutivo. Nel *Bruchophagus roddi*, un parassita dell'alfaalfa, in metà delle sostanze alifatiche e fenoliche testate gli antennogrammi hanno rivelato risposte pressoché doppie nelle femmine rispetto ai maschi⁽⁴³⁾.

Oltre a queste modalità congenite di riconoscimento olfattivo e comportamento indotto, esistono risposte condizionate e dipendenti dalle condizioni ambientali durante lo sviluppo larvale e pupale. Diversi afidi rispondono positivamente all'odore estratto da piante sulle quali erano state raccolte le loro pupe⁽⁴⁴⁾, configurando una sorta di "imprinting olfattivo" negli insetti.

Vertebrati e mammiferi

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 noto in cui la cellula nervosa viene direttamente in contatto con l'ambiente esterno.

La cellula bipolare recettoriale olfattiva mostra anche un'altro primato, mantenendo la sua capacità a rigenerarsi ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾ anche nell'uomo adulto⁽⁴⁷⁾. Il turnover di queste cellule, che si riformano per differenziazione dalle cellule basali, è di circa 30-40 giorni⁽⁴⁸⁾.

Le cellule neuronali 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 reinnervazione⁽⁴⁹⁾ ed organizzazione del bulbo olfattivo⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾ ⁽⁵²⁾ ⁽⁵³⁾, dimostrando un effetto fondamentale dei neuroni periferici sulla struttura e differenziazione del bulbo olfattivo⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁷⁾ stesso.

L'epitelio olfattivo che tappezza la cavità rinale è spesso ampiamente ripiegato su se stesso e l'estensione totale può superare addirittura la superficie corporea dell'animale.

Il limite teorico di sensibilità, in cui una cellula risponde ad appena una molecola olfattiva, è raggiunto in diversi animali.

Inizialmente la cavità rinale 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 la apertura rinale posteriore sempre più verso il retrobocca e la volta originale della bocca viene inclusa nell'area nasale.

Questa conformazione è già ben visibile nei cheloni, ed 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.

Nei rettili si assiste ad un peculiare sviluppo del sistema olfattivo primario, essenziale per la ricerca del cibo in cooperazione con il sistema accessorio dell'organo di Jacobson⁽⁵⁸⁾.

Le strutture della cavità nasale diventano via via più complesse nella scala zoologica, con la comparsa dei turbinati 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 che si presentano simili a quelli dell'uomo e la sua influenza sul comportamento ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾ ⁽⁶¹⁾ ⁽⁶²⁾ ⁽⁶³⁾ ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾ ⁽⁶⁶⁾ ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾.

Analoghe ricerche vengono fatte nei crostacei marini⁽⁷¹⁾ ⁽⁷²⁾ ⁽⁷³⁾ ⁽⁷⁴⁾. L'epitelio neurosensoriale olfattivo e le sue proiezioni centrali rimangono in contatto con i segmenti più bassi del sistema nervoso centrale.

Il placode olfattivo, formato da uno strato subepidermale di cellule autonome, non migra dalle strutture neurali, pare dare origine a tutti i tipi cellulari della mucosa olfattiva, di sostegno e recettoriali⁽⁷⁵⁾.

Lo sviluppo del placode olfattivo nei vertebrati confuta il modello di Goodrich sullo sviluppo segmentato del sistema nervoso centrale nei gnatostomi⁽⁷⁶⁾.

L'Organo di Jacobson

L'organo vomeronasale o Organo di Jacobson⁽⁷⁷⁾ 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 endorale del dotto dell'organo di Jacobson. E' 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, mentre le cellule olfattive ed una proiezione assonale centrale compaiono in seguito, ma rimangono in forma rudimentale⁽⁷⁸⁾.

Alla 36° settimana non si riscontrano più cellule neurorecettoriali⁽⁷⁹⁾. 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⁽⁸⁰⁾.

Nelle specie prive dell'organo vomeronasale o ove esso è rudimentale, le sue funzioni vengono assunte dal sistema olfattorio principale⁽⁸¹⁾ ⁽⁸²⁾.

Diverse ricerche hanno ormai dimostrato il ruolo essenziale dell'organo di Jacobson nel comportamento sessuale⁽⁸³⁾ ⁽⁸⁴⁾ ⁽⁸⁵⁾: la maggioranza dei feromoni viene recepita con il suo ausilio.

Nel bulbo olfattorio accessorio è stato dimostrato il fattore di rilascio dell'ormone luteotropo (LHRH)⁽⁸⁶⁾ ⁽⁸⁷⁾ ⁽⁸⁸⁾ ⁽⁸⁹⁾ ⁽⁹⁰⁾ e sono presenti anche TRH⁽⁹¹⁾ ⁽⁹²⁾, noradrenalina, vasopressina⁽⁹³⁾ e cellule positive alla somatostatina⁽⁹⁴⁾.

Le cellule LHRH-producenti originano nel ratto dall'organo vomeronasale per poi migrare attraverso il setto verso la regione ipotalamica⁽⁹⁵⁾.

Lo sviluppo dell'organo dipende dalla presenza degli ormoni sessuali⁽⁹⁶⁾: in ratti castrati l'epitelio appare ribassato⁽⁹⁷⁾ e nei maschi l'organo ed il bulbo olfattorio accessorio sono di dimensioni maggiori che nelle femmine⁽⁹⁸⁾ ⁽⁹⁹⁾. L'effetto della castrazione viene eliminato dalla somministrazione di benzoato di estradiolo⁽¹⁰⁰⁾.

La distruzione dell'Organo o del bulbo olfattorio accessorio riduce il comportamento specifico favorente l'accoppiamento ed il riconoscimento del partner⁽¹⁰¹⁾. In altri animali il comportamento sessuale rimane normale, ma con intensità ridotta; l'aggressività nei topi maschi ne viene influenzata⁽¹⁰²⁾.

L'organo vomeronasale è altresì coinvolto nel riconoscimento dell'odore specifico della preda, specialmente nei serpenti il suo ruolo assurge ai massimi livelli⁽¹⁰³⁾. Una sua lesione riduce sensibilmente in questi ultimi la capacità di inseguire e colpire la preda⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁵⁾⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾ e 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⁽¹⁰⁸⁾.

Nei serpenti inoltre l'organo vomeronasale mostra una attività citocromo-ossidasi superiore all'area olfattiva principale durante lo sviluppo embrionale⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁰⁾.

E' stato recentemente dimostrato che la Proteina Marker Olfattiva (OMP - olfactory marker protein) segue una distribuzione non uniforme nel bulbo accessorio nell'Opossum, essendo più concentrata nelle regioni rostrali, tale distribuzione può essere d'aiuto nell'indagine sulla funzionalità del bulbo stesso⁽¹¹¹⁾, area di proiezione delle fibre dell'organo vomeronasale.

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^{(112) (113) (114) (115) (116) (117) (118)}.

Studi elettroolfattometrici hanno comunque dato risultati che depongono per una sostanziale similitudine di funzionamento con l'epitelio olfattorio maggiore^{(119) (120) (121)}, che può assumerne la funzione in seguito a lesione del bulbo olfattorio accessorio⁽¹²²⁾.

Ontogenesi del Sistema Olfattivo

I recettori olfattivi derivano dal placode olfattivo durante lo sviluppo embrionale: i loro assoni incontrano i dendriti delle cellule mitrali nel bulbo olfattivo, formando un ampio e peculiare reticolo sinaptico chiamato glomerulo⁽¹²³⁾.

La deafferentazione del bulbo olfattivo riduce in modo significativo lo sviluppo delle cellule mitrali⁽¹²⁴⁾. La componente gliale, che è costituita da due linee cellulari, l'astroglia e cellule simili alle cellule di Schwann^{(125) (126) (127)}, appare svolgere un ruolo importante nello sviluppo dei glomeruli e delle fibre efferenti^{(128) (129)}.

E' stata infatti dimostrata una aumentata espressione di citotassina/tenascina (CT) e proteoglicani contenenti condroitinsolfati (CS-PG) in cellule astrogliali che inglobavano i glomeruli in formazione⁽¹³⁰⁾. Le cellule gliali del nervo olfattorio proprio ricordano più da vicino le cellule di Schwann che non l'astroglia e sono anch'esse probabilmente coinvolte nella crescita delle fibre nervose stesse⁽¹³¹⁾.

Come è noto, nel sistema nervoso centrale in formazione la crescita degli assoni viene guidata da interazioni cellulari dirette e da fattori chimici diffusibili attraenti o repulsivi.

Fattori chemorepulsivi diffusibili sono stati supposti per spiegare la mancata invasione diretta degli assoni delle cellule mitrali verso la corteccia frontale nell'embrione di ratto⁽¹³²⁾.

Per la differenziazione dei neuroni nell'encefalo craniale e nel bulbo olfattivo pare coinvolto l'acido retinoico, come è stato dimostrato per i neuroni olfattivi nel placode olfattivo, per la cui differenziazione è responsabile un gene inducibile dall'acido retinoico attivato dal mesoderma laterocraniale nel topo⁽¹³³⁾.

La tirosina-fosforilasi, un marker specifico per le cellule nervose, rimane confinata alle cellule recettoriali del bulbo olfattivo durante lo sviluppo nel ratto⁽¹³⁴⁾.

Le cellule neuroectodermiche danno origine alle cellule basali, divise da alcuni autori in globose e proprie con diversa attività mitotica nelle varie fasi dello sviluppo embrionale, fetale e postnatale⁽¹³⁵⁾, e dalle quali origineranno durante tutta la vita adulta i neuroni recettoriali.

Lo sviluppo del bulbo olfattivo prosegue nel periodo postnatale, esso risulta particolarmente immaturo nell'opossum⁽¹³⁶⁾.

La plasticità del sistema olfattorio è maggiore di quello di altre strutture del sistema nervoso centrale e viene conservata sicuramente fino nei primi giorni dopo la nascita, come viene dimostrato da esperimenti di impianto di tessuto olfattivo⁽¹³⁷⁾.

Anche negli strati subependimali del bulbo olfattivo persistono cellule capaci a mantenere la capacità mitotica fino nell'età adulta: ne derivano così cellule sia gliali che neuronali⁽¹³⁸⁾ ⁽¹³⁹⁾ ⁽¹⁴⁰⁾.

Le connexine tipiche delle gap-junctions nelle cellule di sostegno del bulbo olfattivo sono espresse principalmente nel periodo postnatale e nell'età adulta: i glomeruli nel bulbo olfattivo si formano solo nel periodo peri e postnatale⁽¹⁴¹⁾. Tutta la popolazione dei glomeruli nel ratto (circa 2400 per bulbo olfattivo) risulta completamente formata già nei primi 3-5 giorni del periodo neonatale⁽¹⁴²⁾.

Le cellule dei granuli sembrano invece continuare la loro neurogenesi e migrazione durante tutta la vita con un accrescimento del bulbo in alcuni tipi di ratto⁽¹⁴³⁾.

Gli assoni dei neuroni recettoriali olfattivi penetrano nel bulbo in formazione, ma persistono solo se entrano nella formazione dei glomeruli stabilendosi delle sinapsi: altrimenti degenerano⁽¹⁴⁴⁾ e gli assoni, che crescendo superano i glomeruli, vengono riassorbiti⁽¹⁴⁵⁾.

Nel ratto dal placode olfattivo si staccano cellule migranti che vengono in contatto con la vescicola telencefalica. Alcune cellule migrano nel bulbo olfattivo corrispondente ed inducono la formazione dei glomeruli⁽¹⁴⁶⁾.

La popolazione dei glomeruli aumenta fino nel periodo postnatale, quando si stabilizza⁽¹⁴⁷⁾.

Le cellule mitrali del bulbo poi si dirigono verso le aree centrali e lo sviluppo delle fibre efferenti⁽¹⁴⁸⁾ a sua volta è direttamente coinvolto nella differenziazione delle strutture entorinali e limbiche: del resto vi è evidenza che lo sviluppo del bulbo olfattivo induce un corretto sviluppo del corpo calloso e della connessioni della commissura anteriore⁽¹⁴⁹⁾.

Esperimenti di ablazione del placode olfattivo hanno dimostrato che il mancato sviluppo delle strutture olfattive induce un anomalo e fortemente rudimentale sviluppo del telencefalo, sottolineando l'importanza di tale organo per il normale sviluppo delle strutture dell'encefalo⁽¹⁵⁰⁾.

Del resto va notato che anche una normale funzione respiratoria con regolare stimolazione olfattiva è essenziale per lo sviluppo del sistema olfattivo. La chiusura di una narice durante lo sviluppo postnatale induce una netta riduzione nel volume cellulare e un rapido declino nel metabolismo e nella sintesi proteica del bulbo olfattivo⁽¹⁵¹⁾ ⁽¹⁵²⁾ ⁽¹⁵³⁾. Analogamente si osserva una netta riduzione della vascolarizzazione del bulbo⁽¹⁵⁴⁾.

La deprivazione unilaterale di input olfattorio induce cambiamenti sensibili nel bulbo olfattivo con netto calo del contenuto in dopamina e aumento lieve di quello in norepinefrina⁽¹⁵⁵⁾.

I livelli ormonali hanno una sensibile influenza sullo sviluppo del sistema olfattivo: nella rana *Xenopus* bassi livelli di ormone tiroideo ritardano e riducono lo sviluppo neuronale nel sistema olfattivo⁽¹⁵⁶⁾.

Ancora più incisivo è l'influsso degli ormoni sessuali: nel ratto il bulbo olfattorio accessorio delle femmine è di volume nettamente inferiore a quello del maschio⁽¹⁵⁷⁾. In maschi trattati con diidrotestosterone (DHT) subito dopo la nascita, il bulbo olfattorio accessorio rimane ridotto di volume e ricorda quello delle femmine⁽¹⁵⁸⁾.

Sono state descritte anche altre differenze sessuali nella morfologia dei bulbi olfattivi, ove i ratti maschi mostrano maggiore lunghezza e ricchezza dendritica con maggiore ramificazione. La castrazione dei maschi o l'androgenizzazione delle femmine pare in grado di invertire il quadro ⁽¹⁵⁹⁾.

Nella lamina propria della mucosa olfattiva e nello strato di fibre nervose del bulbo olfattivo sono contenuti accumuli di cellule neuronali indifferenziate del tutto simili alle cellule globose basali dell'epitelio olfattivo: queste migrano verosimilmente lungo gli assoni olfattivi ed è degno di nota che non esprimono la proteina specifica delle cellule olfattive OMP. Non può essere escluso che dalla matrice neurogenetica olfattiva possano originare anche neuroni non recettoriali olfattivi⁽¹⁶⁰⁾.

Una subpopolazione di neuroni recettoriali è positiva per il CD15: è stato presupposto che tali neuroni svolgano un ruolo nel guidare gli assoni delle altre cellule recettoriali⁽¹⁶¹⁾.

E' interessante del resto che dall'epitelio olfattivo si staccano delle cellule che migrano separatamente, raggiungendo la regione ipotalamica, ove si differenziano in neuroni produttori l'ormone LHRH⁽¹⁶²⁾. L'ablazione del placode olfattivo nel pulcino produce una assenza nell'ipotalamo di cellule produttori LHRH⁽¹⁶³⁾.

Neuroni produttori LHRH sono stati dimostrati nel placode olfattivo dell'embrione di topo⁽¹⁶⁴⁾. Tale migrazione e la contemporanea comparsa di mRNA per il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP) è stata dimostrata con immunostochimica e ibridizzazione in situ ⁽¹⁶⁵⁾: il CGRP influenza la differenziazione del sistema nervoso centrale⁽¹⁶⁶⁾.

La migrazione delle cellule LHRH-produttori dall'epitelio olfattivo verso l'encefalo avviene prima nella metà mediale del nervo olfattivo, per poi proseguire dorsalmente e caudalmente in un primo momento nell'encefalo, seguito poi da una migrazione laterale. Fattori di adesività cellulare sono fondamentali per questo processo⁽¹⁶⁷⁾ e in caso di deficit delle proteine deputate all'adesività cellulare sono state dimostrate profonde alterazioni nello sviluppo del sistema olfattivo⁽¹⁶⁸⁾ ⁽¹⁶⁹⁾ ⁽¹⁷⁰⁾ ⁽¹⁷¹⁾ (vedi anche la discussione della sindrome di Kallmann in seguito).

La mancata migrazione produce disturbi della funzione riproduttiva, oltre a quella olfattiva, e se tale disturbo è completo, si parla di sindrome di Kallmann.

Secondo recenti lavori comunque parrebbe che i neuroni GnRH-produttori non derivino dal placode olfattivo, ma dall'ectoderma della cavità nasale, potendo osservare l'assenza di strutture olfattive (bulbo e nervo) dal lato della ablazione del placode, con normale presenza di cellule GnRH-produttori, quando l'ablazione del neuroectoderma ne riduce grandemente la densità⁽¹⁷²⁾.

Studi immunistochemici nei confronti della proteina marker olfattoria (OMP) e del fattore LHRH hanno dimostrato una via diversa di migrazione per questi neuroni, entrambi derivati dal placode olfattivo. I neuroni LHRH-positivi migrano medialmente al bulbo olfattivo, quando i neuroni OMP-positivi permangono sulla faccia ventrale del bulbo, ove scompaiono subito dopo la nascita⁽¹⁷³⁾.

Tale fatto è di grande interesse e, se confermato, potrebbe spiegare casi di ipogonadismo ipogonadotropo con strutture olfattive presenti e viceversa assenza del bulbo in persone normali dal punto di vista endocrino, che sono stati osservati e descritti recentemente⁽¹⁷⁴⁾.

Nell'embrione di ratto è stata riscontrata la produzione del fattore di crescita insulino-simile (IGF) nelle cellule del bulbo olfattivo⁽¹⁷⁵⁾ e del nervo olfattorio⁽¹⁷⁶⁾. Le colture cellulari di bulbo olfattivo sono stimulate da una combinazione in vitro del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) e del fattore di crescita insulino-simile 1(IGF-I)⁽¹⁷⁷⁾.

L'attività del gene Mash-1 del topo, omologo del complesso achaete-scute (AS-C) della *Drosophila*, è essenziale per lo sviluppo dell'epitelio olfattivo.

Topi privi del gene mostravano normale sviluppo a termine, seguito da morte per deficit respiratori e di alimentazione. All'analisi istologica si poteva osservare un mancato sviluppo delle cellule recettoriali olfattive, con una normale presenza delle cellule di sostegno. Si noti che tale gene è coinvolto anche nello sviluppo del sistema nervoso simpatico⁽¹⁷⁸⁾.

La presenza di RNA di trascrizione per il gene Mash-1 è stata dimostrata a partire dal giorno 8.5 dell'embrione di topo, prima in aree ristrette, poi in ampie zone periventricolari, nell'epitelio olfattivo e nella retina⁽¹⁷⁹⁾.

Studiando la distribuzione spaziale di un antigene di differenziazione (CDA-3C2) durante l'embriogenesi, si è visto che, dopo un primo momento in cui è più diffuso, tale antigene è espresso solo nei tessuti derivati sia dal placode olfattivo che quello otico, aparendo collegato più con le cellule di sostegno che con quelle recettoriali⁽¹⁸⁰⁾ ⁽¹⁸¹⁾.

La carnosina, il fattore di crescita neuronale (Nerve Growth Factor - NGF) e la tirosina idrossilasi sono presenti nel bulbo olfattivo nel periodo embrionale e permangono anche nell'età adulta.

E' certo che il NGF non è presente nelle cellule olfattorie periglomerulari e neuroni primari, ma è prodotto da cellule gliali⁽¹⁸²⁾.

Nel neonato esiste una alta concentrazione di enzimi nella mucosa olfattiva tra cui il citocromo P450⁽¹⁸³⁾.

La capacità della cellula recettoriale olfattiva a mantenere la sua capacità mitotica, specialmente se stimolata dal fattore di crescita neuronale NGF, ha portato a studiare i fenomeni di reinnervazione dopo impianti nel vivo e con espianti in vitro. Si è potuto vedere da esperimenti sulla larva di *Xenopus* con trapianti di tessuto di placode olfattivo soprannumerario che il numero delle cellule recettoriali nella mucosa olfattiva è proporzionale al numero delle cellule mitrali nel bulbo olfattivo.

E' evidente che il bulbo olfattivo regoli il numero di cellule afferenti recettoriali che si differenziano nella mucosa⁽¹⁸⁴⁾.

Molecole di alfa-metil-piranoside sono coinvolte nei fenomeni di aderenza dei coni di crescita assonali in espianti di tessuto olfattivo.

I recettori alla lectina sono presenti in densità variabile, suggerendo che le cellule neuronali in divisione siano costituite da diverse subpopolazioni⁽¹⁸⁵⁾.

Del resto differenze di densità di recettori per la lectina sono state descritte tra i dendriti, sul corpo cellulare e sugli assoni delle cellule recettoriali⁽¹⁸⁶⁾.

I glicconiugati sono coinvolti nello sviluppo assonale, sia dell'organo vomeronasale e nel bulbo olfattivo accessorio⁽¹⁸⁷⁾, che del sistema olfattivo primario⁽¹⁸⁸⁾. Fattori di crescita derivati dalle piastrine (PDGF) sono stati dimostrati intorno ai neuroni olfattori primari in continua rigenerazione⁽¹⁸⁹⁾ e nei neuroni post-mitotici del sistema olfattivo vi è presenza del mRNA della calmodulina⁽¹⁹⁰⁾.

La morfologia dell'epitelio olfattivo nell'uomo appare comunque eterogenea e non sempre completamente sovrapponibile a quella degli altri vertebrati: vi è però evidenza che il suo sviluppo sia più precoce che nei roditori⁽¹⁹¹⁾.

L'inizio della funzione olfattiva rimane incerto, data la evidente prosecuzione dello sviluppo fino nel periodo postnatale.

Nelle rane⁽¹⁹²⁾ ed in alcune specie placentate come il ratto, la pecora e l'uomo è comunque probabile che la funzione chemocettrice sia attiva già in utero e che esista la capacità di imparare odori nel periodo pre e perinatale⁽¹⁹³⁾.

Anatomia Umana del Sistema Olfattivo

Il recettore olfattivo è contenuto in un'area neuroepiteliale specializzata della mucosa nasale di circa 2,4 cm² 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⁽¹⁹⁴⁾ ⁽¹⁹⁵⁾ ⁽¹⁹⁶⁾(Fig.5).

Nella mucosa olfattiva, che è più spessa della mucosa nasale normale, sono contenute le cellule olfattive, che come è già stato detto, sono l'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 centrale¹⁹⁷ 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⁽¹⁹⁸⁾ ⁽¹⁹⁹⁾ ⁽²⁰⁰⁾ ⁽²⁰¹⁾.

Le cellule basali sono cellule staminali per i recettori olfattivi.

La cellula recettoriale olfattiva ha una vita media nel topo di circa 40 giorni⁽²⁰²⁾ ed anche nell'uomo mostra un ciclo rigenerativo con meccanismi regolatori non ancora del tutto noti⁽²⁰³⁾.

Tale situazione - unica nelle cellule neuronali nell'individuo adulto - sottolinea ancora la singolarità dell'epitelio olfattivo ed è di fondamentale importanza per l'impostazione clinica di pazienti con anosmie posttraumatiche e postvirali, con danno delle cellule recettoriali e dei loro assoni.

Come già accennato precedentemente, le cellule contengono una proteina particolare, detta Olfactory Marker Protein, presente anche nell'uomo⁽²⁰⁴⁾. Nel bulbo olfattivo è stata inoltre dimostrata una spiccata immunoreattività per la proteina Calbindin-D-28k, dimostrante la presenza di proteine leganti il calcio. Tale attività è massima nello strato plessiforme esterno e nello strato interno delle cellule granulari⁽²⁰⁵⁾.

Le "*fila olfactoria*" prendono contatto con i dendriti delle cellule mitrali formando i cosiddetti glomeruli, ove fino a 25000 assoni afferenti convergono su un solo glomerulo.

L'assone centrale che penetra nel glomerulo inizia una fitta arborizzazione solo dopo esservi penetrato per 35,9 micron e si limita ad una area ristretta e specifica nel glomerulo⁽²⁰⁶⁾: tale specificità potrebbe essere in correlazione con la decodifica delle risposte olfattive.

E' stato infatti dimostrato recentemente che gruppi omogenei di neuroni recettoriali si proiettano sullo stesso glomerulo, anche se situati come un mosaico in posizioni distinte e separate nella mucosa olfattoria, suggerendo una risposta uniforme agli stimoli⁽²⁰⁷⁾.

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 e l'amigdala⁽²⁰⁸⁾ nella corteccia entorinale⁽²⁰⁹⁾(Fig.6-7).

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⁽²¹⁰⁾.

Sono state dimostrate fibre centrifughe che deprimono l'attività del bulbo olfattivo (vedi in seguito anche le esperienze elettrofisiologiche sulla attività periglomerulare dopo stimolazione del nervo vago). In alcuni animali la sezione della commissura anteriore è capace di produrre una spiccata riduzione della capacità olfattiva.

Dell'organo del Jacobson, solamente rudimentale nell'uomo, si è già detto diffusamente altrove.

Fisiologia Umana del Sistema Olfattivo

La fisiologia generale del sistema olfattivo è a tutt'oggi solo parzialmente conosciuta⁽²¹¹⁾ ⁽²¹²⁾ ⁽²¹³⁾. 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:

- la pervietà delle fosse nasali,
- il volume corrente d'aria,
- l'integrità chimica del film sieromucoso,
- la solubilità dell'agente olfattivo,
- la sua velocità di diluizione,

oltre a fattori di integrità del sistema nervoso centrale e del bulbo olfattivo.

Va sottolineata la importanza del normale flusso d'aria attraverso le fosse nasali e della pervietà non solo della base delle fosse, esplorabile con la rinoscopia anteriore, ma specialmente degli spazi alti (Fig. 8 e 9) che accedono alla fessura olfattiva.

Nel respiro normale solo una minima parte dell'aria inspirata raggiunge effettivamente le fessure, per ottenere tale flusso è necessario il ben noto movimento inspiratorio forzato nasale che prende il nome di "annusamento". Le turbolenze indotte nell'altrimenti laminare flusso aereo nasale (Fig. 10) spingono allora sufficienti quantità di aria e stimolante olfattivo verso la mucosa recettoriale.

E' pensabile che tale situazione rappresenti un meccanismo di difesa evolutiva, portando lo stimolante olfattivo alla mucosa solo se desiderato e riducendone la forza di stimolazione nel caso opposto.

Non esiste finora una classificazione chimica o in gruppi di sensazioni omogenee 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.

Vedremo comunque in un successivo capitolo l'importanza delle sostanze chimiche industriali e di sintesi.

Nel ratto l'organo vomeronasale risponde a stimoli da sostanze disciolte nel liquido amniotico⁽²¹⁴⁾; 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 producano 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 3,30mg/l per il cloroformio, 0,02mg/l per l'olio di menta, 0,018mg/l per lo iodoformio, 0,009mg/l per l'acido butirrico, 0,006mg/l per il propilmercaptano fino a 4×10^{-5} mg/l per il muschio artificiale e 4×10^{-7} mg/l per il metilmercaptano⁽²¹⁵⁾⁽²¹⁶⁾.

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^{(217) (218) (219) (220) (221) (222) (223) (224) (225) (226) (227) (228) (229)} sono comunque ancora oggetto di studio con diversi modelli proposti^{(230) (231) (232)}, senza che sia emersa una teoria univoca^{(233) (234) (235) (236) (237)}. Appare comunque coinvolto un meccanismo di recettori stereospecifici per le molecole olfattivamente attive, che poi innesca un segnale di secondo messaggero⁽²³⁸⁾ via l'adenilciclasa^{(239) (240) (241) (242) (243) (244) (245) (246) (247) (-248) (249) (250) (251) (252)}. Una distribuzione spaziale di recettori specifici è ancora sotto esame^{(253) (254)}.

L'AMP ciclico e il GMP ciclico sembrano avere un ruolo anche nella trasmissione centrale dello stimolo^{(255) (256)}. Per spiegare la necessaria multiformità dei recettori olfattivi disposti sulle membrane cellulari è stato proposto un sistema simile a quanto avviene nella immunità o per la presenza di geni multipli^{(257) (258) (259) (260) (261)}.

Anche l'attività enzimatica presente nella mucosa olfattiva potrebbe essere coinvolta sia nella preparazione chimica delle molecole, sia nella loro rimozione: in tale senso è stata interpretata la presenza di glutatione-S-transferasi⁽²⁶²⁾.

Pensando ad una stereospecificità delle molecole olfattive e dei loro recettori si è fatto un interessante tentativo di costruire modelli artificiali di recettori, utilizzando diversi tipi di polimeri depositati a strato fine su un substrato isolante e registrandone le variazioni di conduttività al passaggio di una corrente sonda⁽²⁶³⁾.

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⁽²⁶⁴⁾ sono state descritte ampiamente come causa di disturbi olfattivi⁽²⁶⁵⁾: un iposurrenalismo è considerato fonte di iperosmia, così come la capacità olfattiva aumenterebbe anche in fase di ovulazione.

Nell'animale sono stati descritti cambiamenti comportamentali in seguito a danno olfattivo⁽²⁶⁶⁾, il sistema è coinvolto nelle risposte allo stress⁽²⁶⁷⁾ e nel riconoscimento del proprio piccolo da parte delle pecore⁽²⁶⁸⁾.

Dati sono stati riportati per segnalare cambiamenti della sensibilità olfattiva durante il ciclo mestruale⁽²⁶⁹⁾ ⁽²⁷⁰⁾, generalmente per odori simili al muschio. Ad un aumento generico della capacità olfattiva a favore di influssi più specifici si oppongono recenti lavori, dai quali risulta che solo la qualità e la soglia della sensazione per l'androstenedione cambia durante il ciclo mestruale⁽²⁷¹⁾.

E' noto del resto che la soglia olfattiva per l'androstenedione è determinata geneticamente⁽²⁷²⁾.

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.

E' stato dimostrato che il recettore olfattivo può essere eccitato da radiazioni elettromagnetiche ad energia elevata⁽²⁷³⁾ ⁽²⁷⁴⁾, presumibilmente per la formazione di sostanze ionizzate ed ozono⁽²⁷⁵⁾.

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 ⁽²⁷⁶⁾. Piccoli neuroni colinergici nelle regioni dei bulbi olfattivi e nelle regioni centrali di proiezione olfattiva entrano verosimilmente nella costituzione di circuiti regolatori locali⁽²⁷⁷⁾.

Nel bulbo olfattivo esistono neuroni dopaminergici e una deafferentazione periferica riduce l'espressione della tirosin-idrossilasi nel bulbo olfattivo e indica un disturbo nelle vie dopaminergiche nel bulbo olfattivo del ratto⁽²⁷⁸⁾.

L'attività adrenergica è stata dimostrata nei vasi della mucosa olfattiva ed il declino con l'età può contribuire ad una riduzione della funzione olfattiva in seguito a ridotta vascolarizzazione⁽²⁷⁹⁾.

I canali degli ioni K⁺ attivati da ioni sodio (IK[Na]) dei neuroni recettoriali olfattivi sembrano più sensibili al danno di quelli dei neuroni del tronco encefalico⁽²⁸⁰⁾.

Correlazioni neurofisiologiche

Le connessioni centrali del bulbo olfattivo sono state oggetto di ampi studi, come dimostrano anche i numerosi lavori già citati nei paragrafi precedenti, ma un modello unico resta tuttora da descrivere.

Emergono poi sempre più complesse correlazioni tra i vari sensi.

Nei pesci ciclidi ad esempio è stato descritto un nucleo olfattoretinico (NOR) con proiezioni dalla retina al bulbo⁽²⁸¹⁾.

E' verosimile che al lobo limbico arrivino segnali già altamente integrati, non solo di valenza olfattiva, ma coordinati con le afferenze degli altri sistemi sensoriali.

La possibilità di connessioni dirette a livello basso tra il senso telencefalico più elevato (vista) e quello paleoencefalico più arcaico (olfatto) dimostra la grande capacità plastica del sistema nervoso centrale.

Stimolati dal noto ruolo nella ricerca del cibo del sistema olfattivo, ci si è chiesti se il sistema olfattivo abbia la capacità di riconoscere la direzione da cui giunge lo stimolo odoroso. Tale odorato direzionale non sembra però possibile, a meno che non venga accompagnato da eccitazione anche delle terminazioni trigeminali, a quanto emerge da ricerche elettrofisiologiche⁽²⁸²⁾.

Un'altro problema interessante è posto dalla domanda se il sistema olfattivo, in analogia a vista ed udito, riceva fibre efferenti regolatorie, ipotesi suggerita anche dalla presenza nel bulbo di fibre peptidergiche. I risultati non sono per ora univoci.

La stimolazione del nervo vago per esempio ha permesso la registrazione di potenziali dal bulbo olfattivo con attivazione di cellule dello strato periglomerulare, suggerendo l'esistenza di una via efferente verso i bulbi olfattivi, eccitata da stimolazioni derivanti dalla sensibilità viscerale⁽²⁸³⁾.

C'è poi anche chi ha proposto che la percezione olfattiva possa essere alterata da segnali afferenti trigeminali derivati dalla cute o

dall'epitelio della mucosa nasale. Esperienze elettrofisiologiche di registrazione dei potenziali olfattivi dopo e durante stimolazione cutanea non sembrano confermare invece tale ipotesi⁽²⁸⁴⁾.

La neurologia delle correlazioni olfattive con il lobo limbico rimane comunque ancora oggetto oscuro, come in fondo sono oscuri i meccanismi neurofisiologici precisi che generano le emozioni.

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⁽²⁸⁵⁾.

La 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 "*quoad vitam*" per il paziente, in parte alle scarse possibilità terapeutiche e anche, non 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.

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 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⁽²⁸⁶⁾⁽²⁸⁷⁾. Una chiusura prolungata di una narice non riduce il numero delle cellule mitrali, ma influisce su quello dei granuli nel bulbo olfattivo⁽²⁸⁸⁾.

Una stenosi olfattiva può insorgere anche dopo traumi fratturativi della regione rinoseptale, 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 delle aree alte della fossa nasale.

Non sempre il tetto della fossa gode infatti di tutta l'attenzione necessaria, avendo poco o nessun ruolo nella respirazione.

La recente definizione di tecniche microchirurgiche ed endoscopiche delle fosse nasali⁽²⁸⁹⁾⁽²⁹⁰⁾ 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 tomografica computerizzata nelle ricostruzioni assiali e coronali⁽²⁹¹⁾⁽²⁹²⁾, e soprattutto un esame endoscopico accurato delle fosse nasali stesse, eseguito con l'ausilio di endoscopi rigidi e flessibili.

Causa frequente di deficit olfattivo recettivo è il danno delle “*fila olfactoria*”, 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: ad esempio è frequente il constatare deficit olfattivi postinfluenzali e postrinittici.

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. Tali disosmie sono spesso permanenti, rendendo l'olfatto del tutto inservibile ai fini delle sua funzione fisiologica e sociale.

La terapia purtroppo potrà essere solo di sostegno generico: non sono, almeno per ora, noti ed in commercio farmaci sicuramente efficaci in tal senso.

Le cause di malfunzionamento delle vie recettoriali e nervose del sistema olfattivo sono molteplici. Alterazioni endocrine, metaboliche, nutrizionali e malformative genetiche come l'insufficienza corticosurrenalica⁽²⁹³⁾, la fibrosi cistica⁽²⁹⁴⁾, il diabete mellito⁽²⁹⁵⁾, lo pseudoipoparatiroidismo⁽²⁹⁶⁾, la sindrome di Turner⁽²⁹⁷⁾ l'insufficienza renale cronica⁽²⁹⁸⁾, la cirrosi epatica⁽²⁹⁹⁾, la deficienza di cianocobalamina⁽³⁰⁰⁾, la psicosi di Korsakoff⁽³⁰¹⁾ ed altre forme morbose sono state messe in relazione con deficit olfattivi.

Particolare interesse è posto sulla sindrome di Kallmann, descritta già nell'800⁽³⁰²⁾. In questa malattia trasmessa geneticamente⁽³⁰³⁾ sono caratteristiche per la diagnosi l'assenza di pubertà associata ad anosmia⁽³⁰⁴⁾ ⁽³⁰⁵⁾.

L'agenesia del placode olfattivo porta alla mancata migrazione delle cellule LHRH-producenti, che originano dalla cresta neurale indotta dal placode olfattivo per poi migrare verso in cervello⁽³⁰⁶⁾.

L'attività neurosecretoria di queste cellule è stata dimostrata sia in vitro⁽³⁰⁷⁾⁽³⁰⁸⁾⁽³⁰⁹⁾ che in vivo⁽³¹⁰⁾⁽³¹¹⁾⁽³¹²⁾⁽³¹³⁾⁽³¹⁴⁾. Il gene della sindrome di Kallmann legato all'eterocromosoma X mostra alti livelli di espressione nelle cellule mitrali e nel cervelletto del pollo, e tale disposizione è altamente analoga a quella dell'uomo. Alcuni autori presumono la produzione di una "molecola segnale" che gioca un ruolo nella migrazione delle cellule neuronali coinvolte⁽³¹⁵⁾.

Lesioni di un gene posto sulla porzione distale del braccio corto del cromosoma X portano al difetto di migrazione cellulare tipico della sindrome di Kallmann⁽³¹⁶⁾ ⁽³¹⁷⁾. Il gene (detto ADMLX) pare infatti codificare una proteina di adesione specifica⁽³¹⁸⁾ ⁽³¹⁹⁾. Il gene Xp22.3 pare del resto coinvolto anche in altri punti di migrazione neuronale nel sistema nervoso, specialmente nelle fibre del corpo calloso⁽³²⁰⁾.

Una delezione nel punto Xp22.31 è stata riscontrata in una associazione tra condrodiplasia punctata (CDPX-X-linked recessive chondrodysplasia punctata), deficienza di steroidosolfatasi (SDS) e sindrome di Kallmann legata al cromosoma X⁽³²¹⁾. Sono state descritte altre malformazioni associate indicanti un danno generalizzato della migrazione cellulare⁽³²²⁾.

E' stata descritta la delezione intragenica del gene KALIG-1 nella sindrome di Kallmann⁽³²³⁾.

Si noti che l'espressione del gene rimane alto anche nel periodo adulto⁽³²⁴⁾. Del resto i neuroni del bulbo olfattivo mostrano una spiccata

capacità di riconnettersi con le sedi appropriate, come dimostrato con impianti di bulbo olfattivo nel ventricolo di topo Thy-1⁽³²⁵⁾.

Questo ha portato al tentativo di impiantare cellule embrionali olfattive in ratti altrimenti privi del placode, per farle migrare verso la sede normale e indurre una produzione di LHRH⁽³²⁶⁾⁽³²⁷⁾.

Recentemente sono stati studiati pazienti ipogonadici ipogonadotropi con test della capacità olfattiva e studio RMN del bulbo olfattivo⁽³²⁸⁾ ⁽³²⁹⁾ ⁽³³⁰⁾ ⁽³³¹⁾ ⁽³³²⁾, con risultati interessanti.

Oltre ad un gruppo di persone ipogonadotrope ed anosmiche, in cui non era dimostrabile il bulbo olfattivo alla RMN, si sono viste persone anosmiche prive di bulbo olfattivo ma normali dal punto di vista endocrinologico, con mancata migrazione delle cellule a livello del bulbo, ma conservata colonizzazione ipotalamica. Analogamente si sono viste persone con ipogonadismo ipogonadotropo senza deficit olfattivi e con presenza dei bulbi olfattivi⁽³³³⁾.

Tale a prima vista sorprendente risultato si spiega assumendo una precoce differenziazione delle cellule durante lo sviluppo embrionale e pertanto la possibilità di deficit selettivi dell'una o dell'altra branca della differenziazione delle cellule della cresta neurale.

Un deficit gonadotropo potrebbe essere dato anche da alterazioni più alte nel sistema nervoso centrale, come descritto in un caso di sindrome di Moebius, ma va sottolineato che in questo caso venne descritta una ipoplasia delle strutture olfattorie centrali e non vengono riportati test olfattivi⁽³³⁴⁾.

In una ricerca su tre pazienti classificati come Kallmann, solo uno era veramente anosmico e due erano in grado di distinguere tra diverse sostanze olfattive. I potenziali evocati corticali invece non erano leggibili, dimostrando alterazione delle vie olfattive con ipersensibilità trigeminale⁽³³⁵⁾.

Anche se questo potrebbe indicare che le risposte olfattive derivano da una azione vicariante trigeminale, questa non può spiegare i casi normosmici. La indagine RMN ci viene incontro a questo punto dimostrando appunto la differente morfologia del bulbo, assente in alcuni e normale in altri. Questi risultati suggeriscono che esistono maggiori suddivisioni di quanto finora supposto nella sindrome di Kallmann, che vanno tenuti distinti.

Nella letteratura vi è poi riportato comunque almeno un caso di neuroblastoma insorto in paziente con sindrome di Kallmann, che

suggerisce comunque un comportamento differenziato tra cellule che migrano verso l'ipotalamo e quelle destinate a formare il bulbo olfattivo⁽³³⁶⁾.

Nel complesso possiamo dire che sulla sindrome di Kallmann, o meglio, sulle sindromi di Kallmann, vi sono ancora molti punti oscuri da chiarire, anche se un quadro iniziale comincia a delinearsi.

Recentemente su biopsie dalla mucosa olfattiva in un paziente affetto da sindrome di Kallmann è stato possibile vedere una riduzione con alterazioni strutturali delle ciglia, oltre ad una riduzione delle “*fila olfactoria*”, con un quadro generale di immaturità⁽³³⁷⁾. Generalmente nel campo delle iposmie riveste un particolare interesse la patologia della ciglia.

Avendo visto che la cellula olfattiva contiene strutture microtubulari e che nelle sindromi da ciglia immobili (ICS-immobile cilia syndrome) 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. Una stretta associazione tra funzione ciliare e trasduzione del segnale olfattivo è infatti stata proposta⁽³³⁸⁾.

Alterazioni del senso dell'olfatto sono infine state descritte in una serie di malattie neurologiche come l'epilessia⁽³³⁹⁾, la disautonomia familiare⁽³⁴⁰⁾, la corea di Huntington⁽³⁴¹⁾, la sclerosi multipla⁽³⁴²⁾ e genericamente nella malattia del motoneurone⁽³⁴³⁾.

Nel morbo di Parkinson (PD)⁽³⁴⁴⁾ ⁽³⁴⁵⁾ ⁽³⁴⁶⁾ ⁽³⁴⁷⁾ ⁽³⁴⁸⁾ ⁽³⁴⁹⁾ ⁽³⁵⁰⁾ ⁽³⁵¹⁾ il deficit delle vie dopaminergiche colpisce anche le vie olfattive, in cui notoriamente le fibre dopaminergiche svolgono un ruolo fondamentale⁽³⁵²⁾ ⁽³⁵³⁾ ⁽³⁵⁴⁾. Per inciso, secondo alcuni autori l'attività dopaminergica nel bulbo olfattorio sarebbe ridotta⁽³⁵⁵⁾, ma tale dato rimane contestato dalla maggioranza dei lavori.

Il danno olfattivo nel Parkinson è considerato tanto importante da proporlo come elemento di diagnosi della malattia⁽³⁵⁶⁾ ⁽³⁵⁷⁾ e addirittura come carattere di diagnosi differenziale⁽³⁵⁸⁾ ⁽³⁵⁹⁾ con la paralisi progressiva sopranucleare (PSP)⁽³⁶⁰⁾ e con il tremore essenziale (ET) ⁽³⁶¹⁾.

Il danno olfattivo è inoltre assente nella sindrome Parkinson-simile indotta da MPTP (metilfeniltetraidropiridina) ⁽³⁶²⁾.

Si ricordi che l'espressione del fenotipo dopaminergico è indipendente dalle fibre peptidergiche⁽³⁶³⁾ centrifughe, esiste evidenza che esso si sviluppa anche in assenza di input olfattivo⁽³⁶⁴⁾.

Il danno olfattivo nella malattia di Parkinson è comunque bilaterale e il suo rapporto con il trattamento rimane incerto. Nessuna relazione tra la gravità dell'iposmia e la durata del trattamento dopaminergico o la entità dei sintomi della malattia è stata sicuramente dimostrata⁽³⁶⁵⁾.

Il danno appare diverso da quello osservabile nel normale invecchiamento, nel PD è aumentata la soglia recettoriale, quando nell'anziano è ridotta l'efficienza nel riconoscimento dello stimolo odoroso⁽³⁶⁶⁾.

Nella malattia di Alzheimer (AD)⁽³⁶⁷⁾ ⁽³⁶⁸⁾ ⁽³⁶⁹⁾ ⁽³⁷⁰⁾ ⁽³⁷¹⁾ ⁽³⁷²⁾, ben nota per i suoi deficit olfattivi, che appaiono essere i più precoci disturbi funzionali della malattia, sono stati dimostrati depositi neurofibrillari molto precocemente nel decorso della malattia⁽³⁷³⁾ ⁽³⁷⁴⁾ ⁽³⁷⁵⁾ ⁽³⁷⁶⁾ ⁽³⁷⁷⁾ ⁽³⁷⁸⁾, tanto da proporre l'analisi del bulbo olfattivo e della capacità olfattiva come test precoce per questa malattia⁽³⁷⁹⁾.

Neurofibrille del resto sono state osservate nella disgenesia olfattiva⁽³⁸⁰⁾.

Anche nella eziologia del morbo di Alzheimer vi è chi ha coinvolto il sistema olfattivo, attribuendo un ruolo scatenante all'alluminio, che raggiungerebbe l'encefalo percorrendo i neuriti olfattivi⁽³⁸¹⁾.

Sono stati dimostrati danni anche nelle aree ippocampale ed entorinale⁽³⁸²⁾.

Nel bulbo olfattivo si osserva degenerazione delle cellule mitrali, secondo alcuni senza i cambiamenti neurofibrillari tipici⁽³⁸³⁾. Si osserva una perdita assonale nell'AD⁽³⁸⁴⁾ e la comparsa di neuriti ectopici e distrofici, presenti nell'81% dei pazienti, contro solo un 21% nel normale.

L'invecchiamento, in contrasto con quanto a volte sostenuto, non pare un buon modello per quanto avviene: nella scimmia rhesus anziana, si osserva un quadro simile a quello normale, e non il quadro dei neuriti atrofici e dei depositi neurofibrillari nell'encefalo come nell'AD⁽³⁸⁵⁾.

La proteina tau, associata ai microtubuli, può accumularsi intorno ai nuclei delle cellule nervose in alcune condizioni patologiche. Le cellule neuronali recettoriali dell'epitelio olfattivo esprimono questa proteina nei loro assoni quando diventano distrofici. Essi esprimono di nuovo tutta la gamma delle proteine tau, sia quelle presenti nell'encefalo adulto che quelle presenti normalmente solo nel midollo spinale fetale⁽³⁸⁶⁾.

Anche se alcuni autori contestano la specificità del danno olfattivo e gustativo⁽³⁸⁷⁾ ⁽³⁸⁸⁾, trovandolo anche in altre forme di demenza, si ritiene

generalmente che il danno olfattivo sia ben correlato con la gravità raggiunta dalla malattia⁽³⁸⁹⁾ ⁽³⁹⁰⁾ ⁽³⁹¹⁾.

La relazione tra invecchiamento cerebrale, degenerazione da malattia di Alzheimer e diminuzione della capacità olfattiva è attualmente al centro di numerose ricerche sia biofisiche⁽³⁹²⁾ ⁽³⁹³⁾ che comportamentali ⁽³⁹⁴⁾ ⁽³⁹⁵⁾ ⁽³⁹⁶⁾ ⁽³⁹⁷⁾ ⁽³⁹⁸⁾.

Analogamente a quanto discusso per la sindrome di Kallmann, la migliore risoluzione oggi offerta dalla Risonanza Magnetica ha indotto allo studio delle zone ippocampali e olfattive con questa metodica ⁽³⁹⁹⁾.

Un'altra tecnica di introduzione recente, la tomografia ad emissione di positroni, è stata in grado di dimostrare una riduzione della attivazione metabolica corticale in seguito a stimoli olfattivi, specialmente se coinvolgenti memoria e riconoscimento, nel paziente con AD.

Analogamente all'invecchiamento normale infatti, e a differenza del deficit del morbo di Parkinson, la soglia olfattiva è aumentata solo a malattia avanzata, quando all'inizio si osserva una riduzione della capacità di riconoscimento degli odori con un chiaro deficit cognitivo⁽⁴⁰⁰⁾.

Al momento il disturbo della funzione olfattiva non viene elencato tra i criteri neurologici NINCDS-ADRDA per la diagnosi della malattia di Alzheimer, anche se vi è chiara evidenza che tale deficit è costantemente presente e correlato a deficit neurosensoriale⁽⁴⁰¹⁾, portando così al suggerimento di inserire tale deficit tra i suddetti criteri.

Alterazioni olfattorie sono descritte inoltre nella schizofrenia⁽⁴⁰²⁾ ⁽⁴⁰³⁾ ⁽⁴⁰⁴⁾, nella sindrome di referenza olfattoria⁽⁴⁰⁵⁾ e nella depressione⁽⁴⁰⁶⁾ e genericamente nei disturbi del comportamento⁽⁴⁰⁷⁾. L'analisi dei potenziali evocati nelle psicosi non ha comunque ancora dato risposte univoche⁽⁴⁰⁸⁾.

Possono compromettere il senso dell'olfatto alcuni tumori intracranici, come il glioma frontale⁽⁴⁰⁹⁾, i meningiomi della rima olfattiva⁽⁴¹⁰⁾ e quelli a sede soprasellare, come anche i tumori del lobo temporale⁽⁴¹¹⁾.

Disturbi olfattivi sono inoltre stati descritti in seguito ad aneurismi della comunicante anteriore⁽⁴¹²⁾.

Il sistema olfattivo, come tutti i nervi, può essere inoltre sede di attacco virale. In uno studio su tessuto nervoso di persone decedute per cause non correlate, il genoma del virus Herpes Simplex 1 (HSV-1) è stato trovato nel 72.5% dei gangli trigeminali e nel 15.5% dei bulbi olfattivi, quello del virus Varicella-Zoster (VZV) rispettivamente nel 63.3% e nell'1% dei gangli⁽⁴¹³⁾.

Nella compromissione del sistema nervoso centrale da infezione con virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) si hanno precoci deficit olfattivi⁽⁴¹⁴⁾.

Le vie nervose olfattive possono inoltre essere usate come porta di ingresso nel sistema nervoso centrale in caso di infezione con virus neurotropi. Il virus di Theiler dell'encefalomielite murina si propaga rapidamente alle strutture limbiche, dopo essere entrato attraverso il bulbo olfattivo⁽⁴¹⁵⁾.

Particolare interesse riveste l'andamento temporale della funzione olfattiva nell'invecchiamento. Si incontrano qui gli effetti del calo fisiologico delle funzioni neuronali in genere, davanti al calo dei livelli ormonali sessuali con possibili fenomeni degenerativi di varia origine.

E' accertato che nelle persone anziane si assiste ad un cambiamento della percezione degli odori e questo fatto può incidere anche sensibilmente sulla alimentazione⁽⁴¹⁶⁾ ⁽⁴¹⁷⁾ con ricerca di cibi diversi e gusti particolari, nonchè rischi di intossicazioni o addirittura asfissia da gas estranei come il gas di città, di cui non viene più avvertito il contaminante odoroso.

Olfattometria

Esami soggettivi

Per concludere la parte più specificamente clinica medica è utile dare un breve sguardo alle metodiche a nostra disposizione per misurare la capacità olfattiva individuale, ricavandone da una parte le soglie normali per ogni singolo composto e dall'altra un olfattogramma atto a quantificare eventuali danni a livello della capacità di recepire gli odori da parte dell'individuo.

I primi tentativi scientifici di misurare clinicamente la capacità olfattiva nascono con Zwaardemaker⁽⁴¹⁸⁾, che muove i primi passi con l'utilizzo di apparecchiature da lui ideate per quantificare la capacità olfattiva.

Nei tentativi di perfezionare l'apparecchio di Zwaardemaker va ricordato specialmente anche l'olfattometro di Fortunato-Niccolini⁽⁴¹⁹⁾.

Oggi possiamo distinguere tra le modalità di indagine soggettiva e quelle di indagine oggettiva. Il test soggettivo di base si fonda sulla presentazione al paziente di un volume d'aria saturo di sostanza olfattiva, che deve essere sentita (prima soglia) e quindi riconosciuta (seconda soglia).

Questo fenomeno si sviluppa tramite due modalità fondamentali, che nella realtà clinica sono generalmente associate, e cioè:

-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 contenute quantità scarse di sostanza odorosa e si annota la minima diluizione che ne ha permesso il riconoscimento;

-i test a "presentazione di volumi d'aria forzati", ove volumi d'aria saturi di sostanza olfattiva vengono spinti nella fossa nasale da attrezzature varie⁽⁴²⁰⁾⁽⁴²¹⁾⁽⁴²²⁾.

In ogni caso sono necessari 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⁽⁴²³⁾.

La precisione di questi test appare buona⁽⁴²⁴⁾, se eseguiti correttamente, ma rimane sempre legata alla capacità e 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 Otorinolaringiatria nel 1981⁽⁴²⁵⁾, che si avvale di sostanza olfattiva microincapsulata.

In questo test, detto UPSIT (University of Philadelphia Sensory Inventory Test) 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 sceglierne una. In questo modo, nei casi di risposte peggiori della semplice distribuzione statistica, il test permette di riconoscere i tentativi di simulazione.

La microincapsulazione rende stabili le preparazioni, evitando che la sostanza olfattivamente attiva diminuisca in concentrazione volatilizzandosi.

Per i bambini è stato proposto un test che utilizza anche materiale fotografico per l'identificazione di sostanze odorose presentate col metodo dello Scratch-Test⁽⁴²⁶⁾.

Esami oggettivi

Il poter riconoscere una diminuzione della capacità olfattiva senza dipendere dalla collaborazione del paziente è di primario interesse medico-legale e neurologico. 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⁽⁴²⁷⁾⁽⁴²⁸⁾, tecnica ampiamente usata nell'animale⁽⁴²⁹⁾⁽⁴³⁰⁾, ma difficilmente eseguibile nell'uomo.

Sono state perciò proposte anche tecniche indirette. E' 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.

Tale tecnica, dopo un primo momento di entusiasmo, ha avuto poco seguito ed è rimasta di scarsa applicazione. Essa non è mai stata presa in seria considerazione nella letteratura mondiale data la scarsa consistenza dei risultati.

Più promettenti sono certamente le tecniche di registrazione elettroencefalografica e dei potenziali elettrici evocati.

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 olfattiva con presentazione di soluzioni di sostanze olfattive a concentrazioni scalari sotto registrazione elettroencefalografica⁽⁴³¹⁾ ⁽⁴³²⁾ ⁽⁴³³⁾ ⁽⁴³⁴⁾, analogamente a quanto è stato proposto per lo studio del gusto⁽⁴³⁵⁾.

Va detto per inciso che nel caso della registrazione dei potenziali tardivi corticali le condizioni di veglia e sonno come i livelli di attenzione dell'esaminando interferiscono con l'esame, rendendolo non sempre certamente oggettivo ed influenzabile, facendo venire meno la prima ragione della sua esecuzione ai fini medico-legali, di cui parleremo dopo.

Per eliminare i problemi dati dal rumore di fondo, tenta ora di sfruttare le tecniche di costruzione di medie (averaging) del segnale biologico analoghe a quanto utilizzato nella registrazione dei potenziali evocati uditivi, registrando direttamente dallo scalpo ed utilizzando elettrodi non invasivi di superficie.

Queste tecniche possono ottenere un filtraggio opportuno degli artefatti e pulire il segnale stesso ⁽⁴³⁶⁾ ⁽⁴³⁷⁾ ⁽⁴³⁸⁾ ⁽⁴³⁹⁾ ⁽⁴⁴⁰⁾ ⁽⁴⁴¹⁾ ⁽⁴⁴²⁾ ⁽⁴⁴³⁾ ⁽⁴⁴⁴⁾ ⁽⁴⁴⁵⁾ ⁽⁴⁴⁶⁾ ⁽⁴⁴⁷⁾ ⁽⁴⁴⁸⁾ ⁽⁴⁴⁹⁾ ⁽⁴⁵⁰⁾ ⁽⁴⁵¹⁾ ⁽⁴⁵²⁾ ⁽⁴⁵³⁾.

Negli ultimi anni vi è stato un discreto fermento in questo campo e dopo un periodo di incertezza i risultati sono ora tali da poter sperare in un prossimo trasferimento in campo clinico e vi sono prime esperienze in tale senso⁽⁴⁵⁴⁾ ⁽⁴⁵⁵⁾ (vedi anche quanto detto nel capitolo sulla patologia).

Per la stimolazione del sistema olfattivo possono venire usati come stimolanti olfattivi puri la vanillina, il feniletilalcol e l'H₂S. Come stimolante per il sistema trigeminale si è invece rivelato ottimo, anche per la estrema maneggevolezza, il controllo preciso delle eventuali impurità ed il basso costo, il CO₂⁽⁴⁵⁶⁾.

Dopo stimolazione con stimolanti olfattivi puri la massima attività corticale può essere registrata in regione temporale e parietale, dopo stimoli trigeminali al vertice⁽⁴⁵⁷⁾ con prevalenza dello stimolo trigeminale su quello olfattivo⁽⁴⁵⁸⁾.

La registrazione dei potenziali olfattivi in pazienti con deficit corticali come l'epilessia temporale ha dimostrato un ritardo significativo maggiore nell'emisfero destro a stimolazione destra⁽⁴⁵⁹⁾⁽⁴⁶⁰⁾.

Anche nel normale sono state osservate attivazione differenti a stimoli trigeminali - al vertice - ed olfattivi - in sede parietale - e differenze tra il lato destro e sinistro⁽⁴⁶¹⁾.

Dalla mucosa nasale possono essere registrati direttamente potenziali negativi, detti NMP (negative mucosal potential) in seguito a stimolazione con CO₂⁽⁴⁶²⁾ ⁽⁴⁶³⁾. Si tratta di un potenziale nocicettivo periferico sommatorio recettoriale della mucosa nasale ⁽⁴⁶⁴⁾ ⁽⁴⁶⁵⁾. Sia i NMP che i potenziali corticali mostrano un ampiezza che cresce con la concentrazione dello stimolo nocicettivo, anche se nell'uomo la relazione sembra essere più evidente per i NMP ⁽⁴⁶⁶⁾ .

Il problema medico-legale

Il problema della valutazione della funzione olfattiva in ambito medico-legale è da sempre teatro di ampie discussione e - è doveroso ammetterlo - incomprensioni.

Ne abbiamo già parlato, ma vale la pena ribadire che il considerare i sensi chimici olfatto e gusto alla stregua di "parenti poveri" dei sensi detti maggiori come la vista ed l'udito, e giudicarli di minore importanza per il benessere generale e l'integrità della persona, è palesemente erroneo. Il contenuto edonistico delle sensazioni veicolate dai sensi chimici è noto da sempre, anche se solo ora stiamo scoprendo le basi neurofisiologiche che

regolano le intime connessioni tra le sensazione olfattiva e la sfera delle emozioni, dell'istinto e del comportamento in genere.

Gli odori sono fondamentali per il benessere umano, come abbiamo potuto vedere ampiamente in questa trattazione.

Tanto per sottolineare la fondamentale importanza di questo senso nell'uomo, ove ***riveste a pieno titolo un posto tra i cinque sensi e la cui funzione va tutelata e protetta, anche ai fini legali, tanto e quanto gli altri sensi.***

Stabilito che non vi sono sensi scarsamente importanti, anche ai fini legali, rimane la fondamentale scetticità del mondo giuridico nei confronti delle indagini cliniche olfattometriche. Bisogna dire che tale atteggiamento trova le sue ragioni a pari merito nelle obiettive difficoltà di misurare i livelli olfattivi e nella spesso non adeguata cultura in campo olfattologico di chi è chiamato a esprimere giudizi peritali.

Spesso tali indagini non sono affidate a specialisti del campo o comunque il perito incaricato tende a far eseguire esami olfattometrici generali, non finalizzati espressamente alla valutazione medico-legale e senza l'intervento di uno specialista del campo.

Come abbiamo visto gli esami si dividono in due gruppi, a risposte soggettive ed oggettive, già ampiamente discusse in questo capitolo, di ultimi la mancanza di modalità ampiamente standardizzati e di routinaria esecuzione clinica limita l'applicazione in questo campo a pochi casi eminentemente di valore di ricerca e studio.

E' costante allora la contestazione degli esami olfattometrici soggettivi in quanto ritenuti soggettivi e di facile inquinamento da parte dell'interessato con risposte anomale. Tale impostazione è ormai da ritenersi discutibile e superata, se gli esami vengono eseguiti con la dovuta precisione e cognizione dei meccanismi neurofisiologici coinvolti e precisamente tenendo presente alcuni fattori:

- l'esame olfattometrico si basa su risposte soggettive allo stesso modo dell'esame audiometrico e la rilevazione della soglia uditiva, esami comunque regolarmente accettati in sede di dibattito
- l'esame deve essere eseguito con criteri di ripetitività e di selezione delle sostanze stimolanti tali da confondere il paziente, da non essere noti all'esaminatore al momento della esecuzione del test e di stimolare tutte le componenti olfattiva pura, olfattogustativa e olfattotrigeminale

-la valutazione dell'esame deve tenere conto del diverso schema di risposte alle varie modalità sensoriali di cui sopra per giungere ad un *giudizio di ragionevole certezza*.

Se è possibile per l'esaminando simulare la totale assenza di sensazione olfattiva - come è agevole simulare una sordità completa all'esame audiometrico- non è tanto facile simulare una soglia discreta.

Ripetendo gli stimoli in modo casuale e con diversi odori in sequenza anche una persona addestrata a distinguere i singoli odori non riesce a riprodurre la stessa soglia fasulla in modo preciso per più volte.

Per questo è essenziale che l'esame veda confrontate le diverse risposte allo stesso stimolante, che devono essere identiche su almeno tre prove, che i contenitori delle sostanze siano anonimi e che la ripetizione stessa sia ignota all'esaminando.

E' inoltre fondamentale che tra le sostanze di stimolo vi siano alcuni capaci di stimolare solo l'olfatto ed altre atte a stimolare anche le terminazioni gustative (solo parzialmente compromesse in quanto vi è riduzione della cooperazione olfattogustativa) e trigeminali (per definizione normali se si esclude l'iposmia trasmissiva). In tal modo una mancanza totale di risposta individua con certezza il simulatore, come una presenza di risposte consistenti e ripetute permette di giudicare attendibile l'esame.

Correlazioni comportamentali e ruolo sociale

Concetti generali

Sono attualmente oggetto di interessanti studi i rapporti tra olfatto ed i disturbi del comportamento in generale⁽⁴⁶⁷⁾ ⁽⁴⁶⁸⁾ ⁽⁴⁶⁹⁾ e sul comportamento legato all'accoppiamento ⁽⁴⁷⁰⁾ ⁽⁴⁷¹⁾ ⁽⁴⁷²⁾ ⁽⁴⁷³⁾ ⁽⁴⁷⁴⁾ ⁽⁴⁷⁵⁾ ⁽⁴⁷⁶⁾ ⁽⁴⁷⁷⁾ ⁽⁴⁷⁸⁾ ⁽⁴⁷⁹⁾ ⁽⁴⁸⁰⁾ ⁽⁴⁸¹⁾ ⁽⁴⁸²⁾ ⁽⁴⁸³⁾ ⁽⁴⁸⁴⁾ ⁽⁴⁸⁵⁾ ⁽⁴⁸⁶⁾ ⁽⁴⁸⁷⁾ ⁽⁴⁸⁸⁾ ⁽⁴⁸⁹⁾. Il sistema olfattivo mostra connessioni con l'area cribrosa anteriore, le stria olfattoria 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 rettili fino a giungere ai mammiferi, come la ricerca del cibo⁽⁴⁹⁰⁾ e l'accoppiamento, con ricerca del partner, delimitazione del territorio e creazione dei livelli di eccitazione opportuni, come anche il riconoscimento e la crescita della prole⁽⁴⁹¹⁾ ⁽⁴⁹²⁾.

Le tartarughe neonate hanno per esempio un ben sviluppato sistema di imprinting olfattivo⁽⁴⁹³⁾ ⁽⁴⁹⁴⁾ ⁽⁴⁹⁵⁾ ⁽⁴⁹⁶⁾.

Il sistema olfattivo è coinvolto sia in quanto recettore per feromoni⁽⁴⁹⁷⁾ ⁽⁴⁹⁸⁾ ⁽⁴⁹⁹⁾ ⁽⁵⁰⁰⁾ ⁽⁵⁰¹⁾ ⁽⁵⁰²⁾ ⁽⁵⁰³⁾, sia nelle sue proiezioni centrali, il cui ruolo è ampiamente dimostrato⁽⁵⁰⁴⁾ ⁽⁵⁰⁵⁾ ⁽⁵⁰⁶⁾ ⁽⁵⁰⁷⁾ ⁽⁵⁰⁸⁾ ⁽⁵⁰⁹⁾ ⁽⁵¹⁰⁾ ⁽⁵¹¹⁾ ⁽⁵¹²⁾ ⁽⁵¹³⁾ ⁽⁵¹⁴⁾ ⁽⁵¹⁵⁾ ⁽⁵¹⁶⁾ ⁽⁵¹⁷⁾ ⁽⁵¹⁸⁾ ⁽⁵¹⁹⁾ ⁽⁵²⁰⁾ ⁽⁵²¹⁾ ⁽⁵²²⁾ ⁽⁵²³⁾ ⁽⁵²⁴⁾ ⁽⁵²⁵⁾ ⁽⁵²⁶⁾.

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 infatti i disturbi olfattivi che accompagnano i disturbi della memoria⁽⁵²⁷⁾ ⁽⁵²⁸⁾ ⁽⁵²⁹⁾ e dell'apprendimento⁽⁵³⁰⁾ ⁽⁵³¹⁾ ⁽⁵³²⁾.

Interessanti sono poi gli studi sul valore edonistico degli odori. Per uno studio in questo campo sono stati usati test soggettivi, ma recentemente anche esperienze elettrofisiologiche hanno rivelato interessanti dati nuovi, è stata inoltre proposta di recente una combinazione tra metodi soggettivi di presentazione di stimoli olfattivi e registrazione dei potenziali olfattivi nella valutazione psicologica ed elettrofisiologica della capacità olfattiva⁽⁵³³⁾.

In campo elettrofisiologico appaiono essere correlati con il valore edonico delle sostanze olfattive i potenziali brevi chemosensoriali (CSERP-chemosensory event-related potentials) ⁽⁵³⁴⁾, quando i potenziali cognitivi P300 non mostrano una correlazione in tale senso⁽⁵³⁵⁾.

Dall'analisi delle diverse sostanze emergono comunque interessanti dati. Per la nicotina, per esempio, recenti esperienze hanno dimostrato una diversa valutazione nei fumatori e nei non fumatori.

Studi fatti per analizzare il valore edonistico della percezione⁽⁵³⁶⁾ degli stimoli dolorosi⁽⁵³⁷⁾ ed odorosi della nicotina⁽⁵³⁸⁾⁽⁵³⁹⁾⁽⁵⁴⁰⁾⁽⁵⁴¹⁾, mostrano come l'isomero R(+) viene riferito come sgradevole sia dai fumatori che dai non fumatori, quando invece quello L(-) invece era avvertito come piacevole solo dai fumatori⁽⁵⁴²⁾.

Da recenti dati pare che in caso di ricezione di stimoli considerati piacevoli si possa osservare un aumento delle latenze alla registrazione dei potenziali olfattivi della prima deflessione negativa (N1) ⁽⁵⁴³⁾ .

I valori edonistici degli stimolanti olfattivi dipendono dalla forma molecolare e da fenomeni di memoria ed esperienza olfattiva: pare che solo pochissime sostanze, tra cui i ferormoni, sono codificate geneticamente come piacevoli.

Oltre ad una accelerazione delle latenze delle componenti dei potenziali evocati, pare inoltre confermato un comportamento differente nei due emisferi, che suggeriscono una specializzazione dell'emisfero sinistro per le informazioni piacevoli, relegando l'elaborazione di quelle spiacevoli a quello destro⁽⁵⁴⁴⁾.

Rimane comunque il dato della simmetria delle onde successive (P3) tra i due lati che va interpretato prima di poter parlare di una specializzazione di lato.

Il ruolo nella riproduzione

Forse con prematuro trasporto c'è chi ha ritenuto risolto il ruolo dell'olfatto nella funzione sessuale⁽⁵⁴⁵⁾, un campo in cui invece continua a svilupparsi una delle più interessanti frontiere della ricerca comportamentale e fisiologica.

Come abbiamo già visto, nell'animale si pone in primo piano la funzione dell'organo vomeronasale, come dimostrano ricerche anche sui primati. Si nota infatti come femmine sottomesse tendono a non ovulare in presenza delle femmine dominanti di scimmie *Marmoset*, e tale comportamento appare almeno parzialmente indotto dagli odori emessi dalle femmine dominanti, come dimostrano studi di ablazione dell'organo vomeronasale⁽⁵⁴⁶⁾.

L'azione dei ferormoni nell'uomo rimane sempre fonte di interessanti ricerche, senza che per ora sia possibile un'inquadramento complessivo⁽⁵⁴⁷⁾ ⁽⁵⁴⁸⁾ ⁽⁵⁴⁹⁾ ⁽⁵⁵⁰⁾ ⁽⁵⁵¹⁾ in campo umano.

Il ruolo nelle relazioni sociali

L'odore della persona è come una sua immagine, una caratteristica speciale difficilmente imitabile. Del resto ogni persona crea con i propri odori corporali una quantità di messaggi infinita, che vanno dall'attrazione alla repulsione, passando per mille caratteristiche e livelli intermedi.

Non è certo che esistano persone in grado di portare alla coscienza tutte queste informazioni tanto da usare gli odori come e più delle immagini visive, come viene descritto nel romanzo di Susskind⁽⁵⁵²⁾, ma certamente tutti ne subiamo gli influssi a livello inconscio.

Certo è invece che la ricerca di influenzare il proprio odore è vecchia come il mondo e, come abbiamo già accennato all'inizio, l'industria profumiera ne è una testimonianza tangibile.

Si perde nella notte dei tempi la ricerca, specialmente nelle donne - ma ultimamente si dice che il maschio non sia poi da meno e stia recuperando rapidamente il tempo perso - di sostituire un odore proprio, considerato comunque sgradevole, con uno artificiale, tanto da suscitare il commento sorpreso e quasi incredulo dell'antropologo: "La donna, che così assiduamente lava via il proprio odore biologico, procede poi a rimpiazzarlo con profumi commerciali supposti "sexy", che in realtà non sono altro che forme diluite dei prodotti delle ghiandole secretorie di altre specie, del tutte diverse, di mammiferi"⁽⁵⁵³⁾.

Del resto è entrato nel comune uso delle massime popolari il detto: "Mulier recte olet ubi nihil olet-La donna ha un buon profumo quando non ha nessun profumo"⁵⁵⁴, preso da una massima di Plauto nella "Mostellaria" o il "Non bene olet qui bene sempre olet - Non ha un buon profumo colui che è sempre profumato (artificialmente)" di Marziale⁽⁵⁵⁵⁾.

Questi detti vogliono sottolineare che per le donne non più in fiore è inutile tentare con unguenti e profumi di annullare gli effetti del tempo, mettendo sullo stesso livello bellezza e profumo.

Che i profumi più che semplicemente voler rendere gradevole la convivenza umana tendano a rendere la persona sessualmente attraente - o almeno pretendano di provarci - è evidente anche a chi puritanamente non può ammetterlo, non volendo privarsi del loro uso.

I profumi commerciali si presentano infatti spesso, se non in maggioranza, con nomi e campagne pubblicitarie che ne sottolineano una supposta efficacia come attrattivo sessuale, con nomi come "Intimate", "Le Temps d'aimer", "Sex Appeal", "Moment Supreme", "L'Aimant", "Aphrodisia" e Pheromone"⁽⁵⁵⁶⁾.

Con buona pace del detto latino, è comunque impensabile una totale assenza di odori su un essere vivente. E aggiungiamo che se sembra poco logico all'antropologo l'uso di odori extraspecie, è senz'altro peggiore l'abuso di saponi e detergenti tra i più puzzolenti, spesso ingenerato da una malcapita interpretazione dei precetti igienici.

Quante donne, temendo di emettere una fetta troppo grande dei propri odori naturali, ricorrono ad abluzioni ripetute anche due e tre volte al dì, con l'utilizzo di saponi spesso assai efficaci ma altrettanto maleodoranti!

Questa continua offesa al senso dell'olfatto - oltre che alla fisiologia e microbiologia della cute e delle mucose a loro malgrado coinvolte in tali attività tra il maniacale ed il ridicolo - è forse altrettanto grande quanto l'assenza generale di lavaggi di vario genere.

Ciò dimostra che nulla al mondo si sottrae all'aurea regola della giusta misura. Come dice l'antico "est modus in rebus, sunt certi denique fines, / quos ultra citraque nequit consistere rectum"⁵⁵⁷. Al che vorrei prendermi la libertà di aggiungere una variante spesso usata da un mio avo, che recitava "Tutto ha un limite e quel che è troppo basta!". Ma questa massima è forse la più disattesa nel mondo degli uomini, e non solo per quanto riguarda gli odori.

Il desiderio di ridurre tutto a pochi dogmi e plasmare gli uomini secondo l'una o l'altra dottrina, l'intendere lo stato non come un contratto civile ma come una palestra in cui imporre agli altri le proprie convinzioni è antica come l'uomo stesso, e il rogo è sempre pronto dietro l'angolo. Anzi, quanto migliori che sono le intenzioni, maggiore la forza della propria convinzione e più grande lo slancio missionario, tanto maggiore è il pericolo di sentire l'odore del fumo della pira.

Per fortuna che nell'umile campo della nostra trattazione si tratta solo di "puzze" e dispiaceri innocui, come una bella ragazza che al posto della propria freschezza naturale emana l'innaturale e poco esaltante odore del sapone di Marsiglia!

Effetti generali sul comportamento

La concentrazione di un odore è fondamentale per il comportamento da esso indotto. Spesso un odore viene percepito come piacevole a basse o medie concentrazioni, per poi acquisire una valenza nettamente spiacevole a concentrazioni elevate. Tipicamente il comportamento di attrazione, che l'aldeide isovalerica esercita sulle mosche, è massimo a concentrazioni di 10^{-5} e diventa repulsione a concentrazioni di 10^{-4} .

Olfatto ed ambiente

Il macroambiente olfattivo

In questa sede dobbiamo limitarci ad alcune nozioni generali in riguardo al complesso problema delle interazioni tra uomo ed ambiente per mezzo dell'olfatto.

In natura la presenza di sostanze odorose è pervasiva e generale. Si può senza temere smentita affermare che non esiste momento della nostra vita o posto ove sostare senza che il nostro olfatto venga stimolato da questa o quella sostanza odorosa. La lista dei composti chimici capaci di dare sensazioni olfattive è infinita.

Tra i composti organici presenti come contaminanti nell'ambiente sono state misurate le soglie di più di 250 composti⁽⁵⁵⁸⁾. Se in origine tali sostanze potevano essere di origine sia vegetale che animale, oggi è necessario aggiungervi i composti di sintesi o comunque di origine industriale.

Ed allora notiamo subito che se ci viene chiesto di classificare gli odori del nostro ambiente, ne descriveremmo una parte di gran lunga preponderante come sgradevoli. Dalla sintesi chimica otteniamo numerevoli composti di odore gradevole, ma le sostanze emesse nell'atmosfera sono generalmente di valore sgradevole. Si pensi soltanto ai composti dello zolfo delle raffinerie e delle fabbriche chimiche in generale.

A questi si aggiungono le emissioni dovute alla combustione, sia industriale che domiciliare, oltre che automobilistica. E non sempre il progresso sul fronte dell'antiinquinamento porta poi a benefici anche dell'olfatto.

Si pensi ad una cosa così diffusa come il passaggio dalla benzina con piombo tetraetile, a quella detta "verde". Tutti avremo potuto notare l'odore dolciastro emesso dalle macchine catalizzate, specialmente se la sonda lambda di cui sono dotate non è in perfette condizioni. Ebbene, questo è dovuto al fatto che la benzina "verde" al posto del piombo contiene un maggiore numero di anelli saturi derivati dal benzene, che ne aumentano il numero di ottani. Pare che nella benzina venduta in Italia tale sistema per aumentare il numero di ottani sia particolarmente incisivo.

Certo che oltre all'odore rimane da chiedersi se è più dannoso il piombo o l'anello benzenico, certamente cancerogeno!

Ma nel campo dell'inquinamento olfattivo siamo appena agli inizi. Oltre ai normali processi di putrefazione, che conosciamo tutti quando sui campi vengono usati prodotti del letame, emerge con sempre maggiore importanza il problema delle discariche e dello smaltimento dei rifiuti in generale.

Se il problema dell'inquinamento delle falde acquifere da parte di una discarica è a lungo dibattuto, rimane sempre al margine il problema dell'inquinamento odoroso, spesso trattato come non influente o dimenticato dalle stesse associazioni di difesa dei cittadini e dagli ecologisti.

Ritengo che nei prossimi anni, sostenuti dalla crescente consapevolezza della magistratura delle nuove tecniche di indagine olfattiva, assisteremo obbligatoriamente ad un'ondata di contenzioso innescata proprio da questa negligenza.

L'inquinamento olfattivo non metterà in pericolo direttamente la vita delle persone, ma ne riduce sensibilmente la qualità di vita, producendo danni anche economici a causa della perdita di valore dei terreni. E questo è un problema che va certamente affrontato scientificamente, evitando di lasciarlo nelle mani da un lato, ad interessi economici selvaggi, dall'altra ad associazioni di difesa non sempre così pure come vorrebbero sembrare ma perno di interessi politici precisi e spesso occulti e comunque sia sempre ad organismi di scarsa conoscenza tecnica.

il microambiente olfattivo

L'insieme del mondo degli odori che così si viene a costituire intorno a noi interagisce poi con la persona. Una somma di odori vegetali, animali, inorganici e artificiali vengono a sommarsi con quel che è il normale patrimonio odoroso della persona. Anche se pare di dire cose ovvie, pochi si sono chiesti l'evoluzione nel tempo degli odori specifici della persona. Si possono costruire cicli corti e lunghi, tanto da vedere anche una certa ritmicità biologica.

Passiamo così dalla "curva odorosa" a ciclo breve, come è per esempio costituito dalla evoluzione nel tempo degli odori corporei immediati, come il sudore, l'alito, a curve a ciclo lungo, come il cambiamento del patrimonio odoroso durante la vita, la differenza tra giovane e vecchio e tra donna e uomo.

Senza ricorrere a messaggeri specifici come i ferormoni, anche nell'uomo normalmente esistono differenze negli odori corporei tra le persone. La composizione del sudore, la sua acidità e la esposizione all'aria o al contrario il relagare la parte corporea in zone coperte, con accumulo di umidità crea un ventaglio sempre nuovo e specifico di odori.

Abbiamo già citato il libro di Süsskind, che affronta a livello letterario il problema, ed è sorprendente quanto poco sappiamo di tutto questo a tutt'oggi.

Su questo spettro odoroso si inserisce poi nel nostro microambiente personale l'uso dei profumi. Ne abbiamo accennato alle origini storiche ed essi meritano una trattazione approfondita che per motivi di tempo e spazio deve essere rimandata ad altra sede, ma possiamo comunque già vedere come tali sostanze vengono ad interferire ed interagire con il micorambiente odoroso cutaneo.

I profumi sono generalmente di estrazione vegetale, a volte animale, raramente sintetici. I meccanismi di estrazione e purificazione sono i più svariati, il più usato comunque rimane l'estratto alcoolico, il che è importante poi per l'uso. La presenza di un veicolo alcoolico permette infatti ad una sostanza di distribuirsi sia nel comparto acquoso che in parte in quello lipidico.

Si possono pertanto preparare miscele di vario genere, anche utilizzando sostanze altrimenti non solubili. Inoltre la presenza di un solvente volatile permetterà il passaggio dell'estratto, specialmente se lipofilo, di passare direttamente ai lipidi cutanei e distribuirvisi, permanendo anche dopo la evaporazione dell'alcool.

In questo modo si avranno indici di rilascio relativamente bassi con persistenza prolungata del profumo. Allo stesso modo il profumo potrà però anche entrare in una più profonda relazione chimica con i lipidi cutanei e subire le variazioni del pH della cute.

Il grado di umidità, l'acidità e la presenza di lipidi sulla cute sono fattori essenziali per questa interazione. Ma entrano anche altri fattori, come la presenza di materiale proteico di desquamazione e la composizione precisa dei lipidi.

Ogni donna sa con perfetto senso empirico che un profumo fa saggiato dopo essere stato apposto sulla cute e dopo che gli sia stato permesso di raggiungere uno stato di equilibrio con l'aria, per essere giudicato. A volte lo stesso profumo che su di lei è gradevole risulta orribile su un'altra.

Se la cute è il più grande organo dell'uomo, è anche il più "sociale", in quanto costituisce non solo la massima parte visibile, ma anche odorabile, e gran parte delle fini interazioni tra l'estratto alcoolico del profumo e la miscela lipidico-proteica che copre la cute ci sfuggono.

Concludiamo questa breve nota con l'augurio di poterne approfondire maggiormente gli risvolti, sia medici che tecnici profumieri, sociali e comportamentali.

E se l'odore è in fondo una via verso gli archetipi dell'Io, vale bene riportare le parole di un grande studioso di questi problemi: "Nell'Io dell'esperienza metafisica si fondono le varie persone, come le chiama il "Vedanta", quella che vede, quella che ode, **quella che fiuta**, quella che ricorda e quella che immagina: tutte quante si unificano in un io che le abbraccia e comprende indistintamente. Per denotarlo poco importa quale metafora si usi; si può concepire il raccogliersi in se stessi oppure come effondersi in un oggetto: paesaggio, ritmo, **aroma**"⁽⁵⁵⁹⁾ .

Dove, se non nel mondo degli odori, il microambiente dell'Io tende a confondersi così egregiamente con il macroambiente costituito dalla totalità dell'Essere, dove se non qui l'uomo si avvicina a quella fusione nella totalità ove ogni piccola azione è parte essenziale ed integrante di un sistema maggiore e "**intelligente**"!

Gli odori sono come gli pseudopodi del mondo che inviluppano l'Io, ma questa entità individuata non ne è solo ricevente, ma a sua volta emana altrettanti pseudopodi che a loro volta si intrecciano con quelli venuti dall'esterno, anzi, vanno a crearne proprio loro l'intima essenza.

Conclusioni

Volgiamo così alla conclusione dell' "immane fatica", certo maggiore per chi legge che per chi ha avuto il piacere e, ammettiamolo, divertimento, di scrivere questo "*liberculum balsamicum*". Dopo un breve sguardo sulla nascita del senso dell'olfatto nella filogenesi e nel suo funzionamento attraverso le maggiori specie animali fino a giungere al genere umano, ci siamo addentrati nel suo significato e, mi si permetta, nella sua potenza nella vita dell'uomo. Ricordiamo le parole che usa colui che trovandosi fuori dal suo paese natale ne desidera evocare l'immagine della totalità, l'essenza: "Sentite l'odore del nostro paese"⁽⁵⁶⁰⁾ e già ci pare sentire il profumo dei limoni e del sole.

Poco ci rimane da aggiungere senza tediare inutilmente il già provato lettore, se non l'invito a vivere d'ora in poi con più attenzione gli odori che ci circondano, guardando questo senso dell'olfatto con più rispetto, fors'anche con un pizzico di salutare diffidenza, ma soprattutto vedendolo come un grande amico della vita, così enigmatico e sempre pieno di mistero, ma anche pieno di fascino e guida verso eletti piaceri. Chi poi, infettato dal nefasto virus della curiosità, rimanga pieno di dubbi e domande, potrà rivolgersi ai ben più autorevoli testi citati in bibliografia, traendone alcune certamente, ma non tutte, risposte.

Figure

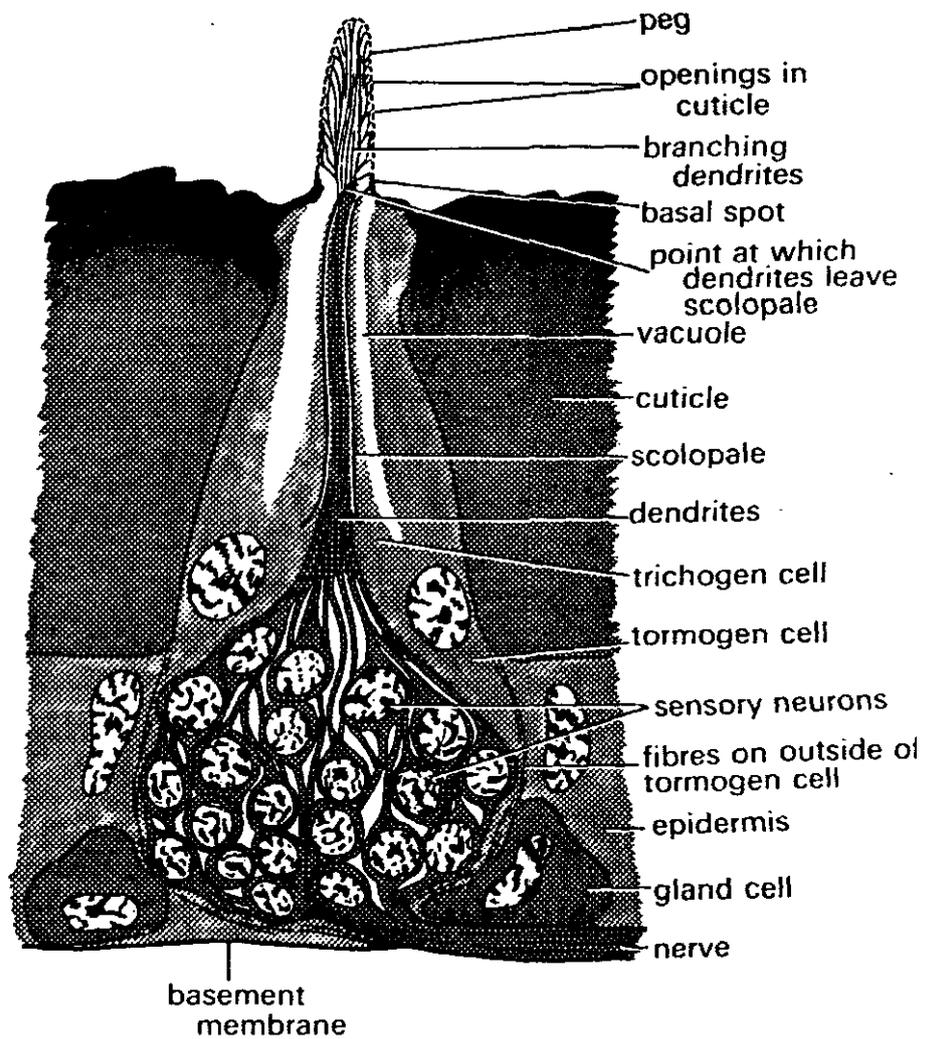


Fig.1: "Sensillum Basiconicum"
[da Chapman, op.cit]

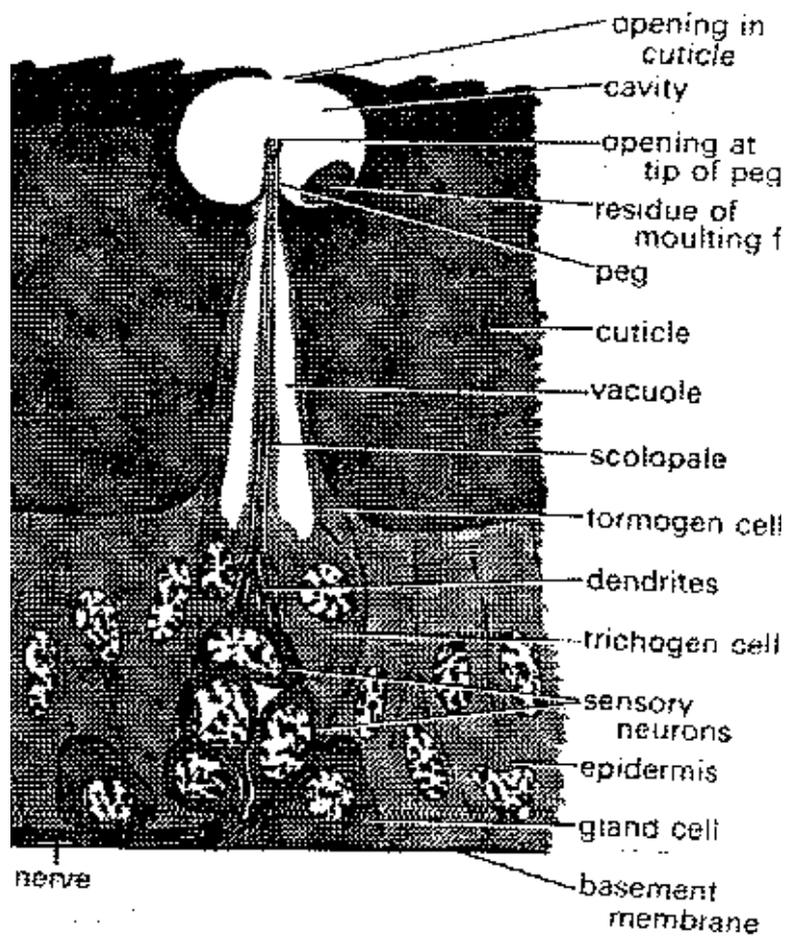


Fig.2: "Sensillum Coeloconicum"
 [da Chapman, op.cit]

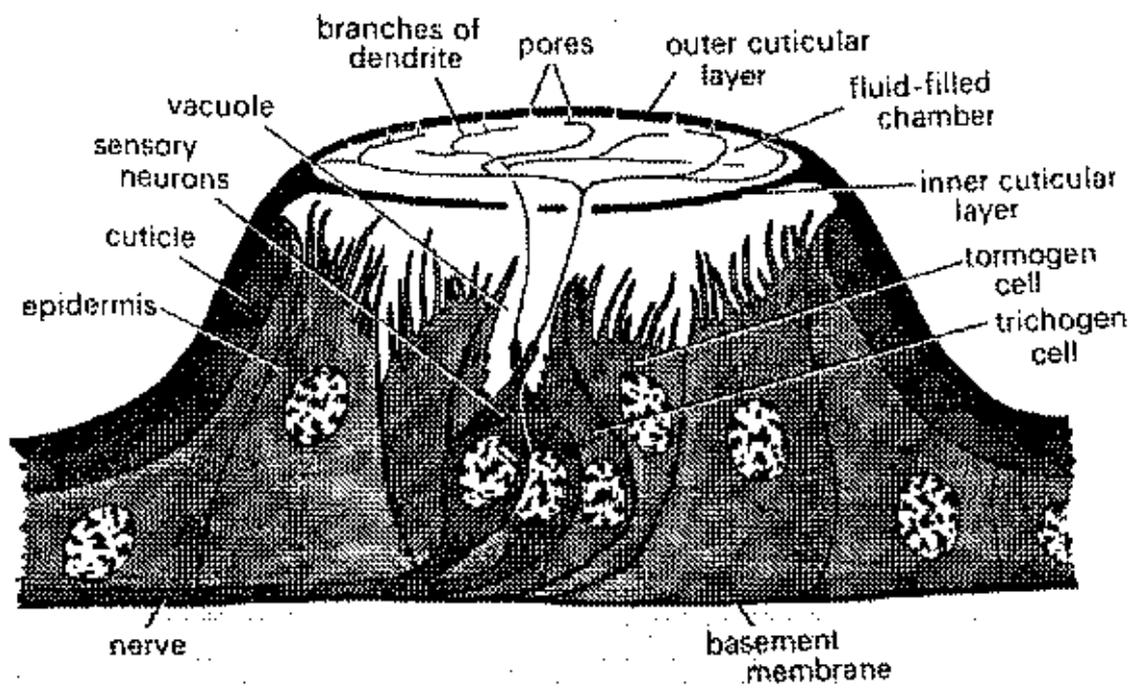


Fig.3: Placca Olfattoria
 [da Chapman, op.cit]

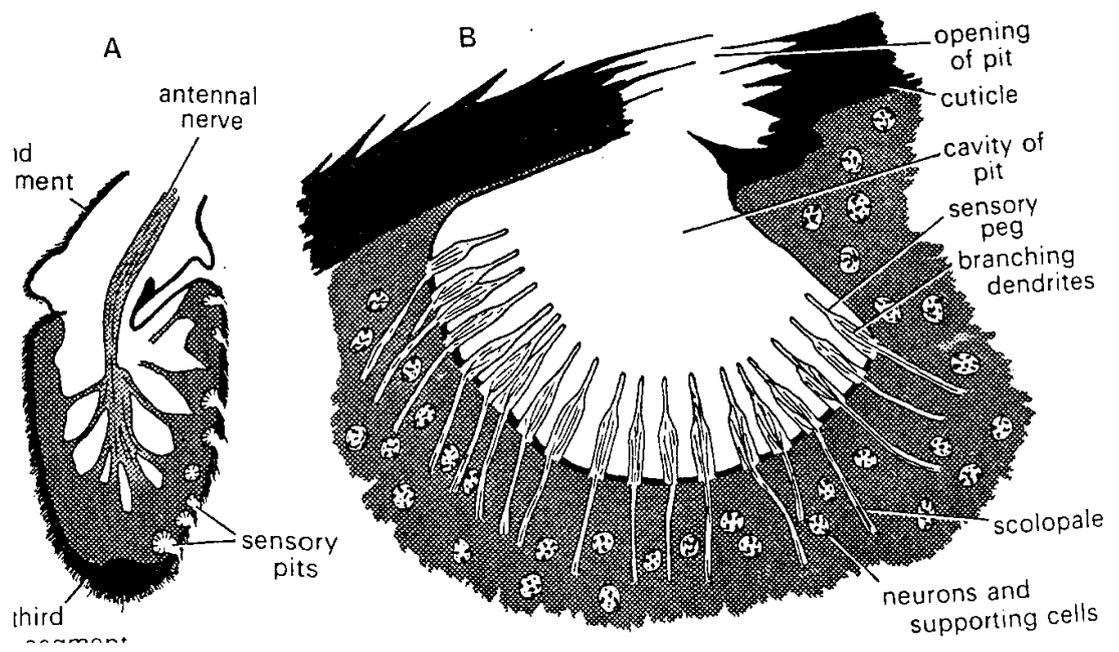


Fig.4: Alveolo sensoriale dell'antenna degli insetti
 [da Chapman, op.cit]

VIE OLFATTIVE

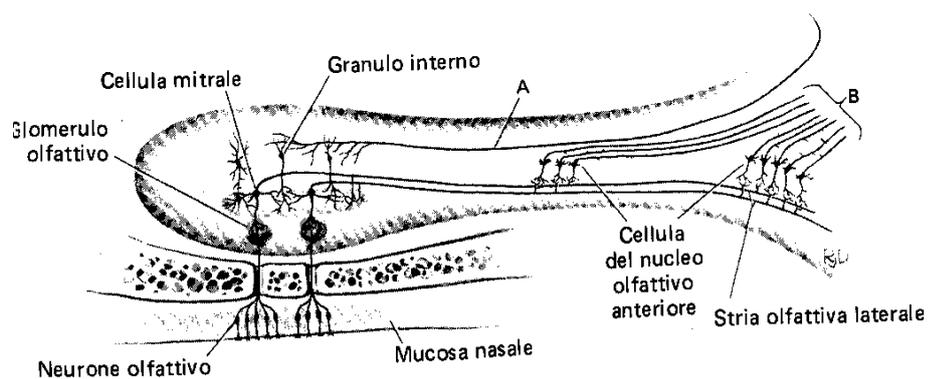


Fig.5: Bulbo olfattorio
[da Carpenter, op.cit]

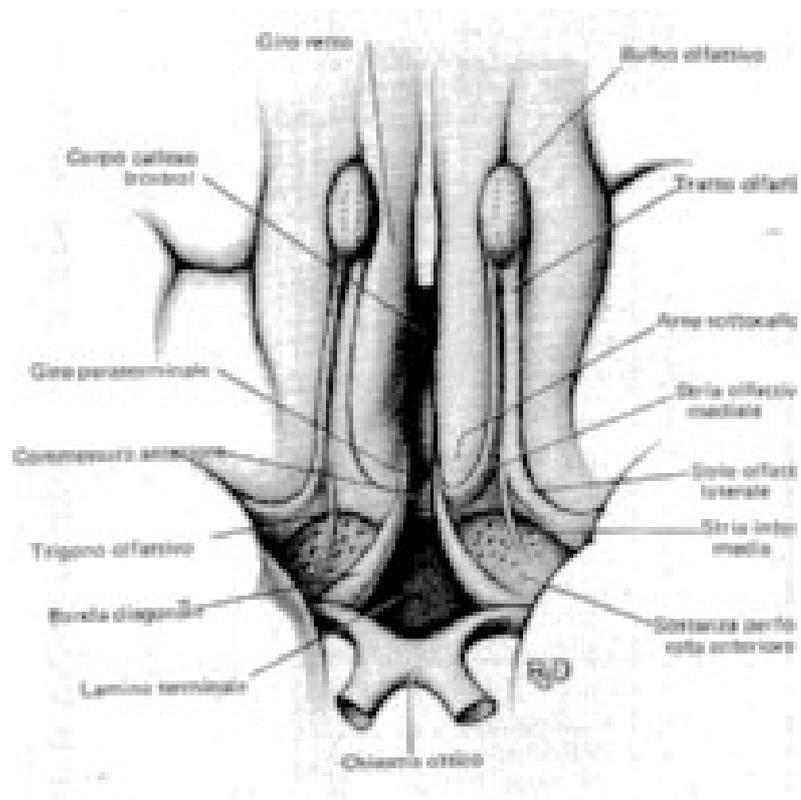


Fig. 6: Strutture olfattorie viste dalla faccia inferiore del cervello
 [da Carpenter, op cit]

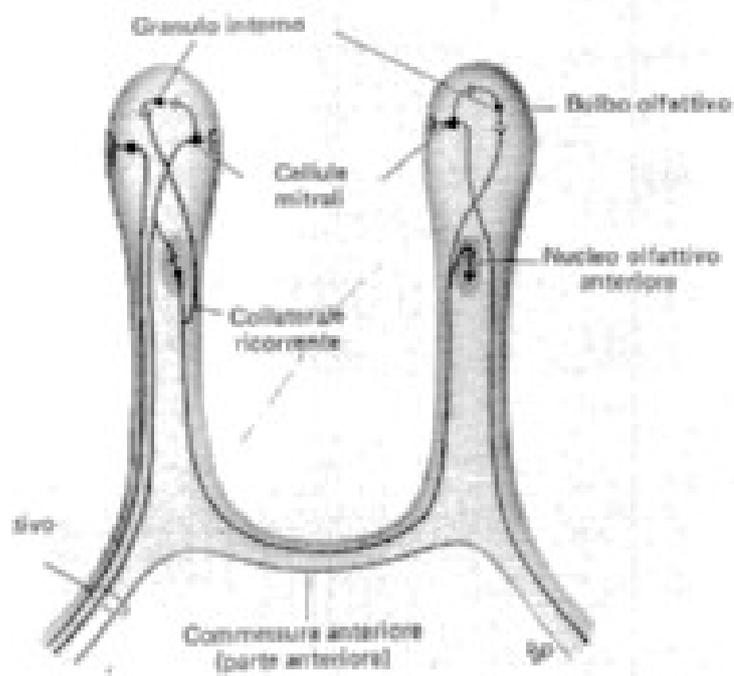


Fig. 7: Collegamenti dei bulbi olfattivi
[da Carpenter, op.cit.]

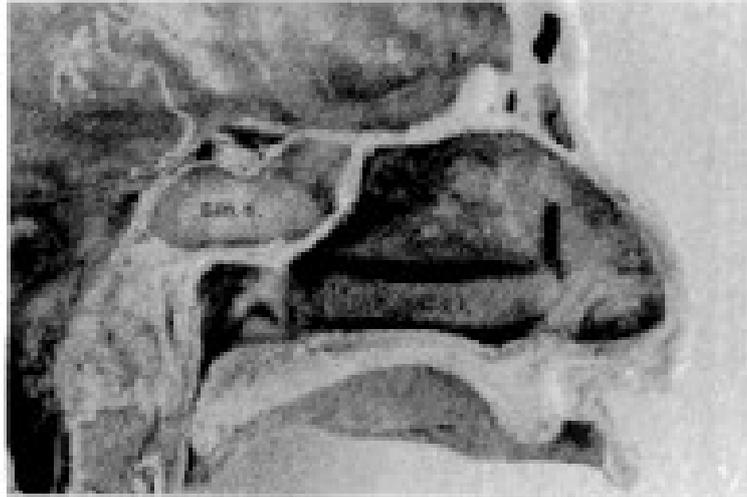


Fig.8: Anatomia delle fosse nasali: visione laterale
[da Wigand, Fig 2.27, op cit]

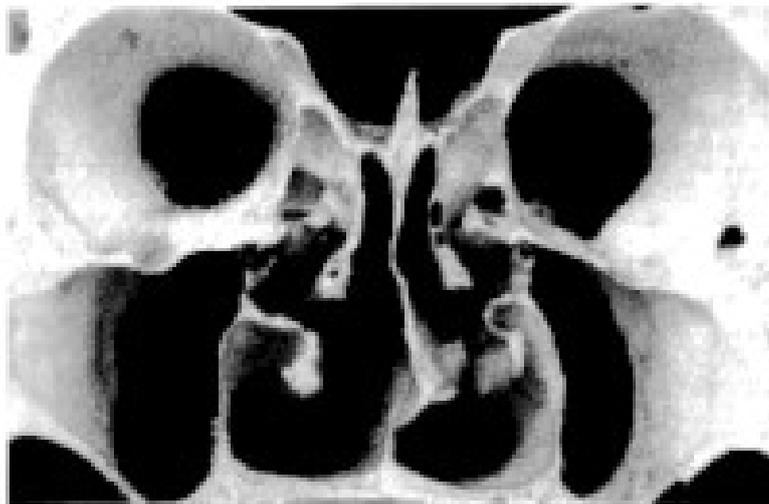


Fig.9: Anatomia della fossa nasale: fessure olfattive
[da Wigand, Fig 2.19, op.cit]

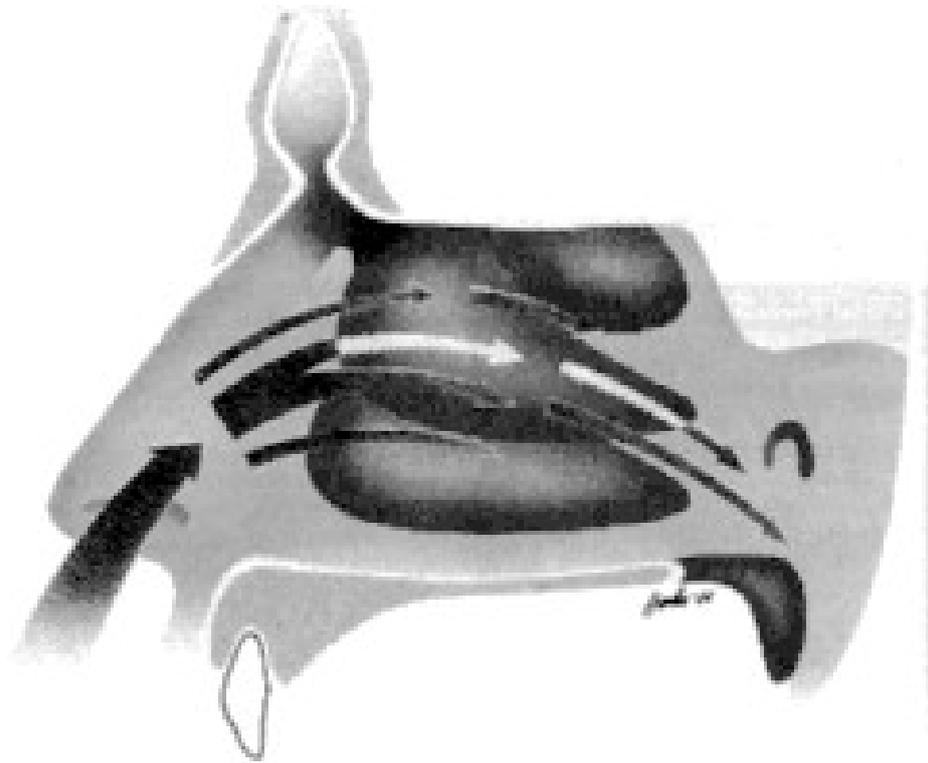


Fig. 10: Flusso dell'aria nelle cavità nasali
[da Stammberger, op.cit.]

Bibliografia

1 La Bibbia, Genesi 2,12; Ancora 1974
2 La Bibbia, Apocalisse 8,1-5; Ancora 1974
3 La Bibbia, nota n.3 di P.Vannetti alla pagina 2026, Ancora, 1974
4 La Bibbia, Fil 4,18; Ancora 1974
5 La Bibbia, 1 Pt 2,2-3; Ancora 1974
6 La Bibbia, Matteo, 2,11; Ancora 1974
7 Il Corano, Sura LVI "Dell'ora che deve sopravvenire" versi 10-39, pag. 513-514; Hoepli 1972
8 "La storia di Aladino e della lampada meravigliosa", in "Le mille e una notte", Newton 1991, pag. 686
9 "Le avventure del Califfo Harun Ar-Rashid", in "Le mille e una notte", Newton 1991, pag. 774
10 Di Ciacca F.; Da Dio a Satana, Xenia, 1988
11 Snorri Sturluson; Edda-Gylfaginning, 35; Trad.G.Dolfini, pag. 84-87, Adelphi 1975
12 Esiodo, Teogonia, vv. 556-557; Trad. G.Arrighetti, pag. 98-99, BUR, Rizzoli 1984
13 La Bibbia, Genesi 3,22, Ancora 1974
14 Apuleio, Metamorfosi, VI-24; Trad. C.Annaratone, pag.371, BUR-Rizzoli, 1987
15 Virgilio; Eneide, I-402-403
16 Hermann Hesse, Siddharta, Adelphi 1994, pp 53-54
17 Menok i Khrat, ed Anklesaria, rima 91-93, in Zaehner RC; Il libro del consiglio di Zarathushtra e
altri testi; trad. It. Ubaldini, Roma, 1976, pag 98
18 Goethe, JW; Nausikaa; in "Werke"; Ed. Trunz E.; Vol.5, pag.72; Monaco 1975
19 Meier A; Un paese indicibilmente bello - Il viaggio in Italia di Goethe ed il mito della Sicilia; pag.
172, Sellerio 1987
20 Tagore R; Le pietre maledette, pag.17, Guanda 1989
21 Vannini E; Zoologia degli invertebrati; UTET 1982
22 Broich G, "Fisiopatologia dei Sensi Clinici"; in "Seminari 1992 della Fondazione 'Istituto
Neurologico C. Mondino", ed. Moglia A, Ceroni M e Molinari S; Edizioni ASK, Varese 1993
23 von Frisch K; Handbuch Normal Pathol Physiol 1926, 11:203
24 Dethier VG, Chadwick LE; Physiol Rev 1948, 28:220
25 Rosen, New York 1946
26 O'Connell RJ; Chemical communication in invertebrates; Experientia 1986, 42:232-241
27 Kanzaki R, Arbas RA, Hildebrand JG; Physiology nad morphology of descending neurons in
pheromone-processing olfactory pathways in the male moth *Manduca sexta*; J. Comp. Physiol. A.
1991, 169:1-14
28 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, 12:2523-253
29 Stengl M, Hatt H, Breer H; Peripheral processes in insect olfaction; Annu. Rev. Physiol. 1992,
54:665-68
30 Chapman RF; The Insects. Structure and Function; The English Universities Press LTD, London
1969
31 Boeckh J, Tolbert LP; Synaptic organization and development of the antennal lobe in insects;
Microsc-Res-Tech. 1993; 24: 260-80
32 Prosser CL, Brown FA; Comparative Animal Physiology, 2nd Ed., Saunders 1961 pp. 319-334
33 Rockstein M; The Physiology of Insecta, vol 1, Academic Press 1964, p 389
34 Dethier VG; Am Inst Biol Sci Publ 1956, 1:1-30
35 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, pp.165-174
36 Ache BW, Derby CD; functional organization of olfaction in crustaceans; Trends Neurosci. 1985,
8:356-360
37 Andersen M, Edmunds P, Mellor HE, Walbank MH; The role of the olfactory system of three crop
pets: Aphid, whitefly and thrips in the detection of semiochemicals; Brighton Crop Protection
Council, Farnham (UK) 1992, pp 1205-1210

- 38 Riesgo Escovar J, Woodard C, Gaines P, Carlson J; Development and organization of the
Drosophila olfactory system: an analysis using enhancer traps; J Neurobiol. 1992; 23: 947-964
- 39 Ayer RK Jr, Carlson J; Olfactory physiology in the Drosophila antenna and maxillary palp: acj6
distinguishes two classes of odorant pathways; J Neurobiol. 1992; 23: 965-982
- 40 Hanneman EH, Kanost MR; Differential alaserpin expression during development of the antennae
in the tobacco hawkmoth, *Manduca sexta*; Arch Insect Biochem Physiol. 1992; 19: 39-52
- 41 Lucas P, Renou M; A receptor neurone for (Z)-11hexadecen-1-al, a minor pheromone component,
in *Mamestra suasa* (Lepidoptera: Noctuidae); C.R.Acad. Sci. Paris, Ser. III 1992, 312:71-76
- 42 Okada K, Watanabe A, Mori M, Shimazuki K, Chuman T, Mochizuki F, Shibuya T; Olfactory
responses to the sex pheromone component and its behavioural inhibitor in the male cigarette
beetle; J. Insect Physiol. 1992, 38:705-709
- 43 Light DM, Kamm JA, Buttery RG; Electroantennogram responses of alfalfa seed chalcid,
Bruchophagus rodd (Hymenoptera: Eurytomidae) to host- and nonhost-plant volatiles; J. Chem.
Ecol. 1992, 18:333-352
- 44 Van Emden HF; Reactions of adult female parasitoids, particularly *Aphidius rhopalosiphi*, to volatile
chemical cues from the host plants of their aphid prey; Physiol. Entomol. 1992, 17:297-304
- 45 Graziadei PPC, Monti Graziadei GA; Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory
system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the
olfactory sensory neurons; J. Neurocytol. 1979, 8:1-18
- 46 Oakley B., Riddle DR; Receptor cell regeneration and connectivity in olfaction and taste; Exp.
Neurol. 1992, 115:51-54
- 47 Graziadei PPC; Cell dynamics in the olfactory mucosa; Tiss. Cell 1973, 5:113-131
- 48 Moulton DG; Cell renewal in the olfactory epithelium of the mouse. In "Olfaction and taste V"
(D.Denton ed.), pp 111-114, Academic Press, New York 1975
- 49 Margolis F.L, 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
- 50 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
- 51 Astic L, Saucher D, Holley A; Topographical relationships between olfactory receptor cells and
glomerular foci in the rat olfactory bulb; Brain Res. 1987, 424:144-152
- 52 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
- 53 Kauer JS; Contributions of topography and parallel processing to odor coding in the vertebrate
olfactory pathway; Trends Neurosci. 1991, 14:79-85
- 54 Vickland H, Kott JN, Bothwell MA, Westrum LE; Nerve growth factor receptor and the transplanted
rat olfactory bulb; Exp. Neurol. 1992, 115:137-141
- 55 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
- 56 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
- 57 Monti Graziadei AG, Graziadei PPC; Sensory reinnervation after partial removal of the olfactory
bulb; J. Comp. Neurol. 1992, 316:32-44
- 58 Halpern M; Nasal chemical senses in reptiles: Structure and function; in: Biology of the Reptilia,
vol.18, ed. by Gans C, Crews D; Univ. Chicago Press, 1992; pp.423-523
- 59 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
- 60 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
- 61 Manteifel IB, Kruzhalov NB, Kiseleva EI, Margolis SE; Sensitivity of chemosensory systems of
amphibia and reptiles to aminoacids; Zh. Evol. Biokhim. Fiziol. 1989, 25:246-252
- 62 Sinha RK; Comparative study of the olfactory organs of two hill-stream fishes - *Labeo boggut*
(Sykes) and *Ailia coila* (Ham.); Funct. Dev. Morphol. 1991, 1:77-80
- 63 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 - *Trichiurus savala* and *Tetrodon leopardus* (Rus-
sel); funct. Dev. Morphol. 1991, 1:73-76

- 64 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
- 65 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
- 66 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
- 67 Restrepo D, Boyle AG; Stimulation of olfactory receptors alters regulation of [Ca²⁺] in olfactory neurons of the catfish (*Ictalurus punctatus*); *J. Membr. Biol.* 1991, 120:223-232
- 68 Dahmen N, Wang HL, Margolis FL; Expression of olfactory receptors in *Xenopus* Oocytes; *J. Neurochem.* 1992, 58:1176-1179
- 69 Miyamoto T, Restrepo D, Cragoe EJ, Teeter JH; IP₃- and cAMP-induced responses in isolated olfactory receptor neurons from the channel catfish; *J. Membr. Biol.* 1992, 127:173-183
- 70 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
- 71 Girardot M-N, Derby CD; Neural coding of quality of complex olfactory stimuli in lobsters; *J. Neurophysiol.* 1988, 60:303-324
- 72 Derby CD, Girardot M-N, Daniel PC; Responses of Olfactory Receptor Cells of Spiny Lobsters to Binary mixtures. I. Intensity mixture interactions; *J. Neurophysiol.* 1991, 66:112-130
- 73 Derby CD, Girardot M-N, Daniel PC; Responses of Olfactory Receptor Cells of Spiny Lobsters to Binary mixtures. II. Pattern mixture interactions; *J. Neurophysiol.* 1991, 66:131-139
- 74 Michel WC, McClintock TS, Ache BW; Inhibition of lobster olfactory receptor cells by an odor activated potassium conductance; *J. Neurophysiol.* 1991, 65:446-453
- 75 Hansen A, Zeiske E; Development of the olfactory organ in the zebrafish, *Brachydanio rerio*; *J. Comp-Neurol.* 1993; 333: 289-300
- 76 Northcutt RG; A reassessment of Goodrich's model of cranial nerve phylogeny; *Acta Anat Basel* 1993, 148:71-80
- 77 Halpern M; The organization and function of the vomeronasal system; *Ann.Rev.Neurosci.* 1987, 10:325-562
- 78 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
- 79 Boehm N, Gasser B; Sensory receptor-like cells in the human foetal vomeronasal organ; *Neuroreport.* 1993; 4: 867-70
- 80 Bossy J; Development of olfactory and related structures in staged human embryos; *Anat. Embryol.* 1980, 161:225-256
- 81 Johnston RE, Mueller UG; Olfactory but not vomeronasal mediation of scent marking by male golden hamsters; *Physiol. Behav.* 1990, 48:701-706
- 82 Johnston RE; Vomeronasal and/or olfactory mediation of ultrasonic calling and scent marking by female golden hamsters; *Physiol. Behav.* 1992, 51:437-448
- 83 Lehman MN, Winans S; Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behaviour: autoradiographic and behavioral analysis; *Brain Res.* 1982, 240:27-41
- 84 Ladewig J, Hart BL; Flehmen and vomeronasal function. In *Olfaction and endocrine regulation*, ed. W.Breipohl, 1982, pp.237-247, London IRL Press
- 85 Johns MA; The role of the vomeronasal organ in behavioral control of reproduction; *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986, 474:148-157
- 86 Jennes L, Stumpf WE; LHRH-systems in the brain of the golden hamster; *Cell Tissue Rev.* 1980, 209:239-256
- 87 Phillips HS, Hostetter G, Kerdelhue B, Kozlowski GP; Immunocytochemical localization of LHRH in central olfactory pathways of hamster; *Brain Res.* 1980, 193:574-579
- 88 Phillips HS, Ho BT, Linner JG; Ultrastructural localization of LH-RH immunoreactive synapses in the hamster accessory olfactory bulb; *Brain Res.* 1982, 246:193-204
- 89 Witkin JW, Silverman A-J; Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in rat olfactory systems; *J.Comp.Neurol.* 1983, 218:426-432
- 90 Witkin JW; Luteinizing hormone-releasing hormone in olfactory bulbs of primates; *Am.J.Primat.* 1985, 8:309-315

- 91 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
- 92 Mantyh PW, Hunt SP; Thyrotropin-releasing hormone (TRH) receptors: Localization by light microscopic autoradiography in rat brain using (3H)(3-Me-His²)TRH as the radioligand; *J.Neurosci.* 1985, 5:551-561
- 93 Irvin RW, Szot P, Dorsa DM, Potegal M, Ferris CF; Vasopressin in the septal area of the golden hamster controls scent marking and grooming; *Physiol. Behav.* 1990, 48:693-699
- 94 Vincent SR, McIntosh CHS, Buchan AMJ, Brown JC; Central somatostatin systems revealed with monoclonal antibodies; *J.Comp.Neurol.* 1985, 238:169-186
- 95 Daikoku S, Koide I, Chikamori-Aoyama M, Shimomura Y; Migration of LHRH neurons derived from the olfactory placode in rats; *Arch Histol Cytol.* 1993, 56: 353-370
- 96 Dluzen DE, Ramirez 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
- 97 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
- 98 Segovia S, Orensanz LM, Valencia A, Guillamon A; Effects of sex steroids on the development of the accessory olfactory bulb in the rat. A volumetric study; *Devel. Brain Res.* 1984, 16:312-314
- 99 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
- 100 Collado P, Valencia A, Del-Abril A, Rodriguez-Zafra M, Perez-Laso C, Segovia S, Guillamon A; Effects of estradiol on the development of sexual dimorphism in the bed nucleus of the accessory olfactory tract in the rat; *Brain Res Dev Brain Res.* 1993, 75: 285-287
- 101 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
- 102 Clancy AN, Coquelin 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
- 103 Burghardt GM; Chemical reception in reptiles. In "Advances in Chemoreception I: Communication by chemical signals" ed J.W. Johnson, D.R. Moulton, A. Turk; pp. 241-308, 1970, Appleton-Century-Crofts, New York
- 104 Dullemeier P; Some remarks on the feeding behaviour of rattlesnakes; *Koninkl. Nederl. Acad. Van Wetenschappen Proc. Ser. C* 1961, 64:383-396
- 105 Burghardt GM; The ontogeny, evolution and stimulus control of feeding in humans and reptiles. in *The Chemical senses and nutrition*, ed. M.R. Kare, O. Maller, pp. 253-275, 1977, Academic Press, New York
- 106 Halpern M., Kubie J.L.; Snake tongue flicking behaviour: Clues to vomeronasal system functions; in *Chemical signals in vertebrates*, ed. D.Muller-Schwarze, R.M. Silverstein 1983, pp. 45-72, Plenum, New York
- 107 Graves B.M., Duvall D.; Anosmic prairie rattlesnakes (*Crotalus Viridis*) fail to attack rodent prey; *Z. Tierpsychol.* 1985, 67:161-166
- 108 Halpern M, Kubie JL; Chemical access to the vomeronasal organ of garter snakes; *Physiol Behav* 1980; 24:367-371
- 109 Holtzman DA, Gordon E, Halpern M; Developmental changes in cytochrome oxidase histochemistry in the main and accessory olfactory bulbs of embryonic and neonatal garter snakes (*Thamnophis sirtalis* spp.); *J Morphol.* 1993, 218: 323-332
- 110 Holtzman DA; The ontogeny of nasal chemical senses in garter snakes; *Brain-Behav-Evol.* 1993; 41: 163-70
- 111 Shnyder L, Schwanzel-Fukuda M, Halpern M; Differential OMP expression in opossum accessory olfactory bulb; *Neuroreport.* 1993, 5:193-196
- 112 Beauchamp G.K.; Wellington J.L., Wysocki C.J., Brand J.G., Kubie J.L.; Smith A.B.III; chemical communication in the guinea pig: Urinary components of low volatility and their access to the vomeronasal organ. In *Chemical Signals in Vertebrates and Aquatic Invertebrates*, ed. D. Muller-Schwarze, R.Silverstein, 1980, pp.327-339, Plenum, New York
- 113 Rasmussen L.E., 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

- 114 Crump D., Swigar A.A., West J.R., Silverstein R.M., Muller-Schwarze D., Altieri R.; Urine fractions
that release flehmen in black-tailed deer; *J. Chem. Ecol.* 1982, 10:203-215
- 115 Marchelewska-Koj A.; Pregnancy blocking by pheromones, in *Pheromones and reproduction in
mammals*, ed. J.G. Vandenbergh, 1983, pp.151-174, Academic Press, New York
- 116 Clancy A.N., Macrides F., Singer A.G., Agosta W.C.; Male hamster copulatory responses to a high
molecular wigth fraction of vaginal discharge: effects of vomeronasal organ removal; *Physiol.
Behav.* 1984, 33:653-660
- 117 Singer A.G.; Clancy A.N., Macrides F., Agosta W.C.; Chemical studies of hamster vaginal dis-
charge: effects of endocrine ablation and protein digestion on behaviorally active macromolecular
fractions; *Physiol. Behav.* 1984, 33:639-643
- 118 Singer A.G., Clancy A.N., Macrides F. Agosta W.C.; Chemical studies of hamster vaginal
discharge: Male Behavioural responses to a high molecular wigth fraction require physical contact;
Physiol Behav. 1984, 33:645-651
- 119 Müller W.; Vergleichende Elektrophysiologische Untersuchungen an den Sinnesepthelien des
Jacobsonschen Organs und der Nase von Amphibien (Rana), Reptilien (Lacerta) und Säugetieren
(Mus); *Z. Vergl. Physiologie* 1971, 72:370-385
- 120 Tucker D.; Nonolfactory responses from the nasal cavity: Jacobson's organ and the trigeminal
system; in *Olfaction*, ed L.M. Beidler, 1971, pp.151-181,, Springer, New York
- 121 Klemm W.R., Sherry C.J., Sis R.F., Morris D.L.; electrophysiologic recording from bovine vo-
meronasal capsule under spontaneous and stimulated conditions; *Brain Res. Bull.* 1984, 12:275-
282
- 122 Ichikawa M.; Recovery of olfactory behavior following removal of accessory olfactory bulb in adult
rat; *Brain Res.* 1989, 498:45-52
- 123 Doucette R; Glial influence on axonal growth in the primary olfactory system; *Glia* 1990; 3:433-449
- 124 Byrd CA, Burd GD; The quantitative relationship between olfactory axons and mitral/tufted cells in
developing *Xenopus* with partially deafferented olfactory bulbs; *J-Neurobiol.* 1993, 24: 1229-1242
- 125 Chuah MI, Au C; Cultures of ensheathing cells from neonatal rat olfactory bulbs; *Brain-Res.* 1993;
601: 213-20
- 126 Goodman MN, Silver J, Jacobberger JW; Establishment and neurite outgrowth properties of
neonatal and adult rat olfactory bulb glial cell lines; *Brain-Res.* 1993; 619: 199-213
- 127 Caggiano AO, Brunjes PC; Microglia and the developing olfactory bulb; *Neuroscience.* 1993; 52:
717-24
- 128 Doucette R; Glial cells in the nerve fiber layer of the main olfactory bulb of embryonic and adult
mammals; *Microsc-Res-Tech.* 1993; 24: 113-30
- 129 Doucette R; Glial progenitor cells of the nerve fiber layer of the olfactory bulb: effect of astrocyte
growth media; *J-Neurosci-Res.* 1993; 35: 274-87
- 130 Gonzalez ML, Malemud CJ, Silver J; Role of astroglial extracellular matrix in the formation of rat
olfactory bulb glomeruli; *Exp-Neurol.* 1993; 123: 91-105
- 131 Norgren RB Jr, Ratner N, Brackenbury R; Development of olfactory nerve glia defined by a
monoclonal antibody specific for Schwann cells; *Dev Dyn.* 1992; 194: 231-238
- 132 Pini A; Chemorepulsion of axons in the developing mammalian central nervous system; *Science.*
1993; 261: 95-98
- 133 LaMantia AS, Colbert MC, Linney E; Retinoic acid induction and regional differentiation prefigure
olfactory pathway formation in the mammalian forebrain; *Neuron.* 1993; 10: 1035-1048
- 134 Walton KM, Martell KJ, Kwak SP, Dixon JE , Largent BL; A novel receptor-type protein tyrosine
phosphatase is expressed during neurogenesis in the olfactory neuroepithelium; *Neuron.* 1993; 11:
387-400
- 135 Suzuki Y, Takeda M; Basal cells in the mouse olfactory epithelium during development:
immunohistochemical and electron-microscopic studies; *Brain-Res-Dev-Brain-Res.* 1993; 73: 107-
113
- 136 Brunjes PC, Jazaeri A, Sutherland MJ; Olfactory bulb organization and development in
Monodelphis domestica (grey short tailed opossum); *J Comp Neurol.* 1992; 320: 544-554
- 137 Westrum LE, Kott JN, Vickland H, Dong XM; Age related development of olfactory bulb transplants
in rats; *Exp Neurol.* 1992; 115: 127-131
- 138 Altman J; Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation
and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the
olfactory bulb; *J.Comp.Neurol.* 1969; 137:433-458

- 139 Bayer SA; ³H-thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb; *Exp. Brain Res.* 1983; 50:329-340
- 140 Miragall F, Kadmon G, Faissner A, Antonicek H, Schachner M; Retention of J1/tenascin and the polysialylated form of the neural cell adhesion molecule (N-CAM) in the adult olfactory bulb; *J. Neurocytol.* 1990; 19:899-914
- 141 Miragall F, Hwang TK, Traub O, Hertzberg EL, Dermietzel R; Expression of connexins in the developing olfactory system of the mouse. *J Comp Neurol.* 1992; 325: 359-78
- 142 Meisami E, Sendera TJ; Morphometry of rat olfactory bulbs stained for cytochrome oxidase reveals that the entire population of glomeruli forms early in the neonatal period; *Brain-Res-Dev-Brain-Res.* 71: 253-7, 1993
- 143 Corotto FS, Henegar JA, Maruniak JA; Neurogenesis persists in the subependymal layer of the adult mouse brain; *Neurosci-Lett.* 1993; 149:111-114
- 144 Onoda N; Monoclonal antibody immunohistochemistry of a temporal relationship between axonal elimination of aberrant olfactory nerves and synaptogenesis in the rabbit olfactory bulb during middle embryonic periods; *Neurosci-Res-N-Y.* 1992, 15: 143-147
- 145 Santacana M, Heredia M, Valverde F, Transient pattern of exuberant projections of olfactory axons during development in the rat, *Brain Res Dev Brain Res.* 1992, 70: 213-222
- 146 Valverde F, Santacana M, Heredia M; Formation of an olfactory glomerulus: morphological aspects of development and organization; *Neuroscience* 1992; 49: 255-275
- 147 LaMantia AS, Pomeroy SL, Purves D; Vital imaging of glomeruli in the mouse olfactory bulb; *J Neurosci.* 1992; 12: 976-988
- 148 Santacana M, Heredia M, Valverde F, Development of the main efferent cells of the olfactory bulb and of the bulbar component of the anterior commissure, *Brain Res Dev Brain Res.* 1992, 65:75-83
- 149 Naruse I; Keino H; Induction of agenesis of the corpus callosum by the destruction of anlage of the olfactory bulb using fetal laser surgery exo utero in mice; *Brain-Res-Dev-Brain-Res.* 1993; 71: 69-74
- 150 Graziadei PPC, Monti Graziadei AG; The influence of the olfactory placode on the development of the telencephalon in *Xenopus laevis*; *Neuroscience.* 1992; 46: 617-629
- 151 Meisami E; Effects of olfactory deprivation on postnatal growth of the rat olfactory bulb utilizing a new method for production of neonatal unilateral anosmia; *Brain Res* 1976; 107:437-444
- 152 Brunjes PC; Unilateral odor deprivation: time course of changes in laminar volume; *Brain Res Bull* 1985; 14:233-237
- 153 Frazier LL, Brunjes PC; Unilateral odor deprivation: early postnatal changes in olfactory bulb density and cell number; *J Comp Neurol* 1988; 269:355-370
- 154 Korol DL, Brunjes PC; Unilateral naris closure and vascular development in the rat olfactory bulb; *Neuroscience.* 1992; 46: 631-641
- 155 Wilson DA, Wood JG; Functional consequences of unilateral olfactory deprivation: time course and age sensitivity; *Neuroscience* 1992; 49: 183-192
- 156 Burd GD; Development of the olfactory nerve in the clawed frog, *Xenopus laevis*: II. Effects of hypothyroidism; *J Comp Neurol.* 1992; 315: 255-263
- 157 Segovia S, Guillamon A; effects of sex steroids on the development of the vomeronasal organ in the rat; *Dev Brain Res* 1982; 5:209-212
- 158 Valencia A, Collado P, Cales JM, Segovia S, Perez Laso C, Rodriguez Zafra M, Guillamon A; Postnatal administration of dihydrotestosterone to the male rat abolishes sexual dimorphism in the accessory olfactory bulb: a volumetric study; *Brain Res Dev Brain Res.* 1992; 68: 132-135
- 159 Caminero AA, Segovia S, Guillamon A; Sexual dimorphism in accessory olfactory bulb mitral cells: a quantitative Golgi study; *Neuroscience* 1991, 45:663-670
- 160 Monti Graziadei AG; Cell migration from the olfactory neuroepithelium of neonatal and adult rodents; *Brain Res Dev Brain Res.* 1992; 70: 65-74
- 161 Plank J, Mai JK; Developmental expression of the 3 fucosyl N acetyl lactosamine/CD15 epitope by an olfactory receptor cell subpopulation and in the olfactory bulb of the rat; *Brain Res Dev Brain Res.* 1992; 66: 257-261
- 162 Caviness VS Jr; Kallmann's syndrome beyond "migration"; *N Engl J Med.* 1992; 326: 1775-1777
- 163 Akutsu S, Takada M, Ohki Hamazaki H, Murakami S, Arai Y; Origin of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) neurons in the chick embryo: effect of the olfactory placode ablation; *Neurosci Lett.* 1992, 142: 241-244

- 164 Zheng LM, Pfaff DW, Schwanzel-Fukuda M; Electron microscopic identification of luteinizing hormone releasing hormone immunoreactive neurons in the medial olfactory placode and basal forebrain of embryonic mice; *Neuroscience*. 1992; 46: 407-418
- 165 Denis-Donini S, Chini B, Vitadello M; Developmentally regulated expression of CGRP in the mouse olfactory pathway; *Eur J Neurosci*. 1993, 5:648-656
- 166 Denis Donini S; Calcitonin gene related peptide influence on central nervous system differentiation; *Ann N Y Acad Sci*. 1992, 657: 344-350
- 167 Norgren RB Jr, Brackenbury R; Cell adhesion molecules and the migration of LHRH neurons during development; *Dev Biol*. 1993, 160:377-387
- 168 Tomasiewicz H, Ono K, Yee D, Thompson C, Goridis C, Rutishauser U, Magnuson T; Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system; *Neuron*. 1993, 11:1163-1174
- 169 Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, Brown R, Baldwin S, Kraemer P, Scheff S, Barthels D, Rajewski K, Wille W; Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning; *Nature* 1994, 367: 455-459
- 170 Chuah MI, Au C, Neural cell adhesion molecules are present in the fetal human primary olfactory pathway; *Dev Neurosci*. 1992, 14:357 361
- 171 Miragall F, Dermietzel R; Immunocytochemical localization of cell adhesion molecules in the developing and mature olfactory system; *Microsc.Res.Tech*. 1992; 23:157-172
- 172 el-Amraoui A, Dubois PM; Experimental evidence for an early commitment of gonadotropin-releasing hormone neurons, with special regard to their origin from the ectoderm of nasal cavity presumptive territory; *Neuroendocrinology*. 1993, 57:991-1002
- 173 Valverde F, Heredia M, Santacana M; Characterization of neuronal cell varieties migrating from the olfactory epithelium during prenatal development in the rat. Immunocytochemical study using antibodies against olfactory marker protein (OMP) and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH); *Brain-Res-Dev-Brain-Res*. 1993; 71: 209-220
- 174 Travaglini P, Re T, Farabola M, Broich G, DeMin C, Borgato S, Mantovani S, Beck-Pecoz P, Faglia G; Brain MRI and Olfactory Threshold in the Differential Diagnosis of Hypothalamic Hypogonadism; *Neuroendocrinology* 1994, 60(S1):35
- 175 Green BN, Jones SB, Streck RD, Wood TL, Rotwein P, Pintar JE; Distinct expression patterns of insulin-like growth factor binding proteins 2 and 5 during fetal and postnatal development; *Endocrinology*. 1994, 134:954-962
- 176 Bondy C, Lee WH; Correlation between insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 and IGF-I gene expression during brain development; *J Neurosci*. 1993, 13: 5092-5104
- 177 Werther GA, Cheesman H, Russo V; Olfactory bulb organ culture is supported by combined insulin-like growth factor-I and basic fibroblast growth factor; *Brain-Res*. 1993; 617: 339-342
- 178 Guillemot F, Lo LC, Johnson JE, Auerbach A, Anderson DJ, Joyner AL; Mammalian achaete-scute homolog 1 is required for the early development of olfactory and autonomic neurons; *Cell*. 1993, 75:463-476
- 179 Guillemot F, Joyner AL; Dynamic expression of the murine Achaete-Scute homologue Mash-1 in the developing nervous system; *Mech Dev*. 1993, 42:171-185
- 180 Prouty SM, Levitt P; Immunocytochemical analysis of a novel carbohydrate differentiation antigen (CDA-3C2) associated with olfactory and otic systems during embryogenesis in the rat; *J-Comp-Neurol*. 1993; 332: 444-470
- 181 Prouty SM, Levitt P; Immunoelectron microscopic analysis of a novel carbohydrate differentiation antigen (CDA-3C2) in the developing rat olfactory and otic systems; *J-Comp-Neurol*. 1993; 332: 471-486
- 182 Biffo S, Marti E, Fasolo A, Carnosine, nerve growth factor receptor and tyrosine hydroxylase expression during the ontogeny of the rat olfactory system, *J Chem Neuroanat*. 1992, 5: 51 62
- 183 Ding X, Peng HM, Coon MJ, Cytochromes P450 NMa, NMb (2G1), and LM4 (1A2) are differentially expressed during development in rabbit olfactory mucosa and liver, *Mol Pharmacol*. 1992, 42:1027 1032
- 184 Byrd CA, Burd GD; Morphological and quantitative evaluation of olfactory bulb development in *Xenopus* after olfactory placode transplantation; *J-Comp-Neurol*. 1993; 331: 551-563
- 185 Farbman AI, Buchholz JA; Growth of olfactory epithelial tissue in vitro: lectin staining of axons; *Microsc Res Tech*. 1992; 23: 173-180

- 186 Gheri G, Gheri Bryk S, Balboni GC; Identification of sugar residues in human fetal olfactory epithelium using lectin histochemistry; *Acta Anat Basel.* 1992; 145: 167-174
- 187 Schwarting GA, Deutsch G, Gattey DM, Crandall JE; Glycoconjugates are stage and position specific cell surface molecules in the developing olfactory system, 1: The CC1 immunoreactive glycolipid defines a rostrocaudal gradient in the rat vomeronasal system; *J Neurobiol.* 1992; 23: 120-129
- 188 Schwarting GA, Deutsch G, Gattey DM, Crandall JE; Glycoconjugates are stage and position specific cell surface molecules in the developing olfactory system, 2: Unique carbohydrate antigens are topographic markers for selective projection patterns of olfactory axons; *J Neurobiol.* 1992; 23: 130-142
- 189 Sasahara A, Kott JN, Sasahara M, Raines EW, Ross R, Westrum LE; Platelet derived growth factor B chain like immunoreactivity in the developing and adult rat brain; *Brain Res Dev Brain Res.* 1992; 68: 41-53
- 190 Biffo S, Verdun di Cantogno L, Fasolo A; Double labeling with non isotopic in situ hybridization and BrdU immunohistochemistry: calmodulin (CaM) mRNA expression in post mitotic neurons of the olfactory system; *J Histochem Cytochem.* 1992; 40: 535-540
- 191 Chuah MI, Zheng DR; The human primary olfactory pathway: fine structural and cytochemical aspects during development and in adults; *Microsc Res Tech.* 1992; 23: 76-85
- 192 Hepper PG, Waldman B; Embryonic olfactory learning in frogs; *Q J Exp Psychol B.* 1992; 44: 179-197
- 193 Schaal B, Orgeur P; Olfaction in utero: can the rodent model be generalized? *Q J Exp Psychol B.* 1992; 44: 245-278
- 194 Testut L., Latarjet A.; *Trattato di Anatomia Umana; Vol. IV, 2a parte: Organi dei sensi, ed. ital.* 1966, pp.545-751, UTET Torino
- 195 Cattaneo L.; *Annotazioni di Anatomia dell'uomo, Vol.2°-Il sistema nervoso, 1974, pp.277-278, Monduzzi, Bologna*
- 196 Carpenter M.B.; *Neuroanatomia; ed.it. 1975, pp.270-277, Piccin, Padova*
- 197 Daston M.M., Adamek G.D., Geteland R.C.; Ultrastructural organization of receptor cell axons in frog olfactory nerve; *Brain Res.* 1990, 537:6975
- 198 Graziadei PPC; The olfactory mucosa of vertebrates. in: L.M.Beidler (ed) *Handbook of Sensory Physiology, vol IV-Chemical senses, Part 1- Olfaction; Springer, Berlin, 1971, pp.27-58*
- 199 Gesteland R.C., Yancey R.A., Farbman A.I.; Development of olfactory receptor neuron selectivity in the rat fetus; *Neuroscience* 1982, 7:3126-3136
- 200 Jafek B.W.; Anosmia and ageusia. in: G.A. Gates (ed), *Current therapy in Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1982-1983, Mosby, St.Louis, 1982, pp.279-282*
- 201 Adamek G.D., Gesteland R.C., Mair R.G., Oakley B.; Transduction physiology of olfactory receptor cilia; *Brain Res.* 1984, 310:87-97
- 202 Costanzo R.M.; Regeneration of olfactory receptor cells; *Ciba Found. Symp.* 1991, 160:233-242
- 203 Farbman A.I.; Olfactory neurogenesis: genetic or environmental controls?; *Trends Neurosci.* 1990, 13:362-365
- 204 Nakashima T., Kimmelman C.P., Snow J.B.jr; Olfactory marker protein in the human olfactory pathway; *Arch. Otolaryngol.* 1985, 111:294-297
- 205 Ohm TG, Muller H, Braak E; Calbindin-D-28k-like immunoreactive structures in the olfactory bulb and anterior olfactory nucleus of the human adult: distribution and cell typology--partial complementarity with parvalbumin; *Neuroscience* 1991, 42:823-840
- 206 Halasz N, Greer CA; Terminal arborizations of olfactory nerve fibers in the glomeruli of the olfactory bulb; *J Comp Neurol.* 1993, 337:307-316
- 207 Key B, Akeson RA; Distinct subsets of sensory olfactory neurons in mouse: possible role in the formation of the mosaic olfactory projection; *J Comp Neurol.* 1993, 335:355-368
- 208 Gomez D.M., Newman S.W.; Differential projections of the anterior and posterior regions of the medial amygdaloid nucleus in the Syrian hamster; *J. Comp. Neurol.* 1992, 317:195-218
- 209 Shepard G.M., Nowicky M.C., Greer C.A., Mori K.; Multiple overlapping circuits within olfactory and basal forebrain systems. in: G.Szekely, F.Labos, S.Damianovich (eds), *Advances in Physiological Scianece. Vol.30: Neural Communication and Control; Budapest, Pergamon 1981, pp. 263-278*
- 210 Frank M.E., Rabin M.D.; Chemosensory neuroanatomy and physiology; *Ear Nose Throat J.* 1989, 68:291-296

- 211 Skramlik E.; Handbuch der Physiologie der niederen Sinne. Bd.1: Die Physiologie des Geruchs
und Geschmacksinnes; Thieme, Leipzig, 1926
- 212 Lancet D.; Cell Biology and Biochemistry of Olfaction; Neuroscience Facts 1992, 3:64
- 213 Schiffman SS, Gatlin CA; Clinical physiology of taste and smell; Annu-Rev-Nutr. 1993; 13: 405-436
- 214 Schwartze P.; Die Entwicklung des Geruchsinnes; Pädiatr. Grenzgeb. 1991, 30:339-344
- 215 Giulio L; Olfatto, Fisiologia; in Eiciclopedia Medica Italiana, UTET 1983 p.1550
- 216 Ganong W.F.; Review of Medical Physiology; 11th Edition, Lange, 1983
- 217 Amooore J.E.; Molecular Basis of Odor; C.C. Thomas, Springfield, 1970
- 218 Firestein S., Shepherd G.M., Werblin F.S.; Time course of the membrane current underlying
sensory transduction in salamander olfactory receptor neurones; J. Physiol. (Lond) 1990, 430:135-
158
- 219 Lynch J.W., Barry P.H.; Slowly activating K⁺ channels in rat olfactory receptor neurons; Proc. R.
Soc. Lond. (Biol) 1991, 244(1311):219-225
- 220 Lynch J.W., Barry P.H.; Properties of transient K⁺ currents and underlying single K⁺ channels in
rat olfactory receptor neurons; J. Gen. Physiol. 1991, 97:1043-1072
- 221 Lynch J.W., Barry P.H.; Inward rectification in rat olfactory receptor neurons; Proc. R. Soc. Lond.
(Biol) 1991, 243(1307):149-153
- 222 Pun R.Y., Gesteland R.C.; Somatic sodium channels of frog olfactory receptor neurones are
inactivated at rest; Pflüger's Arch. 1991, 418:504-511
- 223 Zufall F., Stengl M., Franke C., Hildebrand J.G., Hatt H.; Ionic currents of cultured olfactory
receptor neurons from antennae of male *Manduca sexta*; J. Neurosci. 1991, 11:956-965
- 224 Zufall F., Shepherd G.M., Firestein S.; Inhibition of the olfactory cyclic nucleotide gated ion channel
by intracellular calcium; Proc. R. Soc. Lond.(Biol) 1991, 246(1317):225-230
- 225 Zufall F., Firestein S., shepherd G.M.; Analysis of single nucleotide-gated channels in olfactory
receptor cells; J. Neurosci. 1991, 11:3573-3580
- 226 Sato T., Hirono J., Tonoike M., Takebayashi M.; Two types of increases in free Ca²⁺ evoked by
odor in isolated frog olfactory receptor neurons; Neuroreport 1991, 2:229-232
- 227 Borisy F.F., Ronnett G.V., Cunningham A.M., Juilfs D., Beavo J., Snyder S.H.; Calcium/calmodulin-
activated phosphodiesterase expressed in olfactory receptor neurons; J. Neurosci. 1992, 12:915-
923
- 228 Dionne V.E.; Chemosensory responses in isolated olfactory receptor neurons from *Necturus*
maculosus; J. Gen. Physiol. 1992, 99:415-433
- 229 Rajendra S., Lynch J.W., Barry P.H.; An analysis of Na⁺ currents in rat olfactory receptor neurons;
Pflügers Arch. 1992, 420:342-346
- 230 Barinaga M.; How the nose knows: olfactory receptor cloned (news); Science 1991,
252(5003):209-210
- 231 Burchell B.; Turning on and turning off the sense of smell (news); Nature 1991, 350(6313):16-17
- 232 Southwick E.W., Jeltama M.A.; Olfactory receptors: view from outside; Nutrition 1991, 7:142-143
- 233 Firestein S., Werblin F.; Odor-Induced Membrane Currents in Vertebrate Olfactory Receptor
Neurons; Science 1989, 244:79-82
- 234 Vogt R.G., Rybczynski R., Lerner M.R.; The biochemistry of odorant reception and transduction. in
D.Shield (ed), Chemosensory Information Processing, NATO ASI series, vol 39, Springer, Berlin
1990, pp.33-76
- 235 Fredholm B.B.; the molecular background of our capacity to identify smells; Lakartidningen 1991,
88:3467-3468
- 236 Firestein S., Shepherd G.M.; A kinetic model of the odor response in single olfactory receptor
neurons; J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1991, 39:615-620
- 237 Price S.; Initial events in stimulation of taste and smell receptor cells; Nutrition 1991, 7:144-146
- 238 Bakalyar H.A., Reed R.R.; The second messenger cascade in olfactory receptor neurons; Curr.
Opin. Neurobiol. 1991, 1:204-208
- 239 Avenet P., Hofmann F., Lindeman B.; Transduction in taste receptor cells requires cAMP-
dependent protein kinase; Nature 1988, 331:351-354
- 240 Nomura T., Kurihara K.; Similarity of ion dependance of odorant responses between lipid bilayer
and olfactory system; Biochem. Biophys. Acta 1989, 1005:260-264

241 Dhallan R.S., Yau K.W., Schrader K.A., Reed R.R.; Primary structure and functional expression of
a cyclic nucleotide activated channel from olfactory neurons; *Nature* 1990, 347:184-187

242 Bruch R.C.; Signal transducing GTP-binding proteins in olfaction; *Comp. Biochem. Physiol. A.*
1990, 95:27-29

243 Doty R.L., Kreiss D.S., Frye R.E.; Human odor intensity perception: correlation with frog epithelial
adenylate cyclase activity and transepithelial voltage response; *Brain Res.* 1990, 527:130-134

244 Kurahashi T.; the response induced by intracellular cyclic AMP in isolated olfactory receptor cells
of the newt; *J. Physiol. (Lond)* 1990, 430:355-371

245 Kurahashi T., Kaneko A.; High density cAMP-gated channels at the ciliary membrane in the
olfactory receptor cell; *Neuroreport* 1991, 2:5-8

246 Altenhofen W., Ludwig J., Eismann E., Kraus W., Bonigk W., Kaupp U.B.; Control of ligand
specificity in cyclic nucleotide-gated channels from rod photoreceptors and olfactory epithelium;
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88:9868-9872

247 Firestein S., Zufall F., Shepherd G.M.; Single odor-sensitive channels in olfactory receptor neurons
are also gated by cyclic nucleotides; *J. Neurosci.* 1991, 11:3565-3572

248 Firestein S., Darrow B., Shepherd G.M.; 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

249 Reed R.R.; Signaling pathways in odorant detection; *Neuron* 1992, 8:205-209

250 Firestein S., Shepherd G.M.; Neurotransmitter antagonists block some odor responses in olfactory
receptor neurons; *Neuroreport* 1992, 3:661-66

251 Menco B.P., Bruch R.C., Dau B., Danho W.; Ultrastructural localization of olfactory transduction
components: the G protein subunit Golf alpha and type III adenylyl cyclase; *Neuron* 1992, 8:441-453

252 Boekhoff I., Breer H.; Termination of second messenger signaling in olfaction; *Proc. Natl. Acad.*
Sci. USA 1992, 89:471-474

253 Lowe G., Gold G.H.; The spatial distributions of odorant sensitivity and odorant-induced currents in
salamander olfactory receptor cells; *J. Physiol.* 1991, 442:147-168

254 Schild D., Riedel H.; Significance of glomerular compartmentalization for olfactory coding;
Biophys. J. 1992, 61:704-715

255 Vagell M.E., McGinnis M.Y., Possidente B.P., Narasimhan V.N., Lumia A.R.; Olfactory bulbectomy
increases basal suprachiasmatic cyclic AMP levels in male rats; *Brain Res. bull.* 1991, 27:839-842

256 Rizvi T.A., Ennis M., Shipley M.T.; 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

257 Buck L., Axel A.; A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for
odor recognition; *Cell* 1991, 65:1975-1987

258 Dear T.N., Boehm T., Keverne E.B., Rabbitts T.H.; Novel genes for potential ligand-binding
proteins in subregions of the olfactory mucosa; *EMBO J.* 1991, 10:2813-2819

259 Buck L.B.; The olfactory multigene family; *Curr. Opin. Neurobiol.* 1992, 2:282-288

260 Buck L.B.; The olfactory multigene family; *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1992; 2:467-473

261 Selbie L.A., Townsend-Nicholson A., Iismaa T.P., Shine J.; Novel G protein-coupled receptors: a
gene family of putative human olfactory receptor sequences; *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1992,
13:159-163

262 Krishna NS, Getchell TV, Getchell ML; Differential expression of alpha, mu, and pi classes of
glutathione S-transferases in chemosensory mucosae of rats during development. *Cell-Tissue-*
Res. 1994, 275: 435-450

263 Dodd G, Bartlett P, Gardner J; Complex sensor systems: odour detection by the sense of smell
and by electronic noses; *Biochemical Society Transactions* 1991, 19:36-38

264 Fujita I., Sorensen P.W., Stacey N.E., Hara T.J.; 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, 38:313-3321

265 Guan X., Dluzen D.; Castration reduces potassium-stimulated norepinephrine release from
superfused olfactory bulbs of male rats; *Brain Res.* 1991, 568:147-151

266 Bergvall A.H., VEga-Matuszczyk J., Dahlof L.G., Hansens S.; Peripheral anosmia attenuates
female-enhanced aggression in male rats; *Physiol. Behav.* 1991, 50:33-40

- 267 Hofer M.A., Shair H.N.; Trigeminal and olfactory pathways mediating isolation distress and
companion comfort responses in rat pups; *Behav. Neurosci.* 1991, 105:699-706
- 268 Kendrick K.M., Levy F., Keverne E.B.; Changes in the sensory processing of olfactory signals
induced by birth in sheep; *Science* 1992, 256:8833-836
- 269 Koelega HS, Koster EP; Some experiments on sex differences in odor perception; *Ann N Y Acad
Sci* 1974, 237:234-246
- 270 Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD; Endocrine, Cardiovascular and Psychological
Correlates of Olfactory Sensitivity Changes During Human Menstrual Cycle; *J Comp Physiol
Psychol* 1981, 95:45-60
- 271 Hummel T, Gollisch R, Wildt G, Kobal G; Changes in olfactory perception during the menstrual
cycle; *Experientia* 1991, 47:712-715
- 272 Wysocki CJ, Beauchamp GK; Ability to smell androstenone is genetically determined; *Proc Natl
Acad Sci USA* 1984, 81:4899-4902
- 273 Sagar S.M., Thomas R.J., Loverock L.T., Spittle M.F.; 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
- 274 Mester A.F., Snow J.B.Jr, Shaman P.; Photochemical effects of laser irradiation on neuritic
outgrowth of olfactory neuroepithelial explants; *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991, 105:449-456
- 275 Garcia J., Koelling R.A.; The use of ionizing rays as a Mammalian Olfactory stimulus; in *Handbook
of Sensory Physiology*, Vol. IV, ed. by L.M.Beidler, Springer 1971, pag. 449-494
- 276 Leventeau J., Andriason I, Mac-Leod P.; The bilateral projections of the primary olfactory neurons
in the frog; *Exp.Brain Res.* 89:93-104, 1992
- 277 Phelps P.E., Houser C.R., Vaughn J.E.; Small cholinergic neurons within fields of cholinergic
axons characterize olfactory-related regions of rat telencephalon; *Neuroscience* 1992, 48:121-136
- 278 Baker H, Morel K, Stone DM, Maruniak JA; Adult naris closure profoundly reduces tyrosine
hydroxylase expression in mouse olfactory bulb; *Brain-Res.* 1993; 614: 109-16
- 279 Chen Y, Getchell TV, Sparks DL, Getchell ML; Patterns of adrenergic and peptidergic innervation
in human olfactory mucosa: age-related trends; *J-Comp-Neurol.* 1993; 334: 104-116
- 280 Dryer SE; Properties of single Na(+)-activated K+ channels in cultured central neurons of the chick
embryo; *Neurosci-Lett.* 1993; 149: 133-136
- 281 Wilm C, Fritsch B; Ipsilateral retinopetal projection of the nucleus olfactoretinalis (NOR) during
development and regeneration: a Dil study in a cichlid fish; *J-Neurobiol.* 1993; 24: 70-79
- 282 Kobal G, Van Toller S, Hummel T; Is there directional smelling?; *Experientia* 1989, 45:130-132
- 283 Garcia-Diaz DE, Aguilar-Baturoni HU, Guevara-Aguilar R, Wayner MJ; Vagus Nerve Stimulation
Modifies the Electrical Activity of the Olfactory Bulb; *Brain Res Bull* 1984, 12:529-537
- 284 Livermore A, Hummel T, Pauli E, Kobal G; Perception of olfactory and intranasal trigeminal stimuli
following cutaneous electrical stimulation; *Experientia* 1993, 49:840842
- 285 Smith D.V.; Taste and smell dysfunction; in M.M.Paparella, D.A. Shumrick, J.L. Gluckman, W.L.
Meyerhoff (eds.), *Otolaryngology*, 3rd Ed. 1988, Philadelphia, Saunders
- 286 Doty R.L., Frye R.; Influence of nasal obstruction on smell function; *Otolaryng.Clin.N.Am.* 1989,
22:397-410
- 287 Eccles R., Jawad M.S.M., Morris S.; Olfactory and trigeminal thresholds and nasal resistance to
airflow; *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1989, 108:268-273
- 288 Henegar J.R., Maruniak J.A.; Quantification of the effects of long-term unilateral naris closure on
the olfactory bulbs of adult mice; *Brain Res.* 1991, 568:230-234
- 289 Wigand M.E.; *Endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis*;
Thieme 1989
- 290 Stammberger H.; *Functional endoscopic sinus surgery*; Decker (Mosby), 1991
- 291 Zinreich S.J., Kennedy D.W., Rosenbaum A.E., Gayler B.W., Kumar A.J., Stammberger H.; CT of
the nasal cavity and paranasal sinuses: imaging requirements for functional endoscopic sinus
surgery; *J. Radiol.* 1987, 163:769-775
- 292 Zinreich S.J., Kennedy D.W., Gayler B.W.; CT of nasal cavity, paranasal sinuses: an evaluation of
anatomy in endoscopic sinus surgery; *Clear images* 1988, 2:2-10
- 293 Henkin R.I.; The role of adrenal corticosteroids in sensory processes. In H. Blaschko, A.D. Smith,
G. Sayers (eds), *Handbook of Physiology*, Section 7, Vol.6, Wash.DC, American Physiological
Society, 1975, pp. 209-230

- 294 Weiffenbach J.M., McCarthy V.P.; Olfaction deficits in cystic fibrosis: distribution and severity; *Chem.Sens.* 1984, 9:193-199
- 295 Jorgensen M.B., Buch N.H.; Studies on the sense of smell and taste in diabetics; *Acta Otolaryngol. Stockh.* 1961, 53:539-545
- 296 Henkin R.I.; Impairment of olfaction and the losses of sour and bitter in pseudohypoparathyroidism; *J. Clin. endocrinol. Metab.* 1968, 28:624-628
- 297 Henkin R.I.; Abnormalities of taste and olfaction in patients with chromatin negative gonadal dysgenesis; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1967, 27:1436-1440
- 298 Schiffman S.S., Nash M.L., Dackis C.; Reduced olfactory discriminations in patients on chronic renal hemodialysis; *Physiol. Behav.* 1978, 21:239-242
- 299 Burch R.E., Sackin D.A., Ursick J.A., Jetton M.M., Sullivan J.F.; Decreased taste and smell acuity in cirrhosis; *Arch. Intern. Med.* 1978, 138:743-746
- 300 Rundles R.W.; Prognosis in the neurologic manifestations of pernicious anemia; *Blood* 1946, 1:209-219
- 301 Jones B.A., Moskowitz H.R., Butters N.; Olfactory discrimination in alcoholic Korsakoff patients; *Neuropsychologica* 1975, 13:173-179
- 302 Maestre de San Juan A; Teratologia falta total de los nervios olfatorios con anosmia en un individuo en quien exista un atrofia congenita de los testiculos y del miembro viril; *El Siglo Med* 1856, 3:211
- 303 Kallmann F.J., Schoenfeld W.A., Barrera S.E.; The genetic aspects of primary eunuchoidism; *Am. J. Ment. Defic.* 1944, 48:203-236
- 304 Kjelsson M, Palmer M, Sandmark B; Kallmann syndrome. Diagnosis is based on the absence of puberty and olfactory sense; *Lakartidningen.* 1993; 90: 603-606
- 305 Ponticelli C, Frosini P, Masi L; La sindrome di Kallmann. A proposito di due personali osservazioni; *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991, 11:603-608
- 306 Tobet SA, Crandall JE, Schwarting GA; Relationship of migrating luteinizing hormone-releasing hormone neurons to unique olfactory system glycoconjugates in embryonic rats; *Dev-Biol.* 1993; 155: 471-482
- 307 Silverman AJ, Antunes JL, Ferin M, Zimmerman EA; The distribution of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in the hypothalamus of the rhesus monkey. Light microscopic studies using immunoperoxidase technique; *Endocrinology* 101:134-142; 1977
- 308 McKibbin PE, Belchetz PE; Prolonged pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone from the guinea pig hypothalamus in vitro; *Life Sci* 38:1245-2150; 1986
- 309 Silverman AJ, Antunes JL, Abrams GM, Nilaver G, Thau R, Robinson JA, Ferin M, Krey LC; The luteinizing hormone-releasing hormone pathways in rhesus (*Macaca mulatta*) and pigtailed (*Macaca nemestrina*) monkeys: New observations on thick, unembedded sections; *J Comp Neurol* 211:309-317; 1982
- 310 Gearing M, Terasawa E; Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) Neuroterminals Mapped Using the Push-Pull Perfusion Method in the Rhesus Monkey; *Brain Res Bull* 21:117-121, 1988
- 311 Levine JE, Norman RL, Gleissman PM, Oyama TT, Bangsberg DR, Spies HG; In vivo gonadotropin-releasing hormone release and serum luteinizing hormone measurements in ovariectomized, estrogen-treated rhesus macaques; *Endocrinology* 117:711-721; 1985
- 312 Levine JE, Pau K-YF, Ramirez VD, Jackson GL; Simultaneous measurement of luteinizing hormone-releasing hormone and luteinizing hormone release in unanesthetized, ovariectomized sheep; *Endocrinology* 111:1449-1455; 1982
- 313 Levine JE, Ramirez VD; In vivo release of luteinizing hormone-releasing hormone estimated with push-pull cannulae from the mediobasal hypothalamus of ovariectomized, steroid-primed rats; *Endocrinology* 107:1782-1790; 1980
- 314 Ramirez VD, Ramirez AD, Slamet W, Nduka E; Functional characteristics of the luteinizing hormone-releasing hormone pulse generator in conscious unrestrained female rabbits: Activation by norepinephrine; *Endocrinology* 118:2331-2339; 1986
- 315 Lutz B, Rugarli EI, Eichele G, Ballabio A; X-linked Kallmann syndrome. A neuronal targeting defect in the olfactory system? *FEBS Lett.* 1993, 325:128-134
- 316 Ballabio-A; Camerino-G; The gene for X-linked Kallmann syndrome: a human neuronal migration defect; *Curr Opin Genet Dev* 1992, 2:417-421

317 Hardelin JP, Levilliers J, del-Castillo I, Cohen-Salmon M, Legouis R, Blanchard S, Compain S, Bouloux P, Kirk J, Moraine C; X chromosome-linked Kallmann syndrome: stop mutations validate the candidate gene; *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:8190-8194

318 Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, Millasseau P, Le-Paslier D, Cohen D, Caterina D; The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules; *Cell* 1991, 67:423-435

319 Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, Carrozzo R, Maestrini E, Pieretti M, Taillon Miller P; A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules; *Nature* 1991, 353:529-536

320 Danek A, Heye B, Schroedter R; Cortically evoked motor responses in patients with Xp22.3-linked Kallmann's syndrome and in female gene carriers; *Ann Neurol* 1992, 31:299-304

321 Bick DP, Schorderet DF, Price PA, Campbell L, Huff RW, Shapiro LJ, Moore CM; Prenatal diagnosis and investigation of a fetus with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, and Kallmann syndrome due to an Xp deletion; *Prenat Diagn* 1992, 12:19-29

322 Levy CM, Knudtzon J; Kallmann syndrome in two sisters with other developmental anomalies also affecting their father; *Clin-Genet.* 1993; 43: 51-53

323 Bick D, Franco B, Sherins RJ, Heye B, Pike L, Crawford J, Maddalena A, Incerti B, Pragliola A, Meitinger T; Brief report: intragenic deletion of the KALIG-1 gene in Kallmann's syndrome; *N Engl J Med* 1992, 326:1752-1755

324 Rugarli EI, Lutz B, Kuratani SC, Wawersik S, Borsani G, Ballabio A, Eichele G; Expression pattern of the Kallmann syndrome gene in the olfactory system suggests a role in neuronal targeting; *Nat Genet.* 1993, 4:19-26

325 Fujii M; Long distance transplant-to-host axon elongation without target deafferentation; *Neuroreport.* 1993, 5:161-164

326 Saitoh Y; *Comunicazione personale*, 1994

327 Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen HT, Weesner GD, Pfaff DW; Biology of normal luteinizing hormone releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode; *Endocr Rev.* 1992; 13: 623-634

328 Klingmuller D, Dewes W, Krahe T; Magnetic resonance imaging of the brain in patients with anosmia and hypothalamic hypogonadism (Kallman Syndrome); *J Clin Endocrinol Metab* 65:581-584, 1987

329 Takeda T, Takasu N, Yamauchi K, Komiya I, Ohtsuka H, Nagasawa Y, Ohara N, Yamada T; Magnetic resonance imaging of the hypoplasia of the rhinencephalon in a patient with Kallmann's syndrome; *Intern Med* 31:394-396; 1992

330 Truwit CL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Martini JJ; MR imaging of Kallman syndrome, a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems; *Am J Neuroradiol* 14:827-838; 1993

331 Yousem DM, Turner WJD, Li C; Kallman Syndrome: MR evaluation of olfactory system; *Am J Neuroradiol* 14:839-843; 1993

332 Knorr JR, Ragland RL, Brown RS, Gelber N; Kallman syndrome: MR findings; *Am J Neuroradiol* 14:845-851, 1993

333 Farabola M, Righini A, Resta F, Travaglini P, Broich G, Leonardi M; Ruolo della RM nella diagnosi differenziale dell'ipogonadismo ipotalamico; *Neuroradiologia X*:510-506; 1994

334 Brackett LE, Demers LM, Mamourian AC, Ellenberger C Jr, Santen RJ; Moebius syndrome in association with hypogonadotropic hypogonadism; *J Endocrinol Invest* 1991, 14:599-607

335 Hummel T, Pietsch H, Kobal G; Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials; *Eur Arch ORL* 1991, 248:311-312

336 Zappia JJ, Bradford CR, Winter PH, McClatchey KD; Olfactory neuroblastoma associated with Kallman's syndrome; *J Otolaryngol* 1992, 21:16-19

337 Schwob JE, Szumowski KE, Leopold DA, Emko P; Histopathology of olfactory mucosa in Kallmann's syndrome; *Ann-Otol-Rhinol-Laryngol.* 1993; 102: 117-122

338 Getchell TV, Chen Y, Strotmann J, Breer H, Getchell ML; Expression of a mucociliary-specific epitope in human olfactory epithelium; *Neuroreport.* 1993; 4: 623-6

339 Eskenazi B., Cain W.S., Novelly R.A., Mattson R.; Odor perception in temporal lobe epilepsy patients with and without temporal lobectomy; *Neuropsychologia* 1986, 24:553-562

340 Henkin R.I., Kopin I.J.; Abnormalities of taste and smell thresholds in familial dysautonomia: Improvement with metacholine; *Life Sci.* 1964, 3:1319-1325

- 341 Moberg P.J., Pearlson G.D., Speedie L.J., Lipsey J.R., Folstein S.E.; Deficits in olfactory, but not visual or verbal recognition, in early affected Huntington's disease patients; Soc. Neurosci. Abstr. 1984, 10:318
- 342 Winder 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
- 343 Elian-M; Olfactory impairment in motor neuron disease: a pilot study; J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:927-928; 1991
- 344 Ansari K.A., Johnson A.; Olfactory function in patients with Parkinson's disease; J. Chron. Dis. 1975, 28:493-497
- 345 Ward C.D., Hess W.A., Calne D.B.; Olfactory impairment in Parkinson's disease; Neurology 1983, 33:943-946
- 346 Quinn N.P., Rossor M.N., Marsden C.D.; Olfactory Threshold in Parkinson's disease; J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1987, 50:88-89
- 347 Doty R.L., Deems D.A., Stellar S.; Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage or disease duration; Neurology 1988, 38:1237-1244
- 348 Doty R.L., Riklan M., Deems D.A., Reynolds C., Stellar S.; The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence; Ann. Neurol. 1989, 25:166-171
- 349 Massetani R., Sartucci F., Krause M., Galli R., Bianchi F., Calabrese R., Gori S., Murri L.; Valutazione della soglia olfattiva in pazienti con morbo di Parkinson; LIMP Taormina 1991, pp.249-259
- 350 Maremmani C., Del Dotto P., Nocita G., Nassisi V., Rossi G., Bonuccelli U., Muratorio A.; Deficit di identificazione di odori in parkinsoniani "de novo": risultati preliminari; LIMP Taormina 1991, pp.261-268
- 351 Hawkes CH, Shephard BC; Selective anosmia in Parkinson's disease? Lancet. 1993; 341: 435-436
- 352 Halasz N, Ljungdahl A, Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M, Park D, Biberfeld P; Transmitter histochemistry of the rat olfactory bulb. I. Immunohistochemical localization of monoamine synthesizing enzymes. Support for intrabulbar, periglomerular dopamine neurons; Brain RE. 1977; 126:455-474
- 353 Baker H, Neurotransmitter plasticity in the iuxtglomerular cells of the olfactory bulb. in Margolis FL e Getchell TV (ed): Molecular Biology of the olfactory system; Plenum 1988, pp 185-216
- 354 Denis-Donini S; Expression of dopaminergic phenotypes in the mouse olfactory bulb induced by the calcitonin gene-related peptide; Nature 1989; 339:701-703
- 355 Cerruti C, Walther DM, Kuhar MJ, Uhl GR; Dopamine transporter mRNA expression is intense in rat midbrain neurons and modest outside midbrain; Brain-Res-Mol-Brain-Res. 1993; 18: 181-186
- 356 Murofushi T, Mizuno M, Osanai R, Hayashida T; Olfactory dysfunction in Parkinson's disease; ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 53:143-146, 1991
- 357 Daniel SE, Hawkes CH; Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology [letter]; Lancet 340(8812):186, 1992
- 358 Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD Jr, Reyes P, Kurland LT; Odor identification deficit of the parkinsonism-dementia complex of Guam: equivalence to that of Alzheimer's and idiopathic Parkinson's disease; Neurology 41(Suppl 2): 77-81; 1991
- 359 Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD Jr, Reyes P, Kurland LT; Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases; Geriatrics 46 Suppl 1:47-51, 1991
- 360 Doty RL, Golbe LI, McKeown DA, Stern MB, Lehrach CM, Crawford D; Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease; Neurology. 1993; 43: 962-965
- 361 Busenbark KL, Huber SJ, Greer G, Pahwa R, Koller WC; Olfactory function in essential tremor; Neurology 42: 1631-1632; 1992
- 362 Doty RL, Singh A, Tetrad J, Langston JW; Lack of major olfactory dysfunction in MPTP-induced parkinsonism; Ann Neurol 32:97-100; 1992
- 363 Finger T, Böttger B; Trigeminal sensory axons provide peptidergic innervation to glomeruli of the olfactory bulb; Abst. Soc. Neurosci. 1991; 17:106
- 364 Finger TE, Böttger B; Expression of the dopaminergic phenotype in the olfactory bulb: neither calcitonin gene-related peptide nor olfactory input is necessary; Neuroscience Letters 1992; 143:15-18
- 365 Doty RL, Stern MB, Pfeiffer C, Gollomp SM, Hurtig HI; Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease; J Neurol Neurosurg Psych 1992, 55:138-142

366 Zucco GM, Zaglis D, Wambsganss CS; Olfactory deficits in elderly subjects and Parkinson
patients; *Percept Mot Skills* 73:895-898, 1991

367 Doty R.L., Reyes P.F., Gregor T.; Presence of both odor identification and detection deficits in
Alzheimer's disease; *Brain Res. Bull.* 1987, 18:597-600

368 Huff F.J., Boller F., Lucchelli F., Querriera R., Beyer J., Belle S.; The neurologic examination in
patients with probable Alzheimer's disease; *Arch. Neurol.* 1987, 44:929-932

369 Rezek D.L.; Olfactory deficits as a neurologic sign in dementia of the Alzheimer type; *Arch. Neurol.*
1987, 44:1030-1032

370 Moberg P.J., Pearlson G.D., Speedie L.J., Lipsey J.R., Strauss M.E., Folstein S.E.; Olfactory
recognition: differential impairments in early and late Huntington's and Alzheimer's diseases; *J.
Clin. Exp. Neuropsychol.* 1987, 9:650-664

371 Koss E., Weiffenbach J.M., Haxby J.V., Friedland R.P.; Olfactory detection and recognition in
Alzheimer's disease; *Lancet* 1987, 1(8533):622

372 Koss E., Weiffenbach J.M., Haxby J.V., Friedland R.P.; Olfactory detection and identification
performance are dissociated in early Alzheimer's disease; *Neurology* 1988, 38:1228-1232

373 Kahn J., Anderton B.H., Miller C.C., Wood J.N., Esiri M.M.; Staining with monoclonal antibodies to
neurofilaments distinguishes between subpopulations of neurofibrillary tangles, between groups of
axons and between groups of dendrites; *J. Neurol.* 1987, 234:241-246

374 Miller C.A., Rudnicka M., Hinton D., Blanks J., Kozlowski M., Garner J., Perry G., Atkinson R.;
Neuronal Specificity in Alzheimer's Disease; *Current Communications in Molecular Biology*, Cold
Spring Harbor Lab. 1988, 36-42

375 Altmann J.; A nose for Alzheimer's disease?; *Nature* 1989, 337:688

376 Talamo B.R., Rudel R., Kosik K.S., Lee V.M., Neff S., Adelman L., Kauer J.S.; Pathological
changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease; *Nature* 1989, 337(6209):736-
739

377 Yoshimura N.; Alzheimer's neurofibrillary changes in the olfactory bulb in myotonic dystrophy; *Clin.
Neuropathol.* 1990, 9:240-243

378 Fieldman J.I., Murphy C., Davidson T.M., Jalowaski A.A., de Jaime G.G.; The rinologic evaluation
of Alzheimer's disease; *Laryngoscope* 1991, 101:1198-1202

379 Kesslak J.P., Cotman C.W., Chui H.C., Van den Noort S., Fang H., Pfeffer R., Lynch G.; Olfactory
tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease; *Neurobiol. Aging* 1988,
9:399-403

380 Arriagada PV, Louis DN, Hedley-Whyte ET, Hyman BT; Neurofibrillary tangles and olfactory
dysgenesis [letter]; *Lancet* 337(8740):559; 1991

381 Perl DP, Good PF; Aluminum, Alzheimer's disease, and the olfactory system; *Ann N Y Acad Sci*
1991, 640:8-13

382 Buchsbaum M.S., Kesslak J.P., Lynch G., Chui H., Wu J., Sicotte N., Hazlett E., Teng E., Cotman
C.W.; Temporal and hippocampal metabolic rate during an olfactory memory task assessed by
positron emission tomography in patients with dementia of the Alzheimer type and controls.
Preliminary studies; *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48:840-847

383 Struble RG, Clark HB; Olfactory bulb lesions in Alzheimer's disease; *Neurobiol Aging* 1992,
13:469-473

384 Davies DC, Brooks JW, Lewis DA; Axonal loss from the olfactory tracts in Alzheimer's disease;
Neurobiol Aging 14:353-357, 1993

385 Talamo BR, Feng WH, Perez-Cruet M, Adelman L, Kosik K, Lee MY, Cork LC, Kauer JS;
Pathologic changes in olfactory neurons in Alzheimer's disease; *Ann N Y Acad Sci* 640:1-7; 1991

386 Lee JH, Goedert M, Hill WD, Lee VM, Trojanowski JQ; Tau proteins are abnormally expressed in
olfactory epithelium of Alzheimer patients and developmentally regulated in human fetal spinal
cord; *Exp-Neurol.* 1993; 121: 93-105

387 Serby M.; Olfactory deficits in Alzheimer's disease; *J. Neural. Transm. Suppl.* 1987, 24:69-77

388 Schiffman S.S., Clark C.M., Warwick Z.S.; Gustatory and olfactory dysfunction in dementia: not
specific to Alzheimer's disease; *Neurobiol. Aging* 1990, 11:597-600

389 Murphy C., Gilmore M.M., Seery C.S., Salmon D.P., Lasker B.R.; Olfactory thresholds are
associated with degree of dementia in Alzheimer's disease; *Neurobiol. Aging* 1990, 11:465-469

390 Yamamoto T.; Involvement of the olfactory system in learning and memory: a close correlation
between the olfactory deficit and the course of Alzheimer's disease?; *Yakubutsu Seishin Kodo*
1991, 11:223-235

- 391 Doty R.L.; Olfactory capacities in aging and Alzheimer's disease. Psychophysical and anatomic considerations; Ann. N. Y. Acad. Sci. 1991, 640:20-27
- 392 Loopuijt L.D., Sebens J.B.; Loss of dopamine receptors in the olfactory bulb of patients with Alzheimer's disease; Brain Res. 1990, 529:239-244
- 393 Hasselmo M.E., Wilson M.A., Anderson B.P., Bower J.M.; Associative memory function in piriform (olfactory) cortex: computational modeling and neuropharmacology; Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1990, 55:599-610
- 394 Ferreyra-Moyano H., Barragan E.; The olfactory system and Alzheimer's disease; Int. J. Neurosci. 1989, 49:157-197
- 395 Kurtz P, Schuurman T, Prinz H; Loss of smell leads to dementia in mice: is Alzheimer's disease a degenerative disorder of the olfactory system?; J. Protein Chem. 1989, 8:448-451
- 396 Doty R.L.; Olfactory capacities in aging and Alzheimer's disease. Psychophysical and anatomic considerations; Ann N Y Acad Sci 1991, 640:20-27
- 397 Hyman BT, Arriagada PV, Van-Hoesen GW; Pathologic changes in the olfactory system in aging and Alzheimer's disease; Ann N Y Acad Sci 1991, 640:14-19
- 398 Trojanowski JQ, Newman PD, Hill WD, Lee VM; Human olfactory epithelium in normal aging, Alzheimer's disease, and other neurodegenerative disorders; J Comp Neurol 1991, 310:365-376
- 399 Kesslak JP, Nalcioglu O, Cotman CW; Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease; Neurology 1991, 41:51-54
- 400 Serby M, Larson P, Kalkstein D, The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease; Am J Psychiatry 1991, 148:357-360
- 401 Feldman JI, Murphy C, Davidson TM, Jalowayski AA, de Jaime GG; The rhinologic evaluation of Alzheimer's disease; Laryngoscope 101:1198-1202; 1991
- 402 Kerekovic M.; the relationship between objective disorders of smell and olfactory hallucinations; Acta Otorhinolaryngol. Belg. 1972, 26:518-523
- 403 Kopala L., Clark C., Hurwitz T.A.; Sex differences in olfactory function in schizophrenia; Am. J. Psychiatry 1989, 146:1320-1322
- 404 Seidman L.J., Talbot N.L., Kalinowski A.G., McCarley R.W., Faraone S.V., Kremen W.S., Pepple J.R., Tsuang M.T.; Neuropsychological probes of fronto-limbic system dysfunction in schizophrenia. Olfactory identification and Wisconsin Card Sorting performance; Schizophr. Res. 1991, 6:55-65
- 405 Pryse-Phillips W.; An olfactory reference syndrome; Acta Psychiatr. Scand. 1971, 47:484-509
- 406 Amsterdam J.D., Settle R.G., Doty R.L., Abelman E., Winokur A.; Taste and smell perception in depression; Biol. Psychiat. 1987, 22:
- 407 Goldberg ED, Goldberg RJ, Vannoppen B; Sense of smell and obsessional behavior [letter; comment]; Am J Psychiatry 1991, 148:1757
- 408 Becker E, Hummel T, Piel E, Pauli E, Kobal G, Hautzinger M; Olfactory event-related potentials in psychosis-prone subjects; Int J Psychophysiol 1993, 15:51-58
- 409 Elsberg CA; The sense of smell. XII. The localization of tumors of the frontal lobe of the brain by quantitative olfactory tests; Bull. Neurol. Inst. N.Y. 1935, 4:535-543
- 410 Bakay L, Cares HL; Olfactory meningiomas. Report on a series of twenty-five cases; Acta Neurochir. 1972, 26:1-12
- 411 Fürstenberg A.C., Crosby E., Fariior B.; Neurologic lesions which influence the sense of smell; Arch. Otol. 1943, 48:529-530
- 412 Jefferson M.; Anosmia and parosmia; Practitioner 1961, 187:715-718
- 413 Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW, Lignitz E; Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue; J-Neurol-Sci. 1993; 116:6-11
- 414 Brody D, Serby M, Etienne N, Kalkstein DS; Olfactory identification deficits in HIV infection; Am-J-Psychiatry. 1991; 148:248-250
- 415 Wada Y, Fujinami RS; Viral infection and dissemination through the olfactory pathway and the limbic system by Theiler's virus; Am-J-Pathol. 1993; 143: 221-229
- 416 Murphy C; Nutrition and chemosensory perception in the elderly; Crit-Rev-Food-Sci-Nutr. 1993; 33: 3-15
- 417 Schiffman SS; Perception of taste and smell in elderly persons; Crit-Rev-Food-Sci-Nutr. 1993; 33: 17-26
- 418 Zwaardemaker H.; Die Physiologie des Geruchs; W.Engelman, Leipzig, 1895

419 Fortunato, Niccolini; Olfattometria; Clin. Otorinolaringoiatr. 1949, 1:33
420 Zussho H.; Olfactometry in Japan (I); Rhinology 21:281-285, 1983
421 Ganz H.; Die Geruchsprüfung in der Praxis; HNO 1987, 35:511-514
422 Takagi S.F.; A Standardized Olfactometer in Japan; Ann. N-Y Acad. Sci. 1987, 510:113-118
423 Cometto-Muniz J.E., Cain W.S.; Nasal pungency, odor and eye irritation thresholds for
homologous acetates; Pharmacol. Biochem. Behav. 1991, 39:983-989
424 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
425 Doty R.L., Shaman P., Krefetz D.G., Dann M.; Recent Progress in the Development of a clinically-
Useful Microencapsulated Olfactory Function Test; in J. Surjan (ed.), 'Proceedings of the XIIth
World Congress on Otorhinolaryngology', Budapest: Akademiaia Kiado, 1981, pp. 5-8
426 Richman RA, Post EM, Sheehe PR, Wright HN; Olfactory performance during childhood. I.
Development of an odorant identification test for children; J Pediatr 1992, 121:908-911
427 Price S., Willey A.; Effects of antibodies against odorant binding proteins on electrophysiological
responses to odorants; Biochim. Biophys. Acta 1988, 965:127-129
428 Lynch J.W., Barry P.H.; Action Potentials initiated by single channel openings in a small neuron
(rat olfactory receptor); Biophys. J. 1989, 55:755-768
429 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
430 Frings S., Benz S., Lindemann B.; Current recording from sensory cilia of olfactory receptor cells in
situ. II. Role of mucosal Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ ions; J. Gen. Physiol. 1991, 97:725-747
431 Lorig T.S.; Human EEG and odor response; Prog. Neurobiol. 1989, 33:387-98
432 Ottoson D; Sustained potentials evoked by olfactory stimulation; Acta physiol scand 1954, 32:384-
386
433 Ottoson D; Analysis of electrical activity of the olfactory epithelium; Acta physiol scand 1956,
35(suppl.122):1-83
434 Ottoson D; The electro-olfactogram; in "Handbook of Sensory Physiologt", Beidler LM (ed), Vol
IV/1: "Chemical Senses, Olfaction"; Springer Berlin Heidelberg New-York, 1971, pp.95-131
435 Plattig KH; Über den elektrischen Geschmack. Reizstärkeabhängige evozierte Hirnpotentiale nach
elektrischer Reizung der Zunge des Menschen; Z Biol 1969, 116:161-211
436 Heberhold C.; Computer Olfactometrie mit getrenntem Nachweis von Trigemini und
Olfactoriusreaktionen; Arch. Ohr.Nas.-Kehlk. Heilk. 202:394-380, 1972
437 Heberhold C.; Nachweis und Reizbedingungen olfaktorisch und rhinosensibel evozierter
Hirnrindensummenpotentiale sowie Konzept einer klinischen Computer-Olfactometrie; Westdeut-
scher Verlag, Opladen, pp. 126, 1973
438 Kobal G., Plattig K.-H.; Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten
des wachen Menschen (objektive Olfactometrie); Z. EEG-EMG 1978, 9:135-145
439 Plattig KH, Kobal G; Distribution of olfactory evoked brainpotentials on human skull; Pflügers
Archiv 1978, 373:R91
440 Plattig K.-H., Kobal G.; Spatial and Temporal Distribution of Olfactory Evoked Potentials and
Techniques involved in their Measurement; in Lehmann D., Callaway E.; 'Human Evoked
Potentials - Application and Problems'; New York - London, Plenum Press 1979, pp.285-301
441 Kobal G; Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinns; Maggio 1981,
comunicazioen personale
442 Plattig K.-H.; The Sense of Taste; in Piggott J.R.; 'Sensory Analysis of Foods'; London - New York,
Elsevier Applied Science Publishers 1984, pp. 1-22
443 Broich G.; Evoked Potential Olfactometry - a study proposal.; (unpublished), Department of Oral
Biology and Pathology, State University of New York @ Stony Brook, 1985
444 Plattig K.-H.; Der Geruchsinn des Menschen; Physik in unserer Zeit 1987, 18:146-158
445 Plattig K.-H.; Gustatory and Evoked Potentials in Man; Proc. 9th ann. Conf. IEEE Engin. Med. Biol.
Soc. 1987, 2:961-962
446 Plattig K.-H., 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
447 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, ed. Sacristan T., Alvarez-Vincent J.J., Bartual J., Antoli-Candela F., Rubio L.; Kugler&Ghedini, Amsterdam 1992, Vol 2: 1603-1607
- 448 Furukawa M., Kamide M., Ohkado T., Umeda R.; Electroolfactogram (EOG) in olfactometry; *Auris Nasus Larynx* 1989, 16:33-38
- 449 Van Toller S., Reed M.K.; Brain electrical activity: topographical maps produced in response to olfactory and chemosensory stimulation; *Psychiatry Res.* 1989, 29:429-430
- 450 Whittet H.B., Royston R.; Cortical evoked response olfactometry; *J. R. Soc. Med.* 1991, 84:400-402
- 451 Hummel T, Kobal G; Chemosensory Evoked Potentials; in "Chemical Signals in Vertebrates VI", Doty RL, Müller-Schwarze D (eds); Plenum Press New York 1992, pp 565-569
- 452 Kobal G, Hummel C; Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa; *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988, 71:241-250
- 453 Kobal G, Hummel T; Olfactory evoked Potentials in Humans; in "Smell and Taste in Health and Disease", Getchell TV (ed), Chapter 13, Raven Press New York 1991, pp.255-275
- 454 Kobal G; Olfactory Event-Related Potentials in the Diagnosis of Smell Disorders; in "Olfaction and Taste IX", Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (eds); Springer Tokyo 1994, pp 626-630
- 455 Kobal G, Hummel T; Olfaction: Chemosensory evoked potentials in patients with olfactory disturbances; *Rhinology Suppl* 1 (abstr), 1988
- 456 Kobal G, Hummel T; Brain Responses to Chemical Stimulation of the Trigeminal Nerve in Man; in "Chemical Senses", Green BG, Mason JR, Kare MR (eds), Marcel Dekker inc. New York-Basel 1990, pp. 123-139
- 457 Hummel T, Kobal G; Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation; *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992, 84:84-89
- 458 Livermore A, Hummel T, Kobal G; Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems; *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1992, 83:201-210
- 459 Kobal G, Stefan H, Schuler P, Hummel T; Chemosensory event-related potentials in epilepsy; *Chem Senses* 1992, 17:Abstr. 76 (ECRO)
- 460 Hummel T, Pauli E, Schuler P, Kettenmann B, Stefan H, Kobal G; Chemosensory Event-Related Potentials in Patients with Temporal Lobe Epilepsy; in press-personal communication 1994
- 461 Kobal G, Hummel T, Van Toller S; Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils; *Chem Senses* 1992, 17:233-244
- 462 Kraetsch HG, Hummel T, Kobal G; Electrical responses obtained from the human nasal mucosa after stimulation of the trigeminal nerve; *Chem Senses* 1992, 17:Ecro Abstr. 80
- 463 Thurauf N, Friedel I, Hummel C, Kobal G; The mucosal potential elicited by noxious chemical stimuli with CO₂ in rats: is it a peripheral nociceptive event?; *Neuroscience Letters* 1991, 128:297-300
- 464 Kobal G; Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation; *Pain* 1985, 22:151-163
- 465 Thurauf N, Hummel T, Kettenman B, Kobal G; Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa; *Brain Res* 1993, 629:293-299
- 466 Thurauf N, Gunther M, Kobal G; Different sensitivity of biosignals to chemical irritation in humans and rats: CSEP and NMP; *Chem Senses* 1992, 17:EcroAbstr.155
- 467 Doty R.L.; Odor-guided behavior in mammals; *Experientia* 1986, 42:257-271
- 468 Harrison P.J., Pearson R.C.; Olfaction and psychiatry; *Br. J. Psychiatry* 1989, 155:822-828
- 469 Birdsall N.J.; Wheel on the sweet smell of success; *Trends Pharmacol. Sci.* 1991, 12:283-285
- 470 Antz-Vaxman M., Aron C.; Olfactory environment and early mating behavior in the cyclic female rat; *Physiol. Behav.* 1986, 38:241-245
- 471 Bloch G.J., Babcock A.M., Gorski R.A., Micevych P.E.; Effects of cholecystokinin on male copulatory behavior and lordosis behavior in male rats; *Physiol. Behav.* 1988, 43:351-357
- 472 Albers H.E., 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

473 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

474 Moreines J., Kelton M., Luine V.N., Pfaff D.W., McEwen B.S.; Hypothalamic serotonin lesions
unmask hormone responsiveness of lordosis behavior in adult male rats; *Neuroendocrinology*
1988, 47:453-458

475 Romero P.R., Beltramino C.A., Carrer H.F.; Participation of the olfactory system in the control of
approach behavior of the female rat to the male; *Physiol. Behav.* 1990, 47:685-690

476 Lloyd S.A., Dixson A.F.; Effects of hypothalamic lesions upon the sexual and social behaviour of
the male common marmoset (*Callithrix jacchus*); *Brain Res* 1988, 463:317-329

477 Boehm N., Aron C.; Inhibitory effects of centrally and peripherally induced anosmia on mounting
behavior in the female rat; *Physiol. Behav.* 1990, 48:367-370

478 Edwards D.A., Griffis K.T., Tardivel C.; Olfactory bulb removal: effects on sexual behavior and
partner-preference in male rats; *Physiol. Behav.* 1990, 48:447-450

479 Oomura Y., Aou S., Koyama Y., Fujita I., Yoshimatsu H.; Central control of sexual behavior; *Brain*
Res. Bull. 1988, 20:863-870

480 Schaeffer C., Roos J., Aron C.; Lordosis behavior in intact male rats: effects of hormonal treatment
and/or manipulation of the olfactory system; *Horm. Behav.* 1990, 24:50-61

481 Rose J.D.; Changes in hypothalamic neuronal function related to hormonal induction of lordosis in
behaving hamsters; *Physiol. Behav.* 1990, 47:1201-1212

482 Fibiger H.C., Nomikos G.G., Pfau J.G., Damsma G.; Sexual behavior, eating and mesolimbic
dopamine; *Clin. Neuropharmacol.* 1992, Suppl 1 Pt. A:566A-567A

483 Izquierdo M.A., Collado P., Segovia S., Guillamon A., del Cerro M.C.; Maternal behavior induced in
male rats by bilateral lesions of the bed nucleus of the accessory olfactory tract; *Physiol. Behav.*
1992, 52:707-712

484 Kaufmann R.A., Savoy-Moore R.T., Subramanian M.G., Moghissi K.S.; Cocaine inhibits
mating-induced, but not human chorionic gonadotropin-stimulated, ovulation in the rabbit; *Biol.*
Reprod. 1992, 46:641-64

485 McGregor A., Herbert J.; Differential effects of excitotoxic basolateral and corticomedial lesions of
the amygdala on the behavioural and endocrine responses to either sexual or
aggression-promoting stimuli in the male rat; *Brain Res.* 1992, 574:9-2

486 Rose J.D.; Changes in limbic neuronal function during hormonal induction of lordosis in behaving
hamsters; *Physiol. Behav.* 1992, 51:1135-1145

487 West C.H., Clancy A.N., Michael R.P.; Enhanced responses of nucleus accumbens neurons in
male rats to novel odors associated with sexually receptive females; *Brain Res.* 1992, 585:49-55

488 Williams J.R., Slotnick B.M., Kirkpatrick B.W., Carter C.S.; Olfactory bulb removal affects partner
preference development and estrus induction in female prairie voles; *Physiol. Behav.* 1992,
52:635-639

489 Williams G.W., McGinnis M.Y., Lumia A.R.; The effects of olfactory bulbectomy and chronic
psychosocial stress on serum glucocorticoids and sexual behavior in female rats; *Physiol. Behav.*
1992, 52:755-76

490 Lee V.M., Linden R.W.; An olfactory-submandibular salivary reflex in humans; *Exp. Physiol.* 1992,
77:221-224

491 Hlinak Z., Krejci I.; Social recognition in male rats: age differences and modulation by MIF-I and
Alaptide; *Physiol. Rev.* 1991, 40:59-67

492 Williams G.W., Goldman J., McGinnis M.Y., Possidente B., Lumia A.R.; Effects of ovarian
hormones on sexual receptivity, procreativity and motivation in olfactory bulbectomized female
rats; *Physiol. Behav.* 1991, 50:751-755

493 Grassman M, Owens DW; Olfactory imprinting in the loggerhead turtles (*Caretta caretta*); *Amer.*
Zool. 1981; 21:924

494 Grassman M, Owens DW, McVey JP, Marquez; Olfactory-based orientation in artificially imprinted
sea turtles; *Science* 1984; 224:83-84

495 Grassman M, Owens DW; Chemosensory imprinting in juvenile green sea turtles *Chelonia Mydas*;
Anim. Behav. 1987; 35:929-931

496 Grassman M; Chemosensory orientation behavior in juvenile sea turtles; *Brain Behav Evol* 1993;
41:224-228

- 497 Brown R.E., Hauschild M., Holman S.D., Hutchison J.B.; Mate recognition by urine odors in the
Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*); *Behav. Neural. Biol.* 1988, 49:174-183
- 498 Ahlenius S., Hillegaard V., Hjorth S., Larsson K.; Effects of sexual interactions on the in vivo rate of
monoamine synthesis in forebrain regions of the male rat; *Behav. Brain Res.* 1991, 46:117-122
- 499 Babichev V.N., Adamskaya E.I., Ozol' L., El'tseva T.V.; Neuromodulator role of luliberin in the
regulation of sexual behavior in the male rat; *Neurosci. Behav. Physiol.* 1991, 21:330-334
- 500 Balthazart J.; Testosterone metabolism in the avian hypothalamus; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*
1991, 40:557-570
- 501 Lambert J.G., Resink J.W.; Steroid glucuronides as male pheromones in the reproduction of the
African catfish *Clarias gariepinus*-a brief review; *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1991, 40:549-556
- 502 McCarthy MM, Masters DB, Fiber JM, Lopez-Colome AM, Beyer C, Komisaruk BR, Feder HH;
GABAergic control of receptivity in the female rat; *Neuroendocrinology* 1991, 53:473-479
- 503 Gonzalez ML, Leret ML; Neonatal catecholaminergic influence on behaviour and sexual hormones;
Physiol. Behav. 1992, 51:527-531
- 504 Rosser A.E., Keverne E.B.; The importance of central noradrenergic neurones in the formation of
an olfactory memory in the prevention of pregnancy block; *Neuroscience* 1985, 15:1141-1147
- 505 Delville Y., Blaustein J.D.; Long-term ovariectomy and hormone-induced sexual behavior,
progesterone receptors, and hypothalamic morphology in female rats; *Horm Behav* 1989
Jun;23(2):269-278
- 506 El'tseva T.V., Adamskaya E.I., Ozol' LYu, Babichev V.N.; Correlation between changes in LH-RH
content in the synaptosomal fraction of the olfactory bulb and some hypothalamic zones and level
of sexual activity in male rats; *Neurosci. Behav. Physiol.* 1989, 19:212-21
- 507 Korczynski R., Beck J., Biay M.; Hippocampal rhythmical slow activity during instrumental
responses with sexual reinforcement in male rats; *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz)* 1989, 49:255-64
- 508 Everitt B.J., Cador M., Robbins T.W.; Interactions between the amygdala and ventral striatum in
stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement;
Neuroscience 1989, 30:63-75
- 509 Beck B., Bulet A., Nicolas J.P., Bulet C.; Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in obese Zucker
rats: implications in feeding and sexual behaviors; *Physiol. Behav.* 1990, 47:449-453
- 510 Kondo Y., Shinoda A., Yamanouchi K., Arai Y.; Role of septum and preoptic area in regulating
masculine and feminine sexual behavior in male rats; *Horm. Behav.* 1990, 24:421-434
- 511 Selway R., Keverne E.B.; Hippocampal lesions are without effect on olfactory memory formation in
the context of pregnancy block; *Physiol. Behav.* 1990, 47:249-252
- 512 Mas M., Gonzalez-Mora J.L., Louilot A., Sole C., Guadalupe T.; Increased dopamine release in the
nucleus accumbens of copulating male rats as evidenced by in vivo voltammetry; *Neurosci. Lett.*
1990, 110:303-30
- 513 Cherry J.A., Baum M.J.; Effects of lesions of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic/anterior
hypothalamic area on the expression of androgen- and estrogen-dependent sexual behaviors in
male ferrets; *Brain. Res.* 1990, 522:191-203
- 514 Ellard C.G., Stewart D.J., Donaghy S., Vanderwolf C.H.; Behavioural effects of neocortical and
cingulate lesions in the Mongolian gerbil; *Behav. Brain. Res.* 1990, 36:41-51
- 515 Crews D., Wade J., Wilczynski W.; Sexually dimorphic areas in the brain of whiptail lizards; *Brain.*
Behav. Evol. 1990, 36:262-270
- 516 Blaustein J.D., Nielsen K.H., Delville Y. Turcotte J.C., Olster D.H.; Neuroanatomical relationships
of substance P and sex steroid hormone-sensitive neurons involved in sexual behavior. *Ann. N. Y.*
Acad. Sci. 1991, 632:314-33
- 517 Robertson G.S., Pfaus J.G., Atkinson L.J., Matsumura H., Phillips A.G., Fibiger H.C.; Sexual
behavior increases c-fos expression in the forebrain of the male rat; *Brain Res.* 1991, 564:352-357
- 518 Luine V., Cowell J., Frankfurt M.; GABAergic-serotonergic interactions in regulating lordosis; *Brain*
Res. 1991, 556:171-174
- 519 Hillegaard 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
- 520 Holman S.D., Hutchison R.E., Hutchison J.B.; 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

521 Kondo Y.; Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in
sexually inexperienced male rats; *Physiol. Behav.* 1992, 51:939-943

522 Micevych P., Ulibarri C.; Development of the limbic-hypothalamic cholecystokinin circuit: a model
of sexual differentiation; *Dev. Neurosci.* 1992, 14:11-34

523 Barclay S.R., Harding C.F., Waterman S.A.; Correlations between catecholamine levels and sexual
behavior in male zebra finches; *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992, 41:195-201

524 Baum M.J., Everitt B.J.; 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

525 Damsma G., Pfaus J.G., Wenkstern D., Phillips A.G., Fibiger H.C.; 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

526 de Jonge F.H., Oldenburger W.P., Louwerse A.L., Van de Poll N.E.; Changes in male copulatory
behavior after sexual exciting stimuli: effects of medial amygdala lesions; *Physiol. Behav.* 1992,
52:327-33

527 Kaba H., Rosser A.E., Keverne E.B.; Hormonal enhancement of neurogenesis and its relationship
to the duration of olfactory memory; *Neuroscience* 1988, 24:93-98

528 Hlinak Z., Krejci I.; Spontaneous behaviour, habituation, and sniffing responsiveness of aged
female rats; *Act. Nerv. Super. Praha* 1990, 32:87-94

529 Chambers K.C., Thornton J.E., Roselli C.E.; Age-related deficits in brain androgen binding and
metabolism, testosterone, and sexual behavior of male rats; *Neurobiol. Aging* 1991, 12:123-130

530 Wilson D.A., Sullivan R.M.; 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

531 Leon M.; the neurobiology of filial learning; *Annu. Rev. Psychol.* 1992, 43:377-398

532 Hayne H., Richardson R., Campbell B.A.; Developmental constraints on the expression of
behavioral and heart-rate orienting responses: II. The role of ambient temperature; *Dev.*
Psychobiol. 1992, 25:51-65

533 Kobal G, Barz S, Hummel T; A combined psychophysical and electrophysiological olfaction test;
Chem Senses 1992, 17:Abstr.74

534 Hummel T, Kobal G; Chemosensory Event-Related Potentials: Effects of Dichotomous Stimulation
with Eugenol and Dipyriddy; in "Olfaction and Taste IX", Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (eds);
Springer Tokyo 1994, pp 659-663

535 Kobal G, Durand-Lagarde M; First recordings of the cognitive component P300 using olfactory
stimuli; *Chem Senses* 1990, 15:abstr.127

536 Ahlstrom R, Berglund B, Berglund U, Engen T, Lindvall T; A comparison of odor perception in
smokers, nonsmokers and passive smokers; *Am J Otolaryngol* 1987, 8:1-6

537 Cornetto-Muniz JE, Cain WS; Perception of nasal pungency in smokers and non-smokers; *Physiol*
Behav 1982, 29:727-731

538 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

539 Edwards DA, Mather RA, Shirley SG, Dodd GH; Evidence for an olfactory receptor which responds
to nicotine as an odorant; *Experientia* 1987, 43:868-873

540 Edwards DA, Dodd GH; Nicotine binding sites in rat olfactory and respiratory epithelia; *Chem*
Senses 1989, 14:185

541 Warburton DM; Psychopharmacological aspects of nicotine; in Wonnacott s, Russell MAH,
Stolerman IP (eds): "Nicotine Psychopharmacology", Oxford University Press 1990, pp 77-111

542 Hummel T, Hummel C, Pauli E, Kobal G; Olfactory discrimination of nicotine-enantiomers by
smokers and non-smokers; *Chemical Senses* 1992, 17:1

543 Kobal G, Hummel T, Pauli E; Correlates of hedonic estimates in the olfactory evoked potential;
Chem Senses 1989, 14:ecro abstr. n.95

544 Kobal G; Pleasure Responses of the Brain: Olfactory Evoked Potential Activity and Hedonics; in
"Pleasure: the Politics and the Reality", Warburton DM (eds), John Wiley, 1994, pp 22-28

545 Bouloux PM, Munroe P, Kirk J, Besser GM; Sex and smell--an enigma resolved; *J Endocrinol*
1992, 133:323-326

- 546 Barrett J, Abbott DH, George LM; Sensory cues and the suppression of reproduction in
subordinate female marmoset monkeys, *Callithrix jacchus*; *J-Reprod-Fertil.* 1993; 97: 301-310
- 547 Wiener H.; External chemical messengers. I. Emission and reception in man; *N.Y. State J. Med.*
1966, 66:3153-3170
- 548 Wiener H.; External chemical messengers. II. Natural history of schizophrenia; *N.Y. State J. Med.*
1966, 66:3153-3170
- 549 Wiener H.; External chemical messengers. III. Mind and body in schizophrenia; *N.Y. State J. Med.*
1966, 66:3153-3170
- 550 Comfort A; The likelihood of human pheromones; *Nature* 1971, 230:432-433
- 551 Comfort A; The likelihood of human pheromones; in *Pheromones* (Birch MC ed); North-Holland,
Amsterdam 1974
- 552 Süsskind P; *Il Profumo*; TEADUE, Milano, 1992
- 553 Morris D; *La scimmia nuda, ?* (it)
- 554 Tosi R.; *Dizionario delle sentenze latine e greche*; pag. 631, BUR-Rizzoli 1991
- 555 Marziale, *Satire* II,12,4;
- 556 Berliner D.L., Jennings-White C., Lavker R.M.; *The Human Skin: Fragrances and Pheromones*;
J.Biochem-Mol-Biol. 1991, 39:671-679
- 557 Orazio, *Le satire*, I-106-107; Garzanti 1970
- 558 Verschueren K; *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*; van Nostrand Reinhold
Co, New York pp 45-49
- 559 Zolla E; *Archetipi*; comunicazione personale su una conferenza tenuta nel 1988
- 560 Pirandello L; *Lumie di Sicilia*; in *Il Vecchio Dio*, Mondadori 1951, pag.143