

Luktesansen

BASALFAGENE

SIDSEL BJERING

INGUNN IDSØ DEINBOLL

JAN MÆHLEN

Email: jan.mahlen@ioks.uio.no

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Luktinntrykk påvirker spiseatferd, sosial atferd og reproduktiv atferd. Grunnlaget for det er at luktesansen registrerer informasjon om kjemiske stoffer i mat og miljø og duftsignaler (inkludert feromoner) fra andre mennesker. Senere års forskning har vist at det primære lukteepitelet i nesehulen hos dyr og mennesker inneholder over 1 000 ulike sansecelletyper. Hos mange dyr finnes i tillegg ca. 100 typer sanseceller i det vomeronasale organet i neseskillevæggen. Disse sansecellene responderer på signalmolekyler fra individer av samme art. Slike signalmolekyler kalles feromoner og regulerer sosiale interaksjoner og reproduksjon. Det er fysiologiske holdepunkter for feromoneffekter hos mennesket, og det vomeronasale organet er påvist anatomisk. Imidlertid er det foreløpig usikkert i hvilken grad menneskelig atferd reguleres av feromonsignaler.

Et kongsemne som ble innsatt i bibelsk tid ble ikke kronet; i stedet ble han salvet. Dette var en seremoni som stimulerte luktesansen, mer enn synssansen. Dette er én indikasjon på at luktesansen var viktig i gammel tid. For rikfolk var luktenes hedonistiske betydning fremtredende. Krydder, som muskatnøtt og safran, og råstoffer for parfymeproduksjon, som ambra og moskuskjertler, hadde høyere verdi enn gull. Ønsket om tilgang til krydder og råstoff til parfymeproduksjon var derfor en viktig drivkraft for europeiske oppdagelsesreiser og kolonialisering på 1400- og 1500-tallet. For vanlige mennesker var luktesansen av livsviktig betydning fordi den registrerte at mat var uspiselig eller at det var brann i huset. Selv om moderne matkonservering og røykvarslere har redusert betydningen av disse funksjonene, er fortsatt luktesansen svært viktig for mennesket. Og med økt velstand har luktesansens hedonistiske rolle fått større plass. Det gir høy status å være gourmet og vinkjenner. Selv om luften vi puster inn inneholder færre ubehagelige lukter enn tidligere, er det nå blitt slik at vellukt fra parfyme- og kosmetikkindustrien kjøpes av alle, uavhengig av kjønn og sosial klasse. Kanskje er betydningen av luktesansen undervurdert i vårt samfunn. En indikasjon på det er vilkårene i norsk ulykkesforsikring. Mens tap av hørsel gir 65 % medisinsk invaliditet, gir tapt luktesans 5 % invaliditet.

I de siste ti årene har det tilkommet mye ny viten om fysiologiske og molekylære aspekter ved luktesansen og om luktesansens betydning for pattedyr generelt og for mennesket spesielt. I denne artikkelen vil vi forsøke å gi en oppdatering når det gjelder ulike aspekter ved luktesansen.

Hva kan luktes?

De fleste landvirveldyr mottar kjemiske signaler gjennom to anatomisk distinkte system, luktesystemet og det aksessoriske luktesystemet. Disse er spesialisert til å respondere på henholdsvis odoranter og feromoner (tab 1).

Odoranter

Substanser som stimulerer sansecellene i lukteepitelet kalles odoranter. Som regel er dette små organiske molekyler (MW 2 – 300) (1). Vannløselige odoranter må være til stede i høy konsentrasjon for å fremkalle lukterespons; f.eks. er terskelen for å lukte etanol 2×10^{-3} M. Fettløselige odoranter kan detekteres i svært lave konsentrasjoner; f.eks. er terskelkonsentrasjonen for å kjenne fiolduft (betaionone) så lav som 3×10^{-11} M (1). Mange distinkte lukter, f.eks. kaffeduft, består av mange odoranter som er til stede i forskjellige konsentrasjoner.

Feromoner

Feromoner regulerer sosiale interaksjoner og reproduksjon hos mange pattedyr. Termen feromon ble introdusert av Karlson & Lüscher i 1959 for å definere lukstsubstanser som utskilles av et individ og som fremkaller en spesifikk reaksjon hos individer av samme art (2). Eksempler på slike reaksjoner er atferdsendringer, utviklingsmessige prosesser (pubertet) eller fysiologiske prosesser (hormonsekresjon) (3). Feromoner er til stede i urin, svette og andre kroppssekreter (4). Flere feromonkandidater hos pattedyr er steroidderivater og har likheter med fettløselige odoranter. Det er imidlertid også holdepunkter for at større proteinmolekyler, som ikke er luftbårne, kan ha feromonfunksjon (5). Feromoner kan gi informasjon om posisjon i rangorden og kjønn og reproduktiv tilstand til andre av samme art.

Tabell 1

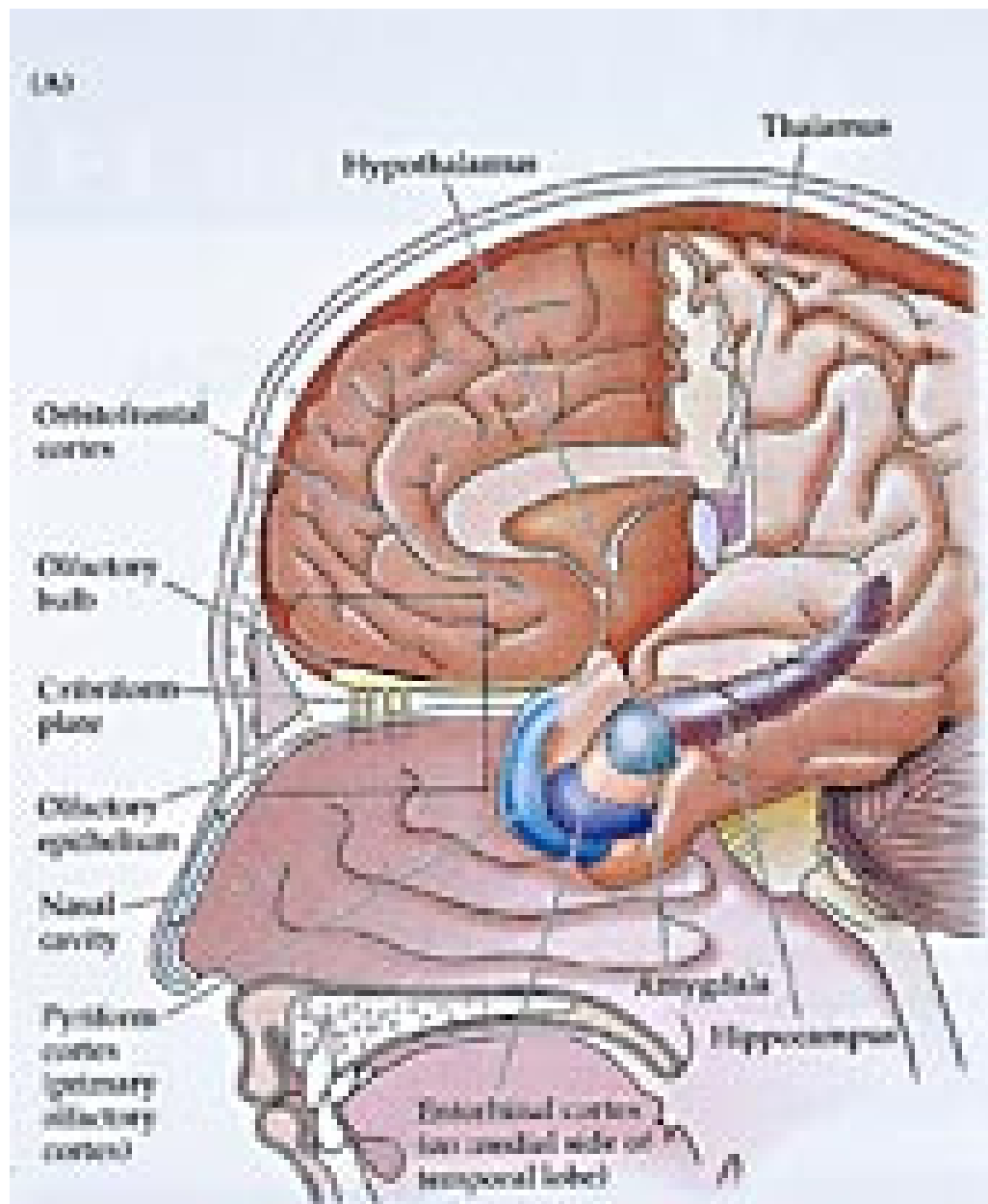
Likheter og forskjeller mellom de to luktesystemene

	Luktesystemet	Det aksessoriske luktesystem
Antall reseptorgener	1 genfamilie å 1 000 gener	2 genfamilier å 50 – 100 gener
Funksjonelt hos mennesket?	Ja (men trolig mange pseudogener)	Tja?
Ligand	Odoranter (og feromoner)	Feromoner (og odoranter)
Ligandegenskaper	Odoranter er flyktige (luftbårne)	Feromoner er flyktige eller ikke-flyktige (eventuelt avhengige av bærerproteiner)
Eksempler på ligander	Betaionone (fiolduft)	Eksempel på feromon: 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazol (finnes i urinen til hannmus og akselererer pubertetsutvikling)
	Terskelverdi for deteksjon (1): 0,03 nM	Terskelverdi for deteksjon: 0,1 nM
Reseptorcellenes lokalisasjon	Lukteepitelet (øverst i nesehulen)	Sanseepitelet i det vomeronasale organ (i fremre del av neseskillevæggen) og i lukteepitelet
Særtrekk ved reseptorcellene	Har cilier	Har mikrovilli
Sentral projeksjon (i mus)	1 000 – 2 000 glomeruli i luktelappen	10 – 30 glomeruli i den aksessoriske luktelappen

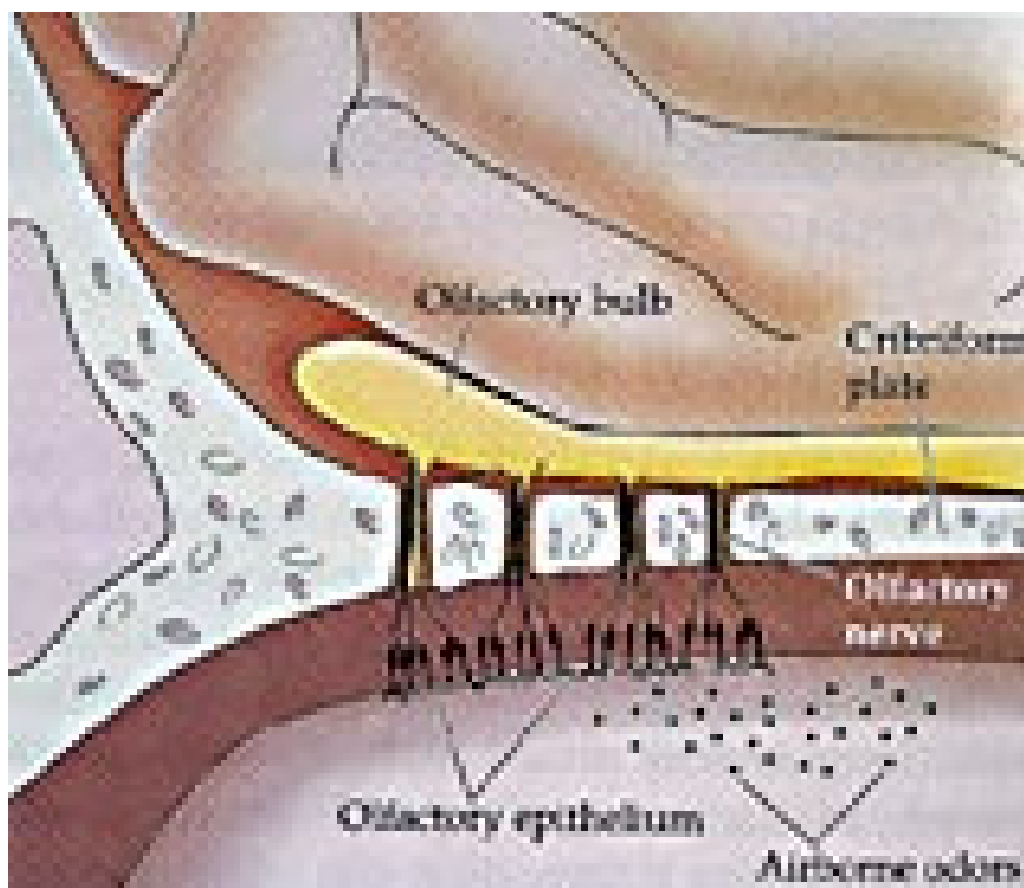
Luktesystemet

Lukteepitelet

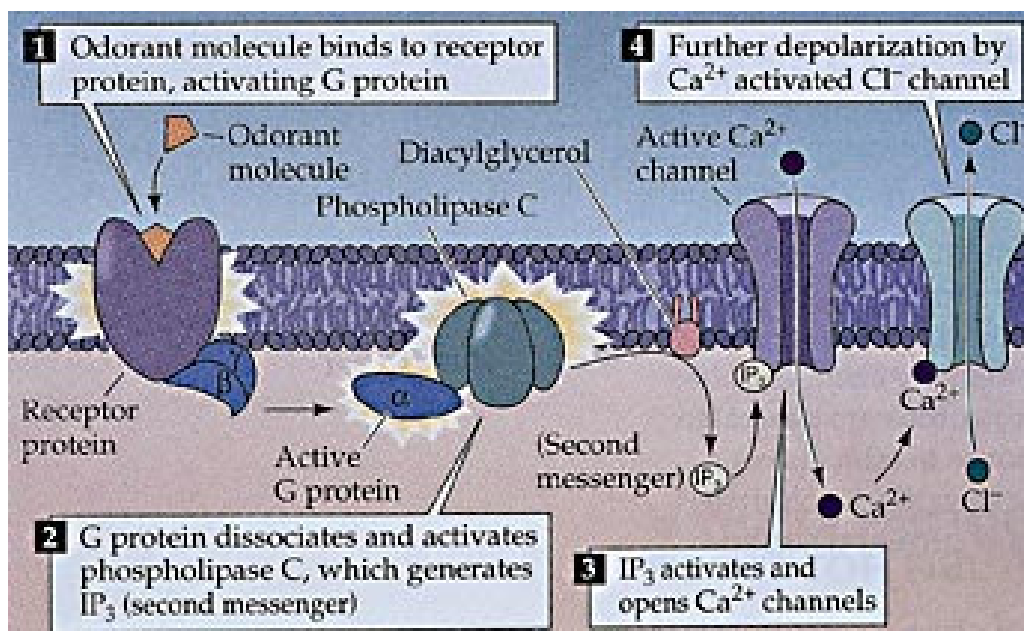
Lukteepitelet er et spesialisert område på ca. 10 cm² øverst i neshulen (fig 1). Lukteepitelet består av reseptorceller, støtteceller og basalceller. Reseptorcellene er bipolare nerveceller som sender et ca. 1 cm langt akson gjennom silbeinet inn til luktelappen (1. hjernenerve) (fig 2). Sansecellene har en apikal dendritt med stereocilier som bader i neseslimet. Ciliene inneholder G-proteinkoblede reseptormolekyler (1). Binding av et luktmolekyl til en luktreseptor utløser G-proteinaktivert endring av ionekanaler i membranen slik at det utløses nerveimpulser i aksonet (fig 3). I 1991 oppdaget Linda Buck & Richard Axel at luktreseptorer kodes av en genfamilie som viste seg å inneholde over 1 000 medlemmer (6). Det er nå holdepunkter for at en sansecelle uttrykker bare ett av disse genene (1). Siden det er omkring ti millioner sanseceller i lukteepitelet hos mennesket, betyr det at ca. 10 000 sanseceller uttrykker samme luktreseptor.



Figur 1 Lukteepitelet er et område på ca. 10 cm² lokalisert øverst i neshulen. Luktelappen ligger på undersiden av frontallappen. Viktige hjernestrukturer for luktesansen er primær luktebark i piriform cortex og entorhinal cortex og hippocampus medialt i tinninglappen samt amygdala, thalamus og hypothalamus (1)

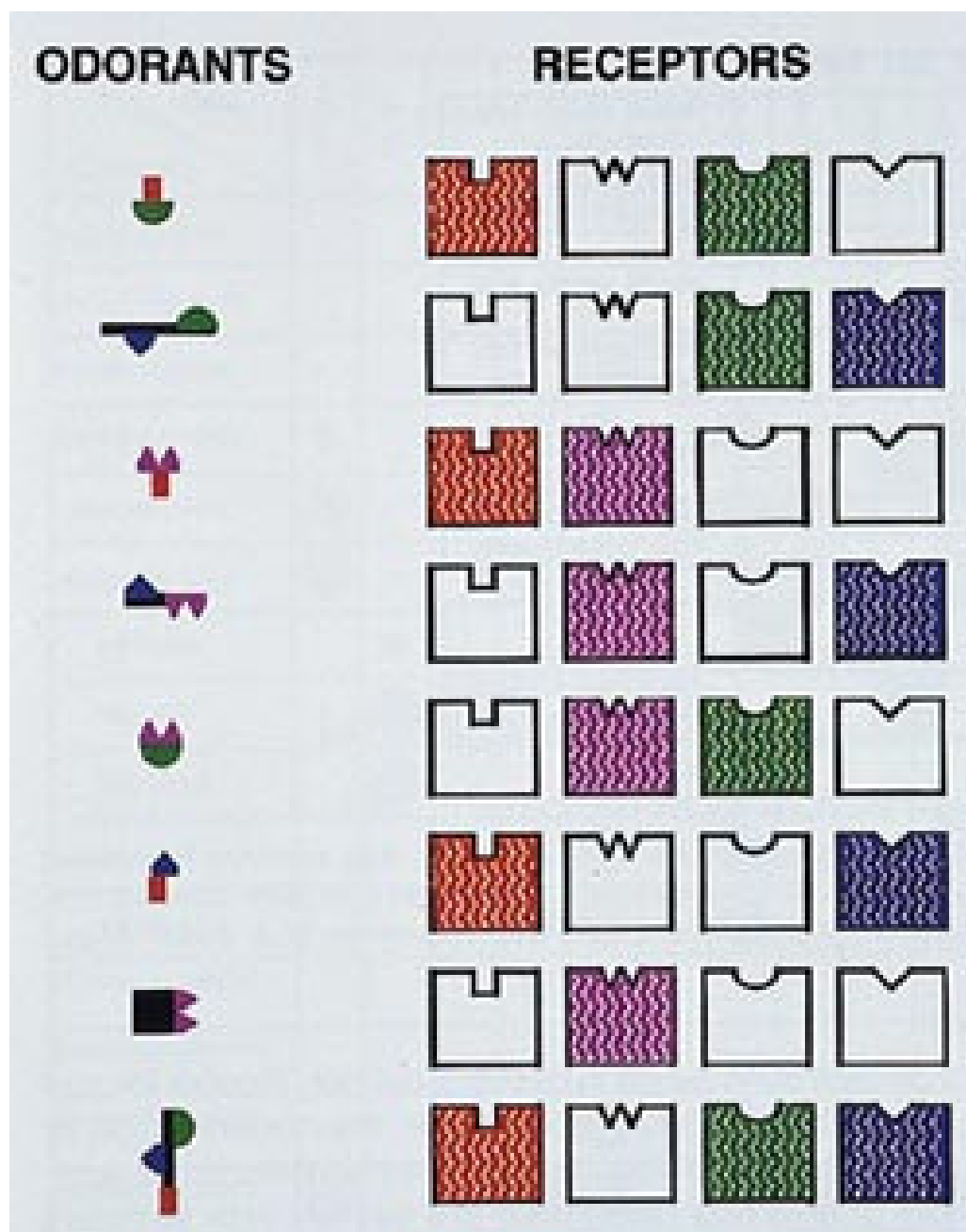


Figur 2 Figuren viser forbindelsen mellom lukteepitelet (øverst i neshulen) og luktelappen. Aksonene (n. olfactorius, 1. hjernenerve) fra sansecellene (luktreseptorcellene) penetrerer silbeinet og danner synapse med nevroner i luktelappen (1)

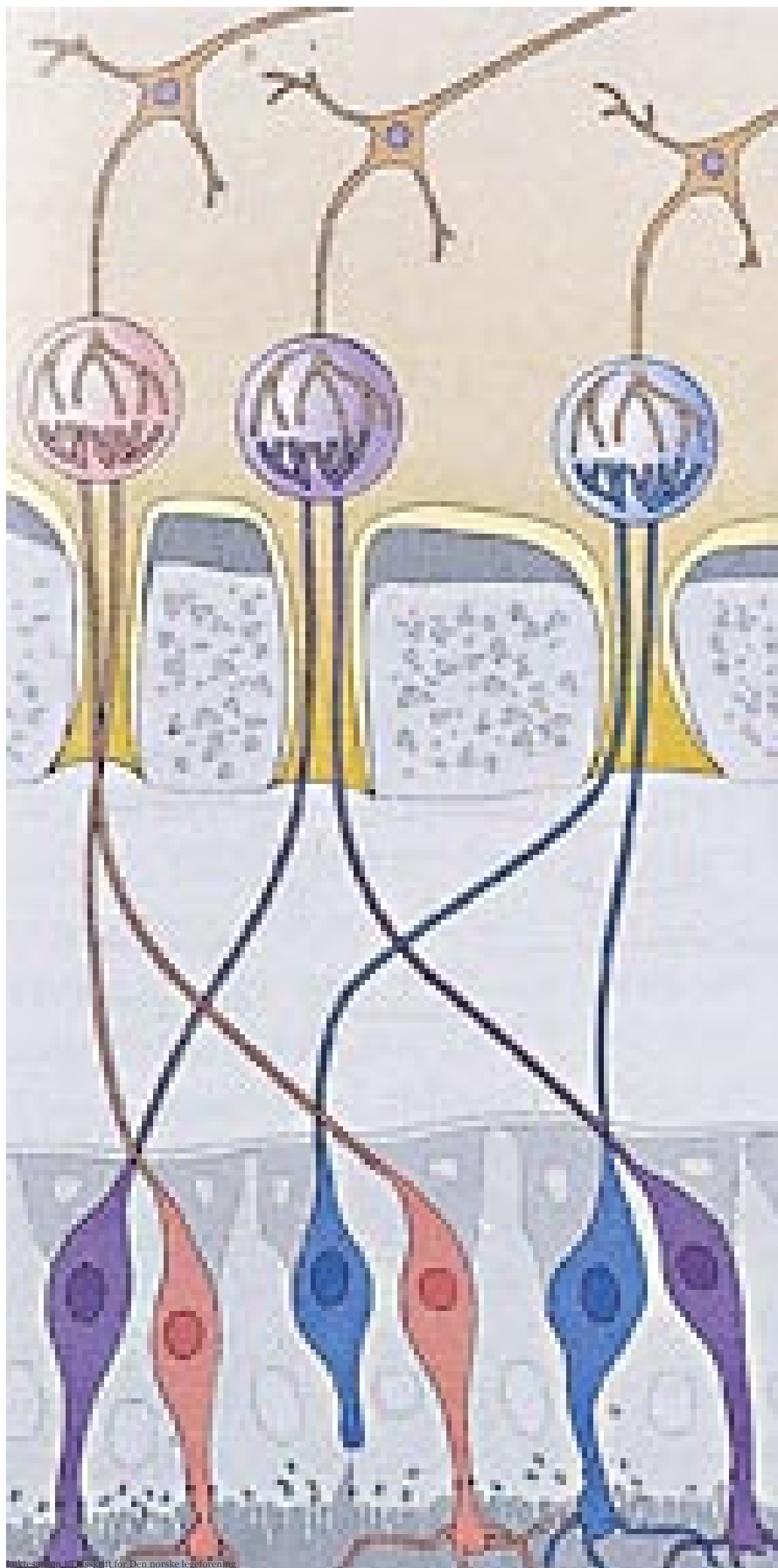


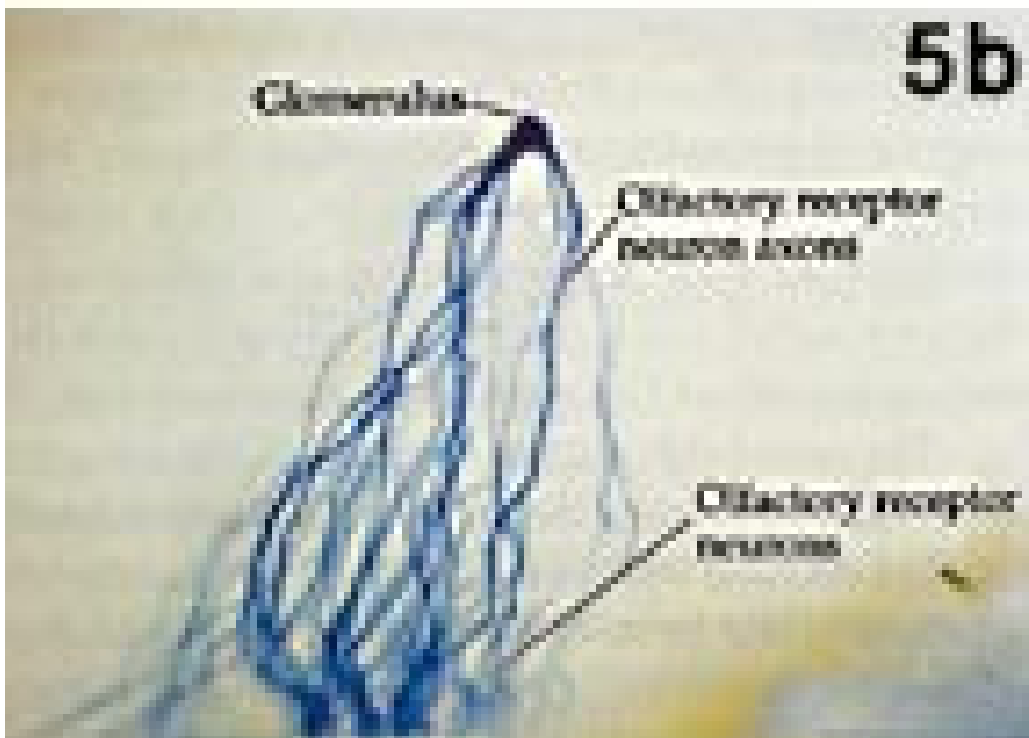
Figur 3 Hvordan et luktmolekyl aktiverer et nevron i lukteepitelet. Luktmolekylet (odoranten) binder seg til luktreseptoren, som er G-proteinkoblet. Dette fører til G-proteinaktivering og aktivering av cAMP- eller IP₃-systemet (som her) og budbringermolekylstyrte (second messenger-styrte) ionekanaler. De derpå følgende ionestrømmene forårsaker en membrandepolarisering (generatorpotensial) som utløser aksjonspotensialer i sansecelleaksonet (1)

Fysiologiske forsøk har vist at en odorant kan binde seg til flere enn én reseptortype (fig 4) (7). Reseptorceller som uttrykker samme luktreseptor, ligger relativt spredt i lukteepitelet (1). Alle aksonene fra celler med samme reseptor konvergerer imidlertid når de har vokst inn i luktelappene og danner der et lite nøste (glomerulus) hvor de lager synapse med nervecellene i luktelappen (fig 5, 6) (8, 9). I luktelappen er det dermed mer enn 1 000 slike glomeruli.



Figur 4 Figuren gir eksempler på luktesystemets kombinatoriske muligheter. Som illustrert i venstre kolonne på tegningen, kan antakelig hver odorant inneholde flere "epitoper" som passer med ulike reseptorer. Det kan forklare observasjoner som tyder på at både odorantene og reseptormolekylene er "promiskuøse"; hver odorant kan være ligand til flere luktreseptorer, og en luktreseptor kan binde flere ulike odoranter. I denne modellen er reseptorene fargekodet ut fra hvilket luktepitop de gjenkjenner. Identiteten til en odorant er reflektert i hvilket utvalg av reseptorceller som blir aktivert (7)





Figur 5 a) Aksonene fra reseptorceller av en bestemt type konvergerer til en felles glomerulus i luktlappen. På tegningen representerer de tre fargene blå, rød og fiolett tre ulike luktresptorer (1). b) Fotografi av de blå nervefibrene som konvergerer til en felles glomerulus fra luktelappen til en genmodifisert mus (ett luktreseptorgen er med molekylær teknikk koblet til et reporter-gen som forårsaker blå farge i nervefibrene fra sansecellene som uttrykker den spesielle "blå" luktreseptoren) (18)

Som annet epitel fornyes lukteepitelet (inkludert sansecellene) fra basalcellene. Dette er den eneste delen av nervesystemet som vi med sikkerhet kan si regenereres kontinuerlig. Dette reiser spørsmålet om hvordan aksonene fra nydannede reseptorceller kan finne frem til sin korresponderende glomerulus i hjernen. Kanskje bruker de luktreseptorene til å finne veien (10).

Nesekjertler

Sekret fra spesialiserte kjertler er viktige for luktesansens funksjon. Siden mange av odorantene er hydrofobe er det nødvendig med bærerproteiner som transporterer dem gjennom neselimet til reseptorcellene. Kjertelsekretet inneholder slike bærerproteiner. Noen av dem er homologe med plasmaproteiner (f.eks. alfa 2-mikroglobulin) som transporterer steroidhormoner og andre små hydrofobe molekyler (11). Utførselsgangene fra nesekjertlene er lokalisert slik at det kan dannes aerosoler ved rask innpust (f.eks. når en hund snuser). Ved aeresoldanning fasiliteres binding av hydrofobe odoranter til bærerproteiner (11).

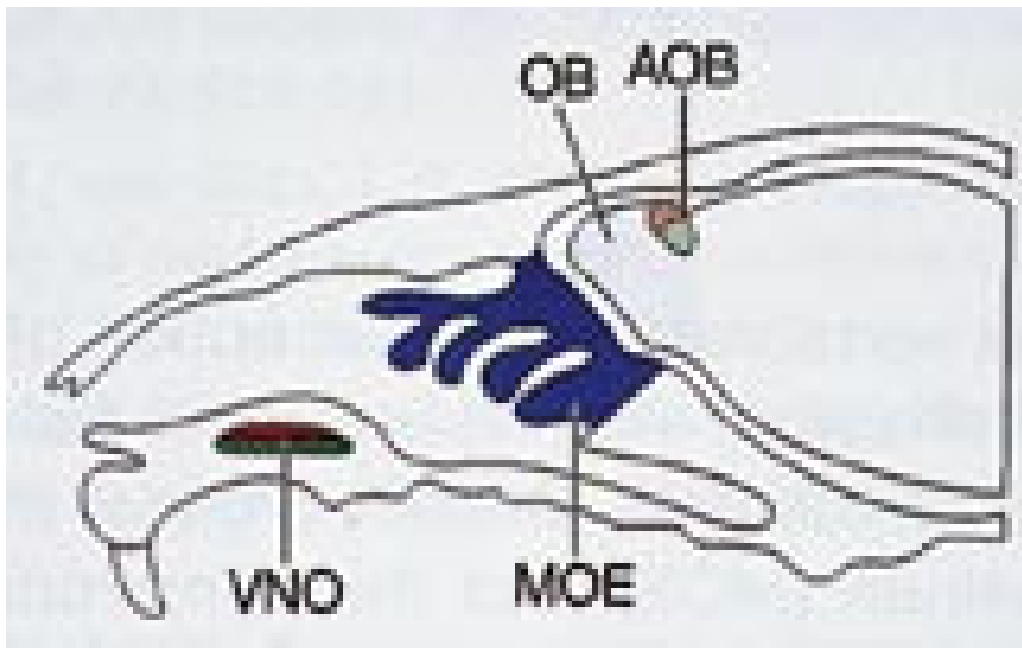
Sentrale forbindelser

Etter at nervefibrene fra sansecellene i lukteepitelet har dannet synapse i luktelappen, sendes informasjon til primær olfaktorisk hjernebark i tinninglappen og til amygdala. Fra olfaktorisk hjernebark går det forbindelser til etorhinal hjernebark, hippocampus, thalamus og hypothalamus. Luktinformasjonen distribueres dermed til ulike hjerneregioner hvor den påvirker kognitive og emosjonelle funksjoner (1).

Det aksessoriske luktesystem

Det vomeronasale organ (Jacobsons organ)

Den danske kirurgen Ludvig Levin Jacobson (1783 – 1843) beskrev det vomeronasale organet i 1811 og regnes som organets oppdager (12). Det vomeronasale organ er en bilateral tubeformet kanal lokalisert i fremre del av neseskilleveggen (fig 6). Fortil åpner tuben seg gjennom en kanal ut i nesehulen og baktil ender den blindt (13, 14). Den er hos pattedyr omgitt av en beinet eller brusket kapsel. Organet er dermed atskilt fra luftstrømmen som passerer nesehulen ved normal respirasjon. Hos mange dyr trer organet i funksjon ved at en vaskulær pumpe trekker neseseekret inn i kanalen, samtidig sees en spesiell grimasering som kalles flehmen (15). Den mediale, konkave siden av lumen i det vomeronasale organ er kledd innvendig med et pseudolagdelt epitel som differensieres til reseptorceller (nevroner), støttceller og basalceller. Reseptorcellene har mikrovilli apikalt, i motsetning til luktreseptorcellene som har cilier (9, 13, 14).



Figur 6 Parasagittalsnitt gjennom skallen på en gnager. Nevroner fra lukteepitelet (MOE, mørkeblått) sender aksonene sine til luktelappen (OB, lyseblå). De to undergruppene av sensoriske nevroner i det vomeronasale organ (VNO, mørkerøde og mørkegrønne) antas å projisere til henholdsvis fremre (lyserøde) og bakre (lysegrønne) halvdel av den aksessoriske luktelappen (AOB) (9)

To genfamilier for vomeronasale reseptorer

Nylig ble det oppdaget to nye genfamilier av G-proteinkoblede reseptorer, henholdsvis V1R og V2R, som begge uttrykkes i antatte sanseceller i det vomeronasale organet i mus. Begge genfamiliene inneholder 50 – 100 gener (9, 16). V1R-reseptoren har relativt kort NH₂-terminal ende. V2R-reseptoren har lang NH₂-terminal ende og er koblet til et annet G-protein. Eksperimentelle undersøkelser indikerer at V1R-reseptorene aktiviseres av små fettløselige feromoner og at V2R-reseptorene er spesialisert til å binde ikke-flyktige feromoner av proteinnatur (17). Selv om de tre reseptorfamiliene i lukteepitelet og det vomeronasale organ tilhører den G-proteinkoblede superfamilien er de ikke nær beslektet med hverandre. Aksoner fra V1R i det vomeronasale organet konvergerer på relativt få glomeruli, 10 – 30, i den aksessoriske luktelappen (18). Det ser dermed ut til at glomeruli i den aksessoriske luktelappen mottar aksoner fra sanseceller med ulike reseptorer.

Sentrale forbindelser

Aksonene fra vomeronasale reseptorceller går til den aksessoriske luktelappen i bakre del av luktelappen (4) (fig 6). Fra den aksessoriske luktelappen er det ikke påvist forbindelser med høyere kognitive sentre (4). Fibrene går fra den aksessoriske luktelappen til mediale amygdala og

venteromedial hypothalamus (4). Via disse strukturene påvirkes aggresjonsnivå og reproduktiv atferd. Stimulering av det vomeronasale organ utløser nevroendokrine responser og instinktiv atferd (parring, territorial aggresjon) (4), som i liten grad kan modifiseres av erfaring.

Hvilken funksjon har det vomeronasale organ?

De fleste pattedyr bruker feromoner til å koordinere reproduksjon. Dette er vist gjennom en rekke forsøk på gnagere, og det er også blitt dokumentert hos sau, ku og gris (19). Hos gnagere kan feromonresponser for eksempel være paringsatferd, aggressiv atferd hos hanner eller diende hunner overfor inntrengende hanner, inhibisjon av østrogensyklus og abort (20). Det vomeronasale organ spiller en hovedrolle i å registrere feromonsignaler, men er ikke alene om dette. Et eksempel er gris hvor sanseceller i lukteepitelet aktiveres av det potente feromonet androstenon (21). Dette kan bety at det ikke er nødvendig å ha et vomeronasalt organ for å respondere på feromoner. Hos mennesket er det nylig vist at VR1-reseptorer er uttrykt i lukteepitelet (22). Lukteepitelet har heller ikke monopol på odorantdeteksjon. Enkelte odoranter kan også utløse respons i reseptorceller i det vomeronasale organ (3).

I 1970-årene ble det for første gang vist at det vomeronasale organ kunne mediere en fysiologisk respons hos pattedyr. Eliminasjon av organet hos hannhamster førte til svekket paringsevne, men ikke til fullstendig tap av funksjonen (3). Vi vet nå at afrodisin, et protein med feromonfunksjon fra hamstervagina, utløser seksuell atferd hos hannen gjennom aktivisering av det vomeronasale organ (23). Det er uklart om proteinet fungerer som bærermolekyl for små fettløselige feromoner eller om det har en direkte effekt. Eksperimentelle undersøkelser i rotte har vist at eksponering for vanlige odoranter (f.eks. sitronlukt) samtidig med feromonstimulering, betinger responsen på odoranten slik at den senere til en viss grad kan erstatte feromonet (24). Dette kan forklare hvorfor ødeleggelse av det vomeronasale organet gir størst reduksjon av paringsevnen hos seksuelt uerfarne hanner. Det er fristende å spekulere på om det er tilsvarende læringseffekter av parfymeeksponering i vår art.

Det har vist seg at lesjoner av det vomeronasale organ hos hanngnagere svekker reproduktiv atferd overfor hunner og aggressiv respons på hanner som invaderer reviret (25). Aktivisering av det vomeronasale organ hos hunnknagere gjør dem mer reseptive for hannens paringsforsøk (25). Vellykket paring gjør at hunnen husker hannens duftsignatur. Dette luktmønnet forhindrer abort hvis hun treffer den samme hannen senere. Hvis hun treffer en hann med en annen duftsignatur, vil det være stor risiko for abort (24). Feromoner i museurin kan påvirke tempoet i pubertetsutvikling hos mus. Denne effekten forsvinner etter ødeleggelse av det vomeronasale organ (17). Feromonavhengig pubertetsakselerasjon er også til stede hos gris, sau og ku (4).

Holdepunkter for fysiologiske feromoneffekter hos mennesket

Det er et velkjent fenomen at kvinner som bor tett sammen, ofte har synkronisert menstruasjonssyklus. McClintock beskrev dette fenomenet allerede i 1971 (26). I 1998 rapporterte Stern & McClintock i Nature (27) at ekstrakter fra armhulesekret fra kvinner som var i sen follikulær fase i menstruasjonssyklus utløste frisetting av lutiniserende hormon fra hypofysen og induserte dermed eggøsning når de ble applisert på overleppen til preovulatoriske kvinner. Når armhulesekret ble tatt fra de samme donorkvinnene ved eggøsning, gav dette motsatt effekt. De eksponerte preovulatoriske kvinnene fikk nå forsinket frisetting av luteiniserende hormon fra hypofysen og dermed forsinket eggøsning. Kvinnene hadde ingen bevisst luktopplevelse av substansene som de ble eksponert for. Det er også holdepunkter for at feromonsignaler fra menn kan påvirke frekvensen av eggøsning. Kvinner som tilbrakte minst to netter med menn (uavhengig av samleie) i en periode på 40 dager hadde en signifikant høyere forekomst av eggøsning enn de som tilbrakte ingen eller en natt (28). Det kan imidlertid ikke utelukkes at psykologiske faktorer kan være en del av forklaringen i slike undersøkelser.

I en undersøkelse fra 1991 (29) ble studenter av begge kjønn eksponert for to ulike substanser om natten. Det ene stoffet var androstenol, som finnes i aksillærsvette, særlig hos menn. Substansen er et aktivt feromon hos gris og muligens hos mennesket. Den andre substansen var en blanding av korte fettsyrer som finnes i vaginalsekret og som fremkaller seksuell interesse hos hannaper. Dagen etter skulle studentene holde regnskap med alle samtalene de hadde med andre. Kvinner som var blitt eksponert for androstenol tilbrakte mer tid sammen med menn i forhold til kontrollgruppen. Verken eksponering av androstenol eller fettsyrer hadde noen signifikant effekt på menn. Heller ikke kvinners interaksjon med kvinner ble påvirket av stoffene.

Har mennesket et vomeronasalt organ?

Organet skal første gang ha blitt påvist hos mennesket av den nederlandske kirurgen Ruysch i 1703 (30). Jacobson beskrev organet i 1811, men denne gang hos dyr (12). I 1891 ble det vomeronasale organ på nytt beskrevet hos mennesket (31). Det er nå enighet om at det vomeronasale organ er til stede tidlig i fosterlivet. Det er hevdet at det blir tilbakedannet i siste trimester (31). Men nyere studier kan tyde på at organet vokser etter fødselen (32).

Det vomeronasale organ er imidlertid en dårlig definert struktur hos mennesket. Avhengig av undersøkelsesmetode er organet funnet hos 6 – 100 % av forsøkspersonene (32 – 35). Organet kan sees ved fremre rhinoskopi, men er betydelig lettere å identifisere med endoskopisk teknikk (fig 7) (34). Åpningen til det vomeronasale organ sitter på fremre tredel av neseskilleveggen 1 – 2 cm bak neseåpningen og 0,5 – 1,0 cm over gulvet i nesehulen. Fra denne åpningen går det en kanal som strekker seg ca. 5 mm bakover og ender blindt (34). Organet er ikke omsluttet av en beinet eller brusket kapsel i vår art (31). Mikroskopisk undersøkelse av det humane vomeronasale organ viser et pseudolagdelt epitel med mikrovilli (lukteepitelet har cilier). Epitelet består av tre celletyper: lyse celler, mørke celler og basalceller (34). Det spekuleres på om de lyse cellene er reseptorceller, men hos mennesket mangler det bevis på dette (34, 35). Det mangler også anatomiske studier som gir sikre holdepunkter for en nervøs forbindelse fra det vomeronasale organ til hjernen. Det er heller ikke påvist noen aksessorisk luktelapp hos mennesket. Man har antatt at den aksessoriske luktelapp er tilbakedannet, men i senere år har det vært spekulert på om strukturen hos mennesket har en litt annen lokalisasjon enn hos andre arter (31).



Figur 7 Endoskopisk bilde av vomeronasale groper på høyre side hos et voksent menneske. Det er brukt metylenblått som farger den omgivende neseslimhinnen, S = neseskilleveggen, T = nederste nesemusling (34)

Funksjonelle undersøkelser av det humane vomeronasale organ

Mennesket er mindre styrt av instinkter enn gnagere. Keverne skrev i Science i 1999 at han betvilte eksistensen av et funksjonelt vomeronasalt organ hos mennesket (38). Han påpekte at det så langt bare var identifisert pseudogener (ikke-funksjonelle gener) som koder for vomeronasale reseptorer i vår art, og at det heller ikke var vist at vi har en aksessorisk luktelapp. Ut fra disse årsakene fant Keverne det usannsynlig at feromoner har en viktig rolle i regulering av human atferd (38). Selv om det som nevnt over nylig er funnet uttrykk av V1R-gener i humant lukteepitel (22), gjenstår det å vise at feromoner er en viktig faktor i regulering av human atferd.

Det er flere forsøk som tyder på at luftbårne kjønnsormonderivater kan gi feromonliknende effekter på mennesker. I 1991 rapporterte Monti-Bloch og medarbeidere at stimulering av det humane vomeronasale organ med meget lave konsentrasjoner av slike substanser gav lokal elektrofysiologisk respons i form av depolarisering i det vomeronasale epitelet (36). De samme substansene gav bare liten respons fra lukteepitelet og ingen respons fra neseslimhinne kledd av respiratorisk epitel. Monti-Bloch har gitt slike substanser navnet vomeroferiner. Flere av vomeroferinene han undersøkte virker selektivt og kjønns spesifikt på det vomeronasale organ. Han fant f.eks. at østra-1,3,5(10), 16-tetraen-3yl fra aksillekjertler fra kvinner gav lokal depolarisering i det vomeronasale organ, særlig hos menn. I kontrollforsøk fant han at stimulering av lukteepitelet med odorantene 1,8-cineole og 1-carvone gav lokal depolarisering av lukteepitelet, men liten eller ingen respons fra vomeronasalt epitel. I tilsvarende forsøk med en annen substans (pregna-4,20-diene-3,6-dione) fant han hos menn (men ikke hos kvinner) konsentrasjonsavhengig depolarisering av det vomeronasale epitelet, redusert respirasjonsfrekvens, økt hjerterefrekvens, økt alfa-beta-ratio på EEG, økt ledningsevne i huden og signifikant senket nivå av FSH, LH og testosteron i perifert blod. Disse resultatene mente han tydet på at kjønns spesifikke feromoner regulerer human hypofysefunksjon ved å aktivere det vomeronasale organ. En funksjonell MR-undersøkelse av menn som ble eksponert for lave konsentrasjoner (10^{-8} M) av vomeroferinet østra-1,3,5(10),16-tetraen3yl-acetat viste hjerneaktivering i fremre mediale thalamus og i nedre d

eler av frontallappen (37). Disse områdene er analoge med hjerneområder som responderer ved aktivering av det vomeronasale organ hos andre pattedyr. At forsøkspersonene ikke registrerte noen bevisst luktopplevelse under eksponeringen, taler mot at hjerneaktiveringen skyldtes psykologiske faktorer.

MHC og lukt

MHC-avhengig luktgjenkjennelse hos dyr

Molekylene som kodes av de svært polymorfe genene i "major histocompatibility complex" (MHC-antigenene) har en sentral rolle i antigenpresentasjon. Mest mulig lik MHC-komposisjonen mellom donor og mottaker er avgjørende ved transplantasjon. Med unntak av eneggede tvillinger er MHC-komposisjonen til enkeltindivider unik. Når en hund urinerer på en lyktestolpe er det trolig ikke bare kjønn og artsspesifikk informasjon den etterlater, men et individspesifikt signal (analogt til et personnummer) som andre hunder kan gjenkjenne. Lewis Thomas reiste i 1974 spørsmål om hunder kunne "sniff out our histocompatibility types" (39). Spørsmålet ble tatt alvorlig og dyreeksperimenter viste snart at evnen til å registrere forskjeller i MHC-komplekset ved hjelp av luktesansen, er meget høyt utviklet hos flere dyrearter. Det er nå klar dokumentasjon på at MHC-komposisjonen er assosiert med individspesifikk kroppslukt. Ville mus kan, uten trening, skille mellom luktene fra mus som bare skiller seg genetisk fra hverandre innen enkelte MHC-loci. Ved å lukte på urin kan en rotte skille mellom dyr som har identisk genmateriale med unntak av én base i MHC-komplekset (40). Studier viser at mus benytter denne individspesifikke kroppslukten til å *utavle* ; en hannmus foretrekker å pare seg med en hunnmus som har en annen MHC-haplotype enn dens egen. Kanskje kan dette beskytte mot innavl eller bidra til å sikre at avkommet får bedre immunfunksjon fordi det arver mest mulig heterozygot MHC-loci. En hypotese for hvordan MHC-komposisjonen gir individspesifikk kroppslukt er at løselige MHC-klasse 1-molekyler er vektor for odoranter fra blod til urin (og andre utsondringer) hvor luktene kan bli konsentrert. Fordi ul

ike MHC-molekyler har ulik odorantaffinitet, er det dermed mulig at odorantprofilen i urinen reflekterer MHC-komposisjonen. Det er mindre sannsynlig, men ikke utenkelig, at selve MHC-molekylene eller fragmenter av disse registreres av luktesansen. Det er dessuten slik at det store kromosomområdet som inneholder MHC-komplekset, også inneholder gener som koder for funksjonelle og ikke-funksjonelle luktreseptorer (41). Et stort antall studier indikerer altså at mus og andre gnagere gjenkjenner MHC-identitet ved lukt, men det er usikkert hva som luktes og om lukten er bestemt av klassiske, antigenpresenterende MHC-loci eller nær tilknyttede gener. Det er heller ikke klarlagt hvor sansecellene som formidler MHC-avhengig luktgjenkjennelse er lokalisert.

MHC-avhengig luktgjenkjennelse hos mennesket

Det er vist at forsøkspersoner også kan lukte forskjell på urin fra mus med ulik MHC-komposisjon. I likhet med mus utskiller mennesket løselige MHC-antigener i urin og andre sekreter (42). I en interessant, men omdiskutert, studie rapporterte Wedekind og medarbeidere MHC-avhengig partnervalg hos mennesket (43). Kvinnelige forsøkspersoner ble bedt om å gradere kroppslukter fra T-skjorter fra seks menn som attraktive eller mindre attraktive. Kvinnene foretrakk systematisk kroppslukten fra de mennene som de var mest forskjellig fra i MHC-komposisjon. Et annet funn var at kvinnene fant at de mest attraktive luktene minnet om kvinnes kjæresten eller tidligere kjæresten. Dette funnet er kanskje ikke uventet, men Wedekind påpekte at dette indikerte at kvinnene må ha lagt vekt på MHC-komposisjon ved valg av partner. Han mener altså at luktpreferanser bidrar til å opprettholde MHC-polymorfismen i vår art. Nyten av en slik seleksjonsmekanisme ved partnervalg kunne som nevnt over være beskyttelse mot innavl eller bidra til å sikre at avkommet får bedre immunfunksjon. I tillegg er det for mennesket rapportert økt forekomst av fertilitetsproblemer hos par som deler mange alleler i MHC-regionen (43). Dels har disse parene lengre intervaller mellom fødsler, og dels har det vært vanskeligere å få til vellykket kunstig befruktning hos dem. I slike tilfeller er det dessuten økt risiko for spontan abort (43). Ved genotyping av 194 par rekruttert fra indianere i Sør-Amerika fant man imidlertid at MHC-variasjonen mellom partnerne var nær det man ville forvente ved tilfeldig partnervalg (44). Denne undersøkelsen taler altså imot at MHC har noen betydning for partnervalg i denne populasjonen.

Konklusjon

For ti år siden hadde vi fortsatt svært begrensede kunnskaper om hvordan luktesansen fungerer. Linnés forslag fra 1756 om sju primærlukter var fremdeles en vanlig arbeidshypotese. Senere har moderne molekylære og genbaserte teknikker gitt et skred av ny kunnskap. Vi vet nå at det er over 1 000 ulike gener som koder for luktreseptorer. Hver sansecelle uttrykker bare ett av disse genene (*en* reseptortype). Aksonene fra sanseceller som uttrykker samme reseptor, møtes og lager synapse i en felles glomerulus i luktelappen. Men kunnskapen om hvordan sentral behandling av sanseinformasjonen skjer og hvordan bevisste luktfornemmelser blir til, er fortsatt begrenset.

Det har i en årrekke vært diskutert om mennesket har et vomeronasalt organ og om feromoneffekter er av betydning i vår art. Et eksempel på en sannsynlig feromoneffekt er synkronisering av menstruasjon hos kvinner som lever sammen. Det er nå holdepunkter for at organet er til stede og at stimulering med feromonkandidater kan fremkalle forandringer i respirasjonsfrekvens, hjerterefrekvens og hormonstatus hos forsøkspersoner. Nylig ble det dessuten påvist genuttrykk av vomeronasale reseptorer i humant lukteepitel. Feromoneffekter hos mennesket kan dermed kanskje også formidles av egne reseptorceller i lukteepitelet.

Det er klare holdepunkter for at MHC-avhengige luktsignaler influerer valg av make hos gnagere. Selv om en enkelt studie indikerer at et tilsvarende fenomen er til stede hos mennesket, er dette fortsatt uavklart.

Luktesansens betydning for vinkjennere

Vinkvaliteten kjennes først på duften. Smakssansen kan bare registrere noen få grunnleggende smaks kvaliteter der de mest kjente er smaken av surt, søtt, bittert og salt. Resten av ”smaksopplevelsen” formidles av luktesansen. Holder man seg for nesen vil det faktisk være vanskelig å skille rødvin fra hvitvin! For vinkjennere er det derfor svært viktig å lukte på vinen før man smaker. Når man smaker på vin, blir det anbefalt å lage grimaser og å trekke inn litt luft gjennom munnen og suge den gjennom vinen for deretter å puste ut gjennom nesen (45). Hensikten med dette er å få duftene i vinen til å gå over i luften som stiger opp i nesehulen, hvor den egentlige ”smakingen” finner sted.

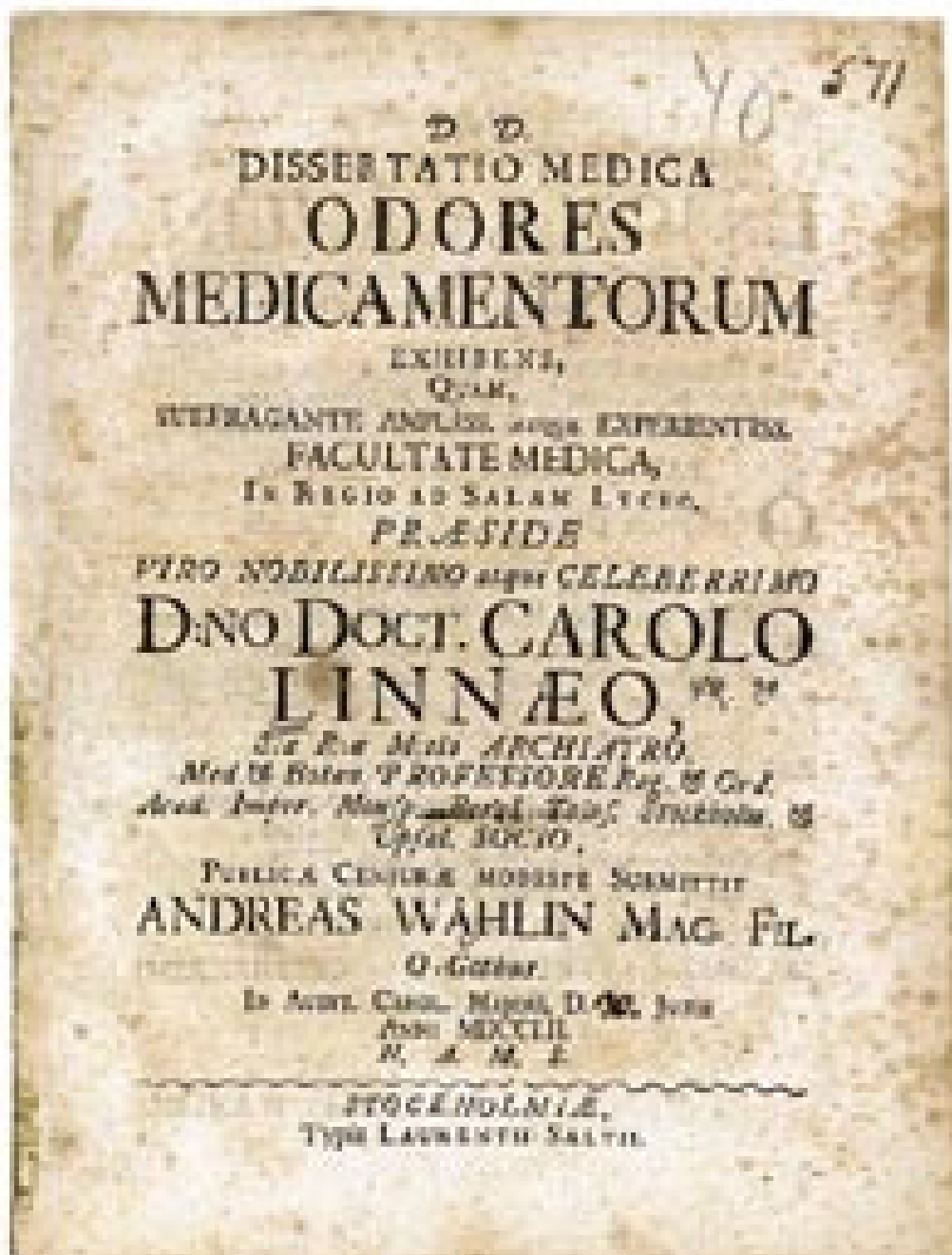
Vinkjennere har utviklet et omfattende begrepsapparat (45). For en nybegynner kan mange av uttrykkene høres noe merkelige ut (for eksempel lær, stall, våt ull osv.), men de fleste har sin naturlige opprinnelse. F.eks. er smaksforbindelsene som gir aroma til grønn paprika og nyristet kaffe, også til stede i druesorten Cabernet Sauvignon. Derfor blir vin fra denne druen beskrevet med et uttrykk som *smak av grønn paprika og nyristet kaffe*. En vin blir beskrevet som *eiket* hvis den har den svakt søte vaniljesmaken som tilføres ved modning på eikefat. Eller den kan bli beskrevet som *jordlig* hvis smaken minner om gjørmete rotgrønnsaker (45).

Carl von Linné (1707 – 78), avhandlingen *Odores medicamentorum* og hypotesen om primærlukter



Carl von Linné. Oljemaleri av A. Stenbäck etter original av Scheffel

Linnés forslag om sju primærlukter levde i beste velgående frem til 1990, da Buck & Axel oppdaget genfamilien som koder luktreseptorer. Nå vet vi det finnes over 1 000 ulike sansecelletyper ("primærlukter").



30 juni 1752 disputerte fil.mag. Andreas Wåhlin (1731 – 97) på avhandlingen *Odores medicamentorum* (faksimile) (46). Wåhlin var sønn av en kapellan i Östergötland. Han skulle senere bli en fremtredende lege i Jönköping hvor han bl.a. innførte koppevaksiner. Avhandlingen var imidlertid skrevet av en annen prestesønn, nemlig Carl von Linné, ”knapphullsblomsten til svensk naturvitenskap” (bilde). På 1700-tallet var det vanlig at avhandlingene som ble forsvart under den akademiske disputas var ført i pennen av veilederen. Linné skrev mer enn 180 slike akademiske avhandlinger i tiden 1743 – 76. I *Odores medicamentorum* diskuterer Linné luktesansens funksjon og hvilke fysiologiske effekter som kunne fremkalles av lukten fra ulike medikamenter. Han starter med å fastslå at Skaperen må ha gitt oss luktesansen for å fornemme krefter i naturen som ellers ville utgjøre fare for helse og liv. Han påpeker at luktstoffene må være svært små siden duften fra et lite stykke ambra fyller hele avlukket hvor det oppbevares, i flere år uten at det reduseres merkbart i vekt. Han diskuterer luktenervenes lokalisasjon i neseslimhinnen. Han omtaler nerveaksjon og nevner en ny hypotese om den skyldes elektrisk kraft! Han mener at nervefunksjonen er å fremkalle sammentrekning og oppsvulming: ”Manslemmen sväller av balsamiske dufter, av aphrodisiaca och av kättjefulla tankar.” Linné er imidlertid klar over at kunnskapene var sparsomme og skriver ”Om vi ägde en sann, fast og ubetvilat teori om nervornas funktioner i människokroppen, skulle läran om lukten vara mycket lättare.” Avhandlingen demonstrerer klart det som var Linnés

styrke: evnen til å klassifisere og systematisere. Han foreslo at alle lukter er basert på ulike kombinasjoner av sju primærlukter. Dette forslaget minner om de tre primærfargene som fargesynet er basert på. I netthinnen er disse som kjent representert med tre sett med sanseceller, tapper som responderer på blått, grønt og rødt lys. Linné kalte de sju primærluktene *flagrantes* (blomsteraktig), *hirsinos* (bukaktig), *ambrosiacos* (moskusaktig), *tetros* (motbydelig), *nauseosos* (kvalmende), *aromaticos* (velduftende, eller krydderaktig), *alliaceos* (hvitløkaktig). Liknende begreper for å beskrive lukter benyttes fortsatt, f.eks. av vinkjennere. Linné tiller hver primærlukt en fysiologisk effekt, for eksempel mente han at *aromaticos* kunne fremkalle sammentrekning av blodårene og gjøre at blodet sirkulerte raskere. Om *hirsinos* skrev Linné at denne lukten minnet om lukten i kjønnsdelene og at den egget elskovsdriften. Han nevner det som vi i dag betrakter som en feromoneffekt, nemlig at en okse kan skille mellom lukten fra en brunstig ku og lukten fra en drektig ku.

Marcel Proust (1871 – 1922) og luktminner fra den tapte tid



Marcel Proust vurderes som en av de største romanforfatterne i det 20. århundre. I romansyklusen *På sporet av den tapte tid* beskriver han hvorledes smak og lukt kan fremkalle minner og følelser, (Anne-Lisa Amadous oversettelse) (47):

”Og nedtrykt av den mørke dag og av utsikten til en like trist morgendag, førte jeg snart mekanisk mot munnen en skjefull te hvori jeg hadde latt en bit av madeleine-kaken løse seg opp. Men i samme øyeblikk som denne te blandet med kake berørte min gane, før jeg sammen, slått av det usedvanlige som plutselig fant sted. En vidunderlig glede hadde grepet meg, en enestående glede som ikke visste om sin egen årsak.(. .) Og plutselig stod minnet klart for meg. Denne smaken, det var smaken av det lille stykke madeleine-kake som min tante Léonie pleide å gi meg når jeg kom for å si god morgen til henne på værelset hennes hver søndag morgen i Combray (for den dagen gikk jeg ikke ut før vi skulle gå til messe) og som hun først hadde dyppet i sin egen kopp med vanlig te eller lindete. Synet av den lille madeleine-kaken hadde ikke talt til min erindring før jeg hadde puttet den i munnen; . . .(. . .)

Luktminner har stor betydning for dyr og også for mennesker. Det er holdepunkter for at luktminner delvis dannes i luktelappene (48), men hippocampus er trolig også viktig (49). Luktminner er ofte sterkt emosjonelt ladet og det er foreslått at dette er en konsekvens av koblingene mellom luktesansen og det limbiske system (50). Mennella & Garcia har nylig utført en undersøkelse av luktpreferanser hos småbarn (51). Flertallet av småbarna syntes at lukten av øl var behagelig. Øllukt ble imidlertid beskrevet som ubehagelig av flertallet av barna med foreldre som sa at de ofte drakk øl fordi de følte seg ulykkelige. Denne studien er en litt trist demonstrasjon av hvordan emosjonelt ladede luktminner kan oppstå (52).

Men når intet er tilbake av en forgangen tid, når menneskene er døde, når tingene er gått til grunne, vil duften og smaken ennå bestå; spinkle og ulegemlige, men mere levende, mere utholdende og trofaste, blir de ensomme tilbake, og likesom sjeler som minnes, og venter, på ruinene av alt det andre, blir de ufortrødent stående, mens de på sin forsvinnende lille, nesten immaterielle dråpe bærer oppe minnets mektige byggverk. (. . .) Alle blomstene i vår have og blomstene i parken til Monsieur Swann, vannliljene i Vivonne, de brave menneskene i landsbyen og deres små hus, kirken, hele Combray og dens omegn, byen og havene, alt dette som får form og fasthet, steg opp av min tekopp.”



Marcel Proust på likstrå 1922

LITTERATUR

1. Purves D, Fitzpatrick D, Augustine GJ, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO. Neuroscience. Sutherland, MA: Sinauer, 1997: 263 – 87.
2. Karlson P, Lüscher M. "Pheromones": a new term for a class of biologically active substances. Nature 1959; 183: 55 – 6.
3. Johnston RE. Pheromones, the vomeronasal system, and communication. From hormonal responses to individual recognition. Ann NY Acad Sci 1998; 855: 333 – 48.
4. Herrada G, Dulac C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. Cell 1997; 90: 763 – 73.
5. Tirindelli R, Mucignat-Caretta C, Nicholas JPR. Molecular aspects of pheromonal communication via the vomeronasal organ of mammals. Trends Neurosci 1998; 21: 482 – 6.

6. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65: 175 – 87.
7. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999; 96: 713 – 23.
8. Axel R. The molecular logic of smell. *Sci Am* 1995; 273: 154 – 9.
9. Belluscio L, Koentges G, Axel R, Dulac C. A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain. *Cell* 1999; 97: 209 – 20.
10. Wang F, Nemes A, Mendelsohn M, Axel R. Odorant receptors govern the formation of a precise topographic map. *Cell* 1998; 93: 47 – 60.
11. Snyder SH, Sklar PB, Hwang PM, Pevsner J. Molecular mechanisms of olfaction. *Trends Neurosci* 1989; 12: 35 – 8.
12. Jacobson L. Description anatomique d'un organe observé dans les mammifères. *Annales Musee Histoire Naturelle* 1811; 18: 412.
13. Trotier D, Døving KB, Eloit C. Vomeronasale – et gjenoppdaget sanseorgan. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 47 – 51.
14. Weiler E, Apfelbach R, Farbman AI. The vomeronasal organ of the male ferret. *Chemical Senses* 1999; 24: 127 – 36.
15. Melese-d'Hospital PY, Hart BL. Vomeronasal organ cannulation in male goats: evidence for transport of fluid from oral cavity to vomeronasal organ during flehmen. *Physiol Behav* 1985; 35: 941 – 4.
16. Matsunami H, Buck LB. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 1997; 90: 775 – 84.
17. Krieger J, Schmitt A, Löbel D, Gudermann T, Schultz G, Breer H et al. Selective activation of G protein subtypes in the vomeronasal organ upon stimulation with urine-derived compounds. *J Biol Chem* 1999; 274: 4655 – 62.
18. Bargmann CI. A complex sensory map for pheromones. *Neuron* 1999; 22: 640 – 2.
19. Wekesa KS, Anholt RRH. Pheromone regulated production of inositol-(1,4,5)-triphosphate in the mammalian vomeronasal organ. *Endocrinology* 1997; 138: 3497 – 504.
20. Buck L. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 2000; 100: 611 – 8.
21. Dorries KM, Adkins-Regan E, Halpern BP. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain Behav Evol* 1997; 49: 53 – 62.
22. Morris K. Candidate receptor turns on human pheromone debate. *Lancet* 2000; 356: 833.
23. Singer AG. A chemistry of mammalian pheromones. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1991; 39: 627 – 32.
24. Fillion TJ, Blass EM. Infantile experience with suckling odors determines adult sexual behavior in male rats. *Science* 1986; 231: 729 – 31.
25. Bargmann CI. Olfactory receptors, vomeronasal receptors, and the organization of olfactory information. *Cell* 1997; 90: 585 – 7.
26. McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression. *Nature* 1971; 229: 244 – 5.
27. Stern K, McClintock MK. Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature* 1998; 392: 177 – 9.
28. Veith JL, Buck M, Getzlaf S, Van Dalfsen P, Slade S. Exposure to men influences the occurrence of ovulation in women. *Physiol Behav* 1983; 31: 313 – 5.

29. Cowley JJ, Brooksbank BWL. Human exposure to putative pheromones and changes in aspects of social behaviour. *Biol J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 647 – 59.
30. Ruysch F. *Thesaurus anatomicus*. Amsterdam: Jans Waesberg, 1703.
31. Monti-Bloch L, Jennings-White C, Berliner DL. The human vomeronasal system. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855: 373 – 89.
32. Nakashima T. Vomeronasal organs and nerves of Jacobson in the human fetus. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 266 – 71.
33. Smith TD, Siegel MI, Burrows AM, Mooney MP, Burdi AR, Fabrizio PA et al. Searching for the vomeronasal organ of adult humans: preliminary findings on location, structure, and size. *Microsc Res Tech* 1998; 41: 483 – 91.
34. Gaafar HA, Tantawy AA, Melis AA, Hennawy DM, Shehata HM. The vomeronasal (Jacobson's) organ in adult humans: frequency of occurrence and enzymatic study. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 409 – 12.
35. Trotier D, Eloit C, Wassef M, Talmain G, Bensimon JL, Doving KB et al. The vomeronasal cavity in adult humans. *Chemical Senses* 2000; 25: 369 – 80.
36. Monti-Bloch L, Grosser BI. Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39: 573 – 82.
37. Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Glover GH, Sullivan EV et al. Blind smell: brain activation induced by an undetected air-borne chemical. *Brain*, 1999; 122: 209 – 17.
38. Keverne EB. The vomeronasal organ. *Science* 1999; 286: 716 – 20.
39. Thomas L. *The lives of a cell*. New York: Viking, 1974: 16 – 9.
40. Beauchamp GK, Yamazaki K, Boyse EA. The chemosensory recognition of genetic individuality. *Sci Am* 1985; 253: 86 – 92.
41. Fan W, Liu YC, Parimoo S, Weissman SM. Olfactory receptor-like genes are located in the human major histocompatibility complex. *Genomics* 1995; 27: 119 – 23.
42. Hausmann S, Claus R, Buchwald S, Kohler H, Hausmann D, Falk U et al. Quantitation of soluble HLA-DR antigens in human serum and other body fluids. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32: 281 – 7.
43. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995; 260: 245 – 9.
44. Hedrick PW, Black FL. HLA and mate selection: no evidence in South Amerindian. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 505 – 11.
45. Clarke O. *Vinhåndbok*. Oslo: Gyldendal 1997.
46. Linneus C. *Odores medicamentorum*. *Amoenitates Academiae* 1756; 3: 183.
47. Proust M. *På sporet av den tapte tid*. Oslo: Gyldendal, 1984.
48. Brennan P, Kaba H, Keverne EB. Olfactory recognition: a simple memory system. *Science* 1990; 250: 1223 – 6.
49. Rawlins JNP. Neurobiology. A place for space and smells. *Nature* 1999; 397: 561 – 3.
50. Larkin M. Sniffing out memories of holidays past. *Lancet* 1999; 354: 2142.
51. Mennella JA, Garcia PL. Children's hedonic response to the smell of alcohol: effects of parental drinking habits. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24: 1167 – 71.
52. Larkin M. Beer smell repels children of drinkers. *Lancet* 2000; 356: 743.

Publisert: 10. desember 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

