CAPITOLO 1

IL SISTEMA OLFATTIVO

1.1 COMPLESSITÀ DEL SISTEMA OLFATTIVO

Dal punto di vista evolutivo, l'*olfatto* è considerato il più antico dei cinque sensi, come dimostrano sia il suo legame con le parti più remote e primitive del cervello (quelle che controllano gli istinti primari e le emozioni), sia il suo elevato grado di conservazione a livello strutturale e funzionale. Infatti, il ruolo di senso chimico primario che svolgeva negli organismi primordiali, per l'interazione con l'ambiente di vita (orientamento spaziale, ricerca di cibo, approcci sessuali, presenza di pericoli, ecc.), è rimasto essenzialmente invariato negli organismi attuali. Tuttavia, mentre per la maggior parte degli animali è ancora evidente la fondamentale influenza della percezione olfattiva sulle funzioni vitali di sopravvivenza e riproduzione, l'uomo, in ragione del suo più elevato livello evolutivo e culturale, tende spesso a considerare l'olfatto un "senso ausiliario", di secondaria importanza rispetto ad altri sensi come vista, udito e gusto (dai quali si ottengono informazioni che generalmente riteniamo più dirette e più importanti). In realtà l'olfatto interagisce con molti aspetti diversi della vita e del comportamento dell'uomo, ed è peraltro noto come i sensi chimici (olfatto e gusto) arricchiscano l'interazione dell'uomo con l'ambiente esterno e rendano le sue esperienze più complete (si pensi all'intenso potere evocativo degli odori e la loro capacità di influenzare l'umore). Questo è dovuto al fatto che, come diremo in seguito, parte dell'elaborazione degli stimoli olfattivi avviene nelle stesse aree cerebrali che presiedono alle emozioni ed alla memoria *[1]*.

La conoscenza del sistema olfattivo risulta ancora frammentaria, soprattutto per quanto riguarda la stimolazione dei recettori, i meccanismi di trasduzione degli stimoli chimici e la formazione della sensazione olfattiva vera e propria, a livello di corteccia cerebrale. Tuttavia, i notevoli progressi compiuti negli ultimi anni nel campo della biochimica e della psicofisica hanno migliorato molto il livello di conoscenza, portando alla formulazione di teorie che, senza essere definitive e complete, possiedono comunque una solida base di veridicità *[2]*.

L'uomo può percepire e distinguere migliaia di odori diversi, utilizzando i numerosissimi "sensori", *neuroni olfattivi*, ospitati dalla mucosa che riveste la parte superiore delle narici: si parla di 10^7-10^8 cellule, di un migliaio di tipi diversi, ognuno più o meno selettivo nei confronti di composti odorigeni con determinate caratteristiche strutturali e chimiche. Inoltre, secondo studi recenti, una porzione significativa del genoma umano (circa l'1%) è coinvolto nella codifica delle proteine recettrici delle cellule olfattive (i sensori direttamente responsabili del legame con le molecole odorigene) e, in generale, nel funzionamento del sistema olfattivo, a dimostrazione della sua importanza in termini evolutivi e della complessità dei meccanismi fisiologici e psicofisici coinvolti *[1,2]*.

Il tipo di informazione portata dagli stimoli olfattivi (l'*odore*) non è una definita grandezza fisica (come la lunghezza d'onda per la vista o la frequenza dell'oscillazione di pressione per l'udito). L'odore non coincide con l'odorante che lo produce, né è una caratteristica intrinseca delle molecole, ma corrisponde

piuttosto all'effetto di sensazione che la sostanza provoca dopo che è stata interpretata dal sistema olfattivo. Risulta, quindi, dalla combinazione di molteplici fattori, alcuni legati alle proprietà chimiche delle molecole, altri relativi agli effetti psico-fisici che esse producono quando vengono rilevate dall'olfatto, altri ancora più strettamente legati alla sfera soggettiva dell'individuo. In conclusione, si intende per "*sostanza odorigena"* la specie chimica responsabile della generazione di una sensazione di odore, mentre si definisce l'odore come "*qualsiasi emanazione gassosa percepibile attraverso il senso dell'olfatto*" *[3]*.

Il meccanismo che porta alla percezione olfattiva ha origine quindi nel *naso,* a livello dell'epitelio olfattivo, dove sono localizzate le *cellule sensoriali* (neuroni) responsabili dell'interazione con le molecole odorigene. In realtà, la sensazione di odore si genera solo dopo che l'informazione portata dallo stimolo è stata trasmessa attraverso le vie nervose olfattorie e "processata" dal *cervello,* che ne elabora la risposta, sia in termini cognitivi di riconoscimento e valutazione della sensazione, sia introducendo componenti emozionali ed istintive *[4,5]*. Si può quindi dire che l'esperienza di un odore viene fatta soprattutto a livello cerebrale e che il naso rappresenta l'interfaccia diretta tra il sistema olfattivo centrale e l'ambiente esterno da cui riceve gli stimoli *[5]*.

Si capisce quindi la *natura fortemente soggettiva* della percezione olfattiva: il cervello è la sede dell'individualità dell'uomo, dove si originano i suoi comportamenti, dove si accumulano le sue esperienze, e quindi dove si formano la sua storia e la sua cultura. Ogni individuo percepisce gli odori in modo strettamente legato alla sua "storia individuale" e alle sue esperienze passate, e questo si traduce in enormi differenze nelle sensazioni che uno stesso stimolo può provocare in soggetti diversi, o anche nello stesso soggetto in diverse situazioni *[3,5]*.

La grande variabilità biologica associata alla sensibilità olfattiva è uno degli scogli della ricerca sugli odori, poiché rende difficile l'oggettivazione dei criteri di valutazione e dei metodi di misura. Nei paragrafi successivi sono riportati i principali fattori che influiscono sulla percezione olfattiva *[1,4,6]*.

FATTORI CHIMICO-FISICI

Comprendono le relazioni tra la sensazione olfattiva generata da un odorante (attività odorigena) e le sue proprietà strutturali, chimiche e chimico-fisiche (dimensioni e forma delle molecole, idrosolubilità, volatilità, lipofilicità, energia, ecc). Questi fattori influenzano soprattutto la fase iniziale del meccanismo di percezione, l'interazione tra le molecole odorigene e le cellule olfattive. La maggior parte dei meccanismi coinvolti nell'interazione odoranti-recettori è ancora sconosciuta, così come le relazioni tra la chimica delle molecole e il potenziale odorigeno (questa è la causa principale della mancanza di una classificazione completa ed univoca degli odori).

FATTORI SOGGETTIVI:

- Disfunzioni olfattive: *iposmia* e *anosmia* (*diminuzione* e *perdita totale* della sensibilità verso uno, alcuni o tutti gli odoranti, che può essere transitoria o permanente), *iperosmia* (*esaltazione* della sensibilità agli odori), *parasomia* (percezione *alterata*, sbagliata di un odore reale, se la sensazione che ne risulta è sgradevole si dice *cacosomia*).
- Alterazioni del senso dell'olfatto dovute a malattie (sinusiti, raffreddori o allergie possono provocare problemi di trasmissione per cui gli odoranti non riescono a raggiungere l'epitelio olfattivo) o a danneggiamenti dell'epitelio o delle fibre nervose, in seguito a infezioni, cause accidentali o esposizione a tossici (per esempio i fumatori sono generalmente meno sensibili dei non fumatori).
- *Età*: all'aumentare dell'*età* diminuisce uniformemente la sensibilità agli odori, a causa della riduzione di neurogenesi (nascita di nuove cellule olfattive, che dopo un ciclo di vita di circa 60 giorni vengono sostituite); verso i 60 anni di età comincia il declino della risposta olfattiva che si riduce drasticamente oltre gli 80.
- *Sesso*: le donne hanno generalmente una maggiore sensibilità agli odori rispetto agli uomini e inoltre la loro sensibilità olfattiva sembra essere relazionata al ciclo ormonale, aumentando all'inizio di una gravidanza e diminuendo invece dopo il parto ed anche dopo la menopausa (ipotesi non completamente confermate).

FATTORI ESPERENZIALI E COGNITIVO-PSICOLOGICI

Comprendono tutti gli aspetti legati alla sfera psicologica dell'individuo: tratti personali, contesto sociale, storia di esposizione e associazione con esperienze olfattive passate. Sono i fattori che rendono estremamente variabili e soggettivi gli effetti che gli odori hanno su chi li percepisce e le relazioni tra le proprietà delle sostanze e le sensazioni generate.

1.2 ORGANO DELL'OLFATTO: ASPETTI FISIOLOGICI E PSICOFISICI DELLA PERCEZIONE OLFATTIVA

Il processo di percezione olfattiva comincia con l'inalazione dell'aria ambiente che porta la miscela gassosa contenente le sostanze odorigene a contatto con la mucosa nelle narici nasali, si sviluppa attraverso una serie di meccanismi di trasduzione, trasmissione ed elaborazione dell'informazione portata dallo stimolo olfattivo, e si conclude con la stimolazione di una o più regioni del cervello che controllano il pensiero, le emozioni ed il comportamento dell'uomo.

Dal punto di vista *anatomico* il sistema olfattivo è diviso in tre componenti principali:

- *Epitelio olfattivo*: tessuto delle cavità nasali in cui sono localizzate le cellule neurosensoriali (*recettori olfattivi*), dotate di espansioni ciliari che portano le proteine recettrici di membrana, responsabili dell'interazione con le molecole di odorante;
- *Bulbo olfattivo*: struttura, all'interno della scatola cranica, in cui convergono i prolungamenti dei neuroni e sede di una prima parziale sintesi ed elaborazione dell'informazione portata dallo stimolo in una forma percepibile dai centri cerebrali;
- *Corteccia olfattiva* (sistema olfattivo centrale): struttura cerebrale che riceve il segnale parzialmente processato dal bulbo e, a sua volta, lo proietta ai centri più elevati del cervello responsabili dell'elaborazione finale della risposta dell'individuo allo stimolo olfattivo. La trasmissione avviene principalmente attraverso due vie:
    - una, la più antica in termini evoluzionistici, porta alle aree del *sistema limbico*, struttura "primitiva" del cervello, che governa le componenti inconsce ed emozionali della percezione e all'*ippocampo*, responsabile della memoria olfattiva;
    - l'altra porta al *talamo* e alla *corteccia frontale*, coinvolti nell'interpretazione cognitiva dello stimolo olfattivo (tipo di odore, intensità, sgradevolezza).

La *Figura 1.1* mostra lo schema a blocchi del flusso che segue il segnale portato dallo stimolo odorigeno nel sistema olfattivo, dalle porzioni periferiche (epitelio e bulbo) ai centri cerebrali (sistema olfattivo centrale).

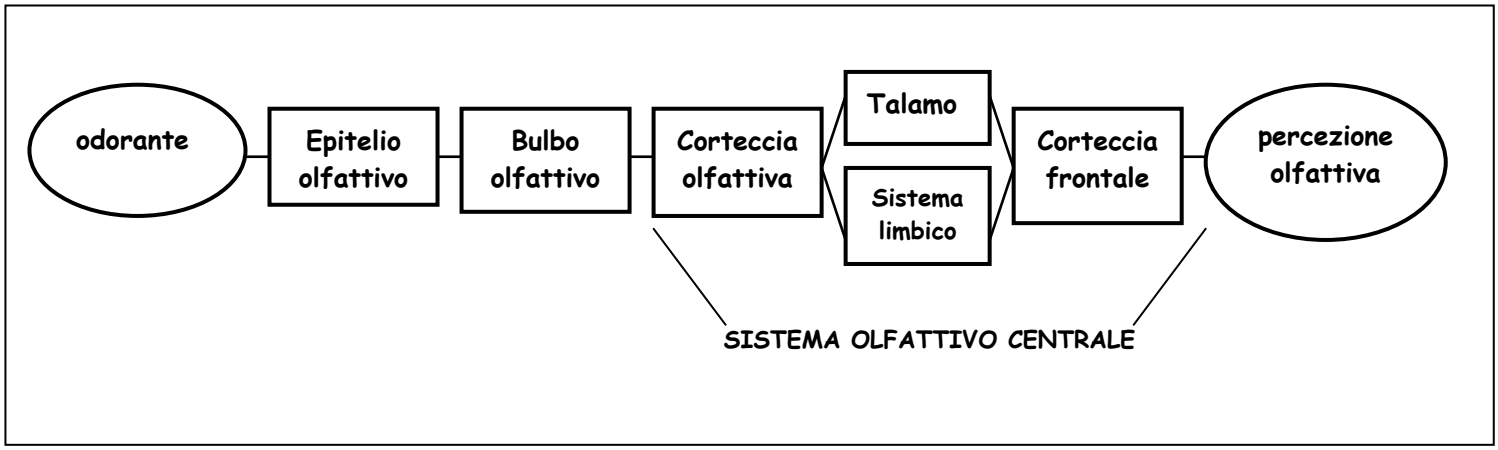


Figura 1.1: Schema a blocchi del sistema olfattivo

1.2.1 EPITELIO OLFATTIVO

L'*epitelio olfattivo* è la zona olfattiva della mucosa nasale, che si estende per circa 2,5cm^2 nella parte superiore di ciascuna delle due narici (in molti animali la superficie totale del tessuto può superare i 100-150 cm^2). La *Figura 1.2* mostra la localizzazione dell'epitelio neurosensoriale rispetto agli altri elementi del sistema olfattivo.

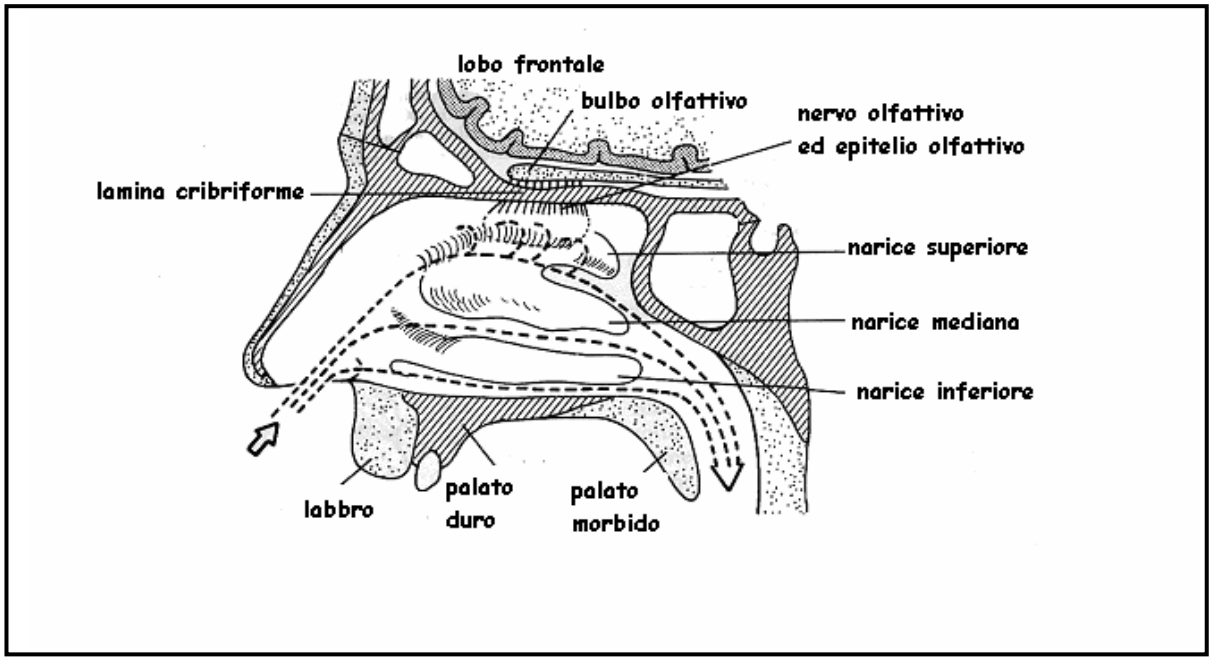


Figura 1.2: Localizzazione dell'epitelio olfattivo e delle strutture del sistema olfattivo periferico

L'epitelio è costituito da tre tipi principali di cellule (*Figura 1.3*):

- *Cellule neurosensoriali olfattive*: recettori primari che si attivano in seguito all'interazione con gli odoranti, dando origine all'impulso elettrico che si propaga fino al cervello. Ogni cellula presenta due prolungamenti, l'*assone*, diretto verso il bulbo olfattivo a cui trasmette il segnale, e un *dendrite*, che affiora sulla superficie della mucosa dividendosi in una decina di sottili *cilia*, espansioni della membrana cellulare che portano le proteine recettrici, e che hanno la funzione di aumentare la superficie disponibile per l'interazione con gli odoranti;
- *Cellule basali*, responsabili della rigenerazione periodica dei recettori. Le cellule olfattive infatti, a differenza della maggior parte delle cellule nervose, vengono continuamente rinnovate (ogni 30-60 giorni) probabilmente perché la loro continua e diretta esposizione all'aria ambiente può danneggiarle e comprometterne il corretto funzionamento;
- *Cellule di supporto*: riempiono gli spazi tra i neuroni formando una sorta di cuticola continua con degli interstizi per consentire il passaggio dei dendriti che, raggiunta la superficie della mucosa, sfociano nelle cilia. La parte apicale, che si affaccia nel muco, presenta dei *microvilli* (espansioni della membrana cellulare simili alle cilia ma più corte, più piccole e più numerose), che hanno la funzione di facilitare il movimento del flusso d'aria all'interno delle narici.

La mucosa olfattiva contiene anche le terminazioni di *fibre dolorifiche del trigemino*, capaci di rispondere agli stimoli chimici e meccanici (del caldo e del freddo, del dolore e di sostanze irritanti) e che possono dar luogo a episodi di lacrimazione, starnuto e inibizione del respiro.

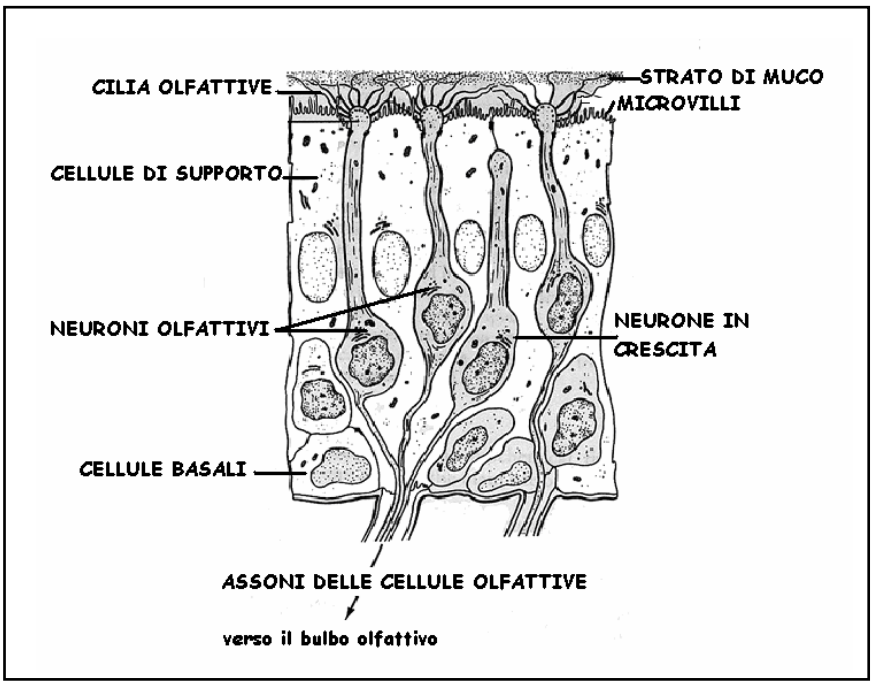


Figura 1.3: Architettura dell'epitelio olfattivo e tipi cellulari

Intercalate fra i recettori e le cellule di supporto si trovano le *ghiandole di Bowman*, strutture secernenti lo strato di *muco*, spesso da 5 a 30 μm e con la consistenza di un gel viscoso ed elastico, che è costituito principalmente da glicoproteine e acqua, con enzimi ed altre proteine disciolti in soluzione. Il muco ha la funzione di bagnare e proteggere il tessuto sensoriale e di mediare il legame tra gli odoranti e i recettori fornendo un mezzo acquoso, controllato e costante, come sede dell'interazione. In realtà, diversi fattori fisici e chimico-fisici regolano l'accesso e la diffusione delle molecole di odorante nel muco e la loro interazione con i recettori. Pertanto, le stesse molecole devono rispondere ad una serie di requisiti per poter effettivamente costituire uno stimolo olfattivo:

- devono essere *piccole* (< 300 Dalton) e *volatili*, per raggiungere la parte superiore delle cavità nasali ed essere adsorbite dalla superficie della mucosa;
- devono essere sufficientemente *idrosolubili* per disciogliersi nello strato di muco e permearlo fino a raggiungere i recettori;
- devono essere sufficientemente *liposolubili* per entrare in contatto con la membrana delle cilia olfattive e dare origine al meccanismo di trasduzione.

Studi recenti dimostrano la presenza, nel muco, anche di *attività metaboliche enzimatiche* in grado di trasformare le sostanze odoranti, modificandone la solubilità o la capacità di diffondere verso le cellule olfattive, e provocando la potenziale alterazione dell'odore originale. Inoltre, sembra che il muco contenga *proteine di trasporto* implicate nel trasferimento verso l'epitelio sensoriale di specie troppo

poco idrosolubili (che non riuscirebbero ad attraversare il muco) e nei meccanismi di rimozione delle molecole dopo che sono state rilasciate dai siti di legame dei recettori.
Tali meccanismi di mediazione, trasporto e trasformazione che avvengono a livello della mucosa sono notevolmente complessi e per la maggior parte poco conosciuti.

1.2.2 TRASDUZIONE DELLO STIMOLO ODORIGENO

Nell'epitelio olfattivo avviene il fenomeno che dà origine al meccanismo di percezione, ovvero la generazione di un *impulso elettrico*, trasmissibile fino ai centri cerebrali, a partire da un *segnale chimico*, il legame delle cellule sensoriali con gli odoranti.
Secondo il modello biochimico più accreditato, i recettori presenti sulle cilia delle cellule olfattive sono *proteine transmembrana* costituite da tre porzioni:

- una parte *extracellulare*, che si affaccia nel muco e nella cui struttura sono compresi i siti di legame per le molecole odorigene con determinate caratteristiche strutturali;
- una porzione *idrofobica*, costituita da sette subunità polipeptidiche che attraversano il doppio strato lipidico della membrana cellulare e ancorano la porzione esterna allo spazio citoplasmatico;
- una parte *intracellulare*, affacciata nel citoplasma, che va incontro ad un cambiamento conformazionale in seguito al legame della molecola con la parte extracellulare della proteina; in questa forma attiva il recettore proteico dà inizio alla catena di reazioni che portano alla trasduzione dello stimolo in segnale elettrico, alla sua amplificazione e trasmissione in direzione del bulbo olfattivo.

Sono stati identificati circa un migliaio di diversi tipi di proteine recettrici (ognuno codificato da un gene diverso) e studi genetici dimostrano che ogni cellula olfattiva ne esprime un solo tipo.
La *Figura 1.4* illustra schematicamente la cascata di reazioni enzimatiche che trasformano il legame delle cilia con le molecole odorigene (segnale di tipo chimico) in una depolarizzazione locale della membrana (segnale di tipo elettrico).
Il legame della parte extracellulare del recettore proteico con la molecola di odorante viene trasmesso, attraverso le catene della porzione idrofobica, al dominio citoplasmatico della proteina, il quale subisce un cambiamento conformazionale che attiva il sistema di trasduzione all'interno della cellula. Infatti, tale trasformazione viene comunicata ad una proteina adiacente al complesso del recettore, detta *proteina G* (perché ha legata una molecola di GTP, *guanosina trifosfato*), costituita da tre subunità distinte, G_α, G_β, G_γ, causando il distacco della subunità G_α. La subunità G_α, con una molecola di GTP legata, si allontana dal resto della molecola e diffonde lungo la membrana fino al suo bersaglio, la proteina *adenil ciclasi*, alla quale si lega, causandone l'attivazione in una forma cha catalizza la sintesi di un secondo messaggero

chimico, il cAMP (*adenosina monofosfato ciclica*), mediante un meccanismo enzimatico a partire da molecole di ATP (*adenosina trifosfato*). Poiché l'AMP ciclico viene prodotto continuamente per tutto il tempo che la proteina che ne catalizza la formazione rimane attiva, e cioè fino a quando la molecola odorigena rimane legata al sito attivo del recettore, questo stadio porta all'amplificazione del segnale iniziale: per ogni molecola di odorante che si lega al recettore, vengono prodotte numerose molecole di messaggero. Una volta generato, il cAMP va ad attivare delle proteine canale della membrana, che provocano un flusso di cariche positive verso l'interno della cellula (cationi come Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}) e rendono quindi il potenziale di membrana meno negativo. Inoltre, sembra che gli ioni Ca^{2+}, a loro volta, attivino altri canali proteici attraverso i quali ioni Cl^{-} lasciano il lume cellulare, contribuendo alla caduta del potenziale di membrana. Quando tale depolarizzazione raggiunge una certa *soglia di eccitabilità* (valore critico del potenziale di membrana), la cellula risponde generando un potenziale di azione, la forma elettrica finale del segnale che può essere trasmessa lungo l'assone in direzione del bulbo olfattivo.

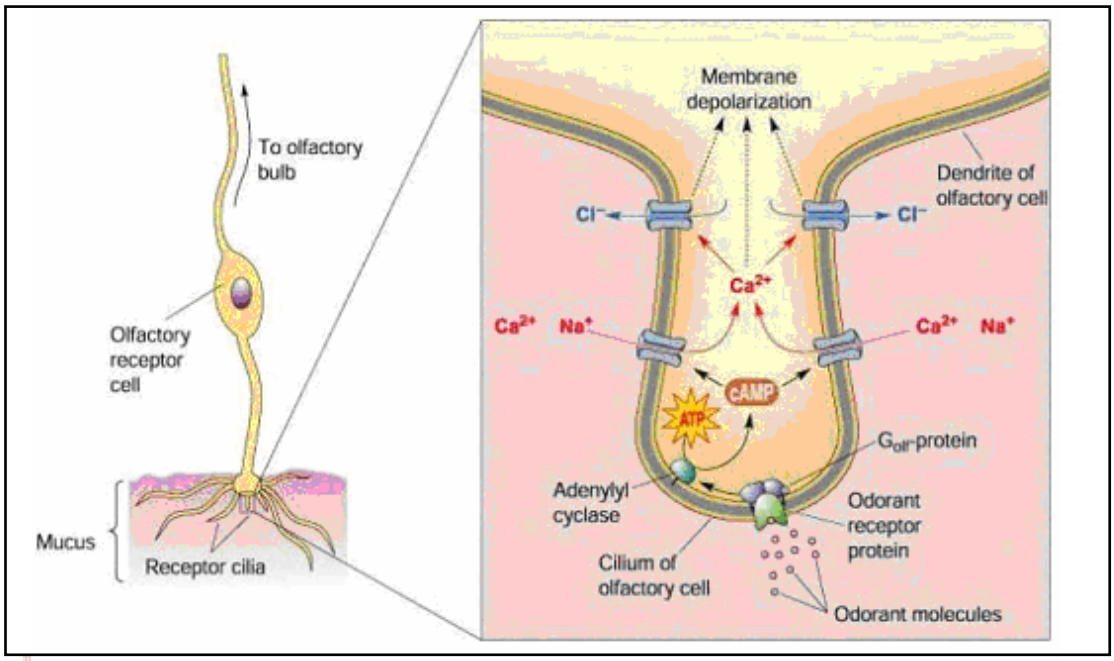


Figura 1.4: Meccanismo di trasduzione

Il sistema di trasduzione viene disattivato quando le molecole di odorante vengono rimosse dai siti di legame dei recettori (mediante reazioni enzimatiche) e le varie unità funzionali vengono spente.

Dai meccanismi descritti si capisce come le molecole odorigene, per costituire effettivamente uno stimolo, oltre ai requisiti necessari per assicurare il loro arrivo sull'epitelio e l'interazione con i recettori, devono anche essere presenti in quantità sufficientemente elevate da garantire che il segnale di depolarizzazione della membrana superi la *soglia di eccitabilità*, e venga così generato il potenziale di azione. È proprio da questo che prende origine il concetto di *soglia di percezione olfattiva*, intesa come

concentrazione minima percepibile di odorante e legata, quindi, alla quantità minima di molecole che assicura l'effettiva generazione di un impulso. La soglia di percezione è definita come la concentrazione a cui l'odore risulta percepibile con probabilità pari a 0,5 (dal 50% dei giudici che partecipano all'analisi sensoriale).

Gli assoni delle cellule olfattive, appena emersi dalla mucosa, si uniscono in fasci per formare il *nervo olfattivo* e si proiettano in direzione del bulbo attraversando la lamina cribrosa dell'osso etmoide.

1.2.3 BULBO OLFATTIVO

Il *bulbo olfattivo* è una struttura complessa posta all'interno della scatola cranica, vicino all'epitelio olfattivo, con il quale è connesso attraverso gli assoni delle cellule neurosensoriali. A livello del bulbo si ha una prima sintesi e organizzazione dell'informazione proveniente dai neuroni in una forma che può essere trasmessa al cervello e da esso elaborata.
Il bulbo olfattivo è costituito da vari elementi, fra cui i più importanti ai fini della trasmissione dello stimolo sono:

- *glomeruli*: strutture neurali complesse formate da molte connessioni nervose (sinapsi);
- *cellule mitrali*: neuroni principali del bulbo olfattivo che, dotati di un dendrite ed un assone.

I glomeruli costituiscono le unità funzionali di *convergenza* del flusso del segnale, nei quali l'impulso portato da cellule olfattive con lo stesso tipo di recettore proteico viene sintetizzato in un solo elemento di informazione e trasmesso alle cellule mitrali. Ogni glomerulo mette quindi in connessione i prolungamenti di cellule olfattive sensibili agli stessi substrati molecolari con il dendrite di un'unica cellula mitrale, la quale, a sua volta, proietta l'impulso ricevuto mediante il suo singolo assone, verso le parti più centrali del sistema olfattivo. L'*intensità* dell'impulso ricevuto da ogni cellula mitrale è proporzionale al numero di connessioni che si realizzano in ciascun glomerulo, e quindi alla quantità di molecole odorigene che hanno interagito con il tipo di recettore corrispondente a quel glomerulo. La particolare *combinazione* (in termini di tipo e posizione spaziale) dei glomeruli attivati rappresenta invece l'impronta caratteristica dell'odorante.
Il passaggio dello stimolo odorigeno dalle cellule olfattive della mucosa alle cellule mitrali del bulbo, implica una convergenza nel flusso del segnale dell'ordine di 1000:1 (da milioni di recettori a migliaia di glomeruli) ed una prima parziale elaborazione. Infatti, dalla combinazione di recettori attivati nell'epitelio olfattivo, si passa alla mappa bidimensionale della specifica combinazione di glomeruli attivati nel bulbo. Questo "pattern" di distribuzione dell'attività glomerulare costituisce l'"*impronta digitale*" caratteristica dello stimolo (dell'odorante) e rappresenta la forma del segnale in ingresso al sistema olfattivo centrale.

In *Figura 1.5* è schematizzato il meccanismo di convergenza del segnale dall'epitelio al bulbo olfattivo**.**

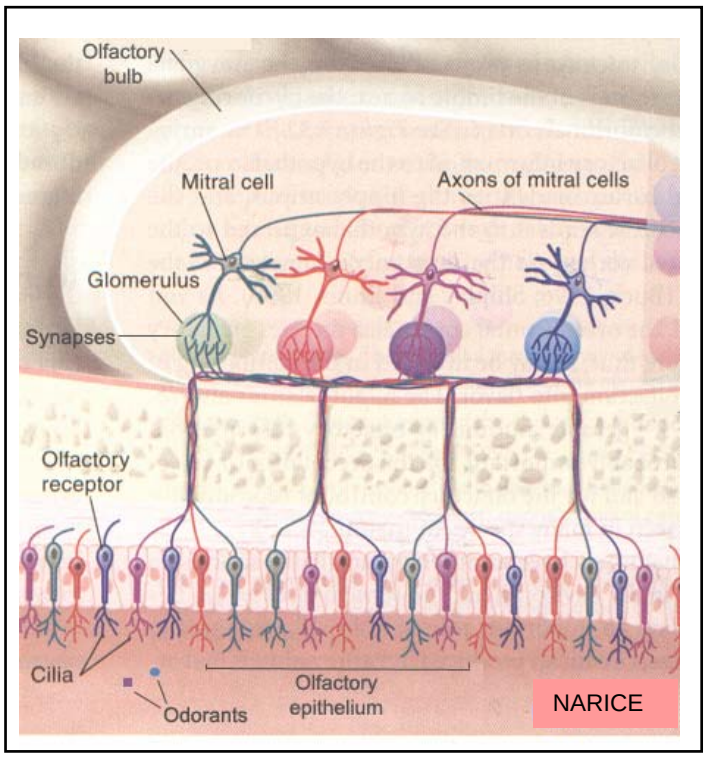


Figura 1.5: Rappresentazione schematica della convergenza del segnale dall'epitelio al bulbo olfattivo.

1.2.4 SISTEMA OLFATTIVO CENTRALE

Il sistema delle connessioni tra la corteccia olfattiva e i centri superiori del cervello è piuttosto complesso ed articolato. Possiamo riassumerli grossolanamente distinguendo due vie principali che segue l'informazione in uscita dal sistema olfattivo periferico e in entrata nella porzione centrale:

- una che porta alla *corteccia cerebrale*, e, da essa, al *talamo* e alla *corteccia frontale*, implicati nei processi cognitivi di identificazione, riconoscimento e valutazione dello stimolo olfattivo e che quindi lo rendono intelligibile, integrando e confrontando la sensazione ricevuta anche con altri tipi di informazione (esperienze passate, stimoli dagli altri sensi, ecc.);
- l'altra, più antica in termini evoluzionistici, che porta alle aree del sistema *limbico*, struttura "primitiva" del cervello che governa le componenti inconsce ed emozionali della percezione e all'*ippocampo*, responsabile della memoria olfattiva del soggetto.

È quindi possibile che un odore percepito evochi ricordi, risposte di tipo inconscio a livello associativo ed emozionale e varie attività riflesse ancora prima di essere consapevolmente avvertito e riconosciuto. Componenti emozionali e cognitive si integrano e interagiscono per generare la risposta finale dell'individuo, che è di conseguenza estremamente soggettiva.

In *Figura 1.6* è rappresentato il sistema olfattivo centrale, con le principali strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione della sensazione di odore.

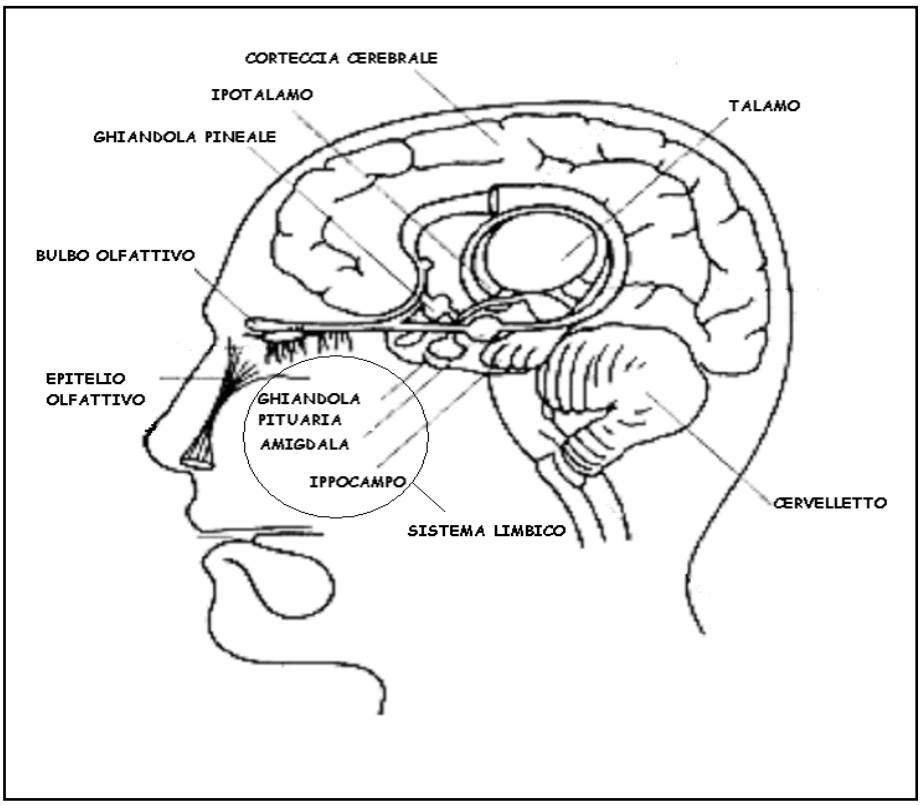


Figura 1.6: Localizzazione delle principali strutture cerebrali coinvolte nella percezione olfattiva.

1.3 EFFETTI DEGLI ODORI SULL'ORGANISMO

Gli odori sgradevoli non hanno quasi mai effetti tossici o nocivi, per la loro origine generalmente naturale e per i livelli di concentrazione molto bassi. Essi costituiscono quindi più un *fattore di stress* (disturbo, molestia) che un vero e proprio fattore di rischio per la salute umana. Tuttavia, la presenza di una sgradevole sensazione odorosa può scatenare una serie di *attività riflesse* di intensità variabile e soggettive, che si ripercuotono a vari livelli dell'organismo, con conseguenze su equilibrio psico-fisico e comportamento dell'individuo. Tali manifestazioni includono disturbi come ipersalivazione, nausea, vomito, cefalea, collasso, e risposte a vari livelli del sistema nervoso, soprattutto di tipo emozionale.
Come già detto, le principali difficoltà che si incontrano nella gestione dei problemi di molestia olfattiva sono dovute proprio alla difficile oggettivazione degli effetti fisiologici provocati dalla percezione degli odori..

1.3.1 ADATTAMENTO

In generale, per *adattamento* si intende il processo per cui piccoli cambiamenti ambientali provocano modificazioni inconsce del comportamento degli individui, che tendono ad adeguarsi alle nuove condizioni. Nel caso dell'olfatto, l'adattamento ad un odore consiste nella perdita di sensibilità verso quel particolare stimolo (misurabile osservando l'aumento della soglia di percezione), causata da

un’esposizione prolungata e/o da elevate concentrazioni, che possono anche portare alla scomparsa completa della sensazione, in caso di affaticamento totale.
Studi sulla dinamica del processo di adattamento olfattivo hanno dimostrato che l’incremento della soglia con il tempo di esposizione si ha, in realtà, solo in un primo breve periodo all’inizio della stimolazione, dopo il quale tale aumento si stabilizza intorno ad un valore come se fosse stata raggiunta la saturazione. Infatti, l’adattamento e la scomparsa degli odori sono attribuiti al fatto che le terminazioni nervose del sistema olfattivo diventano irraggiungibili per saturazione.
La dinamica con cui avviene il meccanismo di adattamento dipende dalla natura e dall’intensità dell’odore, oltre che dalle condizioni specifiche in cui è percepito.

1.3.2 EFFETTI NOCIVI DI ALCUNE SOSTANZE MALEODORANTI

Per valutare gli effetti delle sostanze odorigene è opportuno riferirsi alle concentrazioni di esposizione, analogamente a quanto viene fatto per valutare la tossicità dei classici inquinanti. Di seguito si riassumono gli effetti delle più diffuse sostanze odorose, in relazione al livello di concentrazione:

- *H_2S*: a basse concentrazioni produce progressivamente irritazione agli occhi, alle prime vie respiratorie ed edema polmonare, mentre a concentrazioni più elevate, vicino ai limiti letali (>700 ppm) origina un odore quasi piacevole o non è proprio avvertito, poiché distrugge le cellule olfattive;
- *Mercaptani*: provocano, per tempi di esposizione brevi, effetti gastrici, danni al processo di trasporto dell’ossigeno e possono provocare, come l’H_2S, gravi irritazioni all’apparato respiratorio;
- *Solfuro di carbonio*: irritante anche a basse concentrazioni sia per la pelle che per gli occhi, il naso e le vie aeree; ad elevate concentrazioni, per azione sul sistema nervoso, causa perdita di conoscenza e può anche essere letale; a basse concentrazioni, ma per esposizione prolungata provoca attacchi cardiaci ed aumento della pressione arteriosa;
- *NH_3*: fortemente irritante per bronchi, polmoni; l’esposizione prolungata a basse concentrazioni è causa di bronchite cronica ed enfisema;
- *Ammine*: producono irritazione alle mucose delle prime vie aeree e agli occhi, con possibili danni corneali;
- *Chetoni*: provocano irritazioni, soprattutto a carico degli occhi e della mucosa nasale, con possibili lesioni corneali ed alterazioni anche permanenti della vista; a concentrazioni più elevate hanno effetto narcotico con danni al sistema nervoso centrale e periferico;
- *Aldeidi*: svolgono azione irritante sulle congiuntive e sulle mucose delle vie aeree, mentre solo aldeidi insature e con sostituenti alogenati possono provocare gravi alterazioni sempre a carico

dell'apparato respiratorio; esposizione ad acroleina e formaldeide hanno evidenziato danni a livello epatico;

- *Acidi organici*: non hanno evidenziato gravi effetti patogeni a basse concentrazioni, se si escludono irritazioni ai bronchi in caso di esposizione cronica; la tossicità dei vapori aumenta con il grado di alogenazione e in alcuni casi (acido cloroacetico, tricloroacetico, trifluoroacetico) gli effetti caustici producono gravi ustioni alla cute, agli occhi e alle vie aeree superiori.

Si osserva quindi in molti casi una associazione tra odori e potenziali effetti negativi sulla salute umana; detti effetti, nella realtà, sono spesso evitati dai livelli di concentrazione generalmente molto bassi presenti nell'aria ambiente, anche vicino a sorgenti odorigene, e comunque grazie alla funzione di "allarme" costituita dallo sgradevole odore o dalle prime irritazioni. Questo però non si verifica per alcuni composti tossici, per i quali la soglia olfattiva è più elevata dei valori riportati in letteratura come massima concentrazione ammissibile (TLV); in questi casi dunque risulta fondamentale l'utilizzo di una tecnica strumentale che sostituisca la sensibilità olfattiva come "sentinella" dell'esposizione a sostanze nocive *[6]*.

Per valutare il grado di tossicità di una sostanza gassosa vengono utilizzate le seguenti grandezze:

- TVL (*Treshold Limit Value*), valore di massima concentrazione di esposizione: indica la massima concentrazione a cui un soggetto può essere esposto, senza incorrere in effetti patogeni, nel corso della sua vita lavorativa (convenzionalmente costituita da 8 ore giornaliere, per 5 giorni alla settimana, per 50 settimane l'anno);
- MAC (*Maximum Allowable Concentration*), massima concentrazione ammissibile: indica il valore di concentrazione che non può mai essere superato neanche per un breve periodo di tempo.

In *Tabella 1.5* sono riportate alcune sostanze per le quali il valore TVL è minore del limite di percezione. La pericolosità di questa condizione può essere indicata con il rapporto soglia olfattiva/TVL: se tale rapporto è minore di 1, l'odore viene percepito prima che la sua concentrazione raggiunga il livello di tossicità, altrimenti, esiste il pericolo di non avvertire affatto l'emissione nociva *[6]*.

1.4 CODICE DELLA SENSAZIONE OLFATTIVA

Numerosi studi sono stati condotti nel tentativo di comprendere e interpretare il complesso codice della sensazione olfattiva, ma, a tutt'oggi, una classificazione completa e univoca degli odori non è ancora disponibile. Questo è dovuto principalmente alle difficoltà che si incontrano nel tentativo di ricondurre il campo estremamente variabile delle sensazioni olfattive ad un numero ridotto di odori-base, con determinate caratteristiche chimico-strutturali che ne determinano, almeno in parte, l'attività e gli effetti sul sistema di percezione.

Tabella 1.5. Sostanze odorose con TVL inferiore alla soglia olfattiva

SOSTANZA	***SOGLIA OLFATTIVA*** *(mg/m^3)*	***TVL*** *(mg/m^3)*
Acrilonitrile	47	45
Acroleina	0,49	0,25
Ammoniaca	33	18
Anidride solforosa	79	13
Canfora	100	2
Dimetilformamide	300	30
Diossano	620	320
Glicol metilenico	190	80
Metanolo	7800	260
Ozono	0,2	0,05
Tetracloruro di carbonio	650	65
Tricloroetilene	535	115

Per i colori e per il gusto, ogni possibile sensazione, visiva o gustativa, viene espressa come una particolare combinazione di *pochi* elementi di base. Nel caso del sistema olfattivo, il fatto che siano stati identificati un migliaio di tipi di diversi recettori proteici (a bassa specificità), dimostra come il numero di combinazioni possibili sia così elevato che il cervello, in fase di decodifica dell'informazione, non è più in grado di riconoscere le singole componenti di base.

Il primo evento della percezione è il legame tra i composti odorigeni e i recettori proteici sulle cilia dei neuroni, e quindi sono senz'altro in primo luogo le caratteristiche chimiche e strutturali delle molecole a determinarne l'odore, sebbene le relazioni esistenti tra struttura e attività degli odoranti siano ancora in gran parte poco chiare. Nonostante i notevoli sforzi e l'ausilio dei recenti progressi in campo genetico e molecolare, i risultati dimostrano l'esistenza di relazioni significative tra le proprietà degli odoranti e la loro attività odorigena solo per un numero limitato di sistemi semplici *[4,6]*.

I principali parametri molecolari che determinano la formazione di un complesso tra un substrato a basso peso molecolare (molecola odorigena) ed il sito attivo di un recettore proteico sono: dimensioni e forma molecolare, e posizione e natura dei gruppi funzionali *[6]*.

Per quanto riguarda le *dimensioni molecolari*, uno dei requisiti a cui devono rispondere le molecole di odorante, per essere percepite dal sistema olfattivo, è quello di essere sufficientemente piccole, con un peso molecolare che non superi i 300 Dalton e con catene con non più di 20 atomi di carbonio: i composti di dimensioni e peso maggiori sono troppo poco volatili e probabilmente mancano recettori in grado di accogliere strutture così grandi nei loro siti attivi.

La trattazione delle relazioni tra la *forma* di una molecola e il suo odore è resa estremamente complessa dal fatto che la maggior parte dei composti, a causa della libera rotazione intorno ai legami semplici, può presentare varie conformazioni, diverse per forma, ingombro e posizione degli eventuali gruppi funzionali. Un esempio di sistema semplice è la serie della *canfora* ed alcuni suoi derivati, molecole caratterizzate da una struttura rigida a simmetria sferica che impedisce qualsiasi rotazione intorno ai legami, e con un solo gruppo funzionale che non contribuisce né con la sua presenza né con la sua natura all'odore caratteristico (che è quindi molto simile per le varie specie della famiglia) *[6]*.

La *presenza*, la *posizione* e la *natura* dei gruppi funzionali assumono importanza generalmente minore rispetto ai parametri di forma e dimensione delle molecole, eccetto che per i composti molto piccoli. In molecole grandi con un solo gruppo funzionale, esso rappresenta generalmente il sito di legame col recettore proteico, ed è importante non tanto la sua natura chimica, quanto piuttosto la sua posizione all'interno della catena *[4,6]*. Le molecole più complesse, che presentano diversi gruppi funzionali, hanno meccanismi d'interazione con i recettori più difficilmente prevedibili, poichè possono verificarsi diverse situazioni: uno solo dei gruppi funzionali si lega effettivamente al recettore, mentre gli altri contribuiscono al profilo generale della molecola; i vari gruppi si legano ciascuno ad un diverso sito sullo stesso recettore, determinando un grado elevato di specificità dell'interazione; ogni gruppo funzionale può legarsi ad un diverso recettore *[6]*.

Un'ultima considerazione va fatta a proposito delle molecole idrocarburiche, le quali, non avendo eteroatomi ed essendo completamente apolari, possono legarsi con i siti dei recettori solo in ragione delle forze di Van der Waals, che, per la loro natura, sono interazioni deboli e poco specifiche. Poiché tali forze possono legare le molecole ai recettori indipendentemente dalle loro dimensioni e dal loro orientamento reciproco, saranno possibili interazioni, a basso grado di specificità, con vari tipi di recettori, e questo si traduce nella scarsa intensità e nelle caratteristiche poco definite dell'odore *[4,6]*.

Tutte le relazioni descritte tra l'attività nel sistema olfattivo e le caratteristiche strutturali di *singole* sostanze odorigene, si complicano ulteriormente quando si trasferisce il campo d'indagine ad *odoranti complessi*.

Aldilà della nostra capacità di comprenderlo ed interpretarlo, il complesso e articolato codice della sensazione olfattiva dimostra come il senso dell'olfatto sia appositamente disegnato per rispondere alla natura dinamica e imprevedibile del mondo degli odori.

L'uomo può distinguere migliaia di odori diversi, utilizzando come "sensori" un numero relativamente piccolo di "tipi cellulari" (la ridondanza caratteristica del sistema olfattivo si ha a livello del *numero totale* di cellule impiegate per l'interazione con gli odoranti, ma il numero di *tipi cellulari* diversi è relativamente piccolo rispetto ai diversi tipi di odore distinguibili dall'uomo).

Questo dimostra che l'interazione tra le molecole odorigene e le cellule olfattive non avviene in un rapporto di 1:1, ma piuttosto secondo un *modello molti:molti*. In altre parole, la specificità di ogni tipo di recettore non è mai assoluta verso una sola o poche classi di composti, ma ciascun tipo di cellula olfattiva è in grado di riconoscere e legare substrati diversi, ognuno con un certo grado di affinità in base alle sue proprietà molecolari. Questa mancanza di specificità *periferica* propria del codice olfattivo è dimostrata dai principali aspetti caratteristici dell'interazione tra odoranti e neuroni:

- ogni tipo di recettore, avendo affinità strutturale per varie sostanze, può riconoscere e legare diversi tipi di substrati molecolari;
- ogni tipo di odorante può legarsi a diversi recettori, in ragione della bassa specificità delle interazioni;
- odoranti diversi sono riconosciuti da diverse combinazioni di recettori olfattivi.

Queste osservazioni dimostrano l'esistenza di un codice della sensazione olfattiva, inteso come l'insieme di tutte le possibili combinazioni dei diversi tipi di recettori. Ogni odorante, in base alle sue proprietà strutturali e chimiche, attiva il set di recettori per cui mostra una certa affinità, e la specifica combinazione dei recettori attivati da ciascun composto può essere parzialmente sovrapponibile a quella di altri composti, dimostrando come le varie sostanze condividano in realtà gli elementi di base di un codice complessivo comune.

Alla scarsa specificità del sistema olfattivo periferico si contrappone l'elevato grado di convergenza e di elaborazione dell'informazione che si realizza nella parte centrale del sistema olfattivo. Al livello del bulbo infatti, si ha la codifica dei singoli e aspecifici segnali ricevuti da ciascun recettore, in una mappa di attività glomerulare che rappresenta l'impronta caratteristica e altamente specifica dello stimolo iniziale. La convergenza del flusso del segnale dalle cellule olfattive della mucosa alle cellule mitrali del bulbo, avviene mediante complessi meccanismi di riconoscimento e trasmissione che portano alla conversione di un'informazione di tipo chimico (struttura e proprietà delle molecole odorigene) in un'*informazione di tipo combinatorio* (codificata nella mappa di distribuzione del segnale nello spazio bidimensionale dei glomeruli). Proprio questa forma dell'informazione olfattoria viene trasmessa ai centri encefalici che la decodificano per ricostruire lo stimolo ed elaborarne la risposta in termini di sensazione.

Concludendo, la complessità dei meccanismi di percezione olfattiva, l'enorme variabilità delle sensazioni e le difficoltà che si incontrano nell'interpretazione del codice olfattivo, hanno ostacolato fino ad oggi la classificazione degli odori in base alle loro caratteristiche e alle relazioni tra proprietà chimiche e sensazioni prodotte, e la definizione di metodologie oggettive per la loro valutazione e per la gestione dei problemi di molestia olfattiva.