

UNIVERSITEIT GENT
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE
Academiejaar 2014-2015

DE FYSIOLOGIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN

door

Maryline LAMÉRAND

Promotoren: Prof. dr. Christian Burvenich
Prof. dr. Cathérine Delesalle

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

© 2015 *Maryline Lamérand*

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef

UNIVERSITEIT GENT
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE
Academiejaar 2014-2015

DE FYSIOLOGIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN

door

Maryline LAMÉRAND

Promotoren: Prof. dr. Christian Burvenich
Prof. dr. Cathérine Delesalle

Literatuurstudie in het kader
van de Masterproef

© 2015 *Maryline Lamérand*

VOORWOORD

Een masterproef maak je niet alleen. Een werk van dit formaat vraagt de juiste entourage. Graag had ik deze ruimte benut om enkele van deze mensen te bedanken.

Eerst en vooral een speciaal dankwoord voor mijn promotor Professor Christian Burvenich en mijn copromotor Professor Cathérine Delesalle omdat ze aanvaard hebben om mijn zelfgekozen onderwerp te begeleiden. De ervaring die deze mensen uitstralen was een ware motivatie om dit werk tot een goed einde te brengen.

Vervolgens wil ik niet nalaten om Professor Paul Simoens te bedanken voor enkele morfologische *tips and tricks*.

Op taalkundig vlak heeft mijn schoonvader Pierre Vermeulen mij enorm geholpen. Dank je wel voor de spreekwoordelijke puntjes op de i.

Bedankt dierenarts Peter de Schutter om mijn masterproef op inhoud en vorm te controleren.

Er is echter niet enkel technische steun, maar ook morele steun die bij momenten even belangrijk kan zijn. Hiervoor had ik graag mijn familie en vrienden en niet te vergeten mijn schatje Bart Vermeulen willen bedanken.

VOORBLAD	
TITELBLAD	
VOORWOORD	
INHOUDSOPGAVE	
SAMENVATTING	1
INLEIDING.....	2
LITERATUURSTUDIE.....	3
1. OVERZICHT VAN DE OLFACTORISCHE SYSTEMEN.....	3
2. FYLOGENIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN	4
3. EMBRYOLOGISCHE EN POSTNATALE ONTWIKKELING.....	6
1.1. AMFIBIEËN	6
1.2. REPTIELEN.....	6
1.3. ZOOGDIEREN.....	8
4. FYSIOLOGIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN	9
2.1. SIGNAALTRANSDUCTIE	9
2.1.1. Receptoren	9
2.1.2. Transductie van feromonen.....	11
2.1.3. Overdracht naar hersenen.....	13
2.1.4. Hormonale respons	14
2.2. BELANG VAN FEROMONEN IN HET VOMERONASAAL ORGAAN	14
2.2.1. Definities	14
2.2.2. Detectie van feromonen	15
2.2.3. Feromonale functies	16
2.2.3.1. Seksueel gedrag.....	16
2.2.3.2. Maternaal gedrag	18
2.2.3.3. Agressief gedrag	18
2.2.3.4. Sociaal gedrag.....	18
2.2.3.5. Territoriaal gedrag	19
2.2.4. Niet-feromonale functies.....	21
5. DE MENS EN HET VOMERONASAAL ORGAAN	21
BESPREKING	22
REFERENTIELIJST	25

SAMENVATTING

Het vomeronasaal orgaan, ook bekend als het orgaan van Jacobson, is een receptororgaan voor de detectie van zowel geuren als feromonen. Het wordt teruggevonden bij de meeste amfibieën, reptielen en zoogdieren. Bij deze laatste is het actieve detectiegedrag beter gekend als "flehmen".

Om het belang van dit orgaan in het olfactorisch systeem te situeren wordt er eerst een overzicht van de bestaande olfactorische systemen gegeven. Middels fylogenie wordt het voorkomen van het vomeronasaal orgaan bij de gewervelden aangegeven. Vervolgens zal de ontwikkeling van het vomeronasaal orgaan bij amfibieën, reptielen en zoogdieren toegelicht worden.

Bij de fysiologie wordt enerzijds de signaaltransductie en anderzijds het belang van feromonen uitgelegd. Feromonen zijn chemische substanties die door een individu vrijgesteld worden en bij een ander individu van dezelfde soort een gedragsverandering uitlokken.

Finaal wordt het belang van het vomeronasaal orgaan bij de mens besproken.

Summary

The vomeronasal organ, also known as Jacobson's organ, functions as a receptor organ for the detection of olfactory and feromonal stimuli. The vomeronasal system is present in most amphibians, reptiles and mammals. The phenomenon of active detection of pheromones by mammals is called "flehmen".

First of all we define the various types of olfactory systems. The existence of the vomeronasal organ in different vertebrates is explained relying on a phylogenetic study. Furthermore we discuss the development of this organ in amphibians, reptiles and mammals.

In the physiologic part, the signaltransduction of chemicals to the brain and the importance of pheromones are described. Pheromones are chemical substances which are secreted by a first individual that causes behavioral changes in a second individual of the same species.

In the last chapter we discuss the importance of the vomeronasal organ in humans.

Key words: Accessory olfactory bulb – Flehmen – Jacobson's organ – Pheromones – Vomeronasal organ

INLEIDING

Het vomeronasaal orgaan of orgaan van Jacobson is genoemd naar de wetenschapper Ludvig Jacobson. In 1813 publiceerde hij een artikel over de aanwezigheid van een orgaan in de neusholte van zoogdieren (40). Het vomeronasaal orgaan ligt aan de basis van het neusseptum (35). Het ontstaat als een mediale invaginatie van de olfactorische placode (14, 20). Bij zoogdieren heeft het orgaan een tubulair aspect en is het gelegen in het os vomer (35).

Bij de meeste amfibieën, reptielen en zoogdieren is het vomeronasaal orgaan duidelijk aanwezig (11). Bij primitieve vissen en vogels wordt dit orgaan niet aangelegd (16, 31).

Zowel geuren als feromonen worden gedetecteerd door het vomeronasaal orgaan. Men spreekt respectievelijk over niet-feromonale functies en feromonale functies van het vomeronasaal systeem. Feromonen zijn vluchtige componenten in geurstoffen die door een individu geproduceerd worden en in een ander individu van dezelfde diersoort leiden tot een gedragsverandering. Dit kan zowel seksueel, agressief, maternaal, sociaal als territoriaal gedrag zijn (18).

1. OVERZICHT VAN DE OLFACTORISCHE SYSTEMEN

Het waarnemen van geuren en feromonen gebeurt door receptororganen en hun primaire centra die gelegen zijn in de hersenen. We kunnen de receptororganen in verschillende categorieën indelen. Ten eerste het vistype olfactorisch epitheel. Ten tweede is er het zoogdiertype olfactorisch epitheel. Als derde en vierde epithelia hebben we het middenkamerepitheel en het onderkamerepitheel. Deze komen respectievelijk voor bij de Afrikaanse klauwkikker en de schildpadden. Ten vijfde bestaat het recess epitheel dat enkel voorkomt bij de longvissen. Als zesde type bestaat het septum olfactorisch orgaan van Masera. Als laatste hebben we het vomeronasaal orgaan, waarbij men een zoogdiertype en slangtype onderscheidt (35).

De twee belangrijkste wegen voor de detectie van geuren en feromonen zijn het vomeronasaal orgaan (VNO) en het olfactorisch epitheel (MOE). In het olfactorisch epitheel (MOE) bevinden zich olfactorische neuronen die signalen doorgeven naar de bulbus olfactorius. Van hieruit vertrekken neuronen naar de cortex piriformis en de corticale amygdala om zo de cortex van de hersenen te bereiken. Het vomeronasaal orgaan bevat neuronen die signalen doorgeven aan de accessoire bulbus olfactorius (AOB). De informatie gaat verder over naar de mediale amygdala (MeA), die verbonden is met de stria terminalis (BNST). Vanuit de amygdala en de stria terminalis vertrekken neuronen naar de hypothalamus, waar een hormoonrespons ontstaat (19, 25, 35, 36). De twee belangrijkste wegen voor het gewaarworden van geuren en feromonen worden schematisch voorgesteld in figuur 1.

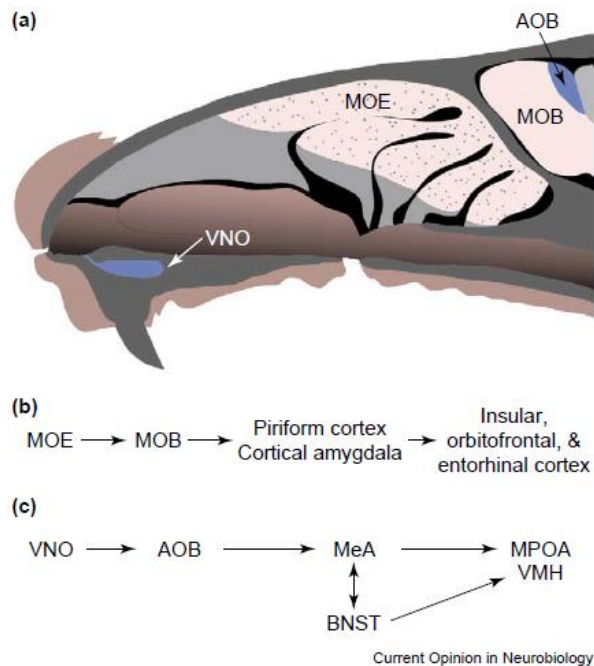


Fig. 1 Anatomische organisatie van de chemosensorische systemen die feromonen kunnen detecteren. (a) schema toont de lokalisatie van the MOE en MOB in het olfactorisch systeem. (b) schema van de anatomische wegen van het olfactorisch systeem bij zoogdieren. (c) anatomische wegen voor het vomeronasaal systeem van zoogdieren. Afkortingen: MPOA, medial preoptic area; VMH, ventromedial hypothalamus (uit Luo & Katz, 2004, p. 429, © Current Opinion in Neurobiology)

2. FYLOGENIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN

Het vomeronasaal systeem bestaat uit twee componenten: het vomeronasaal orgaan en de accessoire bulbus olfactorius. Vissen beschikken niet over dit morfologisch vomeronasaal systeem (16). De vissen hebben, als primitieve vertebraten, een olfactorisch epitheel voor de detectie van geuren in het water (46). Deze is gelegen in de fovea nasalis, een tubulaire structuur die contact maakt met de buitenwereld via poriën, maar niet via de mondholte (35). Grus en Zhang stellen dat zeeprikken, te beschouwen als één van de primitiefste gewervelden, reeds specifieke genen voor het vomeronasaal systeem hebben. Deze genen coderen voor de receptoren die van belang zijn voor de signaaltransductie van dit systeem (17).

Bij de longvis *Protopterus dolloi*, die nauw verwant is met de tetrapoden, heeft Gonzalez histochemisch onderzoek verricht. Hij heeft aangetoond dat deze longvis over een accessoire bulbus olfactorius beschikt, die in verbinding staat met receptorcellen in de neusholte (15). Men neemt aan dat de *Protopterus* een olfactorisch systeem heeft, dat gelijkenissen vertoont met dit van de amfibieën. Het epitheel bevat sensorische cellen, steuncellen en basale cellen. Er bestaan verschillende lamellen in de fovea nasalis, die bedekt zijn met het vistype olfactorisch epitheel. Tussen de lamellen bevinden zich groeven of recessi. Deze groeven zijn bedekt met een specifiek epitheel dat enkel teruggevonden wordt bij de longvissen, namelijk het recessus epitheel (35).

Gezien hun aquatische en terrestrische biotoop, zijn tetrapoden belangrijk in de fylogenie van het vomeronasaal systeem. De Afrikaanse klauwkikker, *Xenopus laevis*, is een primitieve amfibie en dus het minst aangepast aan het leven op land. Deze kikker heeft drie olfactorische organen. Ten eerste is er een olfactorisch epitheel aanwezig, dat gelijkenissen vertoont met dit van de zoogdieren. Dit epitheel bevat sensorische cellen, steuncellen, basale cellen en klieren die bij de terrestrische zoogdieren gevonden worden. Vervolgens heeft *Xenopus* een vomeronasaal orgaan, dat eveneens gelijkaardig is aan het zoogdiertype. Ten slotte heeft deze kikker nog een middenkamerepitheel, dat gelegen is in de middenste kamer van de neusholte. Het bestaat uit sensorische cellen, steuncellen en basale cellen. Er zijn echter geen klieren aanwezig. De bulbus olfactorius is verdeeld in twee delen, een bovenste en onderste, die respectievelijk hun informatie verkrijgen van het olfactorisch en middenkamerepitheel. Hierbij wordt aangenomen dat er twee verschillende signaaltransductiewegen bestaan. Hieruit concludeert men dat het olfactorisch epitheel en het vomeronasaal orgaan een functie vervullen in de terrestrische reukzin, terwijl het middenkamerepitheel voor de aquatische reukzin dient (38).

Bij de amfibieën is het vomeronasaal orgaan een lateraal divertikel van de neusholte (35, 38). Gezien dit orgaan afwezig is bij vissen en voor het eerst verschijnt bij de amfibieën, bestaat er een hypothese dat het evolutief ontstaan is als adaptatie aan het leven op het land (16). Eisthen heeft echter het tegendeel bewezen, aangezien het orgaan al aanwezig is bij de larviale stadia van de amfibieën. Ondertussen denkt men dat er een precursorsysteem is bij de beenvissen. Bij deze vissen zijn geen morfologische kenmerken aanwezig, wel zijn er genetische componenten typisch voor het vomeronasaal systeem teruggevonden (10).

Bij de reptielen, uitgezonderd krokodillen, is de neusholte verbonden met de mondholte. Het vomeronasaal orgaan van hagedissen is gelegen in de neusholte. Het is enerzijds verbonden met de mond via het vomeronasaal kanaal en is anderzijds blind eindigend. In het orgaan van Jacobson is zowel niet-sensorisch epitheel als vomerosensorisch epitheel aanwezig. Het vomeronasaal orgaan bij hagedissen komt overeen met het zoogdier type VNO. Bij de slangen vinden we gelijkenissen met de

olfactorische organen van hagedissen, namelijk de verbinding met de neusholte en de distributie van sensorische en niet-sensorische epithelia. Op histologisch en functioneel vlak is het vomerosensorisch epitheel van de slang een uitzondering. Slangen gaan geurstoffen ook op een andere manier opnemen, namelijk via speciale tongbewegingen. Omwille van die redenen wordt het ook "het slangtype VNO" genoemd. Schildpadden hebben een neusholte die bestaat uit twee kamers. De bovenste kamer bestaat uit een olfactorisch epitheel en staat in verbinding met de choanae. De sensorische cellen en bijhorende klieren die we in dit epitheel terugvinden, vertonen gelijkenissen met deze van de zoogdieren. De onderste kamer heeft een epitheel dat lijkt op het vomerosensorisch epitheel, dit echter in afwezigheid van klieren. De aan- of afwezigheid van deze klieren suggereert dat ze verantwoordelijk zijn voor de terrestriale of respectievelijk aquatische reukzin (35). Bij de krokodillen, de schildpadden en de vogels vindt men noch een vomeronasale zenuw, noch een vomeronasaal orgaan en accessoire bulbus olfactorius (7).

Ook bij de Mammalia zijn het olfactorisch epitheel en het vomeronasaal orgaan van belang voor de detectie van feromonen. De bulbus olfactorius heeft het olfactorisch epitheel als receptor. De accessoire bulbus olfactorius heeft het vomeronasaal orgaan en het olfactorisch septum orgaan van Masera als receptoren. De accessoire bulbus olfactorius bestaat uit zes lagen, namelijk de vomeronasale zenuwlaag, de glomerulaire laag, de mitraalcellen en pluimvormige cellen (*tufted cells*), de plexiforme laag, de laterale olfactorische tractus en de korrellaag (35). De meeste vleermuizen, sommige carnivoren, de walvissen en de primaten hebben geen vomeronasale zenuw, vomeronasaal orgaan en accessoire bulbus olfactorius. Onderzoekers hebben geconcludeerd dat de accessoire bulbus olfactorius enkel aanwezig is bij de vertebraten die over een vomeronasaal orgaan beschikken (7).

Het orgaan van Jacobson is tubulair gelegen in het os vomer, aan de basis van het neusseptum (35, 44). Dit orgaan bevindt zich bij de meeste zoogdieren bilateraal van het neusseptum, in een kleine fossa (29). De lucht kan in het lumen van het orgaantje gezogen worden via een contractiel mechanisme. Naast het lumen zijn er bloedvaten en sinussen die via het autonoom zenuwstelsel gereguleerd worden. Middels vasoconstrictie en vasodilatatie komt de lucht in het orgaan van Jacobson (36). Mediaal heeft het vomeronasaal lumen een vomeronasaal sensorisch epitheel, terwijl de laterale wand een niet-sensorisch epitheel heeft. Het sensorisch en niet-sensorisch epitheel bevatten respectievelijk microvilli en ciliën (35). Het mediale vomeronasaal sensorisch epitheel heeft een pseudomeerlagig epitheel dat bestaat uit drie soorten cellen, namelijk: basale cellen, steuncellen en sensorische cellen (35, 36). De axonen van deze sensorische cellen versmelten tot de vomeronasale zenuw. Daarnaast is er een terminale zenuw, waarvan de functie niet gekend is, maar waarvan geweten is dat ze GnRH-cellen bevat (29). Na het doorkruisen van de accessoire bulbus olfactorius, bevinden deze GnRH-cellen of neuronen zich in de mediobasale regio van de hypothalamus. Deze GnRH-cellen maken synapsen met neuronen uit verschillende delen van de hersenen (36). Als laatste belangrijke zenuw is er de nervus nasopalatinus, die een vertakking is van de nervus trigeminus. Ze zorgt voor een betere doorbloeding en secretie van mucus door de klieren (29).

Het orgaan van Jacobson is duidelijk aanwezig bij de meeste carnivoren, herkauwers en paarden. Dit in tegenstelling tot zeezoogdieren en primaten die niet over dit orgaantje beschikken. Deze zullen enkel via het olfactorisch epitheel en de bulbus olfactorius olfactorische stimuli waarnemen (35).

Het mechanisme waarop de lucht het vomeronasaal orgaan bereikt, is afhankelijk van de communicatie van dit orgaan met de neus- of mondholte. Bij zoogdieren met zowel een zacht als hard

gehemelte zijn de mond- en neusholte van elkaar gescheiden. Beide holten staan in verbinding met elkaar via de ductus incisivus. Wanneer het orgaan in contact is met de mondholte met name via de ductus incisivus, worden de moleculen aangezogen tijdens het flehmen. De geuren of feromonen komen dan via de ductus incisivus in de neusholte terecht. Dit gedrag is typisch voor zoogdieren (35). Indien het vomeronasaal orgaan in verbinding staat met de neusholte, worden geuren via de vasculaire pompsystemen opgenomen (35, 36).

Het olfactorisch systeem bij de vogels is onderontwikkeld. Ze hebben enkel een olfactorisch epitheel die de signalen aan de bulbus olfactorius geeft. Vogels hebben geen zacht gehemelte, waardoor de neus- en mondholte met elkaar in verbinding staan. Het olfactorisch epitheel is gelijkaardig aan dat van de zoogdieren, doch heeft het een kleinere oppervlakte (35).

3. EMBRYOLOGISCHE EN POSTNATALE ONTWIKKELING

1.1. AMFIBIEËN

Amfibieën zijn de eerste vertebraten die de aanleg van het vomeronasaal systeem hebben. Jungblut heeft de anatomie van het vomeronasaal orgaan bestudeerd bij kikkervisjes van dertien verschillende primitieve amfibieën. Tijdens de larvaire stadia leven ze in het water. Na hun metamorfose leven ze hun volwassen fase op het land. De kikkervisjes hebben allemaal een volledig ontwikkeld vomeronasaal orgaan. Dit orgaantje is al aan het einde van de embryologische stadia aanwezig. De anatomie van dit olfactorisch systeem is bij de larvaire stadia gelijkaardig als die bij het volwassen dier. Aan de hand van een specifieke merker, de $G_{\alpha 0}$ -proteïne, heeft men de graad van maturiteit van het orgaan bestudeerd. Deze secundaire boodschapper komt al vanaf de organogenese tot expressie (21).

Het vomeronasaal sensorisch epitheel bestaat uit steuncellen, basale cellen en sensorische cellen. Dit epitheel is gelegen in een aparte kamer of divertikel van de neusholte. Het vomeronasaal orgaan ontstaat uit een ventrale evaginatie van de rostrale olfactorische fovea nasales gedurende de late embryogenese. Vanaf dit stadium stijgt de expressie van $G_{\alpha 0}$. Dit gebeurt omwille van de ontwikkeling van de sensorische bipolaire neuronen. Tijdens de verdere larvaire ontwikkeling groeit het vomeronasaal orgaan uit tot een mediale divertikel aan het rostrale einde van de neusholte (21).

1.2. REPTIELEN

Voor de embryologie van reptielen wordt de kousebandslang, *Thamnophis*, als modelvoorbeeld gebruikt. Holtzman beschrijft dat er gedragsverschillen zijn tussen neonatale en volwassen slangen. Hieruit concludeert hij dat het vomeronasaal orgaan ook een rol speelt bij neonati. In 1962 heeft de wetenschapper Zehr de verschillende embryologische stadia van het vomeronasaal beschreven. Deze stadia geven de morfologische veranderingen van het vomeronasaal orgaan weer. Het sensorisch epitheel van neonatale kousebandslangen bestaat uit bipolaire neuronen die bedekt zijn met een laagje steuncellen. Er bestaan ook basale cellen die instaan voor de regeneratie van de sensorische neuronen (20).

In de vroege dracht ontstaat het vomeronasaal epitheel als een mediale invaginatie uit de olfactorische placode. Dit epitheel is op dat moment slechts éénlagig. Tijdens het verloop van de dracht worden steeds meer clusters van cellen waargenomen. Dit stadium wordt weergegeven in figuur 2. Bloedvaten groeien tussen de basale en luminale cellagen. Middels immunohistochemie heeft men aangetoond dat er ontwikkelende neuronen aanwezig zijn tijdens de vroege dracht (20).

Halverwege de dracht worden kleine celkolommen teruggevonden die de luminale cellaag omgeven. In de verschillende cellen kunnen mitotische veranderingen waargenomen worden. In dit stadium ontstaat er een stijging in het aantal basale celclusters, terwijl het aantal luminale cellen geleidelijk daalt (20).

Gedurende de eerste helft van de dracht worden neuronale precursoren teruggevonden ter hoogte van de basale cellaag. Hieruit ontstaan twee soorten dochtercellen die naar apicaal toe bewegen. De eerste subgroep precursorcellen zijn de “vroeg” migrerende cellen. Deze vormen de bovengenoemde celclusters. De “laat” migrerende cellen blijven aan de basale cellaag en zullen pas in de late embryogenese naar de bovenste lagen bewegen (20).

Reeds bij pasgeboren slangen is het sensorisch epitheel gelijkaardig als bij volwassen slangen. De neuronale precursoren zijn aan de basis van de kolommen gelegen. Hieruit ontstaan de receptorcellen. Om postnatale veranderingen waar te nemen, heeft men de mitotische activiteit van de precursorcellen bestudeerd. De mitotische activiteit is voornamelijk ter hoogte van de basale cellen. Holtzman heeft gezien dat deze activiteit hoger was bij neonati dan bij volwassenen. Gedurende de postnatale differentiatie van precursorcellen zou de daling van het aantal precursorcellen ongeveer 70% zijn (20). In figuur 3 wordt het volwassen vomeronasaal epitheel afgebeeld.

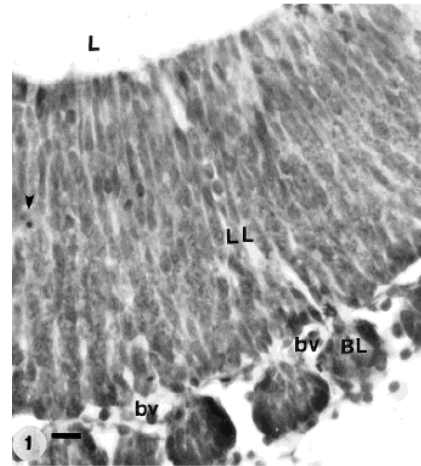


Fig. 2 Vomeronasaal epitheel in de vroege dracht. Smallere ronde clusters van cellen zijn zichtbaar aan de basis van het epitheel (basale celclusters, BL). Er is een dikke cellaag (luminale laag, LL) (uit Holtzman, 1998, p. 473, © Microscopy Research and Technique)

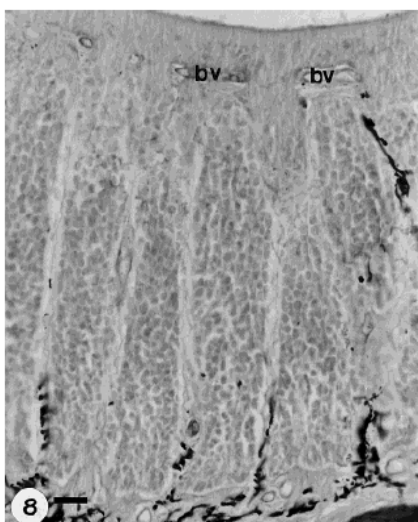


Fig. 3 Het vomeronasaal epitheel bij een volwassen kousebandslang. Verschillende kolommen van receptorcellen zijn gescheiden van de steuncellen door bloedvaten (bv). Pigment is aanwezig aan de basis van het vomeronasaal epitheel en tussen de celkolommen. De omvang van de pigmentatie schijnt progressief toe te nemen na de geboorte (Holtzman, niet gepubliceerde observaties), en de significantie is niet gekend. (uit Holtzman, 1998, p. 477, © Microscopy Research and Technique)

1.3. ZOOGDIEREN

Het merendeel van de beschikbare informatie over de ontwikkeling van het vomeronasaal orgaan is afkomstig van onderzoek bij knaagdieren en het konijn. Bijkomend zijn er enkele studies uitgevoerd op prenatale katten, vleermuizen, walvisachtigen en primaten. Bij dieren zonder reukzin, zoals de walvisachtigen, heeft men vastgesteld dat het vomeronasaal orgaan niet aangelegd wordt. Bij andere zoogdieren, die niet over dergelijk orgaan beschikken, is er echter wel een aanleg aanwezig, die tijdens een bepaald ogenblik in de ontogenese een involutie ondergaat (14).

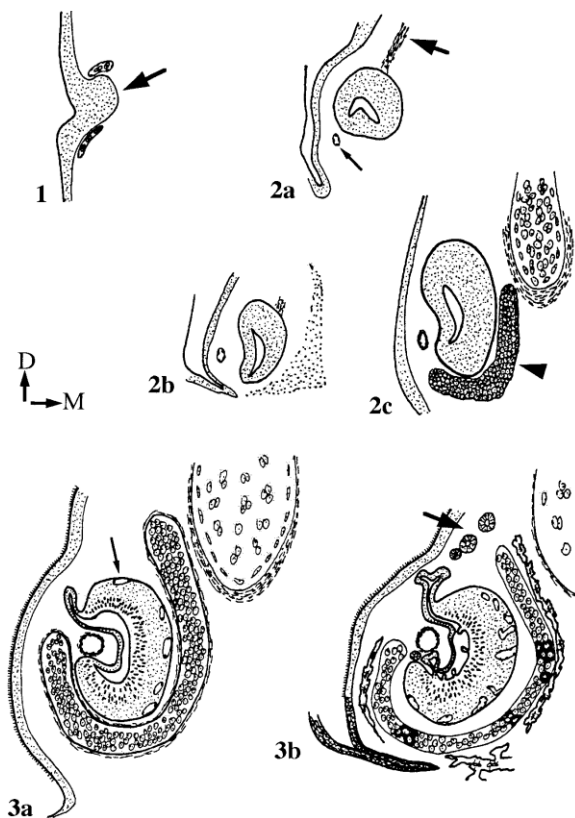


Fig. 4 De prenatale stadia van het vomeronasaal orgaan. Schematische tekening van frontale doorsneden aan de rechterzijde van de rat. 1) aanleg: de pijl wijst naar een cluster van cellen, die de primordiale vomeronasaal orgaan vormen (E13). 2) vroege morfogenese: a (E14), b (E15), c (E16) zijn respectievelijk de vomeronasale zenuw (dikke pijl), de vomeronasale vene (fijne pijl) en het vomeronasale immatuur kraakbeen (pijlpunt). 3) late morfogenese: a (E20), b (pasgeborene), intraepitheliale capillairen (dunne pijl), vomeronasale klieren (dikke pijl). (Uit Garrosa et al., 1998, p. 458, © Microscopy research and technique)

De ontwikkeling van het orgaan van Jacobson wordt onderverdeeld in zes stadia, waarvan drie prenataal en drie postnataal (14). In figuur 4 worden de prenatale stadia van de embryogenese van het vomeronasaal orgaan schematisch afgebeeld.

Tijdens het eerste stadium ontstaat het vomeronasaal orgaan mediaal ten opzichte van de olfactorische kuil (*olfactory pit*). Deze verdikking van het epitheel noemt men de olfactorische placode, welke een kleine indeuking teweeg brengt in het olfactorisch zakje (*olfactory pouch*). Deze cluster van cellen prolifereert beiderzijds dorsocaudaal naar de middenlijn om daar de vomeronasale groeve te vormen (14).

In het tweede stadium dat men de vroege morfogenese noemt, krijgt het vomeronasaal orgaan een tubulair aspect wegens de toename in grootte en het sluiten van de basis ter hoogte van het neusseptum waarbij enkel rostraal het vomeronasaal kanaal overblijft. Bij de hamster gaat dit kanaal sluiten op dag 12 van de embryogenese om terug te openen twee dagen na de geboorte. Bij de kat

wordt er een opening gevormd naar de mondholte, die de naam canalis nasopalatinus draagt. In dit stadium, gaan twee verschillende epithelia, namelijk het sensorisch en niet-sensorisch epitheel, differentiëren uit het oorspronkelijke neuro-epitheel. Ook de vomeronasale zenuw en de terminale zenuw worden in deze periode gevormd (14).

In de late morfogenese, het derde stadium van de embryogenese, bereikt het vomeronasaal orgaan zijn definitieve vorm. Er is echter nog een lange periode van postnatale ontwikkeling vooraleer de definitieve grootte en functionaliteit zijn bereikt (14).

Het vierde stadium, wat tevens het eerste postnatale stadium is, wordt gekenmerkt door de beginnende secretie van de vomeronasale klieren (14).

Het voorlaatste stadium noemt de cytoarchitecturale rijping. Tijdens deze fase worden beide epithelia functioneel. In het sensorisch epitheel krijgen de zenuwuiteinden meer microvilli (14).

In het laatste stadium vindt enkel nog een vergroting van het vomeronasaal orgaan plaats. Tevens heeft men opgemerkt dat het aantal sensorische cellen vermindert (14).

4. FYSIOLOGIE VAN HET VOMERONASAAL ORGAAN

2.1. SIGNAALTRANSDUCTIE

2.1.1. Receptoren

In de evolutie van het orgaan van Jacobson zijn twee vomeronasale receptoren beschreven, de VR1 en de VR2. Deze receptoren zijn gebonden aan een G-proteïne en zorgen voor de initiatie van de respons op de feromonen. Er bestaan ook G-proteïne gebonden olfactorisch receptoren (OR's) die typisch in het olfactorisch systeem voorkomen (19, 36). Hieronder worden specifiek de receptoren van het vomeronasaal orgaan besproken. Fylogenetische analyses op basis van RT-PCR en in situ hybridisatie zijn beschreven om de aanwezigheid van deze sensorische receptoren bij de verschillende gewervelden te onderzoeken (23).

De eerste familie receptoren, VR1's, komen voor in associatie met $G_{\alpha 12}$. Deze receptoren komen enkel tot expressie in de apicale neuronen van het vomeronasaal orgaan. De VR2's zijn gebonden aan $G_{\alpha 0}$ en worden enkel teruggevonden in de basale neuronen (19, 36). De VR1's en VR2's geven hun informatie door via neuronen die respectievelijk het voorste en het achterste deel van de accessorisches bulbus olfactorius bereiken. Kiemnec, Shi en Zhang beweren dat de eerste receptor volatiele stoffen kan binden, terwijl de tweede enkel niet-volatiele of met andere woorden hydrofiele stoffen kan binden (23, 33). Een soortgelijke hypothese betreffende de twee olfactorische receptoren van het olfactorisch epitheel wordt vooruitgeschoven bij de *Xenopus laevis* (27). Deze bevindingen suggereren dat er een shift van receptoren zou ontstaan zijn tijdens de evolutionaire transitie van water naar land (33).

Bij sommige vissen heeft men de aanwezigheid van de drie feromonenreceptoren kunnen aantonen in het olfactorisch systeem (6, 16). Bij de Teleostei of beenvissen werden, ondanks de afwezigheid van een vomeronasaal systeem, zowel VR1- als VR2-genen teruggevonden (16, 30). Dit suggereert dat de voorloper van een functioneel vomeronasaal systeem reeds bij de Teleostei aanwezig is (16).

Bij de klauwkikker, *Xenopus laevis*, heeft men OR's, VR1's en VR2's teruggevonden in het olfactorisch epitheel. In het vomeronasaal orgaan wordt enkel VR2 tot expressie gebracht (21, 23). De vomeronasale receptoren beperken zich dus niet tot het vomeronasaal epitheel (23).

Kiernec-Tyburczy et al. heeft onderzoek verricht bij de rode potensalamander, *Plethodon shermani*. Deze amfibie leeft enkel op het land en behoort tot de familie van de Plethodontidae, waarvan geweten is dat geuren een invloed hebben op hun reproductie. Aan de hand van DNA testen heeft men kunnen aantonen dat ze een grote diversiteit bezitten aan VR2-genen. Deze genen komen, in tegenstelling tot *X. laevis*, enkel tot expressie in het vomeronasaal orgaan. De in situ hybridisatie heeft uitgewezen dat sommige subklassen van deze genen meer tot expressie gebracht worden bij vrouwelijke dieren dan bij mannelijke. Enkele mannelijke salamanders kunnen niet-volatiele proteïnen uitscheiden via een exocriene klier. Dit kan de aanwezigheid van VR2-receptoren bij dit nochtans niet-aquatisch dier verklaren. VR1-genen heeft men in deze studie niet kunnen aantonen. Er wordt dan ook verondersteld dat de salamander over minder VR1-receptoren beschikt. Genen van de olfactorische receptoren zijn zowel in het olfactorisch als in het vomeronasaal epitheel teruggevonden (23).

De genen van op het land levende salamanders gelijken fylogenetisch op deze van aquatische amfibieën zoals de Afrikaanse klauwkikker. Sommige genen vertonen gelijkenissen met de genenfamilie van de muis. Een voorbeeld hiervan zijn de B-familie genen. Er zijn geen genen gevonden die verwant zijn met familie C. Het vomeronasaal orgaan van *P. shermani* is gelokaliseerd in een lateraal divertikel van de neusholte. Dit meer gespecialiseerd orgaan zou verklaren waarom het vomeronasaal epitheel van de salamander meer VR2-receptoren bezit dan die van de Afrikaanse klauwkikker (23). In figuur 5 worden de VR2/VR1 ratio's bij verschillende diersoorten weergegeven. Uit de figuur kan men afleiden dat VR1-receptoren voornamelijk teruggevonden worden bij zoogdieren, terwijl VR2-receptoren zowel bij zoogdieren als niet-zoogdieren voorkomen.

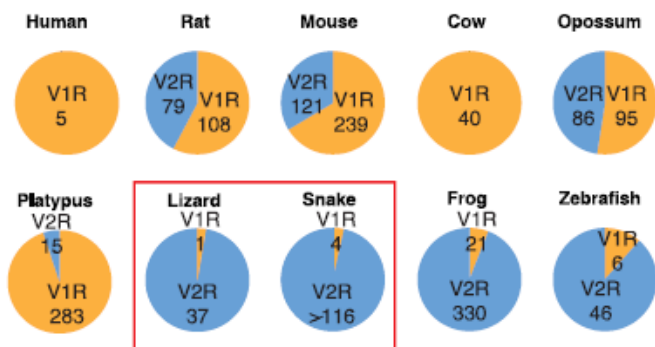


Fig. 5 Absolute en relatieve grootte van de repertoire van vomeronasale receptoren, gebaseerd op huidige studies (rode kader) en gepubliceerde studies (Grus et al. 2007; Shi and Zhang 2007; Young and Trask 2007; Date-Ito et al. 2008; Hashiguchi et al. 2008; Ji et al. 2009; Young et al. 2010; Alfoldi et al. 2011) (uit Brykczynska et al., 2013, p. 395, © Genome Biology Evolution)

Bij de korenslang heeft men zowel de aanwezigheid van VR1 als VR2 aangetoond. Er wordt aangenomen dat deze receptoren enkel ter hoogte van het vomeronasaal epitheel voorkomen. De VR1 wordt, zoals bij de *Xenopus* en de *Plethodon*, slechts in beperkte mate teruggevonden. Hierbij heeft Brykczynska et al. zowel gelijkenissen met de B- als de C-familie van de muis gevonden. Gemeenschappelijke C-genen werden enkel aangetoond bij twee niet-zoogdieren, namelijk de korenslang (*Pantherophis guttatus*) en de roodkeelanolis (*Anolis carolinensis*). In de studie van Brykczynska is beschreven dat er reptielspecifieke en tevens slangspecifieke VR2-genen bestaan (3).

Er bestaan twee hypothesen voor de lage prevalentie van de VR1-genen in het genoom van de slang. Een eerste hypothese stelt dat de voorouder van de amfibieën een klein repertoire had van VR1-genen, maar meer VR2-genen bezat. Uit deze primitieve viervoeter zijn enerzijds de Squamata of

schubreptielen ontstaan die de VR2-genenfamilie zijn gaan uitbreiden, terwijl anderzijds de Mammalia of zoogdieren de VR1-genenfamilie vergroot hebben. Een tweede hypothese stelt dat bovenvermelde voorouder in het verleden een groot repertoire van VR1-genen had, maar dat deze bij de Squamata afgebouwd werd waardoor er nu enkel nog restanten van aanwezig zijn. De lage prevalentie van de VR1-genen bij deze reptielen is dus tegenstrijdig met de theorie die stelt dat doorheen de evolutie er een expansie van VR1-genen was om volatiele moleculen waar te nemen (3).

Deze uitzondering zou te wijten zijn aan de gespecialiseerde tongbewegingen. Dit geeft de mogelijkheid om op een efficiënte manier zowel volatiele als niet-volatiele stoffen tot in het vomeronasaal orgaan te brengen (3).

De muis, *Mus musculus*, die het meest gespecialiseerde vomeronasaal orgaan heeft, beschikt over beide vomeronasale receptoren. Enkel bij de muis en de buidelrat is de aanwezigheid van functionele VR2-receptoren beschreven. Bij primaten, koeien en honden zijn geen VR2-genen teruggevonden. Bij deze diersoorten zijn de VR2-genen tijdens de evolutie gedegenereerd. Hierdoor hebben ze geen intacte genen meer, maar enkel pseudogenen. Dit in tegenstelling tot de muis en de buidelrat, die wel nog over intacte VR2-genen beschikken (45).

Bij de kip, *Gallus gallus domesticus*, zijn geen specifieke genen voor het vomeronasaal orgaan gevonden. Dit is geen verrassend resultaat, aangezien vogels niet over een vomeronasaal systeem beschikken (22).

2.1.2. Transductie van feromonen

De signaaltransductie gebeurt door binding van feromonen aan de vomeronasale receptoren. Hierdoor ontstaat een cascadereductie. In deze literatuurstudie worden twee modelvoorbeelden van de signaaltransductie besproken, namelijk die van de slangen en de zoogdieren.

De kousebandslang, *Thamnophis sirtalis*, heeft een gekende specifieke signaaltransductie bij de prooidetectie (18). Deze waarneming is een mooi voorbeeld van een niet-feromonale functie van het vomeronasaal orgaan (19). Men heeft eiwitten kunnen isoleren uit de regenworm, onder andere ES20 of de "earthworm shock secretion protein", die ervoor zorgen dat de slang meer tongbewegingen maakt om zo een regenworm te detecteren (18).

De ES20-ligand bindt op de vomeronasale receptor die geassocieerd is met een G-proteïne (stap 1). Deze interactie zorgt voor activatie van het G-proteïne, die op haar beurt het fosfolipase C gaat activeren (stap 2). Dit laatst vermelde enzyme zorgt voor de vrijstelling van secundaire boodschappers, diacylglycerol (DAG) en inositol 1,4,5-trifosfaat (IP₃). Deze messengers induceren een stijging van de intracellulaire calciumconcentratie. IP₃ zou bij de slang een belangrijkere rol spelen in de calciumvrijstelling als DAG. IP₃ speelt een rol in de Ca²⁺-vrijstelling op twee verschillende manieren. Ten eerste stijgt de cytoplasmatische calciumconcentratie door een Ca²⁺-influx via een IP₃-afhankelijke receptor die aanwezig is in de plasmamembraan (stap 3). Ten tweede is er een calciumvrijstelling uit de intracellulaire reserves (stap 4). Het hogere calciumgehalte geeft aanleiding tot de activatie van de ryanodinereceptor, gelegen op de membraan van het endoplasmatisch reticulum. Dit leidt tot een extra calciumafgifte uit de intracellulaire reserves (stap 5). Dit gebeuren wordt de calciumgeïnduceerde calciumafgifte genoemd (CICR). Bij een te hoge aanwezigheid van

calcium in de cel kan deze extracellulair uitgescheiden worden via een $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -kanaal (stap 6) (18, 19, 26). In figuur 6 wordt de signaaltransductie bij de slang schematisch weergegeven.

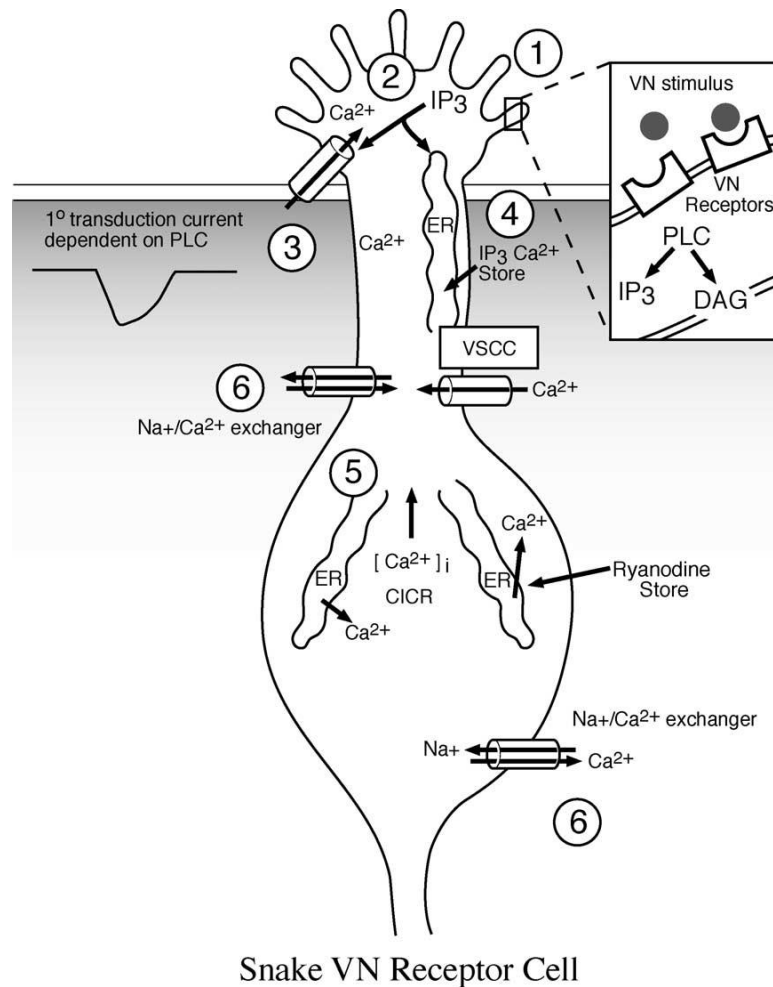


Fig. 6 Model van de signaaltransductie in de kousebandslang (gebaseerd op data van Cinelli et al., 2002). Ligandbinding op de GPCR (G-protein-coupled receptors) activeert fosfolipase C die zorgt voor een stijging van intracellulair IP_3 . Dit resulteert in een stijging van de cytoplasmatische Ca^{2+} -gehalten door twee verschillende mechanismen: Ca^{2+} -vrijstelling van de inwendige reserve en Ca^{2+} -influx door een vermeende IP_3 -receptor in de plasmamembraan. Er is een bijkomende Ca^{2+} -vrijstelling door een CICR (calcium induced calcium release) mechanisme dat gemedieerd wordt door een ryanodinegevoelige opslag en een Ca^{2+} -influx door de activatie van VSCC (voltage sensitive calcium channel) na membraandepolarisatie. Een $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -pomp draagt bij aan het beperken van de sterkte en de duur van deze cytosolische Ca^{2+} -verhoging door Ca^{2+} -efflux. (uit Halpern et al., 2003, p. 261, © Progress in Neurobiology)

De signaaltransductie van zoogdieren vertoont enige variatie met die van de kousebandslangen. De molecules binden op de receptoren die geassocieerd zijn met een G-proteïne. Hierdoor ontstaat een verandering in de conformatie van de receptor. De G-proteïne komt los en activeert het fosfolipase C (PLP). Dit enzyme zorgt voor een stijging in concentratie aan secundaire messengers, diacylglycerol (DAG) en inositol-1,4,5-trifostaat (IP_3). DAG zorgt voor de activatie van het TRP_2 -kanaal waardoor een calciuminflux ontstaat. IP_3 veroorzaakt vrijstelling van intracellulair calcium. Beide boodschappers geven dus aanleiding tot een stijging in de intracellulaire calciumconcentratie (16, 19). Figuur 7 geeft een schematisch overzicht van de signaaltransductie bij de zoogdieren weer.

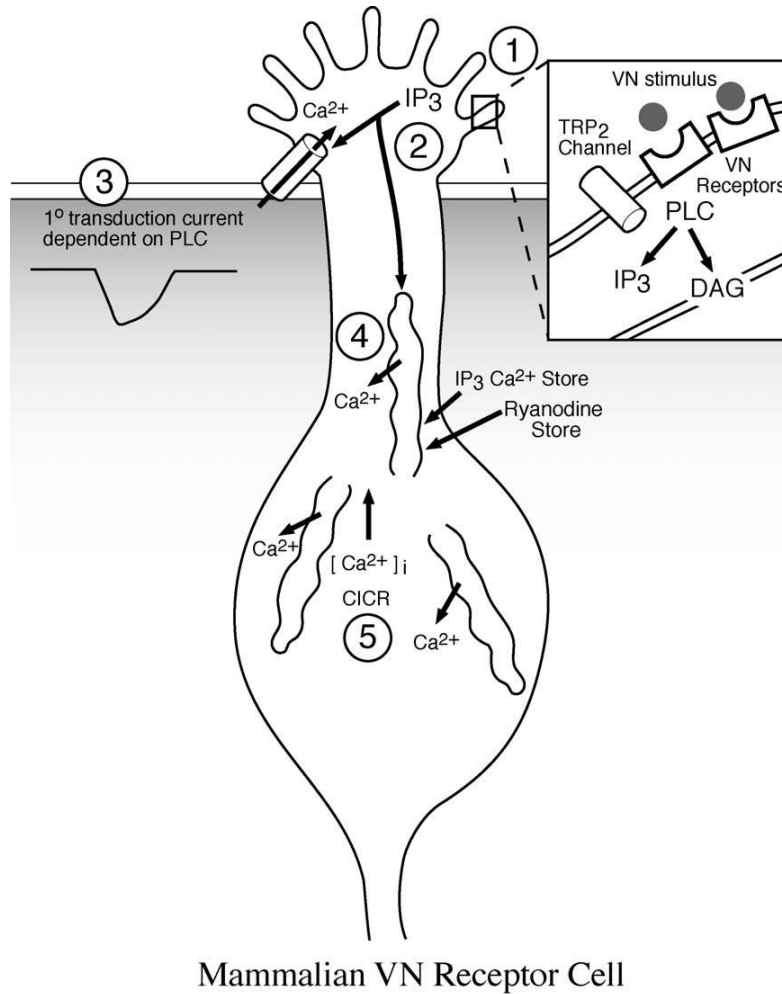


Fig. 7 Model voor de signaaltransductie in zoogdieren (gebaseerd op data vermeld in de referenties geciteerd in het artikel). Ligandbinding op de GPCR activeert fosfolipase C die zorgt voor een stijging in IP₃ en DAG. TRP-kanalen gaan open waardoor er een Ca²⁺-influx ontstaat in de receptorcel. De stijging in intracellulair Ca²⁺ resulteert in een Ca²⁺-vrijstelling van de ryanodine-gevoelige reserves. De primaire transductie is afhankelijk van de PLC-activatie. (uit Halpern et al., 2003, p. 262, © Progress in Neurobiology)

2.1.3. Overdracht naar hersenen

De sensorische neuronen van het vomeronasaal orgaan bezitten vomeronasale receptoren. VR1's worden voornamelijk in de apicale neuronen gevonden, terwijl VR2's eerder in de basale neuronen voorkomen. Informatie van VR1 en VR2 komt respectievelijk bij het voorste of achterste gedeelte van de bulbus olfactorius accessorius (AOB) aan (25, 36). Na de cascaderreactie wordt het signaal via de sensorische neuronen naar de glomeruli van de AOB doorgegeven via axonen. In de glomerulaire laag van de AOB wordt een synaps gevormd tussen de axonen van de sensorische neuronen en de mitraalcellen en pluimvormige cellen (*tufted cells*) (25, 35). De mitraalcellen vormen ook synapsen met korrelcellen. Dit zijn interneuronen die via de GABA-neurotransmitter een negatieve feedback uitoefenen op de mitraalcellen (25).

Kumar beschrijft dat er een correlatie bestaat tussen de chemoarchitecturale dichotomie bij het vomeronasaal epitheel (apicaal versus basaal) en de accessoire bulbus olfactorius (rostraal versus caudaal). Deze dichotomie zou een rol spelen bij geslachtsspecifieke gedragingen. In deze studie suggereert men dat, wanneer een mannelijk dier in contact komt met een vrouwelijk dier, de signalen in het rostraal deel van de bulbus olfactorius komen en zo resulteren in seksueel gedrag. Anderzijds zullen deze signalen, bij contact met een ander mannelijk dier, waargenomen worden in het caudale deel, wat agressief gedrag zal induceren (24).

De mitraalcellen projecteren de axonen tot in de amygdalae, die een onderdeel zijn van het limbisch systeem. Van hieruit vertrekken er neuronen naar de hypothalamus (36). In de hypothalamus is er een belangrijke regulatie van neuro-endocriene reacties en bijhorende seksuele gedragingen (25).

2.1.4. Hormonale respons

Feromonen beïnvloeden de neuronen die het neuro-endocrien systeem reguleren in de hypothalamus (19).

De feromonale reacties kunnen op twee manieren onderverdeeld worden. Enerzijds kunnen ze op moleculair vlak geïnclassificeerd worden (36):

De releasing- of vrijstellingsferomonen worden door het individu herkend en veroorzaken op korte termijn een typisch gedrag, zoals agressie of markering (36). Een voorbeeld van een releasingferomon is 2-methylbut-2-enal die geproduceerd wordt in konijnenmelk door de voedster. Deze zorgt ervoor dat de jongen de tepels gaan zoeken (42).

De primerferomonen induceren veranderingen op lange termijn, deze worden gemedieerd door activatie van het neuro-endocrien systeem. Zo zorgt bijvoorbeeld de molecuul 2,3-dehydroxy-exo-brevicomine voor de secretie van het gonadotropine releasing hormoon (GnRH) bij de muis. Deze vrijstelling resulteert in een secretie van het luteïniserend hormoon (LH) en het follikel stimulerend hormoon (FSH) uit de hypofyse. Deze gonadotrofines zullen een invloed hebben op de gonaden. Hierdoor zullen dieren, na stimulatie van het vomeronasaal orgaan door de feromonen, geslachtsspecifieke gedragsveranderingen uiten (36).

Anderzijds kan er op functioneel vlak een onderscheid gemaakt worden tussen seksueel, maternaal, agressief en territoriaal gedrag (19).

2.2. BELANG VAN FEROMONEN IN HET VOMERONASAAL ORGAAN

2.2.1. Definities

Het olfactorisch systeem van gewervelden is belangrijk voor het waarnemen van stimuli in de omgeving. Deze prikkels zijn voornamelijk geuren of chemische moleculen in de lucht die we kunnen ruiken. De detectie van die geuren gebeurt door het olfactorisch epitheel en geeft informatie over de omgeving en de aanwezigheid van voedsel (4). Daarnaast zijn er de substanties die een invloed hebben op het gedrag die feromonen worden genoemd. De term werd voor het eerst beschreven door Karlson en Lüscher in de 20ste eeuw. Het woord is afkomstig van het Griekse "pherein" (overdragen) en "hormon" (exciteren). Karlson en Lüscher definiëren feromonen als specifieke actieve substanties die geproduceerd worden door een individu en waargenomen worden door een tweede individu van

dezelfde soort, waardoor deze gaat reageren met een bepaald gedrag (11, 36). Moleculen die ditzelfde verschijnsel veroorzaken tussen verschillende diersoorten worden allelomonen genoemd (36).

Het vomeronasaal orgaan werd vroeger beschouwd als specifiek orgaan voor het waarnemen van feromonen. Ondertussen zijn verschillende studies bekend met uiteenlopende, soms tegenstrijdige resultaten (1, 11). Feromonen kunnen zowel door het vomeronasaal orgaan als door het olfactorisch epitheel gedetecteerd worden (1, 4, 11). Dit kan men illustreren aan de hand van de studie van Dorries et al. In deze studie heeft men het belang van het orgaan van Jacobson voor de detectie van androstenon bestudeerd, door het orgaantje ontoegankelijk te maken. Ondanks deze onbereikbaarheid, werden de effecten van androstenon toch waargenomen, wat leidde tot het besluit dat dit feromoon door het olfactorisch epitheel waargenomen wordt (9).

Naast het feit dat feromonen door de twee olfactorische systemen waargenomen worden, heeft men ook aangetoond dat het vomeronasaal orgaan door niet-feromonale stimuli geprikkeld kan worden. Een voorbeeld van een niet-feromonale prikkel is de prooidetectie bij reptielen (1, 11, 19).

Feromonen zijn vaak ontstaan uit andere moleculen die een functie binnenin het dier vervullen. Zo is de primaire functie van steroïdhormonen het beïnvloeden van de vruchtbaarheid, maar tevens zorgen ze voor de aantrekking van het ander geslacht. Deze substanties zijn peptiden die verschillende groottes kunnen hebben. De grootte van de receptor is dan ook aangepast aan die van deze eiwitten (11).

2.2.2. Detectie van feromonen

De Squamata kunnen zowel geuren als feromonen waarnemen via speciale tongbewegingen. Deze adaptatie van de tong om de moleculen tot in het vomeronasaal orgaan te brengen wordt tongue-flicking genoemd. Dit gedrag wordt typisch bij slangen en hagedissen gezien. Tongue-flicking wordt zowel door inwendige als uitwendige factoren beïnvloed. De motivatie van het dier en de mogelijkheid tot voortbeweging zijn bepalende inwendige factoren. Daarnaast zijn de olfactorische, vomeronasale en tactiele stimuli belangrijke uitwendige factoren (31). Het mechanisme van de tongue-flicking is nog niet helemaal duidelijk. Het zou gereguleerd worden via de nucleus hypoglossus die instaat voor de regulatie van de tongspieren (26). Filoramo en Schwenk beschrijven twee stadia voor de detectie van feromonen bij de Squamata. Ten eerste worden chemische moleculen via de tong in de vomeronasale fenestrae gebracht (12). Deze openingen zijn gelegen in het gehemelte en verbinden het vomeronasaal orgaan met de mondholte (32). Vervolgens komen ze via de fenestrae in het lumen van het olfactorisch orgaan terecht. Ten slotte binden deze stoffen op de vomeronasale receptoren om het signaal door te geven naar de bulbus olfactorius (12).

Bij de hoefdieren (Ungulata) en katachtigen (Felidae) is er een typisch gedrag om feromonen waar te nemen, namelijk het "flehmen". Dit gedrag wordt zowel bij mannelijke als vrouwelijke dieren van elke leeftijd gezien en wordt geactiveerd nadat de geur van een feromoon het olfactorisch epitheel stimuleert (43). De dieren strekken hun hoofd en heffen de bovenlip op door een spiercontractie van de M. levator labii maxillaris, waardoor de ductus incisivus open gaat. Deze staat in verbinding met de vomeronasale buis en hierdoor komen de feromonen in het vomeronasaal orgaan terecht. Bij de hond wordt een analoog gedrag gezien, waarbij hij hijgt en de tong beweegt tijdens het snuffelen. In het vomeronasaal orgaan worden de feromonen gemengd met mucus die hydrofobe moleculen bevat

waarop de feromonen gaan binden. Deze hydrofobe moleculen komen uit de lipocalinefamilie, vaak afgekort als PBP (pheromone binding protein) (29).

Na het flehmen wordt het orgaan van Jacobson gespoeld. De mucus wordt naar buiten gedreven doordat de bloeddruk stijgt en de diameter van het lumen daalt. Bij de carnivoren komt dit in de mondholte terecht en wordt het vervolgens ingeslikt. Bij het paard echter kan men het slijm soms in de neus waarnemen (29).

2.2.3. Feromonale functies

2.2.3.1. Seksueel gedrag

Het eerste feromoon dat men gevonden heeft bij zoogdieren was androstenon (29). Deze molecule is een steroïde en wordt geproduceerd in de speekselklieren van de beer (1, 29, 36). Androstenon is een component van de berengeur, die een typische urinegeur heeft (29). Dit feromoon heeft een effect op de bronstige zeugen en lokt een sta-reflex uit waardoor de zeugen de dekking toelaten (8). Zoals hoger vermeld, wordt androstenon waargenomen ter hoogte van het olfactorisch epitheel (9). In de studie van Dorries et al. heeft men aangetoond dat de invloed van androstenon op varkens een seksueel dimorfisme heeft. De gevoeligheid voor androstenon is groter bij de zeug dan bij de beer (8). Er bestaan synthetische analogen van androstenon voor een betere oestrusdetectie bij zeugen (29).

Bij de Rodentia zijn er verschillende feromonen die het seksueel gedrag beïnvloeden. In de urine van de muis worden de MUP's teruggevonden. Deze "major urinary proteins" zijn eiwitten van de lipocalinefamilie. Deze stoffen hebben een groot polymorfisme, gelijkaardig aan MHC-moleculen. Bijgevolg heeft elke individu zijn specifieke geur (36). De androgeenafhankelijke productie van deze eiwitten gebeurt in de lever. Deze moleculen zijn feromoonbindende proteïnen die belangrijk zijn voor het transport van moleculen in de verschillende secreties. Daarnaast spelen ze een rol in het moduleren van de feromonenactiviteit. De MUP's kunnen ook de vrijstelling van de feromonen vertragen, waardoor de feromonen langer beschikbaar zijn (42). Er wordt verondersteld dat de MUP's zelf ook als feromonen kunnen functioneren (39).

Bij het Whitten effect zorgt de urine van de mannelijke dieren voor de inductie en de synchronisatie van de oestruscyclus (19, 36). Twee gekende feromonen, 2,3-dehydro-exo-brevicomine (DHB) en 2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole (SBT), binden aan de MUP's en worden vervolgens gesecreteerd in de urine (1).

Het Whitten effect staat tegenover het Lee-Boot effect, dat de oestruscyclus zal onderdrukken (19, 36). Het Lee-Boot effect wordt onder andere veroorzaakt door de feromonen 2,5-dimethylpyrazine en n-pentylacetaat die geproduceerd worden in de urine (36). Tirindelli et al. vermeldt dat α - en β -farnesene ook tot dit effect kunnen leiden, terwijl Halpern en Martinez-Marcos menen dat het de oestrus kan stimuleren (19, 36).

Het Vandenberg effect wordt beschreven als de versnelling van de puberteit wanneer ontwikkelende vrouwelijke muizen in contact komen met de mannelijke feromonen DHB, SBT, 6-hydroxy-6-methyl-3-heptanone en α - en β -farnesene (19, 36).

Het perianaalcomplex bij de hond en de kat bestaat uit de supracaudale klieren, de circumanaalklieren en de anaalzakken (zie fig. 8) (29).

De supracaudale klieren zijn beter ontwikkeld bij de kat dan bij de hond. Ze spelen een rol bij de identificatie van de kater door de katin en bij de stimulatie van de teef tijdens seksueel gedrag. Er wordt tevens een rol in sociale communicatie vermoed (29).

De circumanaalklieren zijn sterker ontwikkeld bij de reu dan bij de teef. De grootte ervan neemt toe naarmate de leeftijd. Bij de teef heeft men een verhoging van het gehalte aan trimethylamine in de secreties vastgesteld tijdens de loopsheid. Bij de reu wordt voor deze klier voornamelijk een rol weggelegd in de onderlinge sociale interacties (29).

De anaalzakken bevatten een bacteriële flora die de samenstelling van de kliersecretie gaat metaboliseren om alifatische zuren en amines te produceren. Bij de hond bevindt er zich glad spierweefsel rond de anaalzakken. Dit maakt een actieve secretie van de inhoud in de overgang tussen anus en huid mogelijk. Dit kent zijn toepassing zowel bij de uiting van territoriaal gedrag als van angst. De samenstelling van dit secreet kan bij teven wijzigen naargelang de ovariële activiteit. Bij inflammatie kan een bacteriële shift ontstaan, waardoor de samenstelling van de inhoud gaat wijzigen. Dit kan bijvoorbeeld tot gedragsproblemen leiden bij honden met anaalzakontsteking. Bij de kat monden de anaalzakken uit in het rectum. Dit wijst erop dat de anaalzakken eerder gebruikt worden voor communicatie via de faeces. De klieren die uitmonden in de anaalzakken produceren grote hoeveelheden van het eiwit Fel-d-1. Deze proteïnen binden aan de feromonen zodat ze minder vluchtig zijn (29).

Tijdens de loopsheid hebben de reuen interesse voor de teven. Dit is onder andere te wijten aan de productie van methylidihydroxybenzoaat ter hoogte van de vulvaire klieren. Seksueel actieve katers en kattinnen sproeien op verticale oppervlakten. Deze secreties bevatten substanties van secundaire geslachtsklieren (29).

Bij de kat bestaan er vijf faciale feromonen, F1 tot F5, waarvan twee feromonen een ongekende functie hebben. Het feromoon F2 speelt een rol bij seksueel gedrag. Het wordt geproduceerd door de kater in nabijheid van krolse katinen (29).

Hengsten gaan flehmen om waar te nemen of een merrie al dan niet hengstig is. Men vermoedt dat hengstige merries door een typische geur tot op een halve kilometer door de hengst kunnen waargenomen worden. Dit fenomeen zou door de volatiele feromonen veroorzaakt worden. Wanneer een merrie hengstig is, gaat ze frequent urineren in de nabijheid van een hengst. In een studie heeft men gemerkt dat een hengst interesse krijgt in ruinen en niet-bronstige merries, wanneer deze ingewreven zijn met urine van bronstige merries. Dit betekent dat de urine seksferomonen bevat, waardoor de hengst aangetrokken wordt. P- en m-cresol zijn componenten van de urine, die in de bronstperiode aanzienlijk meer uitgescheiden worden. De piekconcentratie wordt gezien de dag voor de ovulatie. Dit gegeven zou gebruikt kunnen worden om het ovulatietijdstip te voorspellen, zodat de kunstmatige inseminatie op het juiste tijdstip gebeurt. De cresolen zijn ook aanwezig in de dioestrus, maar in veel lagere concentraties. Het gehalte aan p-cresol in de urine kan tijdens de oestrus tot tien maal hoger zijn dan tijdens de dioestrus. Er wordt verondersteld dat deze chemische stoffen een antiseptische werking hebben tijdens seksuele activiteit (28). Daarnaast heeft men vastgesteld dat de hengst meer seksueel actief was bij het toevoegen van deze chemische stof in de urine van een niet-hengstige merrie. Hierdoor heeft men kunnen besluiten dat p-cresol een component is van een seksferomoon (5).

Bij de ram heeft men gelijkaardige effecten gezien als bij de hengst. Tijdens de oestrus gaan oaien feromonen produceren ter hoogte van de wol, in wolvet en in de vaginale secreties. Deze

seksferomonen trekken de rammen aan en zorgen ervoor dat ze seksueel actiever zijn. Daarnaast zouden deze substanties ook een rol spelen in het kiezen van een ooi (41).

Bij runderen zijn feromonen ook van belang voor het seksueel gedrag. Zoals bij merries en ooiën, secreteren bronstige koeien feromonen in de urine. Een stier kan hierdoor de tochtige koeien van de niet-tochtige koeien onderscheiden. Men vermoedt dat di-n-propylphthalaat en 1-jodoundecane specifieke feromonale componenten zijn in de urine van tochtige koeien. Er wordt aangenomen dat er ook feromonen geproduceerd worden in de melkklier, faeces, vaginaal slijm, bloed en huidklieren. In de faeces van tochtige koeien worden drie typische moleculen teruggevonden, namelijk azijnzuur, propionzuur en 1-jodoundecane. Men heeft waargenomen dat stieren seksueel actiever worden indien deze faecale substanties ingewreven worden op de genitaliën van niet-tochtige koeien (42).

2.2.3.2. Maternaal gedrag

Bij verschillende diersoorten heeft men feromonen onderzocht die een rol spelen bij de interactie tussen moeder en jong. Deze stoffen hebben een kalmerende invloed op beide individuen. Pageat en Gaultier gebruiken voor deze feromonen de term "appeasines". Deze feromonen worden gesecreteerd ter hoogte van de klieren die zich tussen de melkklijsten bevinden. De appeasines van de verschillende species bevatten een chemische basisstructuur, namelijk oleïnezuur, palmitinezuur en linoleïnezuur. Deze vetzuren zijn in een vaste ratio aanwezig. Daarnaast komen er speciespecifieke vetzuren voor, onder andere myristinezuur, laurinezuur, pentadecaanzuur en stearinezuur. Deze vetzuren worden omgezet door saprofyt bacteriën. De productie van de feromonen begint pas drie tot vier dagen na de geboorte en houdt tot vijf dagen na het spenen aan (29).

Bij de hond bestaat er een feromonthherapie op basis van het "dog-appeasing pheromone", die gesecreteerd wordt tijdens de lactatie van de teef. Deze feromonen kunnen gebruikt worden in periodes van stress om abnormaal gedrag aan te pakken. (29, 37). Bij het paard bestaat er ook een synthetische afgeleide van het "equine appeasing pheromone", die een kalmerend effect heeft op gespeende veulens. Dit product kan ook gebruikt worden voor het transport van paarden (2).

Het feromoon 2-methylbut-2-enal, dat teruggevonden wordt in konijnenmelk, heeft een invloed op de konijnenjongen waardoor deze actief de tepels zullen zoeken (42).

2.2.3.3. Agressief gedrag

Bij dominante muizen heeft men gemerkt dat zowel het olfactorisch epitheel als het vomeronasaal systeem belangrijk zijn inzake agressief gedrag (36). In een studie met gebruik van synthetische feromonen heeft men geconstateerd dat bepaalde feromonen agressie opwekken. Voorbeelden hiervan zijn de reeds bovenvermelde DHB, SBT en α - en β -farnesene (19, 36).

2.2.3.4. Sociaal gedrag

De faciale klieren van de hond zijn van belang voor sociale interacties. De oorklieren produceren een verschillend secreet naargelang de sociale status. De onderdanige honden gaan na een krachtmeting

ruiken aan de oren van de winnaar. De faciale klieren worden op figuur 8 afgebeeld. Bij de hond is het genitaal complex belangrijk voor sociaal contact. Dit wordt bij elke interactie tussen honden verkend (29).

Bij de kat is het F4 feromoon of “allomarking feromoon” belangrijk voor sociaal gedrag. Dit feromoon wordt geproduceerd als een kat gesocialiseerd wordt met andere katten of andere diersoorten. Hierdoor is het risico op agressie kleiner. Er bestaat een synthetisch analoog, Felifriend®, die de sociale interacties tussen katten onderling en tussen katten en andere diersoorten zou vergemakkelijken (29).

2.2.3.5. Territoriaal gedrag

De faciale klieren, namelijk de labiale klieren bij zowel hond en kat en de oorklieren die enkel bij de hond voorkomen, zijn belangrijk voor het territoriaal gedrag. De interdigitale klieren zijn bij kat en hond belangrijk voor zowel afbakening van het territorium als productie van “alarmferomonen”. Deze secreties worden achtergelaten door middel van een krabbende beweging. Dit gedrag wordt vaak als ongewenst ervaren bij de eigenaars. Katten die “alarmferomonen” op hun pad tegenkomen, gaan deze plaats mijden. Er wordt verondersteld dat de consultatieruimtes van menig dierenarts hiervan vergeven zijn (29). Sommige klieren produceren feromonen die verschillende gedragingen kunnen uitlokken. Dit maakt het moeilijk om ze per gedrag te rangschikken.

Het faciale feromoon F3 wordt gesecreteerd door de kat. Dit doet zij door met haar kop over specifieke plaatsen of voorwerpen te wrijven. Hierdoor kan het dier haar omgeving beter herkennen. F3 heeft vermoedelijk ook een kalmerende werking. Een synthetische analoog van F3 (Feliway®) is beschikbaar (29). In de studie van Frank et al. wordt aangetoond dat deze feromonentherapie een invloed heeft op het territoriaal gedrag van de kat. Hierdoor zou ze minder sproeien (13).

Bij het verkennen van een nieuw territorium, gaan katten en honden urineren om te markeren. Faecale markering komt zowel bij reuen als bij teven voor. Bij de teef wordt dit voornamelijk in de metoestrus gezien (29).



Fig. 8 Belangrijkste feromoonsecreterende klieren bij de hond. 1. labiale klieren; 2. oorklieren; 3. perianaalklieren; 4. vulvaire of preputiaalklieren; 5. interdigitale klieren (uit Pageat and Gaultier, 2003, p. 195, © Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice)

Tabel 1. Effect van feromonale componenten na waarneming ter hoogte van het vomeronasaal orgaan (VNO) of het olfactorisch epitheel (OE).

Feromonale component	Species	VNO/OE	Effect	Vrijstelling	Referentie
Androstenon	Varken	OE	Sta-reflex bij bronstige zeugen	Speeksel	Dorries et al. 1995-1997
2,3-dehydro-exo-brevicomín (DHB)	Muis ♂	VNO	Whitten effect Vandenbergh effect Agressie	Urine	Tirindelli et al. 2009, Halpern et al. 2003
2-sec-butyl-4,5-dihydrothiazole (SBT)	Muis ♂	VNO	Whitten effect Vandenbergh effect Agressie	Urine	Tirindelli et al. 2009, Halpern et al. 2003
2,5-dimethylpyrazine	Muis ♀	VNO	Lee-Boot effect	Urine	Tirindelli et al. 2009
n-pentylacetaat	Muis	VNO	Lee-Boot effect	Urine	Tirindelli et al. 2009
α- en β-farnesene	Muis	VNO	Lee-Boot effect (?) Vandenbergh effect Agressie	Preputiale klieren	Tirindelli et al. 2009, Halpern et al. 2003
6-hydroxy-6-methyl-3-heptanone	Muis ♂	VNO	Vandenbergh effect	Urine	Tirindelli et al. 2009, Halpern et al. 2003
Appeasine	Teef, kattin, merrie, koe, ooi, hinde, zeug	VNO	Kalmerend effect	Klier nabij uier	Pageat et al. 2003
2-methylbut-2-enal	Voedster	OE	Tepels zoeken	Melk	Vyas et al. 2012, Baxi et al. 2006
F2	Kater	VNO	Bij aanwezigheid krolse kattinnen	Faciale klieren	Pageat et al. 2003
F3	Kat	VNO	Markeren, kalmerend effect	Faciale klieren	Pageat et al. 2003
F4	Kat	VNO	Socialisatie intraspecies en interspecies, minder agressie	Faciale klieren	Pageat et al. 2003
Methyldihydroxybenzoaat	Teef	VNO	Aantrekkelijk voor de reu	Vulvaire klieren	Pageat et al. 2003
p-cresol	Merrie	VNO	Aantrekkelijk voor hengst	Urine	Buda et al. 2012
di-n-propylphthalaat	Koe	VNO	Aantrekkelijk voor stier	Urine	Vyas et al. 2012
1-jodoundecane	Koe	VNO	Aantrekkelijk voor stier	Urine	Vyas et al. 2012
azijnzuur, proprionzuur en 1-jodoundecane	Koe	VNO	Aantrekkelijk voor stier	Faeces	Vyas et al. 2012

2.2.4. Niet-feromonale functies

Het vomeronasaal orgaan kan zowel geuren als feromonen detecteren (1, 11). Kousebandslangen kunnen prooien detecteren door tongue-flicking. Bij het uitschakelen van de zenuwen van de bulbus olfactorius of van het vomeronasaal orgaan ziet men dat dit gedrag minder uitgevoerd wordt. Regenwormen zijn typische prooidieren van slangen. Men heeft acht verschillende proteïnen kunnen isoleren uit deze wormen die een chemotaxische invloed hebben op de kousebandslangen. Er wordt aangenomen dat bij andere diersoorten, bijvoorbeeld salamanders of hagedissen, het orgaan van Jacobson tevens een belangrijke rol speelt bij de prooidetectie. Bij het verwijderen van het vomeronasaal orgaan bij de hagedis *Calcidis ocellatus* heeft men gezien dat het de prooi nog zal aanvallen, maar niet meer opeet (19).

5. DE MENS EN HET VOMERONASAAL ORGAAN

Tijdens de embryologische fase van de mens ontwikkelt er zich een vomeronasaal orgaan. Deze ontstaat samen met het olfactorisch epitheel uit de olfactorische placode. Uit deze placode ontstaan tevens GnRH-secreterende cellen die belangrijk zijn voor de verdere ontwikkeling van het voortplantingssysteem (36, 39). Deze cellen migreren langs de vomeronasale axonen naar de voorkwab van de hypofyse waar de hormonale secretie ontstaat die bepalend is voor de functionaliteit van de gonaden. Bij de mens bestaat het "hypogonadotropie hypogonadisme syndroom", een syndroom dat te wijten is aan een afwijkende migratie van deze GnRH-producerende cellen. Kenmerkend voor dit syndroom is de aplasie van de bulbus olfactorius, veranderingen in de orbitofrontale cortex en een verminderde olfactorische gevoeligheid (39).

Na de embryologische fase gaat het orgaan van Jacobson echter involueren. Restanten van het orgaan kunnen bij sommige individuen endoscopisch teruggevonden worden, aan de basis van het neuseptum in de nabijheid van het os vomer. De afwezigheid van vascularisatie, epitheliale receptoren en zenuwvezels zijn typische tekenen van regressie van het vomeronasaal orgaan (39). Ook de accessoire bulbus olfactorius is afwezig (36, 39). Hieruit kan men besluiten dat het vomeronasaal orgaan bij volwassenen niet functioneel is. Bij de Rodentia kunnen zowel het vomeronasaal orgaan, het olfactorisch epitheel en het ganglion van Grüneberg feromonen detecteren. Het ganglion van Grüneberg is tot op de dag van vandaag nog niet teruggevonden in de neusholte bij de mens. Dit doet de onderzoekers concluderen dat het olfactorisch epitheel verantwoordelijk is voor de detectie van feromonen (39).

Er bestaan verschillende studies over humane feromonen. Men heeft bijvoorbeeld steroïden uit mannelijke zweet geïsoleerd om het belang ervan bij heteroseksuele vrouwen te bestuderen. Androstadiënone, een afgeleide van testosteron wordt in veel hogere concentraties geproduceerd door de man als door de vrouw. Hierbij heeft men vastgesteld dat deze stof het voorste deel van de hypothalamus van de vrouw activeert. Het is echter nog niet geweten of deze activatie leidt tot neuro-endocriene en fysiologische veranderingen. Er wordt aangenomen dat deze substanties, afhankelijk van de context, eerder psychologische veranderingen teweeg brengen. Dit vormt een schril contrast met de feromonale effecten die gezien worden bij dieren (39). Het is ook gekend dat humane feromonen de menstruele cyclus van vrouwen, die in gemeenschap leven, synchroniseren (34). De mechanismen van deze synchronisatie zijn echter nog niet gekend (39).

BESPREKING

Het vomeronasaal orgaan ontwikkelt zich al tijdens de embryogenese (14, 20, 21). Bij de meeste amfibieën, reptielen en zoogdieren gaat het postnataal uitgroeien tot een volwaardig olfactorisch orgaan (11). Binnen de reptielen vormen de krokodillen en schildpadden een uitzondering omdat zij niet over dit orgaan beschikken (7). Bij sommige zoogdieren, zoals de vleermuizen of de primaten, is er een embryologische aanleg van het orgaan van Jacobson. Deze zal echter snel regresseren (14). Bij de mens is de embryologische aanleg belangrijk voor de verdere ontwikkeling van het voortplantingssysteem (36, 39). Bij de zoogdieren zonder reukzin, onder andere de walvisachtigen, is er geen embryologische aanleg (14). Bij vissen en vogels is er geen vomeronasaal orgaan (16, 22, 35). Bij afwezigheid van dit orgaan, wordt de olfactorische functie overgenomen door het olfactorisch epitheel of door een diersoortspecifiek olfactorisch orgaan zoals het recessus epitheel bij de longvissen (35).

Amfibieën zijn de primitiefste dieren waarbij een orgaan van Jacobson teruggevonden is. Omwille van het feit dat dit orgaan niet aanwezig is bij vissen, bestond de hypothese dat dit orgaan in de evolutie ontstaan is als adaptatie voor het leven op het land (16). Ondertussen heeft Eishten et al. het tegendeel bewezen door de aanwezigheid van het vomeronasaal orgaan aan te tonen in de larvaire stadia van amfibieën. Daarnaast is het feit dat amfibieën de primitiefste dieren zijn die het vomeronasaal orgaan hebben niet helemaal correct. Bij vissen is er morfologisch geen vomeronasaal systeem aanwezig. Er zijn echter wel genetische componenten van dit systeem bij beenvissen teruggevonden (10).

Bij zoogdieren is het waarnemen van geuren of feromonen afhankelijk van de connectie van het vomeronasaal orgaan met de mond- of neusholte. Bij zoogdieren met een zacht- en hard gehemelte zijn de mond- en neusholte van elkaar gescheiden. Ze staan echter in verbinding met elkaar via de ductus incisivus. Wanneer het orgaan van Jacobson verbonden is met de mondholte, komen de moleculen in het orgaan terecht door te flehmen. Via de ductus incisivus komen deze uiteindelijk in de neusholte terecht. Wanneer het vomeronasaal orgaan in contact staat met de neusholte, worden de moleculen opgenomen via vasculaire pompsystemen (35).

Nadat geuren of feromonen terechtkomen in het vomeronasaal orgaan binden ze aan de vomeronasale receptoren. Er bestaan twee receptoren die gebonden zijn aan een G-proteïne. Deze receptoren noemt men in de literatuur VR1 en VR2. Ze worden respectievelijk in de apicale en basale neuronen van het vomeronasaal epitheel teruggevonden. Er bestaat een hypothese dat VR1 volatiele stoffen bindt, terwijl VR2 enkel niet-volatiele moleculen bindt (33). Bij de klauwkikker heeft men vomeronasale receptoren ook ter hoogte van het olfactorisch epitheel gevonden. Deze receptoren beperken zich dus niet tot het vomeronasaal orgaan (23).

Bij de klauwkikker, de rode potensalamander en de korenslang worden de VR1-genen maar in beperkte mate teruggevonden. Deze lage prevalentie zou kunnen verklaard worden doordat de voorouder van deze dieren weinig VR1-genen en veel VR2-genen had. Uit deze gemeenschappelijke voorouder zouden de schubreptielen en zoogdieren ontstaan zijn die respectievelijk de VR2- en de VR1-genefamilie zijn gaan uitbreiden. Een tweede hypothese over deze lage prevalentie stelt dat de voorouder van de schubreptielen een groot repertoire van VR1-genen had, maar dat dit repertoire in de evolutie verloren is gegaan. De vaststelling van de lage prevalentie van VR1-genen in reptielen is dus tegenstrijdig met de theorie van Eishten, die het belang van VR1-genen voor de detectie van volatiele moleculen stipuleert. Tongue-flicking zou op een efficiënte manier zorgen voor het

waarnemen van zowel volatiele als niet-volatiele stoffen. Slangen hebben zich dus op deze manier aangepast aan deze ongelijke verdeling van VR-genen (3).

Na de binding van moleculen op de vomeronasale receptoren ontstaat er een cascadereductie waardoor signalen doorgegeven worden naar de accessoire bulbus olfactorius. Van hieruit vertrekt de informatie naar de mediale amygdala en de stria terminalis. Neuronen vertrekken uit dit deel van de hersenen naar de hypothalamus. In de hypothalamus zorgen de signalen voor het beïnvloeden van het neuro-endocrien systeem (19). Het vomeronasaal orgaan is niet enkel specifiek voor de detectie van feromonen, maar kan ook geuren waarnemen (1, 11, 19). Daartegenover staat dat feromonen ook door andere olfactorische systemen, bijvoorbeeld het olfactorisch epitheel, waargenomen kunnen worden (1, 4, 11).

Het vomeronasaal orgaan heeft dus zowel feromonale als niet-feromonale functies (1, 11, 19). Feromonen leiden tot verschillende gedragsveranderingen, welke zich zowel op seksueel, agressief, maternaal, sociaal als territoriaal vlak situeren (19). Bij seksueel gedrag kunnen feromonen de oestruscyclus zowel stimuleren (Whitten effect) als onderdrukken (Lee Boot effect) (36). Eén specifieke feromoon kan ook verschillende functies hebben. Zo spelen DHB en STB een rol in seksueel gedrag (Whitten effect, Vandenbergh effect) alsook in agressief gedrag (19, 36). Dit alles maakt het moeilijk om de feromonen per gedrag te classificeren. Bovendien zijn er feromonale mechanismen gekend, waarvan de feromonen die deze gedragsveranderingen initiëren nog niet geïdentificeerd zijn.

In het vomeronasaal orgaan worden feromonen gebonden aan proteïnen. Deze eiwitten komen uit de lipocalinefamilie (29). Soms kunnen deze proteïnen reeds binden aan feromonen vooraleer ze in het vomeronasaal orgaan terechtkomen (42). Een voorbeeld hiervan zijn de zogenaamde MUP's of major urinary proteins die in de urine van de muis teruggevonden worden (36). De MUP's spelen een rol in de feromonenactiviteit. Er bestaan twijfels of MUP's al dan niet zelf als feromonen kunnen functioneren (39). Verder onderzoek naar de MUP's en feromonen is dus onontbeerlijk.

Feromonen kennen ook diergeneeskundige toepassingen. Er bestaan synthetische analogen van fysiologische feromonen die gebruikt worden in zogenaamde feromonthherapie. Bij hond en paard worden synthetische appeasines gebruikt wegens hun kalmerende werking (2, 29). Bij de kat is er een F4-analoog (Felifriend®) die contacten met andere dieren of diersoorten zou vergemakkelijken (29). Daarnaast bestaat er ook een F3-analoog (Feliway®) die het sproeien bij katten zou verminderen (13).

Een tweede diergeneeskundige toepassing, die echter nog niet op punt staat, is het gebruik van feromonen voor de bronstdetectie. Tijdens de oestrus worden bepaalde feromonale componenten in de urine in veel hogere concentraties teruggevonden dan tijdens de dioestrus (28). Deze seksferomonen zorgen onder andere bij runderen, schapen, paarden en katten dat de mannelijke dieren aangetrokken worden tot het bronstig dier (28, 29, 41, 42). Bij de merrie wordt de piekconcentratie gezien één dag voor de ovulatie. Er dient dus verder onderzoek te worden verricht naar het vinden van een commercialiseerbare test voor het meten van de gehalten van deze seksferomonen. Hierdoor zou men nauwkeuriger het ovulatietijdstip kunnen bepalen in het kader van kunstmatige inseminatie (28).

Er is nog maar weinig geweten over het belang van humane feromonen. Sommige feromonen kunnen delen van de hypothalamus activeren. Men neemt aan dat menselijke feromonen, in tegenstelling tot dierlijke feromonen, eerder psychologische, kortstondige veranderingen veroorzaken. Er dient verder

onderzoek te worden gedaan om besluiten te trekken over mogelijke fysiologische veranderingen die humane feromonen kunnen teweeg brengen, onder andere bij de synchronisatie van de menstruele cyclus (39).

REFERENTIELIJST

1. Baxi K.N., Dorries K.M., Eisthen H.L. (2006). Is the vomeronasal system really specialized for detecting pheromones? *Trends in neurosciences*, 29(1), 1-7.
2. Berger J.M., Spier S.J., Davies R., Gardner I.A., Leutenegger C.M., Bain M. (2013). Behavioral and physiological responses of weaned foals treated with equine appeasing pheromone: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Veterinary Behaviour: Clinical Applications and Research*, 8(4), 265-277.
3. Brykczynska U., Tzika A.C., Rodriguez I., Milinkovitch M.C. (2013). Contrasted evolution of the vomeronasal receptor repertoires in mammals and squamate reptiles. *Genome Biology and evolution*, 5(2), 389-401.
4. Buck L.B. (2000). The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell Press*, 100(6), 611-618.
5. Buda V., Mozuraitis R., Kutra J. (2012). P-cresol : A sex pheromone component identified from the estrous urine of mares. *Journal of chemical ecology*, 38(7), 811-813.
6. Cao Y., Oh B.C., Stryer L. (1998). Cloning and localization of two multigene receptor families in goldfish olfactory epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(20), 11987-11992.
7. Dakrory A.I., Issa A.Z., Ali R.S.(2011). Nervi Terminalis, Vomeronasalis and Olfactorius of *Uromastix aegyptius* (Squamata-Lacertilia-Agamidae). *Life Science Journal*, 8(4), 900-907.
8. Dorries K.M., Adkins-Regan E., Halpern B.P. (1995). Olfactory sensitivity to the pheromone, androstenone, is sexually dimorphic in the pig. *Physiology & Behavior*, 57(2), 255-259.
9. Dorries K.M., Adkins-Regan E., Halpern B.P. (1997). Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs. *Brain behavior and evolution*, 49(1), 53-62.
10. Eisthen H.L. (1992). Phylogeny of the vomeronasal system and of receptor cell types in the olfactory and vomeronasal epithelia of vertebrates. *Microscopy research and technique*, 23(1), 1-21.
11. Eisthen H.L., Wyatt T.D. (2006). The vomeronasal system and pheromones. *Current Biology*, 16(3), R73- R74.
12. Filoramo N.I., Schwenk K. (2009). The mechanism of chemical delivery to the vomeronasal organs in squamate reptiles: a comparative morphological approach. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology* 311(1), 20-34.
13. Frank D.F., Erb H.N., Houpt K.A. (1999). Urine spraying in cats: presence of concurrent disease and effect of a pheromone treatment. *Applied Animal Behaviour Science*, 61(3), 263-272.
14. Garrosa M., Gayoso M.J., Esteban F.J. (1998). Prenatal development of the mammalian vomeronasal organ. *Microscopy research and technique*, 41(6), 456-470.
15. Gonzalez A., Monora R., Lopez J.M., Moreno N., Northcutt R.G. (2010). Lungfishes, like tetrapods, possess a vomeronasal system. *Frontiers in Neuroanatomy*, 4(130), 1-11.
16. Grus W.E., Zhang J. (2006). Origin and evolution of the vertebrate vomeronasal system viewed through system-specific genes. *BioEssays*, 28(7), 709-718.
17. Grus W.E., Zhang J. (2009). Origin of the genetic components of the vomeronasal system in the common ancestor of all extant vertebrates. *Molecular biology and evolution*, 26(2), 407-419.

18. Halpern M., Cinelli A.R., Wang D. (2005). Prey chemical signal transduction in the vomeronasal system of garter snakes. In: Mason R.T., LeMaster M.P., Müller-Schwarze D. (Editors), *Chemical signals in vertebrates 10*, Springer, New York, 242-255.
19. Halpern M., Martinez-Marcos A. (2003). Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progress in neurobiology*, 70(3), 245-318.
20. Holtzman D.A. (1998). Cell dynamics in the embryonic and postnatal vomeronasal epithelium of snakes. *Microscopy research and technique*, 41(6), 471-482.
21. Jungblut L.D., Pozzi A.G., Paz D.A. (2012). A putative functional vomeronasal system in anuran tadpoles. *Journal of anatomy*, 221(4), 364-372.
22. Keverne E.B. (1999). The vomeronasal organ. *Science*, 286(5440), 716-720.
23. Kiemnec-Tyburczy K.M., Woodley S.K., Watts R.A., Arnold S.J., Houck L.D. (2012). Expression of vomeronasal receptors and related signaling molecules in the nasal cavity of a caudate amphibian (*Plethodon shermani*). *Chemical Senses*, 37(4), 335-346.
24. Kumar A., Dudley C.A., Moss R.L. (1999). Functional dichotomy within the vomeronasal system: distinct zones of neuronal activity in the accessory olfactory bulb correlate with sex-specific behaviors. *The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(20), 1-6.
25. Luo M., Katz L.C. (2004). Encoding pheromonal signals in the mammalian vomeronasal system. *Current opinion in neurobiology*, 14(4), 428-434.
26. Martinez-Marcos A., Ubeda-Banon I., Halpern M. (2001). Neural substrates for tongue-flicking behavior in snakes. *The journal of comparative neurology*, 432(1), 75-87.
27. Mezler M., Fleischer J., Breer H. (2001). Characteristic features and ligand specificity of the two olfactory receptor classes from *Xenopus laevis*. *The journal of experimental biology*, 204(17), 2987-2997.
28. Mozuraitis R., Buda V., Kutra J., Borg-Karlson A-K. (2012). P- and m-cresols emitted from estrous urine are reliable volatile chemical markers of ovulation in mares. *Animal reproduction science*, 130(1), 51-56.
29. Pageat P., Gaultier E. (2003). Current research in canine and feline pheromones. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33(2), 187-211.
30. Pfister P., Rodriguez I. (2005). Olfactory expression of a single and highly variable V1r pheromone receptor-like gene in fish species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(15), 5489-5494.
31. Schulterbrandt T.G., Kubie J., Von Gizycki H., Zuri I. and Halpern M. (2008). Patterns of tongue-flicking by garter snakes (*Thamnophis sirtalis*) during presentation of chemicals under varying conditions. In: Hurst J., Beynon R.J., Roberts S.C., Wyatt T. (Editors), *Chemical Signals in Vertebrates 11*, Springer, New York, 345-356.
32. Schwenk K. (1994). Why snakes have forked tongues? *Science*, 263(5153), 1573-1577.
33. Shi P., Zhang J. (2007). Comparative genomic analysis identifies an evolutionary shift of vomeronasal receptor gene repertoires in the vertebrate transition from water to land. *Genome research*, 17(2), 166-174.
34. Stern K., McClintock M.K. (1998). Regulation of ovulation by human pheromones. *Nature*, 392(6672), 177-179.
35. Taniguchi K., Taniguchi K. (2014). Phylogenetic studies on the olfactory systems in vertebrates. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 76(6), 781-788.
36. Tirindelli R., Dibattista M., Pifferi S., Menini A. (2009). From pheromones to behavior. *Physiological Reviews*, 89(3), 921-956.

37. Tod E., Brander D., Waran N. (2005). Efficacy of dop appeasing pheromone in reducing stress and fear related behavior in shelter dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 93(3), 295-308.
38. Toshihiro O., Keiko S., Toru R.S., Kazuaki W.T., Kazuyuki T. (1998). Fine structure of three types of olfactory organs in *Xenopus laevis*. *The anatomical record*, 252(2), 301-310.
39. Trotier D. (2011). Vomeronasal organ and human pheromones. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*, 128(4), 184-190.
40. Trotier D., Døving K.B. (1998). "Anatomical description of a new organ in the nose of domesticated animals" by Ludvig Jacobson (1813). *Chemical senses*, 23(6), 743-754.
41. Ungerfeld R., Ramos M.A., Möller R. (2006). Role of the vomeronasal organ on ram's courtship and mating behavior, and on mate choice among oestrus ewes. *Applied Animal Behaviour Science*, 99(3), 248-252.
42. Vyas S., Briant C., Chemineau P., Le Danvic C., Nagnan-Le Meillour P. (2012). Oestrus pheromones in farm mammals, with special reference to cow. *Indian Journal of Animal Sciences*, 82(3), 256-267.
43. Weeks J.W., Crowell-Davis S.L., Heusner G. (2002) Preliminary study of the development of the flehmen response in *Equus caballus*. *Applied Animal Behaviour Science*, 78(2), 329-335.
44. Weiler E. (2005). The postnatal development of the rat vomeronasal organ. *Chemical Senses*, 30(1), 127-128.
45. Young J.M., Trask B.J. (2007). V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum. *Trends in Genetics*, 23(5), 212-215.
46. Zeiske E., Melinkat R. (1976). Ultrastructure studies on the epithelia of the olfactory organ of cyprinodonts (Teleostei, Cyprinodontoidea). *Cell and Tissue Research*, 172(2), 245-267. Geciteerd door Taniguchi K. and Taniguchi K. (2014).