

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Zahnert

**Die Beziehung zwischen der Tiefe des Sulcus Olfactorius
und der Riechfunktion unter Berücksichtigung
von Alter und Geschlecht**

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Hanna Louisa Harriet Heitmann

aus Worcester, UK

Dresden 2024

1. Gutachter: Prof. Dr. med. T. Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.:

Vorsitzender der Prüfungskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
Zusammenfassung (Abstract)	1
1 Einleitung	3
1.1 Fragestellung und Zielsetzung	3
1.2 Übersicht ausgewählter und relevanter Studien und Veröffentlichungen	3
2 Das olfaktorische System	6
2.1 Die Bedeutung der olfaktorischen Wahrnehmung	6
2.2 Anatomie der Nase und der Nasennebenhöhlen	8
2.3 Histologie der Nase und der Nasennebenhöhlen	9
2.4 Physiologie des Riechens	12
2.4.1 Dufterkennung durch die Signaltransduktion	12
2.4.2 Olfaktorische Kodierung	13
2.5 Zentrale Riehbahn	14
2.5.1 Bulbus olfactorius	14
2.5.2 Sulcus Olfactorius	19
2.5.3 Tractus Olfactorius lateralis.....	20
2.5.4 Olfaktorischer Cortex.....	21
2.5.5 Orbitofrontaler Cortex.....	22
2.5.6 Riechtestung	23
2.5.7 Altersbedingte Veränderungen des olfaktorischen Systems.....	24
2.6 Einteilung von Riechstörungen	24
2.6.1 Quantitative Riechstörungen	25
2.6.2 Qualitative Riechstörungen	26
2.6.3 Ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen	27
3 Material und Methoden	33
3.1 T1-Messungen des SO	33
3.2 Die LIFE-Adult-Studie	37
3.2.1 Allgemeines zur LIFE-Adult-Studie	37
3.2.2 Studienteilnehmer der LIFE-Adult-Studie	37
3.2.3 Aufbau des Geruchsidentifikationstests der LIFE-Adult-Studie.....	39
3.2.4 Fragebögen der LIFE-Adult-Studie	40
3.2.5 Datenanalyse	45
4 Ergebnisse	47
4.1 Vergleichsanalyse und normative Daten.....	47
4.2 Hierarchische lineare Regressionsanalyse	51
5 Diskussion	53
5.1 Einleitung zur Diskussion	53
5.2 Diskussion von Material und Methoden	59
5.2.1 Methodologische Limitationen.....	59
5.2.2 Zukunftsgerichtete Forschungsempfehlungen	60
6 Schlussfolgerung	61
7 Verzeichnisse	63
7.1 Abbildungsverzeichnis	63
7.2 Tabellenverzeichnis	63
7.3 Literaturverzeichnis	64
7.4 Publikationsverzeichnis.....	81
8 Anhang	83
9 Danksagung	86

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMP	Adenosinmonophosphat
AON	Nucleus Olfactorius anterior
AR	Allergische Rhinitis
ATP	Adenosintriphosphat
BO	Bulbus Olfactorius/ Riechkolben
CAM	Calmodulin
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression
CHR/NP	Chronische hyperplastische Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen
CNG	Cyclic nucleotid gated - Channel
dmX	Dorsal motor nucleus
GAD	Generalized Anxiety Disorder
G _{olf}	Spezifisches olfaktorisches G-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
IR	Idopathische Rhinitis
mm	Millimeter
MPI	Max-Planck-Institut
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomograph
MDD	Major Depressive Disorder
ms	Millisekunden
NifTi	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OBV	Olfactory Bulb Volume, Volumen des Riechkolbens
OC	Olfaktorischer Cortex
OE	Olfaktorisches Epithel
OFC	Cortex orbitofrontalis/ orbitofrontaler Cortex
OR	Olfactory Receptor
OSD	Olfactory Sulcus (Riechrinne) Depth
PC	Cortex piriformis/ Piriformer Cortex
PDE	Phosphodiesterase
PTE	Plane of the Posterior Tangent through the Eyeball
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
SF-8	Short Form-8

SND	Sinunasale Dysosmien
SO	Sulcus Olfactorius/ Riechrinne
SST	Sniffin' Sticks Screening 12 Test
TI	Inversionszeit
URTI	Upper Respiratory Tract Infection - oberen Atemwegserkrankung
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung (Abstract)

Zielsetzung: Das Ziel der vorliegenden Dissertation war, die Beziehung zwischen der Tiefe des Sulcus Olfactorius (SO) und der Riechfunktion unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zu untersuchen sowie normative Daten zur Tiefe des SO in einer Population mit normaler Riechfunktion zu ermitteln.

Material und Methoden: Mit Hilfe von T1-Magnetresonanztomographie-Scans (MRT) wurde in einer umfangreichen Stichprobe von 2.473 Teilnehmern die Tiefe des SO vermessen. Die Daten dieser Dissertation wurden im Rahmen der LIFE-Adult-Studie des Leipziger Zentrums für Zivilisationskrankheiten (LIFE) erhoben. Zusätzlich zu den MRT-Aufnahmen stellte das Max-Planck-Institut eine Reihe weiterer spezifizierter Daten zur Verfügung, darunter Ergebnisse aus verschiedenen Fragebögen und Tests. Mittels des Sniffin' Sticks Screening 12 Tests wurden die Studienteilnehmer der LIFE-ADULT-Studie (mittleres Alter \pm sd = 57 ± 16 Jahre, Altersspanne von 20-80 Jahren) auf ihre Riechfunktion untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt: in eine Gruppe mit Geruchsstörungen (n = 604) und eine Gruppe mit Normosmie (n = 493). Zusätzlich füllten die Teilnehmer Fragebögen zur Evaluierung von Depressionen, Ängsten und ihrer Lebensqualität aus.

Ergebnisse: In allen Altersgruppen war der rechte SO tiefer als der linke SO. Bei Frauen war der linksseitige SO im Vergleich zu Männern tiefer, und bei Frauen wurde eine stärkere Symmetrie in der linken und rechten SO-Tiefe beobachtet. Das Alter war der Hauptfaktor, der die Variabilität der Riechfunktion bestimmte, während die Tiefe des SO nur einen geringen Teil dieser Variabilität erklärte.

Die Normwerte für die minimale Tiefe des SO betragen für Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren (n = 144): 7,55mm auf der linken Seite und 8,78mm auf der rechten Seite. Für Teilnehmer im Alter zwischen 36 und 55 Jahren (n = 120): 6,47mm auf der linken Seite und 6,99mm auf der rechten Seite. Für Teilnehmer über 55 Jahre (n = 222): 5,28mm auf der linken Seite und 6,19mm auf der rechten Seite.

Schlussfolgerung: Angesichts der begrenzten Auflösung der verwendeten T1-gewichteten MR-Bilder und der Begrenztheit des verwendeten Riechtests ergaben die Untersuchungen, dass die Tiefe des SO nur einen kleinen Teil der Variabilität in der Riechfunktion erklärt.

1 Einleitung

1.1 Fragestellung und Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der wachsenden Erkenntnisse über die Bedeutung der olfaktorischen Funktion für menschliche Gesundheit und Lebensqualität, und dem Mangel an detaillierten Daten über die strukturellen Grundlagen des Geruchssinns, fokussierte sich diese Dissertation auf die umfassende Untersuchung der Beziehung zwischen der Tiefe des olfaktorischen Sulcus und der Riechfunktion, einschließlich der Einflüsse von Alter und Geschlecht (Hummel et al., 2003, 2015). Im Gegensatz zu früheren Forschungsarbeiten, die den altersbedingten Einfluss auf die olfaktorische Funktion häufig außer Acht gelassen hatten, berücksichtigte die vorliegende Untersuchung systematisch das Alter als wesentliche Variable (Hummel et al., 2003). Ziel war es zudem, durch die Analyse einer umfangreichen Stichprobe Normwerte zu generieren, die als Grundlage für zukünftige Forschungsarbeiten dienen können.

Das Hauptvorhaben dieser Dissertation bestand darin, den SO anhand T1-Magnetresonanztomographie-Scans einer umfangreichen Stichprobe von 2.473 Teilnehmern zu vermessen, um die Beziehung zwischen der Tiefe des SO und der Riechfunktion unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zu untersuchen, sowie Normwerte zur Tiefe des SO in einer Population mit normaler Riechfunktion zu ermitteln. Die Hypothese der Studie lautete, dass die SO-Tiefe zwar mit der Riechfunktion korreliert, dass aber das Alter einen stärkeren Einfluss auf die Riechfunktion ausübt.

1.2 Übersicht ausgewählter und relevanter Studien und Veröffentlichungen

Zur Einordnung der Fragestellung und Zielsetzung dieser Dissertation wird im Folgenden eine Übersicht ausgewählter und relevanter Studien und Veröffentlichungen dargestellt.

Magnetresonanztomographie und SO Messungen

In dieser Dissertation stellte die MRT die zentrale Untersuchungstechnik dar. Als nicht-invasive, sichere Methode ermöglicht sie die detaillierte Betrachtung von Gehirnstrukturen. Ihr hervorragendes Sicherheitsprofil, die einfache Datenerfassung und hohe Patientenakzeptanz machen die MRT zur bevorzugten neurobildgebenden Methode in Forschung und Klinik. Untersuchungen des Riechkolben und seiner Relevanz für die Riechfunktion wurden unter anderem von Yousem et al. durchgeführt (Frangou et al., 2022; Yousem et al., 1993; 1999). In dieser Forschungsarbeit wurde die Messung der SO-Tiefe der Volumenbestimmung der

Bulbi olfactorii vorgezogen, da erstere als weniger komplex gilt. Dieser Entscheidung lag vor allem die ausschließliche Verfügbarkeit von T1-gewichteten Aufnahmen zugrunde. Eine Messung des OB-Volumens in T1-Aufnahmen erweist sich als nicht sinnvoll (Rombaux et al., 2009).

Das Alter und die SO-Tiefe

Ältere Menschen zeigen im Vergleich zu Jüngeren geringere Sulcustiefen (Çullu et al., 2020; Hummel et al., 2015). Die Reduzierung der SO-Tiefe, bzw. dessen Abflachen, kann durch verschiedene Prozesse herbeigerufen werden, z.B. durch altersbedingte Abnahme der Dichte sensorischer Neuronen im Riechepithel oder eine verringerte Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems (Attems et al., 2015; Brann & Firestein, 2014; Lee et al., 2009). Umfassende Kohortenstudien zeigten zudem, dass im höheren Lebensalter eine Verringerung der kortikalen Dicke in verschiedenen Regionen, darunter Thalamus, Amygdala und Hippocampus, stattfindet (Dima et al., 2022; Frangou et al., 2022).

Die Riechfunktion und die SO-Tiefe

Frühere Forschungsarbeiten verdeutlichten eine Korrelation zwischen der Riechfunktion und der SO-Tiefe: Ein reduziertes Riechvermögen geht häufig mit einer reduzierten SO-Tiefe einher (Abolmaali et al., 2002; Huart et al., 2011, 2013; Hummel et al., 2003; Rombaux et al., 2006, 2010; Seubert et al., 2013; Wang et al., 2011; Zhang et al., 2014). Gleichwohl existieren auch gegenläufige Ergebnisse (Ji et al., 2007; Wang et al., 2011; Zang et al., 2020). Diese Diskrepanzen könnten durch unterschiedliche Faktoren bedingt sein, beispielsweise durch eine kleine Stichprobengröße. Die umfangreiche Stichprobengröße dieser Forschungsarbeit ermöglicht es, aussagekräftigere und zuverlässigere Ergebnisse zu präsentieren. Trotz dieser Diskrepanzen dient die SO-Tiefe als morphologischer Indikator für die Riechfunktion und kann Hinweise auf eine isolierte, kongenitale Anosmie liefern. In der Forschungsarbeit von Huart et al. wurde belegt, dass bei Patienten mit isolierter kongenitaler Anosmie der BO fehlte und der SO signifikant abgeflacht war, im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen, was die SO-Tiefe als diagnostisches Kriterium für isolierte kongenitale Anosmie bestärkt. Weiterhin ermöglicht die SO-Tiefe die Möglichkeit langfristige Veränderungen im Geruchssystem zu erkennen (Abolmaali et al., 2002; Huart et al., 2011; Yousem et al., 1996).

Die Riechfunktion und die SO-Tiefe mit Einfluss des Alters

Bisherige Forschungen haben gezeigt, dass die Beeinträchtigung des Geruchssinns mit steigendem Alter zunimmt, was sich in einer abnehmenden Riechfunktion manifestiert (Doty

& Kamath, 2014; Murphy et al., 2002). Eine Korrelation zwischen der Tiefe des linken SO und der Riechfunktion wurde festgestellt, allerdings ohne Berücksichtigung des Alters als potenziell verzerrendem Einfluss (Hummel et al., 2003).

Unter Einbeziehung des Alters zeigte eine umfangreichere Forschungsarbeit eine Korrelation zwischen der Geruchsschwelle und der Tiefe des rechten SO (Hummel et al., 2015).

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der SO-Tiefe als morphologischen Neuroimaging-Parameter zur Beurteilung der Riechfunktion. Um eine valide Korrelation zwischen der SO-Tiefe und der Riechfunktion zu ermitteln, ist eine umfangreiche Stichprobe erforderlich, die auch den Einfluss des Alters einbezieht.

Geschlechtsspezifische Unterschiede und die Riechfunktion

Ein breites Spektrum an Forschungsarbeiten dokumentiert konsistent eine weibliche Dominanz in der Geruchsfunktion gegenüber männlichen Probanden. Die Ergebnisse aller Studien zeigen durchweg eine weibliche Überlegenheit in Bereichen wie Geruchserkennung, Geruchsschwelle und Geruchsunterscheidung, obwohl der Grad dieser Überlegenheit als gering einzustufen ist (Sorokowski et al., 2019).

Die beobachteten Differenzen zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Riechfunktion könnten potenziell auf zerebrale Asymmetrien zurückgeführt werden. Forschungsbefunde legen nahe, dass Männer im Vergleich zu Frauen eine verstärkte neuronale Asymmetrie über diverse zerebrale Bereiche hinweg aufzeigen, wobei eine Zunahme dieser Asymmetrien in einer antero-posterioren Richtung ausgehend von zentralen Hirnarealen zu beobachten ist. Frühere Studien haben beispielsweise gezeigt, dass insbesondere im Gyrus temporalis superior bei Männern eine signifikant stärkere Asymmetrie feststellbar ist als bei Frauen. Mit dem Alter steigt die Asymmetrie in verschiedenen Gehirnbereichen wie dem inferioren frontalen Gyrus, der anterioren Insula, dem anterioren Cingulum, dem parahippocampalen Gyrus, dem retrosplenialen Cortex, der Corona radiata und dem Kniebereich der Capsula interna. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine Abnahme der Asymmetrien in der Radiatio optica, im präzentralen Gyrus und im Gyrus angularis im Verlauf des menschlichen Lebens (Kovalev et al., 2003).

Im Kontext anderer möglicher Ursachen für Geschlechtsunterschiede in der Geruchsfunktion spielten die spezifischen Düfte, die in den Identifikationstests verwendet wurden, eine bedeutende Rolle. Die Studie von Sorokowski et al. zeigt große Unterschiede in den

Ergebnissen zwischen dem UPSIT und dem SST. Das könnte darauf hinweisen, dass die verwendeten Gerüche nicht für beide Geschlechter gleich neutral waren, was wiederum die festgestellten Unterschiede zwischen den Geschlechtern beeinflusst haben könnte. Es schien, dass der UPSIT möglicherweise Gerüche einschloss, die kulturell oder sozial als geschlechtsspezifisch angesehen wurden. Diese Annahme wurde durch die Beobachtung gestützt, dass die Leistung bei der Identifikation von als „typisch männlich“ geltenden Gerüchen bei Männern nicht besser gewesen war als bei Frauen (Öberg et al., 2002; Sorokowski et al., 2019).

Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Auswahl der Gerüche in Identifikationstests einen erheblichen Einfluss auf die gemessenen Geschlechtsunterschiede gehabt haben könnte.

Geschlechtsspezifische Unterschiede der SO-Tiefe

In verschiedenen Studien wurde festgestellt, dass zwischen den Geschlechtern keine statistisch signifikanten Unterschiede in der SO-Tiefe bestehen (Cengiz et al., 2022; Doğan et al., 2018, 2020; Güney et al., 2022).

2 Das olfaktorische System

2.1 Die Bedeutung der olfaktorischen Wahrnehmung

Die fünf Sinne des Menschen sind Schmecken, Sehen, Hören, Tasten und Riechen. Während Sinne wie das Gehör und das Sehen oft als besonders wichtig erachtet werden, kommt auch dem Geruchssinn eine außergewöhnliche Bedeutung zu (McGann, 2017). Duftmoleküle sind allgegenwärtig. Sowohl in Gefahrensituationen als auch im täglichen Leben deckt dieser Sinn vielfältige überlebenswichtige Funktionen ab.

Verschiedene Funktionen und Aspekte des Geruchssinns:

1. **Erkennen von Umweltgefahren:** Der Geruchssinn warnt uns vor Gefahren wie ausströmendem Gas, Feuer, mikrobiellen Bedrohungen und giftigen Dämpfen (Croy et al., 2014; Hummel et al., 2017; Stevenson, 2010).

2. **Geschmackswahrnehmung:** Ein Großteil des Geschmackserlebnisses von Lebensmitteln und Getränken wird durch den Geruchssinn vermittelt, was zeigt, wie eng Geruch und Geschmack miteinander verbunden sind.
3. **Soziale und emotionale Bedeutung:** Der Geruchssinn hilft uns, Körpergerüche von Familienmitgliedern zu erkennen und beeinflusst die Partnerwahl- entscheidet darüber, ob man jemanden "gut riechen" kann. Er kann auch emotionale Zustände wie Angst oder Freude bei anderen wahrnehmen und spielt eine Rolle bei der Vermeidung von Inzucht (Croy & Hummel, 2017; Stevenson, 2010).
4. **Hygiene und Genuss:** Der Geruchssinn trägt zur Bewertung der Sauberkeit von Kleidung bei und steigert die Lebensqualität durch die Wahrnehmung angenehmer Düfte, wie die von Blumen oder Natur.
5. **Bedeutung für die Gesundheit:** Ein Verlust oder eine Störung des Geruchssinns kann erhebliche Auswirkungen auf die Sicherheit, Ernährung, Appetit und das körperliche und geistige Wohlbefinden haben (Doty & Kamath, 2014).
6. **Nahrungsaufnahme und Appetitregulierung:** Der Geruchssinn ist entscheidend für die Identifikation von nahrhaften oder verdorbenen Lebensmitteln. Er reguliert den Appetit und beeinflusst die Speichelsekretion durch angenehme Gerüche, während unangenehme Gerüche durch Übelkeit und Würgereiz vor dem Verzehr warnen können (Stevenson, 2010)

Die Bewertung von Gerüchen durch das Gehirn basiert auf ihrer hedonischen Wertigkeit, die bestimmt, ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm wahrgenommen wird.

Diese Einschätzung ist oft das Ergebnis von Erfahrungen und Lernprozessen, sowohl bewussten als auch unbewussten. So kann ein Mensch einen bestimmten Geruch mit positiven oder negativen Emotionen verbinden, die er bei einer früheren Begegnung mit dem entsprechenden Duft erlebt hat. Diese Assoziationen werden im Gedächtnis gespeichert und bei zukünftigen Begegnungen mit demselben Geruch abgerufen, was zu einer entsprechenden emotionalen Reaktion führt (Kermen et al., 2011; Khan et al., 2007; Lapid et al., 2011; Rolls, 2004).

Geruchsreaktionen auf Düfte, die mit Fäkalien, Erbrochenem und Verwesung assoziiert sind, lösen bei den meisten Erwachsenen Ekelreaktionen aus. Diese Reaktionen sind wahrscheinlich durch Lernerfahrungen bedingt (Lewis et al., 2008).

Im Gegensatz dazu gibt es Belege für angeborene Geruchswahrnehmungen. Forschungen an Labornagetieren, die nie einer Katze begegnet sind, zeigen, dass diese Tiere auf Katzengeruch mit Angst und defensivem Verhalten reagieren, was auf eine angeborene Reaktion hindeutet. Diese Reaktionen sind stark ausgeprägt, im Gegensatz zu ihrer Nichtreaktion auf andere potenziell schädliche oder giftige Gerüche (Dielenberg & McGregor, 2001; Khan et al., 2007). Diese Beobachtungen legen nahe, dass zumindest bei Nagetieren einige Geruchsreaktionen angeboren sind.

2.2 Anatomie der Nase und der Nasennebenhöhlen

Der äußere Teil der menschliche Nase befindet sich in der Mitte des Gesichts und umfasst die Nasenlöcher und die knorpelige Nasenscheidewand sowie die Nasenflügel, die zusammen den Eingang zu den paarigen Nasenhöhlen bilden. Die hintere Öffnung der Nasenhöhle geht in den oberen Teil des Rachens, dem Nasopharynx über, der wiederum mit den vier paarigen Nasennebenhöhlen verbunden ist. Diese Nebenhöhlen dienen als Resonanzräume.

Das Nasenskelett setzt sich aus Knorpel, Bindegewebe und Knochen zusammen. Der schädelinnere Bereich besteht aus der Fortsetzung des Septums, knöchernen Wänden und Hohlräumen, die von diesen Strukturen begrenzt werden. Von den seitlichen Wänden der Nasenhöhle ragen die Nasenmuscheln nach innen hervor. Jede Nasenmuschel begrenzt einen darunterliegenden Nasengang. Diese Muscheln sind mit einem stark vaskularisierten Epithel überzogen, das zur Erwärmung, Befeuchtung und Reinigung der eingeatmeten Luft beiträgt (Frye & Doty, 1992). Dieses Epithel trägt auch dazu bei, einen turbulenten Luftstrom zu erzeugen, insbesondere durch die Verengung an den inneren Nasenklappen. Diese Turbulenz hilft, Partikel in der Luft zum Nasenschleim zu treiben, der dann kontinuierlich durch die synchron schlagenden Atemwegszilien in den Pharynx transportiert wird (Schwab & Zenkel, 1998). Eine Schädigung dieser Zilien kann zu Bakterienansammlungen und anderen Problemen führen, die die Nasenfunktion und das Riechvermögen beeinträchtigen können (Cohen, 2006).

2.3 Histologie der Nase und der Nasennebenhöhlen

Gemäß ihrer Epithelausstattung und Funktionalität wird die Nasenhöhle in verschiedene histologische Regionen eingeteilt:

In die *Regio respiratoria* (respiratorische Schleimhaut), die hauptsächlich in der unteren und mittleren Nasenmuschel lokalisiert ist, und die *Regio olfactoria* (Riech Schleimhaut), welche der Geruchswahrnehmung dient und die obere Nasenmuschel und des ihm gegenüberliegenden oberen Nasenseptums auskleidet. Zudem lässt sich die kleinere *Regio cutanea* (Hautregion) abgrenzen, die sich im Bereich des Nasenvorhofs befindet und in die äußere Haut übergeht (Lane et al., 2002; Leopold et al., 2000). Bevor ein Duftstoff die für die Geruchswahrnehmung verantwortliche neuronale Aktivität auslösen kann, muss er zunächst entweder von den Nasenlöchern oder vom Nasenrachenraum in die Nasenhöhle gelangen und im Schleim, welcher das Riechepithel bedeckt absorbiert werden.

Das olfaktorische Epithel

Die olfaktorische Wahrnehmung beginnt auf der Ebene des olfaktorischen Epithels (OE), einem spezialisierten Epithel für die Sinneswahrnehmung von Gerüchen. Das OE weist verschiedene Zelltypen auf und befindet sich ausschließlich in der *Regio olfactoria*, welche im Dach der Nasenhöhle lokalisiert ist.

Zelltypen des olfaktorischen Epithel

1. Geruchssinneszellen - olfaktorische Rezeptorneuronen

Innerhalb des OE befinden sich die olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), die sog. Riechzellen. Diese primäre Sinneszellen sind spezialisierte Nervenzellen, welche für die Geruchswahrnehmung verantwortlich sind. Schätzungen zur Gesamtzahl der ORN schwanken zwischen 12 Millionen (David et al., 1991) und 30 Millionen (Hatt, 2004). Diese schlanken bipolaren Zellen, eingebettet im Riechepithel, erstrecken ihre dendritischen Fortsätze nach apikal in die Mukusschicht am Nasenhöhlendach. Zusätzlich weisen sie Verdickungen, bekannt als „Dendritic Knobs“, auf. Von diesen Auftreibungen entspringen 3 bis 20 unbewegliche Zilien, die sich im Schleim, welches von den Bowman'schen Drüsen sezerniert wird, entlang der Oberfläche des OE erstrecken (Hummel et al., 2009). Die ORN exprimieren G-Protein-gekoppelte olfaktorische Rezeptoren auf ihren Riechzilien, die als Bindungsstellen für Duftstoffe dienen. Die Rezeptorproteine interagieren mit Duftmolekülen, wodurch elektrische Signale erzeugt werden, die an das Gehirn

weitergeleitet werden. Auf der basal gelegenen Seite bilden die ORN-Bündel. Diese senden ihre unmyelinisierten Axone gruppiert in ca. 10 bis 15 Fila olfactoria durch die Foramina der Lamina Cribrosa ossis ethmoidalis, in die Riechspalte in Richtung der gepaarten Riechkolben, wo sie auf die Mitral- und Büschelzellen projizieren, um synaptische Verbindungen einzugehen (Landis et al., 2005).

Die Lebensdauer der ORN erstreckt sich etwa 30 bis 60 Tage (Durante et al., 2020). Diese Neuronen weisen mehrere einzigartige Merkmale auf: Sie können sich regenerieren, dienen sowohl als geruchsselektive Rezeptorzellen als auch als Neuronen erster Ordnung, und sind direkt der äußeren Umgebung ausgesetzt, was einen primären Weg für das Eindringen von Viren oder Toxinen ins Gehirn darstellt. Die Anzahl der ORN nimmt mit dem Alter ab (Attems et al., 2015; Fitzek et al., 2022; Paik et al., 1992; Rawson et al., 2012).

2. Basalzellen

Basalzellen liegen direkt unterhalb der Stütz- und Riechzellen, nahe der Basalmembran. Als undifferenzierte Stammzellen besitzen sie die Fähigkeit zur Selbstregeneration und zur Differenzierung. Durch ihre asymmetrische Teilung tragen sie zur kontinuierlichen Regeneration des Riechepithels bei, indem sie als Stammzellreservoir dienen. Im Laufe des Lebens nimmt jedoch die mitotische Aktivität ab, was die Regenerationsfähigkeit der neuronalen und epithelialen Zellen, einschließlich der Stützzellen, beeinträchtigt und potenziell die Geruchswahrnehmung schwächt (Farbman et al., 1988).

3. Stützzellen (Supporting Cells, Sustentacular Cells)

ORN werden im apikalen Bereich von Stützzellen umgeben, die durch Tight-Junctions verbunden sind und sich von der Basallamina zur Epitheloberfläche des OE erstrecken. Diese bipolaren Epithelzellen besitzen einen dichten Bürstensaum aus Mikrovilli, der zur Gewebestabilisierung beiträgt, sie spielen eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts mittels verschiedener Transportmechanismen und -kanäle. Obwohl ihnen bestimmte gliaähnliche Funktionen, wie die elektrische Isolierung der ORN und die Regulierung der Kaliumkonzentration, zugeschrieben wurden, zeigen diese Zellen keine Positivität für das Glial-Fibrillary-Acidic-Protein (GFAP) und sind somit GFAP-negativ (Hummel et al., 2009; Menco & Morrison, 2003).

4. Drüsenzellen

In der Lamina propria produzieren die sphärischen Bowman-Drüsen Riechschleim, der in die Nasenhöhle abgegeben wird, wo er als Lösungsmittel für Duftstoffe dient und die Riechschleimhaut feucht hält (Betz, 2020). Dieser Schleim bildet ein optimales extrazelluläres Milieu für die Geruchswahrnehmung, unterstützt das Ionengleichgewicht und den pH-Wert, und fördert durch duftstoffbindende Proteine die Bindung von Liganden an Rezeptoren (Getchell et al., 1984; Pelosi, 2001). Zudem enthält er Wachstumsfaktoren und Immunfaktoren sowie Biotransformationsenzyme, die nicht nur zur Selbstreinigung der Nasenschleimhaut und Infektabwehr beitragen, indem sie Viren und Bakterien zerstören und entzündungsfördernde Peptide abbauen, sondern auch Toxine metabolisieren (Ding & Dahl, 2003). Die immunstärkende Rolle des Schleims schützt vor der Übertragung von Pathogenen auf das Gehirn, was angesichts der direkten Verbindung der ORN zur Nasenhöhle besonders kritisch ist (Mellert et al., 1992).

5. Mikrovilläre Zellen

Zusätzlich zu den ORN verfügt der Mensch über mikrovilläre Zellen, welche als potenzielle chemorezeptive Zellen identifiziert wurden. Diese Zellen besitzen 8 bis 12 Mikrovilli an ihren dendritischen Enden, welche in die Mukusschicht des Nasendachs ragen. Während sie ähnliche bipolare Strukturen wie die zilientragenden ORN aufweisen, differenzieren sie sich durch ihre rundlich bis birnenförmigen Zellkörper und eine Zellkörperlänge von etwa 10 Mikrometern (Asan et, 2004; Hummel et al., 2009; Moran et al., 1982; Morrison & Costanzo, 1992).

2.4 Physiologie des Riechens

2.4.1 Dufterkennung durch die Signaltransduktion

Jede Geruchswahrnehmung beginnt mit dem Vorhandensein eines Duftmoleküls. Duftmoleküle sind kleine, lipophile, leicht flüchtige und organische Verbindungen (Breer, 2003; Sharma et al., 2019). In minimalen Konzentrationen in parts per trillion erreichen Duftstoffe das Riechepithel, diffundieren in den, die Zilien umgebenden, Schleim und binden dann an das Rezeptorprotein in der Zilienmembran des ORN. Jedes Rezeptorprotein ist ein langes Molekül, das sich auf seinem Weg durch die Zilienmembran siebenmal nach innen und außen faltet. Duftstoffe binden an den jenen Teil, welcher sich nach außen faltet. Es gibt etwa 200-400 Arten von Rezeptorproteintypen, die in menschlichen Geruchsneuronen exprimiert werden. Ein Duftmolekül kann aufgrund seiner unterschiedlichen molekularen Bestandteile an mehrere Rezeptortypen andocken, gleichzeitig können verschiedene Duftstoffe an denselben Rezeptortyp binden. Sobald Duftstoffe an das Rezeptorprotein binden, beginnt der erste Schritt in der olfaktorischen Signaltransduktion. Wenn Duftstoffe an Guanidin-Nukleotid-bindende Rezeptor Proteine binden, muss der chemische Impuls in elektrische Signale umgewandelt werden. Das Innere des Guaninnukleotid-bindenden Rezeptorproteins ist mit einem G-Protein verbunden, das sich aus drei Untergruppen zusammensetzt. Daher werden diese Rezeptorproteine auch als Guaninnukleotid-bindende G-Protein-gekoppelte Rezeptoren bezeichnet.

Wenn das Rezeptorprotein durch eine Bindung des Duftmoleküls erregt wird, kommt es beim Protein zu einer Änderung der Konformation, sowie einer Aktivierung des G-Proteins. Die α -Untergruppe ($G_{\alpha olf}$) bricht vom G-Protein ab und aktiviert unmittelbar das Enzym Adenylzyklase III. Das Enzym Adenylzyklase III katalysiert die Umwandlung von Adenosin triphosphat (ATP) zum Second Messenger cAMP (vom 3',5'-zyklischen Adenosinmonophosphat (AMP)). Dieser wiederum aktiviert ein nahegelegenes Membranprotein. Dies führt zur Öffnung von cAMP gesteuerten Ionenkanäle (Cyclic-Nucleotide-gated Channels, CNG-Channel), durch die positiven Natrium (Na^+) - und Calciumionen (Ca^{2+}) in das Zellinnere der Sinneszelle einströmen. Es kommt zur Depolarisation. Durch einströmendes Calcium kommt es unmittelbar zur Öffnung von einem zweiten Ionenkanaltyp, und zwar von einem Ca^{2+} -gesteuerten Chloridkanal. Durch den es zum Ausstrom von negativen Chloridionen (Cl^-) kommt. Dies führt zu einer Verstärkung der Depolarisation, das negative Membranpotenzial (-70 mV) wird damit positiver.

Die durch den Chloridausstrom aus den sensorischen Neuronen verstärkt wird, und am Axonhügel der Riechzelle ein Aktionspotential erzeugen kann. Als Serie von Aktionspotentialen wird dieses Signal der Sinneszelle über das Axon im Riechnerven zu Neuronen im BO weitergeleitet.

Anatomisch gesehen besteht das periphere olfaktorische System aus zwei Geruchsnerven, die von der rechten oder linken Nasenhöhle zum entsprechenden ipsilateralen Riechkolben verlaufen. Von hier aus werden Signale entlang der Riechbahn an Bereiche des primären und sekundären Geruchsnetzwerks übertragen, darunter der piriforme Cortex, die Amygdala und der orbitofrontale Cortex, wobei die Integration und weitere Verarbeitung der olfaktorischen Wahrnehmung in verschiedenen Arealen des Zentralnervensystems stattfindet (Zang et al., 2020). Im OE befinden sich neben den Geruchssinneszellen auch freie Nervenendigungen des N. trigeminus (Hirnnerv V), des N. terminalis (Hirnnerv 0) sowie sympathische Fasern aus dem oberen Halsganglion (Zielinski et al., 1989). Eine Schlüsselrolle bei der Wahrnehmung von durchdringenden und stechenden Gerüchen, wie Chlor oder Ammoniak, spielt hierbei der N. trigeminus.

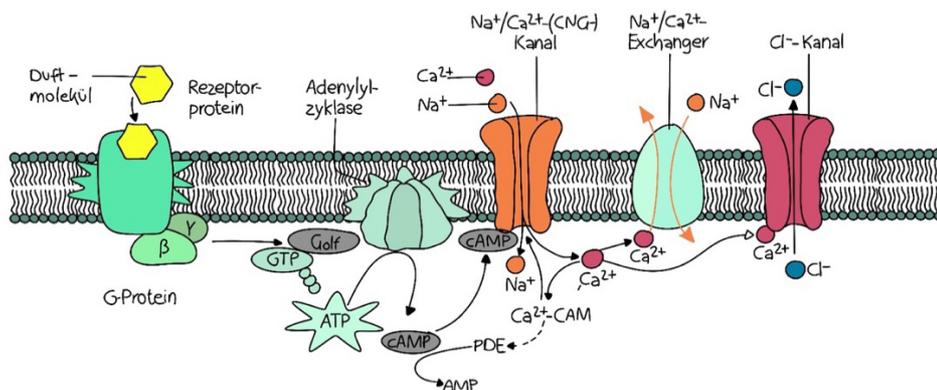


Abbildung 1: Vorgänge bei der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftstoffes an einen spezifischen Rezeptor

(AMP = Adenosinmonophosphat, ATP = Adenosintriphosphat, CAM = Calmodulin, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, CNG = Cyclic nucleotid gated, Golf = spezifisches olfaktorisches G-Protein, GTP = Guanosintriphosphat, PDE = Phosphodiesterase) Abb. Modifiziert nach: (Hummel et al., 2009).

2.4.2 Olfaktorische Kodierung

Menschen können etwa 10.000 verschiedene Gerüche identifizieren, obwohl sie nur über etwa 350 verschiedene Rezeptortypen verfügen. Jeder Rezeptor reagiert auf eine spezifische Gruppe von Duftstoffen. Diese breite Wahrnehmungsfähigkeit basiert auf komplexen Kodierungsmethoden, die es erlauben, aus einer begrenzten Anzahl von Rezeptoren eine

Vielzahl an Geruchskombinationen zu erfassen. Diese Vielfalt entsteht durch spezifische Erregungsmuster in den Mitralzellen, die durch die Aktivierungsmuster der ORN ausgelöst werden (Buck & Axel, 1991; Buck, 2004; Malnic et al., 1999).

2.5 Zentrale Riechbahn

Die Gesamtheit aller Neurone, die den Sinneseindruck von den Duftstoffrezeptoren der Nasenschleimhaut bis zu den verarbeitenden Hirnarealen (primären und sekundären olfaktorischen Cortex Arealen) weiterleiten, wird als Riechbahn bezeichnet. ORN tragen Geruchsrezeptoren (OR), die entscheidend für die Verarbeitung olfaktorischer Informationen sind. Im Riechkolben synapsen die Axone der ORN mit Neuronen der zweiten Ordnung, den Mitralzellen.

2.5.1 Bulbus olfactorius

Der BO ist die erste Station der zentralen Riechbahn. Er gehört zum Riechhirn und ist ein vorgestülpter Teil der Großhirnrinde, er liegt direkt kaudal des orbitofrontalen Cortex und kranial der Lamina cribrosa des Os Ethmoidale (Hummel et al., 2017; Richard et al., 2010; Salazar et al., 2019; Treloar et al., 2002). Die Vernetzung zwischen dem OE und dem BO wird durch die Zusammenführung der Axone der ORN realisiert. Durch die Knochenkanäle der Siebbeinplatte ziehen die Axone der ORN vom OE vom Dach der Nasenhaupthöhle, um den N. Olfactorius zu formen. Auf diese Weise empfängt der OB Informationen von den Riechzellen durch den Riechnerven.

Funktionen des Bulbus olfactorius:

Der BO fungiert als zentrales Verarbeitungszentrum für Geruchsinformationen, indem er die von der Riechschleimhaut empfangenen Geruchsreize aufnimmt, verarbeitet und an die Projektionsneuronen weiterleitet. Dabei findet eine Umschaltung von Signalen der primären- auf sekundäre Neuronen statt. Dieser Vorgang dient nicht nur der Intensivierung der Geruchsempfindung, sondern auch der feinen Unterscheidung spezifischer Geruchsqualitäten, dem Herausfiltern irrelevanter Nebengerüche und der Feinabstimmung der Geruchswahrnehmung durch höhergeordnete Hirnstrukturen. Der BO ist allerdings nicht nur eine passive Durchgangsstation. Er wird vielmehr aktiv durch "Top-down"-Einflüsse aus höheren Gehirnarealen moduliert.

Viele Forschungsarbeiten, unter anderem von (Buschhüter et al., 2008) bestätigen den Zusammenhang zwischen dem BO-Volumen und der Geruchsfunktion. Das BO-Volumen nimmt parallel zur Riechfunktion ab, wobei morphologische Veränderungen des BO-Volumens typisch auf den Verlust oder die Reduktion des Geruchssinns durch virale, posttraumatische oder sinunasale Ereignisse folgen.

Strukturell besteht der BO aus sechs Schichten, die folgendermaßen angeordnet sind (Richard et al., 2010) (**Abbildung 2**):

Aufbau des Bulbus Olfactorius:

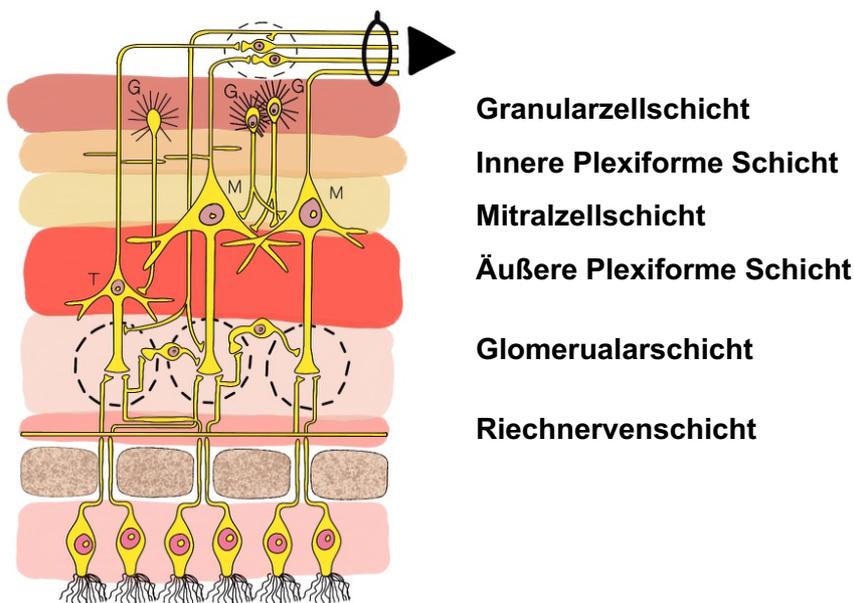


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Neuroanatomie des Riechkolbens modifiziert nach (Duda, 2010)

Die Projektion vom dem olfaktorischen Epithel in den olfaktorischen Bulbus:

Riechnervenschicht (1. Neuron)

Nach Bindung eines Duftstoffes projizieren die Axone der ORN ihre Axone durch die feinen Knochenkanäle der Siebplatte zu den Glomeruli des BO. Beim Durchqueren vereinigen sie sich in ca. 10-15 Bündel „Fila olfactoria“. Nach dem Eintritt in den BO verzweigt sich die Gesamtheit aller Bündel zusammen zum N. Olfactorius (1. Hirnnerv) um die Riechnervenschicht zu bilden.

Glomeruläre Schicht (Glomerularschicht)

Die olfaktorischen Glomeruli stellen die einzige und erste Verbindungsstelle zwischen dem Cortex cerebri und den Rezeptoren der Riechschleimhaut dar. Hier findet die Signalweiterleitung vom ersten auf das zweite Neuron der Riechbahn statt (Kauer & Cinelli, 1993; Mori et al., 1999). Daher fungiert der BO als erste Verbindungsstelle zwischen dem primären Sinnesepithel (OE) und den kortikalen Hirnarealen, die für die Geruchsverarbeitung zuständig sind.

Im Glomerulus erfolgt eine starke Konvergenz, bei der Informationen von über tausend Axonen der Geruchsrezeptoren auf eine einzige Mitralzelle projizieren. Diese massive Reduktion der Signalwege sorgt für eine effiziente Verarbeitung olfaktorischer Informationen. Ein Prozess, der im weiteren Verlauf noch detaillierter erläutert wird. Die ca. 30.000 Axone der Mitralzellen sind die alleinige afferente Verbindung vom BO und bilden zusammen den Tractus Olfactorius. Im BO konvergieren sich die Axone mehrerer ORN mit der gleichen Selektivität auf eine Mitralzelle (Hummel et al., 2009). Unmittelbar bevor die ORN in die Glomeruli eindringen, trennen sie sich von ihrer Glia. Glialose Axone der ORN bilden exzitatorische Synapsen mit den dendritischen Aufzweigungen der Neuronen der zweiten Ordnung (Mitralzellen und Büschelzellen (Tufted cells)) (2. Neuron) und bilden dabei eine spezielle Struktur, die als Glomerulus bezeichnet wird (Buck & Axel, 1991).

Äußere & Innere Plexiforme Schicht, sowie die Mitralzellschicht: Mitralzellen & Büschelzellen

Die Mitral- und Büschelzellen sind die primären efferenten Projektionsneurone des BO. Es handelt sich um erregende glutamaterge Neurone. Ihr Dendrit erstreckt sich zu einem einzelnen Glomerulus und sie erhalten Input von den Riechsinneseuronen sowie lateralen Dendriten.

Im BO findet die erste Verarbeitung der eintreffenden Reize durch Mitralzellen und Büschelzellen statt. Mitralzellen und Büschelzellen sind spezialisierte Neurone, welche nur einen primären Dendriten besitzen, welcher zu einem einzelnen Glomerulus führt, sowie mehrere sekundäre Dendriten, die seitlich in der äußeren plexiformen Schicht (EPL= external plexiform layer) enden und wesentlich zum Neuropil der EPL beitragen. Ihr Zellkörper befindet sich im BO und von dort aus wird der Sinnesreiz in verschiedene Hirnregionen weitergeleitet (also sog. Projektionsneurone).

Die Mitralzellen sind als schmale Schicht tief unterhalb der äußeren plexiformen Schicht zu finden. Diese wird als Mitralzellschicht bezeichnet. Die Büschelzellen hingegen sind in der gesamten äußeren plexiformen Schicht verteilt, sind im Allgemeinen kleiner als Mitralzellen und weisen unterschiedliche Projektionsmuster auf. Die Axone der Mitral- und Büschelzellen verlaufen zentripetal, um den vorderen Riechkern (AON= anterior olfactory nucleus - heute anteriorer olfaktorischer Cortex) zu innervieren und erstrecken sich durch den seitlichen Riechkolbentrakt zu den primären Riechkortexen.

Das Signal der Büschelzellen wird durch die laterale Inhibition verfeinert. Unterhalb der Mitralzellschicht befindet sich eine weitere schmale Schicht, die innere plexiforme Schicht (IPL), die hauptsächlich aus Axonkollateralen von Mitral- und Büschelzellen besteht.

Granularzellschicht: Körnerzellen

Unterhalb der IPL liegt die Körnerzellenschicht, die am dichtesten besiedelte Schicht, die aus den Zellkörpern der axonlosen Körnerzellen besteht, deren primäre Dendriten bis in die äußere plexiforme Schicht reichen. In der Körnerzellenschicht münden hauptsächlich Afferenzen aus diversen Regionen des Gehirns. Auch die Körnerzellen, ähnlich wie die periglomerulären Zellen (PG-Zellen) zählen zu den Interneuronen und bilden Synapsen mit Büschel- und Mitralzellen. Neuronen des anterioren Riechkerns erhalten die erste Synapse von den Axonen, die den Riechkolben verlassen, und verstärken vermutlich die Impulse, die von den ORN der Riechschleimhaut empfangen werden.

Zusätzlich zu den Körnerzellen gibt es eine weitere Klasse von intrinsischen Neuronen, die PG-Zellen, die ebenfalls die Signale der Mitral- und Büschelzellen modulieren. Eine Untergruppe der PG-Zellen stellt die Hauptpopulation dopaminergener Neuronen im BO dar. Die Zellkörper der PG-Zellen umgeben die Glomeruli und senden kurze Dendriten in einen Glomerulus, wo sie sich mit den Axonen der ORN und den Dendriten der Mitral- und Büschelzellen vereinen. Die Axone der PG-Zellen verlaufen dann seitlich innerhalb der glomerulären Schicht, um die Signale benachbarter Glomeruli zu modulieren (Duda, 2010).

Vorgang der Kontrastierung der Signalweiterleitung:

Es übertragen ca. 12-30 Millionen ORN, ausgestattet mit insgesamt 388 unterschiedlichen Rezeptorproteinen, ihre Signale auf rund 5000-8000 Glomeruli (Hummel et al., 2009). Da etwa 1000 Axone des N. Olfactorius auf nur eine Mitral- bzw. Büschelzelle projizieren, kommt es zu einer starken Reduktion der übermittelten Informationen. In jedem Glomerulus formen sich dichte ellipsoide Nervengeflechte. Die Glomeruli werden von periglomerulären Neuronen und

zentrifugalen Axonen aus den Hirnstammkernen moduliert. In der äußeren plexiformen Schicht des Gehirns erfolgt eine Modifikation der Signalweiterleitung durch weitere synaptische Verbindungen. Zahlreiche Interneurone, die sowohl erregende als auch hemmende Impulse aussenden können tragen dort zur Feinabstimmung der verarbeiteten Signale bei. Dadurch werden Riecheindrücke stärker kontrastiert, was eine differenziertere Wahrnehmung von Düften ermöglicht. In der Körnerzellschicht ziehen von den Mitralzellen exzitatorisch wirkende Kollateralen zu den Körnerzellen (Granular cells). Durch hemmende GABAerge Neuronen (Neurotransmitter: GABA (Gammaaminobuttersäure)) der Körnerzellen, die durch Glutamat aktiviert werden, das von den lateralen Dendriten/Kollateralen der Mitralzellen freigesetzt wird, wird eine Hemmung zwischen den Mitralzellen bewirkt. Zusätzlich bilden PG-Zellen, die die Glomeruli umschließen weitere inhibitorische Synapsen (Neurotransmitter: Dopamin und GABA) mit den Dendriten der Mitralzellen. Die Körnerzellen und PG-Zellen erfahren darüber hinaus eine Hemmung durch Projektionen aus dem kontralateralen AON (Hummel et al., 2009). Durch laterale Inhibition der Mitralzellen mithilfe von hemmenden Körnerzellen und Interneuronen und SAC wird eine Kontrastverstärkung bei den Mitralzellen erreicht, wodurch die Duftstoffe besser unterschieden werden können. Durch diesen Prozess werden zentral geleitete Reize stark reduziert. Die laterale Inhibition spielt eine entscheidende Rolle bei der Kontrastierung von Geruchseindrücken.

Die sekundäre zentrale Geruchsverarbeitung:

Nach der Weiterleitung der Geruchsinformation von den primären zu den sekundären Sinneszellen innerhalb der Glomeruli erfolgt die zerebrale Verarbeitung des Duftstoffs. Dabei wird der wahrgenommene Duftstoff bewertet und in Bezug auf seine Bedeutung und Funktion kategorisiert. Die Mitral- und Büschelzellen, als sekundäre Sinneszellen, sind die Hauptausgangsneurone des Riechkolbens. Sie projizieren Signale über den lateralen Riechnerven zu zentralen olfaktorischen Strukturen, einschließlich zum AON, zum piriformen Cortex zum olfaktorischen Cortex, zum entorhinalen Cortex und den kortikobasalen Kernen der Amygdala (Attems et al., 2015; Hirata et al., 2019; Hummel et al., 2017; Imamura et al., 2020). Im Unterschied zur rezeptortopischen Projektion der ORN in die Glomeruli des BO, erfolgt die Weiterleitung vom BO zum piriformen Cortex in einer räumlich diffusen Weise (Cleland et al., 2019).

2.5.2 Sulcus Olfactorius

Die Hauptausgangsneurone des Riechkolbens werden Richtung kaudal als Tractus olfactorius im Sulcus olfactorius fortgesetzt. Der „*Sulcus olfactorius ist die schmale Spalte, die vom Atrium aus zwischen dem Agger nasi und dem Dach der Nasenhöhle gegen die Lamina cribrosa und gegen den vorderen Teil der Regio olfactoria hinaufführt.*“ (Schmidt, 1903). Er liegt direkt oberhalb des BO, ist an der medialen Basis des Frontallappens positioniert, und bildet eine Rinne, die in rostrokaudaler Richtung verläuft und den Gyrus rectus begrenzt. Typischerweise liegt das hintere Ende des SO weiter lateral als das vordere Ende (Chiavaras et al., 2000; Helwany et al., 2023). Über den SO projizieren die Neuronen Signale zu zentralen olfaktorischen Strukturen (siehe oben).

Nachweisbarkeit des SO im fetalen Stadium

In einer Studie von Azoulay et al. wurde herausgefunden, dass der SO ab der 30. Schwangerschaftswoche mit einer Sensitivität zwischen 90,9% und 100% routinemäßig detektiert werden konnte. Die MRT-Aufnahmen zeigten eine posteroantere Entwicklung des SO, was durch neuropathologische Daten bestätigt werden konnte (Azoulay et al., 2006).

Eine histopathologischen Studie von Chi et al., die an in Formaldehyd fixierten Gehirnen von Säuglingen durchgeführt wurde, besagt jedoch, dass der SO ab der 16. Schwangerschaftswoche als eine flache Vertiefung entlang der lateralen Seite des Orbitalsegments erscheint. Diese verläuft parallel zur interhemisphärischen Fissur und erstreckt sich nach vorne, um den Gyrus rectus abzugrenzen. Die Vertiefung der Furche verstärkt sich kontinuierlich und ist bis zur 25. Woche deutlich erkennbar (Chi et al., 1977). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Sensitivität der MRT-Bildgebung für die Erkennung des SO in einem früheren Gestationsalter unterschätzt wird, was Blustajn et al. beschreibt.

Diese Unterschätzung könnte mit der Dicke der Schichten zusammenhängen, die zwischen drei und fünf Millimetern variierte. Diese Daten legen nahe, dass olfaktorische Strukturen von Neugeborenen oder kleinen Kindern mit hochauflösender MRT-Bildgebung detektierbar sein sollten. Daher sollte ihr Fehlen oder ihre schlechte Erkennbarkeit als pathologisch betrachtet werden (Blustajn et al., 2008).

Veränderungen der SO-Tiefe + des BO-Volumens

Verschiedene Erkrankungen, darunter postinfektiöse, posttraumatische Zustände, Parkinson und Alzheimer sowie idiopathische und angeborene Erkrankungen, werden mit einer

Reduktion des BO-Volumens in Verbindung gebracht. Die Tiefe der Riechrinne (OSD – Olfactory Sulcus Depth) dient ebenfalls als wichtiger Marker zur Diagnose von Riechstörungen. Krankheiten wie Behçet, Alzheimer, Parkinson sowie Depressionen und Angstzustände sind mit einer verminderten Riechrinnentiefe und Verringerung des Geruchssinns assoziiert (Asal et al., 2018; Doğan et al., 2018; Hummel et al., 2015). Doğan et al. zeigten, dass die Behçet-Krankheit eine reduzierte Geruchsfunktion aufweist, einhergehend mit einer Verminderung sowohl des BO-Volumens als auch der OSD (Doğan et al., 2018). Zhang et al. fanden bei allergischer Rhinitis eine beeinträchtigte Geruchsfunktion und ein verkleinertes BO-Volumen, ohne Korrelation zur OSD (Zhang et al., 2014). Die Forschung deutet darauf hin, dass die OSD langfristige Veränderungen wie Alterung und Hirnatrophie reflektiert, während der BO eher kurzfristigen Schwankungen unterliegt, die direkt die Geruchsfunktion beeinflussen (Hummel et al., 2015).

Das CHARGE-Syndrom, eine genetisch bedingte syndromale Störung, zeichnet sich durch ein breites Spektrum klinischer Merkmale aus, einschließlich Augenlidspalten, Herzdefekte, Choanalatresie, Entwicklungsverzögerungen, Anomalien der Geschlechtsorgane und Fehlbildungen der Ohren. In einer MRT-basierten Studie von Blustajn et al. wurde festgestellt, dass alle zehn untersuchten Patienten mit CHARGE-Syndrom signifikante Anomalien der OB und/oder SO aufwiesen. Der häufigste MRT-Befund war die komplette Aplasie oder eine asymmetrische Hypoplasie der bilateralen olfaktorischen Bulbi. Weitere Befunde umfassten eine vollständige Aplasie oder eine asymmetrische Hypoplasie der bilateralen olfaktorischen Sulci (Blustajn et al., 2008).

2.5.3 Tractus Olfactorius lateralis

Der Tractus Olfactorius lateralis (LOT), eine neuronale Verbindungsbahn mit einer Länge von etwa 35 mm, erstreckt sich vom Riechkolben entlang der Unterseite des Frontallappens, seitlich des Gyrus rectus, und befindet sich im SO (Barral & Croibier, 2009). Durch den SO ziehend, übermittelt er Geruchsinformationen vom olfaktorischen Cortex zu nachgelagerten Bereichen wie dem Paläocortex, mit dem piriformen Cortex, der Amygdala und dem entorhinalen Cortex als primären Zielgebieten. Von diesen Bereichen gehen Verbindungen zu weiteren Rinden- und Kerngebieten des Gehirns aus (Hummel et al., 2009; Schmeißer et al., 2020; Stiller-Stut, 2019; Witt & Hansen, 2009).

Der direkte Weg der olfaktorischen Verarbeitung: Umgehung des Thalamus

Der Geruchssinn unterscheidet sich von anderen sensorischen Systemen durch seine direkte Verbindung zu kortikalen Hirnarealen, ohne die Vorfilterung durch den Thalamus, die beim visuellen System stattfindet. Im Gegensatz dazu erfüllt der BO diese Filterfunktion im olfaktorischen System.

Die meisten Riechfasern projizieren direkt zum piriformen Cortex, zur Amygdala und zum entorhinalen Cortex, bevor sie den Thalamus erreichen. Die Signale gelangen erst nach einer initialen Wahrnehmungs- und Verarbeitungsphase im Großhirn zum Thalamus. Diese direkte Verbindung beschleunigt z.B. die Wahrnehmung plötzlichen Veränderungen in der Duftkonzentration (Hummel et al., 2017; Landis et al., 2005).

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der zentralnervösen Projektionen, die von den olfaktorischen Neuronen ausgehen.

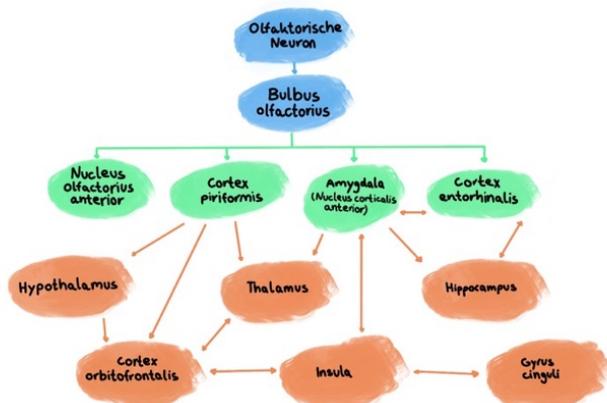


Abbildung 3: Überblick über die zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone. Modifiziert nach: (Albrecht & Wiesmann, 2006)

2.5.4 Olfaktorischer Cortex

Der olfaktorische Cortex (OC), oft auch als Riechhirn oder primäre Riechrinde bekannt, bildet ein Hauptziel des Tractus Olfactorius und spielt eine zentrale Rolle bei der Identifikation, Diskriminierung sowie der grundlegenden Verarbeitung und dem ersten Erkennen und Erinnern von Gerüchen. In der medizinischen Literatur wird der Begriff "olfaktorischer Cortex" nicht einheitlich verwendet. Grundsätzlich umfasst er die Gesamtheit der extrabulbären Fasern der Mitralzellen. Die Unterscheidung in "primären oder sekundären olfaktorischen Cortex" können irreführend sein, da der BO bereits eine eigene Gliederung aufweist (Hummel et al., 2009). Der Begriff Rhinencephalon, oft synonym für den OC verwendet, wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich definiert. Der OC liegt im Vorderhirn, in einem Teil des Temporallappens im unteren Frontallappen und ist die erste zerebrale Station für die

Verarbeitung von Geruchsinformationen, die direkt von den olfaktorischen Rezeptoren in der Nasenschleimhaut übermittelt werden. Er arbeitet eng mit dem nasal-trigeminalen System, das taktile und chemische Reize verarbeitet, sowie dem gustatorischen System, zuständig für die Geschmackswahrnehmung, zusammen.

2.5.5 Orbitofrontaler Cortex

Der orbitofrontale Cortex (OFC), auch als sekundäre Riechrinde bekannt und im Frontallappen oberhalb der Augenhöhlen gelegen, ist entscheidend für die Verarbeitung und Integration olfaktorischer und gustatorischer Informationen. Er agiert als zentrale Schnittstelle, die Geruchs- und Geschmackswahrnehmungen miteinander verbindet, und trägt somit zur Erklärung ihrer engen Verbindung bei. Nach der initialen Verarbeitung in der primären Riechrinde werden Informationen zum OFC weitergeleitet, wo sie einer weiterführenden Integration unterzogen werden. Der OFC ist für die olfaktorische Verarbeitung von zentraler Bedeutung. Als Hauptprojektionsort sekundärer olfaktorischer Signale, unter anderem von Bereichen wie dem präfrontalen Cortex, dem entorhinalen Cortex und der Amygdala, verknüpft der OFC Geruchsinformationen mit emotionalen, kognitiven und sensorischen Aspekten. Diese Rolle geht deutlich über die einfache Geruchsidentifikation hinaus und ist entscheidend für die bewusste Geruchswahrnehmung (Habersack, 2014). Dies trägt wesentlich zur bewussten Erfahrung und Interpretation von Gerüchen bei und bindet den OFC in höhere kognitive Funktionen wie Entscheidungsfindung, Belohnungserwartung, Duftdiskriminierung, Arbeitsgedächtnis und emotionale Verarbeitung ein, wie (Plailly et al., 2007) hervorheben.

Die zentrale Rolle des OFC in der bewussten Geruchswahrnehmung wird durch Studien über posttraumatische Anosmien und orbitofrontale Läsionen untermauert, da diese häufig mit Pathologien im OFC einhergehen. Diese Beobachtungen legen eine funktionelle Verbindung des OFC mit der komplexen Verarbeitung und bewussten Geruchswahrnehmung nahe. Doch ist bei der Auslegung von Befunden aus läsionsbasierten Studien Vorsicht geboten, um Über- oder Unterschätzungen der Auswirkungen auf spezifische oder andere Gehirnregionen zu vermeiden.

Dies unterstreicht die Komplexität des olfaktorischen Systems, in dem einzelne Hirnregionen nicht isoliert für spezifische Funktionen verantwortlich sein müssen, wie (Li et al., 2010) hervorheben. Li et al. konnten demonstrieren, dass der rechte OFC eine Schlüsselrolle bei der Beschleunigung der Umwandlung olfaktorischer Stimuli in bewusste Geruchswahrnehmung spielt.

2.5.6 Riechtestung

Um Riech- und Schmeckstörungen zuverlässig zu bewerten, reicht die Selbsteinschätzung des Patienten nicht aus, da Selbstwahrnehmung und tatsächliche Funktion oft nicht korrelieren. Studien zeigen, dass Patienten häufig eher den nasalen Luftfluss als ihr tatsächliches Riechvermögen bewerten. Viele ältere Menschen erkennen ihr Riechdefizit nicht, oder wenn sie es doch erkennen, über- oder unterschätzen es. Eine beträchtliche Anzahl von ihnen beklagt sich über Geschmacksverluste, da sie die primäre Bedeutung des Geruchssinns bei der Bestimmung des Geschmacks ihrer Speisen nicht anerkennen. Daher sind subjektive Angaben der Riech- oder Schmeckfunktion nur bedingt verwertbar.

Zur Basisdiagnostik gehören eine umfassende Anamnese, die neben spezifischen und allgemeinen Informationen auch auslösende Faktoren, den zeitlichen Verlauf, begleitende Beschwerden, frühere Krankheiten, Operationen, Medikamenteneinnahmen und schädliche Einflüsse erfasst. Ebenso erforderlich sind eine Untersuchung durch einen HNO-Arzt, die Endoskopie der Nase und des Nasenrachenraums mit besonderem Augenmerk auf die Riechspalte, die Durchführung einer Riechprüfung mittels eines validierten Testverfahrens und ein Screening der allgemeinen Geschmackswahrnehmung (Hummel et al., 2001, 2007). Quantitative Tests des Geruchssinns, die in der Klinik leicht durchführbar sind, haben eine große Bedeutung, um die Art und das Ausmaß der Geruchsstörung festzustellen. Auf der Grundlage quantitativer Tests kann der Arzt vielen Patienten mitteilen, dass ihre Funktion zwar absolut gesehen eingeschränkt ist, aber immer noch deutlich über der der meisten Gleichaltrigen liegt. Dies ist für diejenigen ein großer Trost, die mit den vielfältigen Veränderungen, welche mit dem Alterungsprozess einhergehen, zu kämpfen haben (Doty et al., 2014).

Mit Hilfe geeigneter Diagnoseinstrumente (z. B. dem University of Pennsylvania Smell Identification Test, dem Identifikationstest UPSIT) (Doty, Shaman, & Dann, 1984), oder die "Sniffin' Sticks" welche eine umfassendere Beurteilung des Geruchssinns ermöglichen (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000) können olfaktorischen Fähigkeiten einschließlich quantitative Geruchsstörungen wie das vollständige oder teilweise Fehlen der Geruchsfunktion (Anosmie oder Hyposmie) von einer normalen Geruchsfunktion (Normosmie) unterschieden werden. Objektive Messungen der Riech- und Schmeckfähigkeit sind unerlässlich, da subjektive Angaben nicht immer verlässlich sind (Landis et al., 2003; Soter et al., 2008). Riechtests sind heutzutage an unterschiedliche Kulturen angepasst, damit die Probanden alle Gerüche aus dem Alltag erkennen. Als Beispiel hier eine arabische

Forschungsarbeit, welche einige Düfte gegen heimischere Düfte ausgetauscht hat (Oleszkiewicz et al., 2016).

Studien zeigen, dass systematisches „Riechtraining“, also das bewusste Wahrnehmen spezifischer Düfte, zu Veränderungen im olfaktorischen Gehirnvolumen, insbesondere im Hippocampus, führen kann. Eine solche Veränderung wurde z.B. in einer Studie mit 30 Probanden, die an Hyposmie litten, festgestellt. Sie wurden angehalten, über 12 Wochen hinweg zweimal täglich für jeweils 10 Sekunden vier verschiedene, ihnen vertraute Duftstoffe zu riechen. Magnetresonanzaufnahmen vor und nach dieser Zeitspanne zeigten bemerkenswerte Veränderungen. Die Erkenntnisse, dass es zum Volumenzuwachs im Hippocampus sowie Thalamus kommt, unterstreicht eine gewisse Neuroplastizität des Zentralnervensystems.

2.5.7 Altersbedingte Veränderungen des olfaktorischen Systems

Im Unterschied zu den primären Sinneszellen von Seh- und Hörsystem interagieren die ORN direkt mit der Außenwelt und sind somit ständig Infektionen, Toxinen oder chemischen Schäden ausgesetzt. Das Riechepithel kann sich dank Stamm- und Vorläuferzellen in seiner Basalschicht lebenslang regenerieren (Brann et al., 2015; Durante et al., 2020; Schwob, 2002). Dennoch verschlechtert sich die Riechfunktion mit zunehmendem Alter, besonders nach dem 40. Lebensjahr, mit einer Beschleunigung der Abnahme nach dem 60. Lebensjahr (Patel et al., 2022). Zudem zeigt sich bei neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer-Demenz oder idiopathischem Parkinson-Syndrom bereits in frühen Stadien ein signifikanter Rückgang der Geruchswahrnehmung (Attems et al., 2015; Doty, 2012; Doty & Kamath, 2014; Hummel et al., 2007).

2.6 Einteilung von Riechstörungen

Arten von Riechstörungen und deren Prävalenz (Hernandez et al., 2023)

Dysosmie ist der Oberbegriff für Störungen des Geruchssinnes. Gemäß den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde werden Riechstörungen in qualitative und quantitative Typen unterteilt (Hernandez et al., 2023). Diese Einteilung basiert auf der Anamnese der Patienten und den Ergebnissen psychophysischer Tests (Damm et al., 2023).

2.6.1 Quantitative Riechstörungen

Quantitative Dysosmien bezeichnen eine Verringerung oder das vollständige Fehlen sowie, wengleich seltener, eine Zunahme von Geruchsempfindungen, also einer Veränderung der Geruchsintensität. Andererseits basieren qualitative Riechstörungen auf einer veränderten, verfälschten oder halluzinatorischen Wahrnehmung von Gerüchen.

Quantitative Einstufung von Riechstörungen

In der Vergangenheit wurden umfangreiche Standardisierungsmaßnahmen für psychophysische Tests zur Beurteilung des Riechvermögens durchgeführt, wodurch Daten von großen Probanden- und Patientengruppen verfügbar sind, sodass eine Klassifizierung des menschlichen Riechvermögens erfolgen kann (siehe **Tabelle 1**) (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019). Bei den psychophysischen Tests wurde der Faktor Alter berücksichtigt, da das Riechvermögen mit zunehmendem Lebensalter generell nachlässt. So kann bei der klinischen Beurteilung von jedem einzelnen Patienten auch noch das zu erwartende Riechvermögen der jeweiligen Altersgruppe mitberücksichtigt werden (Hummel et al., 2009).

Tabelle 1: Übersicht quantitative Einstufung des Riechvermögens

Riechvermögen	Beschreibung
Normosmie	Normale Empfindlichkeit
Hyposmie	Reduzierte Empfindlichkeit
Anosmie	Geringe Restwahrnehmung / vollständiger Verlust
Hyperosmie	Übernormale Empfindlichkeit

Normosmie beschreibt die subjektiv wahrgenommene normale Geruchsfunktion, bei der keine olfaktorischen Beschwerden vorliegen und die Fähigkeit, Düfte zu erkennen und zu identifizieren, im Rahmen des als normal betrachteten Bereichs liegt.

Hyposmie bezeichnet eine messbar reduzierte Fähigkeit, Gerüche zu erkennen und zu differenzieren. Diese Beeinträchtigung des Geruchssinns kann temporär oder dauerhaft sein, abhängig von der zugrundeliegenden Ursache (Hernandez et al., 2023).

Anosmie beschreibt eine stark eingeschränkte oder vollständig fehlende Geruchswahrnehmung. Dies gilt selbst dann, wenn gelegentlich schwache oder kurzzeitige Geruchsempfindungen wahrgenommen werden, was auf ein geringfügiges verbleibendes Riechvermögen hindeutet, welches jedoch nicht ausreichend ist, um im Alltag nützlich zu sein.

Die Ergebnisse von Geruchstests liegen unter der Hyposmie-Grenze. (Damm et al., 2023; Hernandez et al., 2023).

Hyperosmie bezeichnet eine nachweisbar erhöhte Sensitivität des Geruchssinns, also eine gesteigerte Wahrnehmung von Gerüchen (Blau & Solomon, 1985). Gerüche werden korrekt erkannt, aber in einer intensiveren Form wahrgenommen.

2.6.2 Qualitative Riechstörungen

Qualitative Riechstörungen können in Parosmien, Phantosmien und weitere unterteilt werden (Hernandez et al., 2023; Leopold, 2002).

Tabelle 2: Qualitative Riechstörungen

Riechvermögen	Beschreibung
Parosmie	Verzerrte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Geruchsquelle
Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Geruchsquelle

Parosmien sind verzerrte Geruchswahrnehmungen in Gegenwart einer Geruchsquelle. Gerüche werden oft als unangenehm wahrgenommen. Kaffee kann z.B. wie verbrannter Kunststoff riechen (Croy et al., 2013; Hernandez et al., 2023; Hummel et al., 2009; Landis et al., 2010; Liu et al., 2021).

Phantosmie

Bei Phantosmien "phantasieren" Betroffene Geruchsempfindungen, ohne dass Geruchsstoffe präsent sind (Frasnelli et al., 2004). Phantasmische Riechstörungen werden wie parosmische Riechstörungen häufig als unangenehm mit Attributen wie "verbrannt", "faulig" oder "chemisch" beschrieben (Leopold et al., 2002; Zilstorff, 1966).

Phantosmien und Parosmien entstehen durch die klassischen Ursachen eines Riechverlustes, z. B. durch Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, Infektionen der oberen Atemwege oder Kopftraumata (Landis et al., 2005). Die spezifischen molekularen Veränderungen im Geruchssinn bei diesen Störungen sind jedoch noch nicht vollständig verstanden (Bitter et al., 2011; Hummel et al., 2009; Pellegrino et al., 2021). Parosmien können Wochen bis Monate später als Anzeichen für die Regeneration des Geruchssystems auftreten. In den meisten Fällen verbessern sich die Symptome von Parosmie und Phantosmie über Monate und klingen in der Regel nach einigen Jahren vollständig ab (Isenmann et al., 2021; Landis et al., 2010).

2.6.3 Ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen

In der klinischen Praxis ist es üblich, Riechstörungen nach ihrer Ursache zu klassifizieren, um eine passende Therapie festzulegen. Eine Unterteilung von Riechstörungen erfolgt daher in sinunasale und nicht-sinunasale Störungen (Damm et al., 2023).

Tabelle 3: Übersicht der ursachenbezogenen Gliederung von Riechstörungen

Sinunasale Ursachen	Nicht sinunasale Ursachen
Entzündlich	Postinfektiös
Nicht-entzündlich	Posttraumatisch
	Toxisch
	Angeboren
	Neurodegenerativ
	Idiopathisch
	Depressionen

Sinunasale Ursachen entstehen durch verschiedene Erkrankungen in Nase und Nasennebenhöhlen, die das olfaktorische System durch entzündliche, obstruktive oder andere pathologische Prozesse beeinträchtigen.

Sinunasale Dysosmien (SND) können in zwei Gruppen voneinander abgegrenzt werden:

1. Entzündliche Ursachen

In dieser Kategorie von SND wird zwischen infektiösen und nicht-infektiösen Ursachen unterschieden. SND entstehen aus chronischen, entzündlichen Infektionen wie rezidivierender oder chronischer Rhinitis oder Rhinosinusitis, die bakteriell oder viral sein können, wobei auch hyperplastische Adenoide im Kindesalter als infektiöse Ursachen zählen. Nicht-infektiöse Ursachen wie allergische Rhinitis (AR), nicht allergische/idiopathische Rhinitis (IR), chronische hyperplastische Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen (CHR/NP), sowie Reaktionen auf irritierende oder toxische Substanzen, die ebenfalls Entzündungen hervorrufen können zu Riechstörungen führen (Damm, 2006).

2. Nicht-entzündliche Ursachen

Nicht-entzündliche Ursachen einer SND umfassen Septum Deviationen, posttraumatische Zustände, umfangreiche Nasale Operationen, Arzneimittelnebenwirkungen, Aufhebung der Nasenatmung als Folge einer totalen Laryngektomie und intranasale Neubildungen (Damm et al., 2004; Damm, 2006; Hummel et al., 2009).

Pathophysiologie der Sinunasale Dysosmien

Pathophysiologisch lassen sich SND auf drei Hauptursachen zurückführen: die mechanische Beeinträchtigung oder die Aufhebung des Transports von Duftstoffen zur Riechschleimhaut durch Strömungshindernisse wie Nasenpolypen, Krustenbildung oder Septum Deviationen, was als konduktive Dysosmie bezeichnet wird, eine reversible Funktionsbeeinträchtigung aufgrund von immunologischen oder neurogenen Interaktionen oder den progressiven Untergang des OE durch entzündliche Veränderungen, was als epitheliale Dysosmie bezeichnet wird. Anfänglich oft reversible Einschränkungen des Geruchssinns können, besonders bei langfristig bestehenden Entzündungen, in dauerhafte Beeinträchtigungen oder sogar in einen vollständigen Verlust des Riechvermögens münden. Dies ist auf eine fortschreitende Schädigung oder Veränderung des olfaktorischen Epithels zurückzuführen (Damm et al., 2023).

Nichtsinunasale Dysosmien können in folgende sieben Gruppen voneinander abgegrenzt werden:

1. Postinfektiöse Riechstörungen - Verlust des Geruchssinns nach Infektionen der oberen Atemwege (URTI)

„Als postinfektiöse Riechstörung bezeichnet man eine persistierende Dysosmie im Anschluss an einen zeitlich begrenzten Infekt der (oberen) Atemwege, ohne symptomloses Intervall zwischen dem Ende des Infektes und dem Bemerkten der Riechstörung. Hiervon abzugrenzen sind Riechstörungen im Rahmen eines Atemwegsinfektes, bei denen sich nach Abheilung des Infektes mit Rückgang der konduktiven/inflammatorischen Ursachen das Riechvermögen normalisiert“ (Damm et al., 2023; Hummel et al., 1998).

Postinfektiöse Riechstörungen sind eine der Hauptursachen für Geruchsverluste, die nicht sinusal bedingt sind (Damm et al., 2004; Deems et al., 1991; Seiden, 2004). Obwohl der genaue pathophysiologische Mechanismus unklar bleibt, gelten Viren im Vergleich zu Bakterien (Sugiura et al., 1998) als wahrscheinlichere Ursache für Riechstörungen, da angenommen wird, dass virale Toxine das OE oder die ORN direkt schädigen (Yamagishi et al., 1989).

2. Posttraumatische Riechstörungen

„Als posttraumatische Riechstörung bezeichnet man einen Verlust des Riechvermögens im Zusammenhang mit einem Kopftrauma, wobei ein zeitlicher Zusammenhang zu dem Trauma gegeben sein muss“ (Damm et al., 2023).

Posttraumatische Riechstörungen machen etwa 20% der Patienten aus, die in HNO-Praxen behandelt werden. Die meisten posttraumatischen Riechstörungen treten nach einem Hinterkopf-Trauma auf. Die gängige Erklärung ist, dass "coup-contre-coup"-Läsionen, zu einem kompletten oder teilweisen Abriss in den Fila olfactoria (**Abbildung 4**) (Delank & Fechner, 1996), oder Verletzungen in geruchsempfindlichen Hirnarealen, wie dem OFC oder dem BO zu einer Anosmie oder Hyposmie führen (Lötsch et al., 2015, 2016; Schofield et al., 2014).

a

b

c

Abbildung 4: Posttraumatische Riechstörungen (Modifiziert nach: Costanzo et al. 2003) (Hummel et al., 2009)

a Trauma der Nase oder des Gesichtsschädels.

b SHT mit Abscherung der Fila olfactoria.

c SHT mit intrakraniellen Verletzungen und Verletzungen der zentralen olfaktorischen Strukturen.

3. Toxisch bedingte Riechstörungen

Toxisch bedingte Riechstörungen umfassen Schäden am Riechsystem, die durch akute, meist zufällige Exposition oder langfristige, chronische Exposition schädlicher Substanzen entstehen. Sie können peripher oder zentral im olfaktorischen System auftreten. Verschiedene Faktoren wie Medikamente, Umwelt- und Arbeitsplatzeinflüsse können diese Störungen verursachen (Gobba, 2003). Zudem können unerwünschte Arzneimittelwirkungen Riechstörungen verursachen. In der Regel verschwinden die chemosensorischen Nebenwirkungen nach dem Entfernen der schädlichen Substanzen

oder dem Absetzen der Medikamente eintreten. Allerdings können auch dauerhafte Schäden entstehen, z.B. durch Säuren, die die Basalschicht der Riechschleimhaut zerstören (Damm et al., 2023).

4. Angeborene Anosmie

Während die meisten Geruchsstörungen erworben sind, gibt es auch Menschen, die ohne Geruchssinn geboren werden. Diese Patienten leiden unter angeborener Anosmie, einer Erkrankung, bei der der Riechkolben oft unterentwickelt (hypoplastisch) oder nicht vorhanden (aplastisch) ist, einhergehend mit einem flachen SO (Abolmaali et al., 2002, 2008)

Angeborene Riechstörungen sind selten und zeichnen sich durch eine lebenslange Abwesenheit des Geruchssinns ohne Hinweise auf erworbene Ursachen wie sinunasale Erkrankungen, Kopfverletzungen oder infektionsbedingte Störungen aus. Betroffene empfinden oft wenig Leidensdruck, da sie nie die Fähigkeit zu riechen hatten und somit keinen Vergleich kennen. Im Unterschied zu Personen, die ihre Riechfähigkeit verlieren, fehlt ihnen die Erinnerung an Gerüche, was das Empfinden von Verlust mindert. Sie passen sich von Kindheit an eine geruchlose Welt an und entwickeln Anpassungsstrategien.

Angeborene Riechstörungen können als isolierter Defekt auftreten, wie (Assouline et al., 1998) beschreiben, oder im Rahmen eines Syndroms, wie (Jafek et al., 1990) feststellten. Neben der charakteristischen Anamnese ohne Geruchserinnerungen ermöglicht ausschließlich die MRT eine präzise Diagnosestellung. Es gibt Fälle, in denen Personen trotz des Fehlens des BO, über ein normales Riechvermögen verfügen, wie (Weiss et al., 2020) berichteten. Unter den syndrombedingten angeborenen Anosmien ist das Kallmann-Syndrom am weitesten verbreitet. Es kombiniert Anosmie mit hypogonadotropem Hypogonadismus, was klinisch zu Unfruchtbarkeit und Geruchsverlust führt (Landis et al., 2005).

5. Neurodegenerative Ursachen

Riechstörungen sind oft mit neurodegenerativen Krankheiten wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPD) verbunden, wobei über 90% der IPD-Patienten betroffen sind. Riechstörungen dienen als zuverlässige diagnostische Indikatoren für IPD (Postuma et al., 2015), besonders da ein Riechverlust motorischen Symptomen um vier bis zehn Jahre

vorausgehen kann (Haehner et al., 2009; Landis et al., 2005; Roos et al., 2022). Derartige Riechdefizite erfordern eine umfassende neurologische Untersuchung, um ein beginnendes IPD frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln (Damm et al., 2023).

Schwerwiegende Riechstörungen sind charakteristisch für die Lewy-Body-Demenz, frontotemporale Demenz und die Alzheimer-Demenz, wobei sie bei der Alzheimer-Demenz, bereits in frühen Stadien auftreten (Doty & Hawkes, 2019). Riechstörungen gelten auch als potenzielle Marker für leichte kognitive Beeinträchtigungen, ein Vorstadium der Demenz, das mit einer leichten Verschlechterung der kognitiven Funktionen einhergeht. Sowohl bei Morbus Parkinson als auch bei Demenz mit Lewy-Körpern treten häufig Riechdefizite auf, die als Frühsymptome dienen. Ähnliche Beobachtungen wurden bei frontotemporaler Lappen-Degeneration gemacht, einer Erkrankung, die mit der Degeneration von Hirnregionen verbunden ist.

Darüber hinaus weisen Patienten mit Huntington-Krankheit mittelgradige Riechstörungen auf, was den Geruchssinn als wichtigen Indikator für neurodegenerative Zustände unterstreicht (Nordin et al., 1996). Die enge Verknüpfung von Riechstörungen mit neurodegenerativen Erkrankungen verdeutlicht die Bedeutung der Beurteilung des Geruchssinns als möglichen Marker für frühe Anzeichen sowie die Verlaufskontrolle dieser Erkrankungen (Attems et al., 2015; Benarroch, 2010; Doty, 2012; Hawkes, 2003; Magerova et al., 2014; Ruan et al., 2012).

6. Depressionen

Olfaktorische und emotionale Verarbeitungswege haben gemeinsame anatomische Grundlagen, was die häufigen olfaktorischen Veränderungen bei Depressionen erklärt, meist als verringerte Aktivierung wichtiger Strukturen oder reduziertes BO-Volumen. Die Beziehung zwischen Riechen und Depression ist bidirektional: Einerseits ist die olfaktorische Funktion bei Depression durch verminderte olfaktorische Aufmerksamkeit und geringere Rezeptorumsatzraten beeinträchtigt, andererseits könnte der Riechkolben ein Indikator für eine erhöhte Vulnerabilität für Depressionen sein (Croy & Hummel, 2017).

7. Idiopathisch

Idiopathische Riechstörungen treten ohne erkennbare Ursache auf und lassen sich keiner der genannten Kategorien zuordnen. Daher wird die Diagnose einer "Idiopathischen

Riechstörung" als Ausschlussdiagnose betrachtet, die eine sehr sorgfältige Anamnese und umfangreiche diagnostische Untersuchungen erfordert (Damm et al., 2023).

Fast 20% aller diagnostizierten Riechstörungen fallen unter die Kategorie der idiopathischen Riechstörung. Der hohe Anteil könnte das gegenwärtig begrenzte Verständnis der verschiedenen Faktoren, die den Geruchssinn beeinflussen können widerspiegeln, wobei erwartet wird, dass dieser mit zunehmendem Forschungsfortschritt sinkt. Es ist denkbar, dass ein erheblicher Teil dieser bisher als idiopathisch eingestuftten Fälle tatsächlich auf bisher unerkannte Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, Dysosmien nach nicht diagnostizierten oberen Atemwegsinfektionen oder auf neurodegenerative Erkrankungen zurückgeführt werden kann (Damm et al., 2004; Landis et al., 2005).

Riechverluste sollten immer auch im Kontext des Alters des Patienten zu betrachten. Die Riechfähigkeit nimmt mit dem Alter ab, sodass etwa 30% der über 70-Jährigen eine reduzierte Funktion bis hin zur Anosmie zeigen, was die Bedeutung der Altersberücksichtigung bei der Diagnose unterstreicht (Doty et al., 1984; Nordin et al., 1996).

3 Material und Methoden

3.1 T1-Messungen des SO

Das Ziel dieser Dissertation bestand darin, den SO mit Hilfe von T1-Magnetresonanztomographie-Scans einer umfangreichen Stichprobe von 2.473 Teilnehmern zu vermessen, um die Beziehung zwischen der Tiefe des SO und der Riechfunktion unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zu untersuchen, sowie normative Daten zur Tiefe des SO in einer Population mit normaler Riechfunktion zu ermitteln.

Die Daten dieser Dissertation wurden im Rahmen der LIFE-Adult-Studie des Leipziger Zentrums für Zivilisationskrankheiten (LIFE) erhoben. Detaillierte Informationen zur LIFE-Adult-Studie sind im entsprechenden Abschnitt dieser Arbeit zu finden.

Im Zeitraum von Mitte Juni bis Ende Dezember 2020 wurden Messungen des SO mittels T1-Bildgebungen durchgeführt. Der eingerichtete Remote-Zugang über „NoMachine“, welcher den Zugriff zur Datenbank des Max-Planck-Institutes Leipzig ermöglichte, entsprach den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Durch den „NoMachine“ RemoteLinux Desktop Service wurde Zugang zu den am MPI-Datenpfad des Instituts gespeicherten Daten ermöglicht. Um eine Messung des SO in der ITK-Snap MRT-Software durchzuführen, waren mehrere vorbereitende Schritte erforderlich.

Das Programm MRICron wurde verwendet, um für jeden Probanden bzw. MRT-Scan die DICOM-Dateien (im.mgz Format) in das NifTi-Format (.nii.gz) umzuwandeln. Dieser Schritt war notwendig, um die Dateien in ITK-Snap öffnen und analysieren zu können, da ITK-Snap das NifTi-Format für die Öffnung und Vermessung der Scans benötigt.

Für die Konvertierung der DICOM-Dateien in NifTi-Dateien wurde ein Terminal geöffnet und für jede Datei ein spezielles Skript verfasst. Dieser Prozess gewährleistete, dass die MRT-Scans in einem kompatiblen Format vorlagen, das von der ITK-Snap Software (Penn Image Computing and Science Laboratory University of Pennsylvania, Philadelphia, USA) für die genaue Analyse und Messung des SO verwendet werden konnte.

In diesem Ablauf wurde zunächst FreeSurfer (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, USA) welches ein Programm für Gehirnbildanalyse ist gestartet.

Anschließend wurde in das Verzeichnis mit den relevanten MRT-Datengewechselt, und schließlich konnte das Tool `mri_5` verwendet werden, um die MRT-Daten vom `mgz`-Format in das `nii.gz`-Format umzuwandeln.

Im MRICron-Programm wurde jedem MRT-Scan eine fortlaufende Nummer zugeordnet. Zum Beispiel wurde der erste Scan als „hanna001“ bezeichnet, um eine klare und systematische Identifizierung zu ermöglichen.

Nachdem die notwendigen Vorbereitungen (Konvertierung der Scans in ein kompatibles Format und die systematische Nummerierung für eine leichtere Identifizierung) abgeschlossen waren, konnten die MRT-Dateien im ITK-Snap-Programm analysiert werden.

Die präzise Ermittlung der Tiefe des SO in MRT-Aufnahmen erforderte das Vorhandensein von coronaren Schnittbildern tangential zum proximalen Ende der Augäpfel. Diese Aufnahmen ermöglichten eine eindeutige räumliche Zuordnung und damit eine genaue Vermessung des SO. In der Vermessung der MRT-Scans war die Verwendung der koronalen Ansicht zentral. Hierbei wurde systematisch von der vorderen (anterior) zur hinteren (posterior) Grenze der Augäpfel navigiert, bis zu einer Ebene, in welcher die Augäpfel nicht mehr sichtbar waren. An diesem Punkt erfolgte die Lokalisierung des SO, gefolgt von der präzisen Vermessung mit den Zeichenwerkzeugen des Programms. Basierend auf früheren Untersuchungen (Hummel et al., 2015; Ji et al., 2007; Rombaux et al., 2009; Zang et al., 2020) wurde die Bestimmung der SO-Tiefe auf der Ebene der posterioren Tangente durch die Augäpfel (PPTE), wie in **Abbildung 5** illustriert, gemessen (Lie et al., 2021).

Anfänglich wurde eine Tangente von der Oberseite des Gyrus rectus zum Gyrus orbitalis medialis gezogen. Anschließend zog man eine Linie, um diese Tangente möglichst rechtwinklig mit dem tiefsten Punkt des SO zu verbinden. Die so ermittelte Länge wurde als Maß für die Tiefe des SO in Millimetern notiert. Diese Vermessungen wurden individuell für den rechten und linken SO durchgeführt.

Für die Dokumentation der MRT-Analysen in ITK-Snap wurde eine Excel-Tabelle angelegt. Dabei wurde die Probanden-ID, die Nummer des MRT-Scans, die Tiefe des SO in Millimetern für die rechte und linke Hemisphäre und etwaige Kommentare in einzelnen Spalten notiert. Letztere beinhalteten Anmerkungen zu Läsionen, die eine Messung erschwerten oder unmöglich machten, sowie Hinweise auf fehlerhafte oder fehlende MRT-Dateien.

Zusätzlich vermerkt wurde die Nummerierung des jeweiligen Schnittbildes/Slice, die für die Vermessung des SO (links und rechts) jedes MRT-Scans relevant war, in einer separaten Spalte vermerkt. Um eine visuelle Dokumentation zu gewährleisten, wurden außerdem Bildschirmfotos von jeder Messung angefertigt. Die Vermessung des rechten und linken SO erfolgte entweder auf dem gleichen Schnittbild oder auf unterschiedlichen Schnittbildern. Dies lag daran, dass jeder Proband bei der MRT-Scan Durchführung etwas anders im MRT ausgerichtet wurde.

Eine weitere Beobachterin, Dr. Hanani Abdul Manan, nahm die gleichen Messungen unabhängig vor. Dies ermöglichte, dass die Tiefe des SO von zwei unterschiedlichen Beobachtern gemessen wurde.

Diese Methode der unabhängigen Messung durch mehrere Beobachter, bekannt als Inter-Rater-Reliabilität, dient dazu, die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, indem Abweichungen zwischen den Beurteilern bis zu einem gewissen Grad akzeptiert und kontrolliert werden können.

Von mir (HH), Beobachter 1, wurden 1.869 Proben der linken SO-Tiefe und 1.943 der rechten SO-Tiefe gemessen. Von Dr. Hanani Abdul Manan (HM), Beobachter 2, wurden 2.061 Proben der linken SO-Tiefe und 2.086 der rechten SO-Tiefe gemessen.

Bei 727 Teilnehmern fehlten ein- oder beidseitige Daten der SO Tiefe (z.B. durch Raumforderungen des Gehirns, oder Artefakte). Diese Anzahl an Teilnehmern wurde ausgeschlossen, sodass insgesamt 1.746 Teilnehmer für die endgültige Analyse übrigblieben (Durchschnittsalter \pm sd = 57 ± 16 , zwischen 20 und 80 Jahren).

Zusätzlich zu den MRT-Aufnahmen stellte das Max-Planck-Institut Leipzig eine Reihe weiterer spezifizierter Daten zur Verfügung, darunter Ergebnisse aus verschiedenen Fragebögen und Tests. Die Fragebögen umfassten die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7), die Depressionsskala des Center for Epidemiologic Studies (CES-D) und den SF-8 (Short-Form Health Survey).

Desweiteren wurden Informationen bezüglich der Händigkeit, des Raucherstatus (*Nichtraucher*, *früherer Raucher* oder *aktueller Raucher*), des Alkoholkonsums, der Durchgängigkeit der Nase und Testergebnisse des Sniffin' Sticks Screening 12 Tests zur Auswertung der Ergebnisse herangezogen.

Mittels des Sniffin' Sticks Screening 12 Tests wurden die Studienteilnehmer der LIFE-Adult-Studie (mittleres Alter \pm sd = 57 \pm 16 Jahre, Altersspanne von 20-80 Jahren) auf ihre Riechfunktion untersucht. Sie wurden in zwei Gruppen eingeteilt, in eine Gruppe mit Geruchsstörungen (n = 604) und eine Gruppe mit Normosmie (n = 493).

Diese Daten waren essenziell, um die Beziehung zwischen der Tiefe des SO und der Riechfunktion unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht zu untersuchen, sowie normative Daten zur Tiefe des SO in einer Population mit normaler Riechfunktion zu untersuchen. Die von den beiden Beobachtern erhobenen Messwerte der SO wurden an das LIFE-Datenmanagement des MPI für die Integration in die Forschungsdatenbank übermittelt.

Daraufhin wurden diese Messwerte mit den spezifizierten beantragten Parametern der LIFE-Adult-Studie verknüpft und zur statistischen Analyse zur Verfügung gestellt.

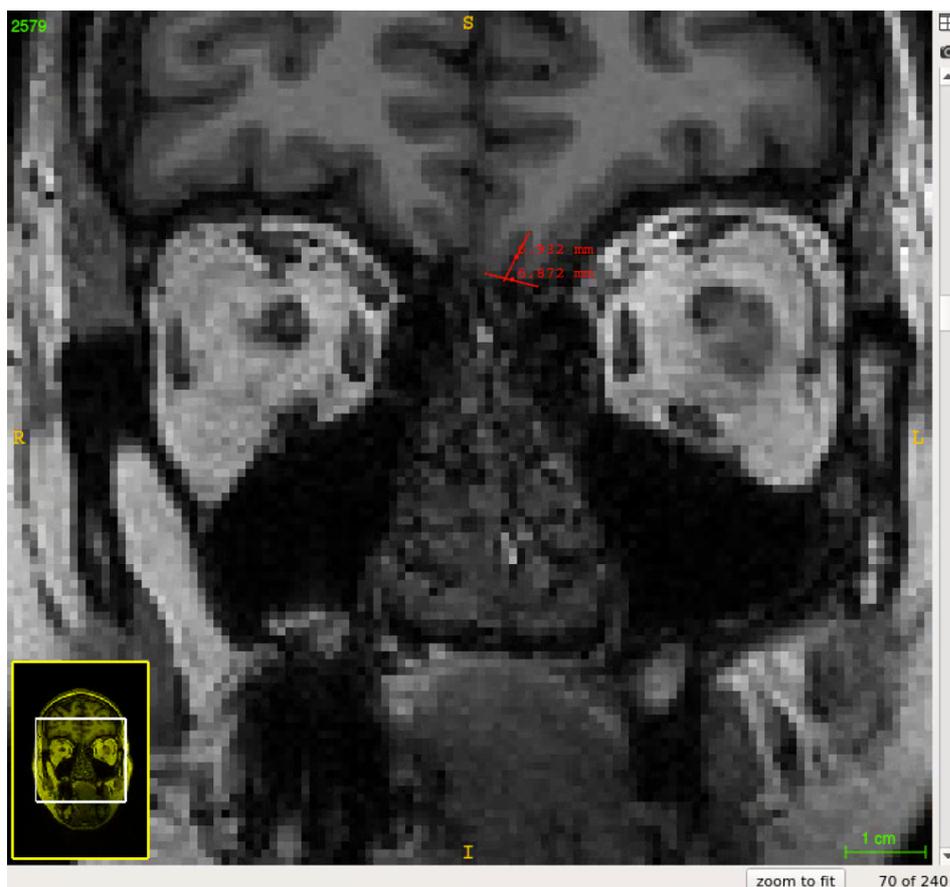


Abbildung 5: Ein Beispiel für die Messung der Tiefe des SO in der Ebene der hinteren Tangente durch den Augapfel

3.2 Die LIFE-Adult-Studie

3.2.1 Allgemeines zur LIFE-Adult-Studie

Die Daten dieser Dissertation wurden im Rahmen der LIFE-Adult-Studie des Leipziger Zentrums für Zivilisationskrankheiten (LIFE) erhoben. Im Jahr 2009 wurde das LIFE, um bevölkerungs- und patientenbasierte Kohorten mit umfassender molekularer Charakterisierung und tiefgreifenden Krankheitsphänotypisierungs-Programmen für ein breites Spektrum von Volkskrankheiten einzurichten (Engel et al., 2023).

Die LIFE Adult-Studie ist eine langfristig angelegte, bevölkerungsbezogene Kohortenstudie. Stichproben von erwachsenen Einwohnern der Stadt Leipzig, ca. 550.000 Einwohner, wurden hinsichtlich vielfältiger Merkmale und Krankheitsrisiken umfassend untersucht. Insbesondere die Häufigkeit von Volkskrankheiten stand im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten. Große bevölkerungsbezogene Kohortenstudien wie diese bilden eine wesentliche Grundlage für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen genetischen und nicht-genetischen Risikofaktoren und dem Auftreten von Krankheiten (Engel et al., 2023). Der Einfluss von Lebensstil- und Umweltfaktoren auf Erkrankungen wird charakterisiert. Bisher unbekannte Risikofaktoren für die Entstehung von Volkskrankheiten sollen aufgespürt und neue Möglichkeiten der Früherkennung entwickelt werden.

Die Forschungsschwerpunkte liegen dabei unter anderem auf: dem Herz-Kreislauf-System, Kognition und Demenzerkrankungen, früher Formen der altersbedingten depressiven Symptomatik und Depression sowie des Zusammenhanges zwischen Depression und Wachheit, der Identifikation von Lebensstil-, Risiko- und Schutzfaktoren für die Dynamik der Entwicklung der verschiedenen Formen des Übergewichtes und der Erforschung von damit verbundenen Veränderungen im Gehirn, früher Formen altersbedingter Veränderungen am Auge sowie und Immunkompetenz. Die Ergebnisse der LIFE Adult-Studie gewähren einen tiefen Einblick in die Gesundheit der erwachsenen Bevölkerung in Leipzig (Reinhardt, 2023).

3.2.2 Studienteilnehmer der LIFE-Adult-Studie

Die Studie umfasste eine alters- und geschlechtsspezifische Zufallsstichprobe von 10.000 Einwohnern der Stadt Leipzig, die überwiegend mitteleuropäischer Abstammung sind. Anschriften von zufällig ausgewählten und in Leipzig gemeldeten Bürgern wurden durch das Einwohnermeldeamt der Stadt Leipzig zur Verfügung gestellt. Der Schwerpunkt lag bei Personen im Alter zwischen 40 und 79 Jahren. Eine kleinere Gruppe bestand aus Personen

zwischen 18 und 39 Jahren. **Abbildung 6** zeigt den geplanten und den erreichten Stichprobenumfang.

Die Basisrekrutierung und Untersuchung der 10.000 Studienteilnehmer wurde von August 2011 bis November 2014 durchgeführt (Engel et al., 2023). Aus **Abbildung 6** kann ebenfalls entnommen werden, dass der Stichprobenumfang von Frauen und Männern in nahezu allen Altersgruppen meist erreicht wurde.

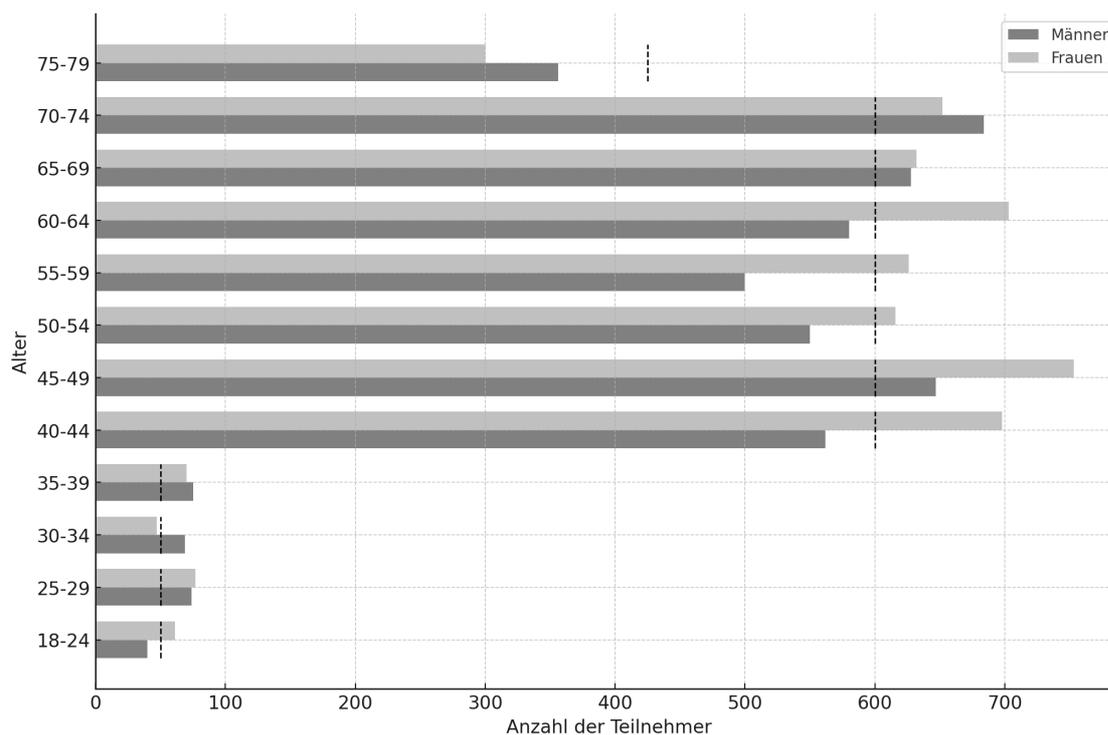


Abbildung 6: Geplanter und erreichter Stichprobenumfang (Baseline-Rekrutierung): Die gestrichelte Linie beschreibt den geplanten Stichprobenumfang pro 5-Jahre-Altersgruppe (Engel et al., 2023)

In der Altersgruppe von 40-79 Jahren wurden insgesamt 29.535 Bürger zur Teilnahme an der Studie eingeladen, von denen 31% teilnahmen, 29% die Teilnahme verweigerten und 36% nicht antworteten. Die übrigen Personen (4%) konnten nicht erfolgreich kontaktiert werden oder nahmen trotz Zusage nicht teil. Von den 2.386 Personen im Alter von 18 bis 39 Jahren waren 16 % bereit, an der Studie teilzunehmen, 22 % verweigerten die Teilnahme und 61 % antworteten nicht. Detailliertere Angaben zur LIFE-Studie sind in den folgenden Quellen zu finden: (Engel et al., 2023; Loeffler et al., 2015).

Von den ca. 10.000 Studienteilnehmern haben 2.473 an einer MRT-Untersuchung teilgenommen. Von den erstellten MRT-Aufnahmen wurden die Messungen des SO genommen, siehe oben.

Die Durchgängigkeit der Nase wurde durch die Teilnehmer anhand einer numerischen Skala von 1 für „offen“ bis 10 für „verstopft“ bewertet. Die Händigkeit wurde ebenfalls anhand einer numerischen Selbsteinschätzung erfasst, wobei -10 eine starke Präferenz für die linke Hand und +10 eine starke Präferenz für die rechte Hand angibt. Der Alkoholkonsum wurde im Hinblick auf die Häufigkeit und Menge verschiedener alkoholischer Getränke, die im letzten Jahr konsumiert wurden, sowie Alkoholkonsum in der längeren Vergangenheit dokumentiert. Der Raucherstatus wurde auf der Grundlage von Selbstauskünften in der LIFE-Studie erfasst. Derzeitige Raucher wurden ausgeschlossen. Alle Teilnehmer nahmen freiwillig an dieser Studie teil und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Alle Aspekte der Studie wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt.

3.2.3 Aufbau des Geruchsidentifikationstests der LIFE-Adult-Studie

In der LIFE-Adult-Studie wurde der Sniffin' Sticks Screening 12 Test (Burghart Messtechnik GmbH, Holm) verwendet (**Abbildung 7**), um die Riechfunktion der Teilnehmer zu untersuchen (Hummel et al., 2001). Die Duftstoffe wurden in Filzstifte ("Sniffin' Sticks") mit einer Länge von 14cm und einem Innendurchmesser von 1cm abgepackt. Diese Stifte enthalten eine Filzmine, welche mit 4ml flüssigem Duftmittel getränkt ist. Dieser filzstiftähnliche Test umfasst 12 Gerüche, die auf dem Geruchsidentifikationstest "Sniffin' Sticks" (Hummel et al., 1997) basieren. Der Test dauert ca. 4 Minuten. Den Teilnehmern wurde jeder Geruch ungefähr für 3 Sekunden 2cm vor beiden Nasenlöchern der Nase präsentiert und vorsichtig vom linken zum rechten Nasenloch und zurückbewegt. Daraufhin wählten die Teilnehmenden eines von vier vorgegebenen verbalen Wörtern, die den wahrgenommenen Geruch beschreiben sollten, wobei ein "Forced-Choice"-Verfahren zur Anwendung kam.



Abbildung 7: Sniffin' Sticks Screening 12 Test (Burghart Messtechnik GmbH, Holm) (Raymond, 2022)

Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet, die Gesamtpunktzahl beträgt 12. Somit kennzeichnet eine höhere Punktzahl eine bessere Riechfunktion. Werte über 10 weisen auf Normosmie hin. Der Geruchsidentifizierungstest umfasst gängige und vertraute Geruchsstoffe (welche von mindestens 75 % der gesunden Bevölkerung erkannt werden). In dieser Studie wurden beide Nasenlöcher gleichzeitig getestet.

3.2.4 Fragebögen der LIFE-Adult-Studie

Im Folgenden erfolgt eine detaillierte Darstellung der Struktur und der Reliabilität einer Reihe der Fragebögen, die in dieser Dissertation zur Datenerhebung herangezogen wurden.

Die Generalized Anxiety Disorder Scale-7 (GAD-7) ist ein kurzes Selbsteinschätzungsinstrument (Bearbeitungszeit unter 2 Minuten), das die Wahrscheinlichkeit für unterschiedlichste Angststörungen erhebt (Spitzer et al., 2006). Die GAD-7 hat eine gute interne Konsistenz (Cronbach $\alpha = 0,92$) und Test-Retest-Reliabilität von einer Woche ($r = 0,83$). Jedes der 7 Items dieser Skala reicht von 0 bis 3, so dass sich ein Gesamtwert von 0 bis 21 ergibt. Je höher die Punktzahl, desto stärker sind die Angstsymptome ausgeprägt. Der sogenannte Cut-Off-Wert von ≥ 10 Punkten in der Gesamtsummenskala weist ein optimales Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis für Generalized Anxiety Disorder Scale-7 auf (Spitzer et al., 2006).

Die Depressionsskala des Center for Epidemiologic Studies (CES-D) ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung aktueller depressiver Symptomatiken. Diese Skala erleichtert die Erfassung in großangelegten epidemiologischen Studien. Die Allgemeine Depressionsskala (ADS) ist die meistgenutzte und bekannteste deutsche Version der Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) welche von Radloff 1977 entwickelt wurde.

Hautzinger & Bailer, sowie Kohlmann & Gerbershagen hatten eine Übersetzung entwickelt, die 1988 zum ersten Mal veröffentlicht wurde und 1993 unter dem Namen Allgemeine Depressionsskala (ADS) im Beltz Test Verlag (heute Hogrefe) herausgegeben wurde. Eine neue Version des Manuals mit aktualisierten Stichproben und Normdaten wurde im Jahr 2012 veröffentlicht.

Mit dieser CES-D-Skala kann die Beeinträchtigung durch depressive Symptome bzgl. Gefühlen und Verhaltensweisen innerhalb der letzten Woche eingeschätzt werden. 20 Items erfragen in unter 5 Minuten Bearbeitungszeit die Häufigkeiten typischer Depressionssymptome (emotionale, motivationale, kognitive, somatische, als auch motorisch/interaktionale). Es gibt vier invers (positiv) formulierte Items, die als Kontrollfragen dazu dienen, die Validität der Antworten zu überprüfen und sicherzustellen, dass die Befragten die Fragen korrekt verstanden haben und Falschangaben ausschließen.

Der mögliche Wertebereich liegt zwischen 0 und 60. Ein erhöhter Summenwert weist auf die Möglichkeit des Vorliegens einer depressiven Störung hin. Für die Interpretation des Summenwertes hat sich ein Cut-Off-Wert von ≥ 22 Punkten in der CES-D-Skala als optimal sensitiv/spezifisch erwiesen, zum Screening von Major Depression Störungen. Die Befragten nehmen die ADS/CES-D im Allgemeinen gut an, da im Unterschied zu anderen Depressionsfragebögen keine Fragen nach potenziell bedrohlichen Themen wie Todesgedanken oder Suizidalität gestellt werden (Radloff, 1977).

Der SF-8 (Short-Form Health Survey) Fragebogen ist eine stark verkürzte Kurzform des häufig verwendeten SF-36 Fragebogens, der dazu dient, die health-related quality of life (HRQoL) von Personen zu messen, indem er gezielt Informationen über 8 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) erfasst.

Somit dient er der krankheitsübergreifenden Erhebung des subjektiven Gesundheitszustandes von Erwachsenen in Bezug auf körperliche, psychische und soziale Aspekte. Zusätzlich werden aus den Ergebnissen des SF-8 zwei Summenskalen berechnet, die die subjektive körperliche und psychische Gesundheit widerspiegeln (Beierlein et al., 2012; Bullinger & Kirchberger, 1998).

Aufgrund seiner Kürze erfordert der SF-8 Fragebogen nur eine geringe Bearbeitungszeit von zwei Minuten. Daher ist er in Studien wie dieser, mit großen Stichprobenumfängen besonders nützlich. Jedes Element des SF-8 Fragebogens entspricht einer der acht Skalen des SF-36, welche die folgenden Aspekte der Gesundheit umfassen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Zudem wurde der SF-8 in verschiedene Sprachen übersetzt und weist eine hohe Zuverlässigkeit und Validität auf (Ellert et al., 2005; Lang et al., 2018).

3.2.4.1 Allgemeiner Aufbau eines Magnetresonanztomographens

Zahlreiche Forschungsarbeiten belegen, dass die MR-Bildgebung zur zuverlässigen Bewertung des Volumens des BO und der Tiefe des SO verwendet werden kann, daher wurde sich für dieses Messverfahren entschieden (Burmeister et al., 2011; Hummel et al., 2010; Ji et al., 2007; Mueller et al., 2005).

Im folgenden Abschnitt wird auf die Grundlagen der MRT-Bildgebung eingegangen, um das Verständnis für die verwendeten Messverfahren in dieser Dissertation zu vertiefen.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein radiologisches Verfahren, welches 2D-Schnittbilder von anatomischen Strukturen mithilfe von Magnetfeldern erstellt. Zu den Hauptvorteilen dieser Methode zählen der Verzicht auf Röntgenstrahlung und der ausgeprägte Weichteilkontrast der erzeugten Bilder, was sie besonders geeignet für die detaillierte Darstellung von Gehirnstrukturen macht.

Die physikalische Grundlage dieses Verfahrens ist die magnetische Kernresonanz, eine Eigenschaft von Atomkernen, welche eine ungerade Anzahl von Nukleonen besitzen. In der MRT spielen vor allem die Wasserstoffatome (Protonen; H^+) in den Wassermolekülen von Geweben eine zentrale Rolle. Jedes Proton rotiert um seine eigene Achse und erzeugt dadurch ein magnetisches Moment, das ein Magnetfeld erzeugt.

In der Natur bzw. im menschlichen Körper sind diese magnetischen Momente normalerweise ungeordnet. In einem starken Magnetfeld richten sich jedoch die Protonen (H^+) entsprechend des aufgezwungenen, externen Magnetfeldes aus.

Die in einem starken Magnetfeld ausgerichteten Protonen (H^+) können durch Energiezufuhr mittels eines hochfrequenten (HF)-Impulses aus einer Sendespule energetisch angeregt werden. Die angeregten Protonen (H^+) sind anschließend in der Lage, die vom Magnetfeld erzwungene Ausrichtung zu verlassen und eine „gekippte“ Positionierung einzunehmen. Nach Ende der Energiezufuhr nimmt das Proton (H^+) - unter Abstrahlung der zuvor aufgenommenen Energie – wieder die ursprüngliche, d.h. die zum Magnetfeld ausgerichtete Position ein. Die Rückkehr von dem angeregten Zustand in den vom Magnetfeld aufgezwungenen Ausgangszustand nennt man Relaxation.

Protonen mit unterschiedlichen Umgebungen, d.h. Protonen in unterschiedlichen Gewebearten bzw. Gewebestrukturen, benötigen aufgrund ihrer Wechselwirkung mit den jeweils unmittelbaren, räumlich unterschiedlichen Umgebungen unterschiedliche Energiebeträge, um den „gekippten“ Zustand einzunehmen. Wenn die Energie, d.h. der HF-Impuls genau passend zum Proton in der jeweils unterschiedlichen Umgebung ist, tritt der „gekippte“ Zustand oder Resonanz ein.

Sobald die Energiezufuhr endet, fallen die Protonen (H^+) wieder in den vom Magnetfeld aufgezwungenen Ausrichtungszustand unter Aussendung der zuvor aufgenommenen Energie zurück (Relaxation). Die ausgesandte Energie wird empfangen und kann den Protonen in den

unterschiedlichen Umgebungen, d.h. den Gewebearten bzw. den Gewebestrukturen zugeordnet werden. So lassen sich unterschiedliche Gewebearten bzw. Gewebestrukturen anhand der magnetischen Kernresonanz von Protonen (H^+) identifizieren.

Die eigentliche Bildgebung des tomographischen MR-Verfahrens (MRT) beruht auf mehreren Schritten:

Im ersten Schritt richten sich die Kerne der Protonen (H^+) in dem starken Magnetfeld aus (Schritt 1). Anschließend werden die ausgerichteten Protonen (H^+) durch einen spezifischen, externen HF-Impuls angeregt (Schritt 2). Aufgrund der erfolgten Energieaufnahme können die Protonen (H^+) die aufgezwungene Ausrichtung im starken Magnetfeld verlassen und eine „gekippte“, energetisch höhere Positionierung einnehmen (Schritt 3). Sobald die Anregung der Protonen (H^+) d.h. die Energiezufuhr endet, kehren die „gekippten“ Protonen (H^+) in ihre ursprüngliche, energetisch niedrigere Position zurück. Dieser Vorgang, die Rückkehr in die zum Magnetfeld ausgerichtete Position, wird als Relaxation bezeichnet. Die zuvor aufgenommene Energie (HF-Impuls) wird dabei vom Proton (H^+) wieder abgestrahlt (Schritt 5). Die von den Protonen (H^+) aufgenommene und anschließend bei der Relaxation wieder abgestrahlte Energie ist dabei unterschiedlich in Abhängigkeit von der unmittelbaren Umgebung der Protonen (H^+).

Die Protonen verschiedener Gewebearten bzw. unterschiedlicher Gewebestrukturen zeigen deshalb aufgrund ihrer Wechselwirkungen mit jeweils unterschiedlichen Umgebungen unterschiedliche Relaxationen. Die unterschiedlichen Relaxationen werden präzise gemessen und können den unterschiedlichen Gewebearten bzw. Gewebestrukturen zugeordnet werden (Schritt 6).

Im letzten Schritt werden die Protonen mit unterschiedlichen Relaxationen durch sehr aufwändige Messverfahren und komplexe Rechenschritte im dreidimensionalen Raum präzise lokalisiert (Schritt 7).

So entsteht ein dreidimensionales Bild der unterschiedlichen Gewebearten bzw. Gewebestrukturen auf Basis der Protonen (H^+) in den jeweils unterschiedlichen Umgebungen.

Die zahlreich aufgenommenen und anschließend rechnerisch ermittelten Bilder werden als 2D-Darstellungen in Form von schichtweisen Darstellungen bzw. Schnittbildern wiedergegeben.

In der MRT beziehen sich die Begriffe T1- und T2-Gewichtung auf zwei verschiedene Arten, wie Bilder aufgenommen und dargestellt werden, basierend auf den physikalischen Eigenschaften der Gewebe und deren Interaktion mit dem Magnetfeld. Diese Gewichtungen liefern unterschiedliche Informationen über die Struktur und Beschaffenheit der Gewebe im Körper.

T1-Gewichtung:

Die T1-Relaxationszeit misst die Dauer, die Protonen (H⁺) benötigen, um ihre longitudinale Magnetisierung, also ihre Ausrichtung parallel zum externen Magnetfeld, wiederherzustellen, nachdem sie durch Radiowellenpulse aus dieser Ausrichtung gebracht wurden.

Die T1-Zeit variiert je nach Gewebetyp, mit fettreichem Gewebe, das typischerweise eine kurze T1-Relaxationszeit aufweist und auf T1-gewichteten Bildern hell erscheint. Graue Substanz erscheint auf T1-Bildern heller als weiße Substanz, was eine deutliche Abgrenzung der verschiedenen Hirnregionen ermöglicht.

T2-Gewichtung:

Im Gegensatz dazu beschreibt die T2-Relaxationszeit, wie schnell die Phasenkohärenz der transversalen Magnetisierung der Kerne verloren geht, also wie schnell sie aufhören, in einem synchronen Zustand zu schwingen, nachdem sie angeregt wurden.

T2-gewichtete Aufnahmen sind besonders sensibel für die Darstellung von Flüssigkeiten und Pathologien. Sie zeigen Flüssigkeit und pathologische Veränderungen, die mit einem erhöhten Wassergehalt verbunden sind, als helle Bereiche, da diese längere T2-Relaxationszeiten haben. Weiße Substanz erscheint dunkler als graue Substanz (Pabst, 2013).

3.2.4.2 MRT-Protokoll der LIFE-Adult-Studie

Um bei den Studienteilnehmern die Gehirnstrukturen samt Unterschieden zwischen grauer und weißer Substanz bewerten zu können, wurden diese in einem 3-T-MRT-System mit einer 32-Kanal-Kopfspule (Verio, Siemens, Erlangen) mittels einer anatomisch T1-gewichteten 3-D-Sequenz gescannt.

Die T1-gewichteten Bilder wurden mit der generalisierten autokalibrierenden, teilweise parallelen Bildgebungstechnik REF (Griswold et al., 2002) und dem Standardprotokoll der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative erfasst (Petersen et al., 2010).

Folgende Parameter wurden dabei gewählt: siehe **Tabelle 4**. Alle MRT-Aufnahmen wurden mit demselben Scanner durchgeführt.

Parameter	Wert
Inversionszeit (TI)	900 ms
Wiederholungszeit	2300 ms
Echozeit	2,98 ms
Flip-Winkel	9°
Bandbreite	240 Hz/Pixel
Bildmatrix	256 × 240
Partitionen	176
Sichtfeld	256 × 240 × 176 mm ³
Orientierung	sagittal
Voxelgröße	1 × 1 × 1 mm ³
Interpolation	keine

Tabelle 4: Parameter des MRT

3.2.5 Datenanalyse

Zur Datenanalyse kam die statistische Software SPSS Version 28.0 (IBM, Armonk, NY, USA) zum Einsatz. Mittels des gepaarten T-Tests (engl. paired T-test) konnte der Unterschied zwischen der linken und der rechten Seite der SO-Tiefe verglichen werden. Die Teilnehmer wurden anhand ihrer Ergebnisse im Sniffin' Sticks Screening 12 Test in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfasste Personen mit Riechstörungen (olfaktorische Dysfunktion, OD), die einen Ergebnis von unter 10 erreichten (n = 604). Die zweite Gruppe bestand aus Personen mit normaler Geruchsfunktion (Normosmie), die einen Ergebnis von 11 und 12 erzielten (n = 493).

Die Geschlechterverteilung wurde mittels des Chi-Quadrat-Tests analysiert, um Unterschiede statistisch zu bewerten. Zur Ermittlung normativer Daten für die Tiefe des SO in verschiedenen Altersgruppen wurde eine deskriptive Analyse bei Personen mit normaler Geruchsfunktion durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden dabei gemäß vorheriger Forschungsergebnisse in drei Alterskategorien unterteilt: 18-35 Jahre (n = 144), 36-55 Jahre (n = 120) und über 55 Jahre (n = 222).

Diese Gruppierung basiert auf der Erkenntnis, dass Personen im Alter von 18 bis 35 Jahren typischerweise die beste Geruchsfunktion aufweisen, während bei Personen über 55 Jahren eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Geruchsbeeinträchtigungen besteht, was die Relevanz altersspezifischer Normwerte unterstreicht (Murphy et al., 2002; Oleszkiewicz et al., 2019).

Zur Untersuchung der Unterschiede in Bezug auf Geschlecht (Männer vs. Frauen) und der olfaktorischen Funktion (olfaktorische Dysfunktion vs. Normosmie) wurden Zwei-Wege-ANCOVA-Analysen (Analysis of Covariance) ergänzt durch Bonferroni-korrigierte Post-hoc-Analysen durchgeführt, wobei das Alter als Kovariate einbezogen wurde. Die Analysen erfolgten separat für die linke und rechte Seite.

Zusätzlich wurde ein unabhängiger T-Test verwendet, um die Symmetrie zwischen beiden Seiten des SO zu untersuchen. Für diese Berechnung wurde die Differenz zwischen der Tiefe des SO auf der linken und der rechten Seite ermittelt. Der absolute Wert dieser Differenz diente als Maß für die Asymmetrie zwischen beiden Seiten des SO. Diese Untersuchung wurde sowohl zwischen den Geschlechtern als auch zwischen Personen mit olfaktorischen Störungen und jenen mit normaler Riechfunktion durchgeführt.

Mithilfe der hierarchischen linearen Regression wurden Modelle erstellt und mögliche Variablen, die die Riechfunktion beeinflussen könnten, ausgewertet. In das erste Modell wurde die Tiefe der linken Seite des SO aufgenommen, während die Tiefe der rechten Seite des SO in das zweite Modell aufgenommen wurde.

Diese Analyse wurde durchgeführt, da frühere Forschungsarbeiten darauf hindeuten, dass die Tiefe des SO mit der Riechfunktion korreliert (Hummel et al., 2003, 2015). Andere potenzielle Variablen, einschließlich demografischer Informationen (Alter, Geschlecht, Händigkeit usw.), emotionale Gesundheit (Burón & Bulbena, 2013; Croy & Hummel, 2017) und Lebensqualität (Hummel & Nordin, 2005) wurden in das dritte Modell aufgenommen. Für eine vorsichtige Interpretation wurde ein zweiseitiger $p < 0,01$ als signifikant angegeben.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleichsanalyse und normative Daten

Die deskriptiven Ergebnisse wurden in Tabelle 5 entsprechend verschiedener Alters-, Geschlechts- und Riechfunktionsgruppen zusammengefasst. In der gesamten Stichprobe war die rechte SO-Tiefe im Durchschnitt tiefer als die linke SO-Tiefe (Mittelwert \pm sd: linke SO = $8,52 \pm 1,97$, rechte SO = $9,13 \pm 1,85$; $t [1.746] = 14,20$, $p < 0,001$). Dies galt für alle Altersgruppen (alle $p < 0,001$), siehe **Abbildung 8**.

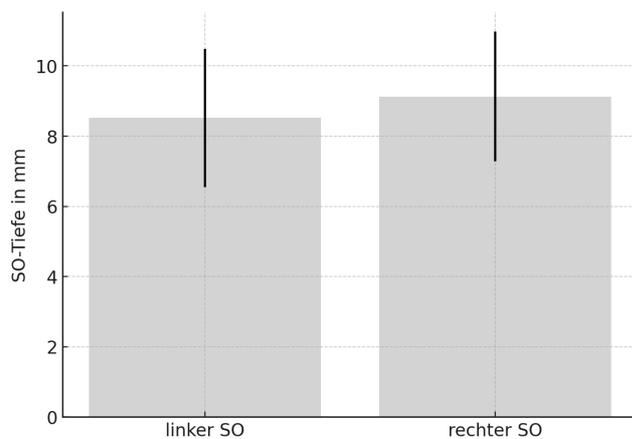


Abbildung 8: Durchschnitts SO-Tiefe zwischen links und rechts und deren Standardabweichungen

Insgesamt haben 1.097 Teilnehmer den Geruchsfunktionstest abgeschlossen. Es gab keine signifikanten Geschlechtsunterschiede zwischen der Gruppe mit normaler Geruchsfunktion (Normosmie) und der Gruppe mit olfaktorischer Dysfunktion (OD), siehe **Abbildung 9**.

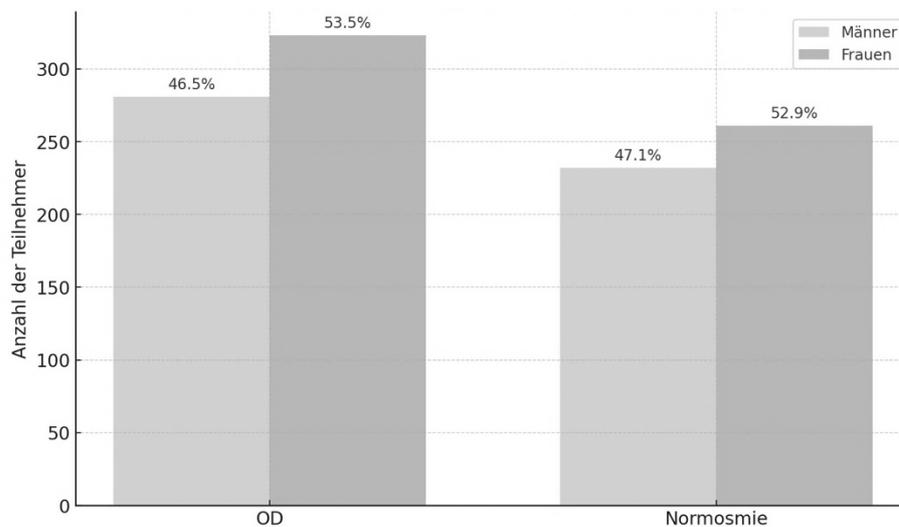


Abbildung 9: Geschlechterverteilung zwischen der Gruppe Normosmie und der Gruppe OD

Allerdings waren die Teilnehmer mit OD im Durchschnitt älter als die mit Normosmie ($t [1.095] = 12,74, p < 0,001$), siehe **Abbildung 10**.

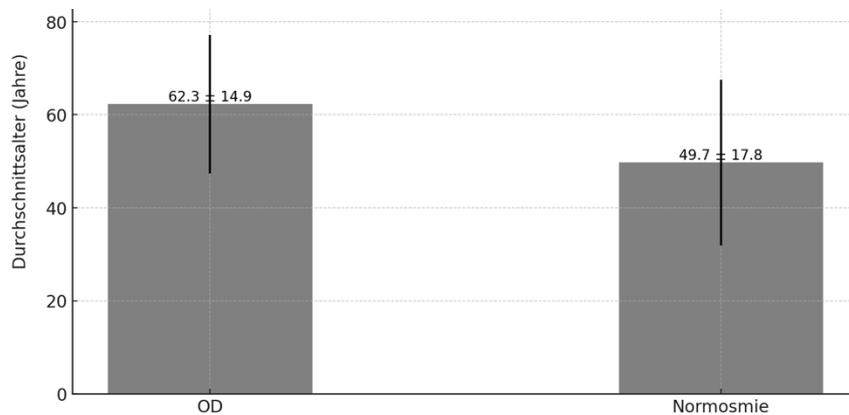


Abbildung 10: Durchschnittsalter und deren Standardabweichungen unterteilt in OD und Normosmie

Eine zweifaktorielle ANCOVA-Analyse ergab, dass nach Berücksichtigung des Alters Männer im Vergleich zu Frauen nur auf der linken Seite eine geringere SO-Tiefe aufwiesen ($F [1, 1092] = 21,21, p < 0,001$). Insgesamt war die SO-Tiefe bei Frauen symmetrischer als bei Männern ($t [1.744] = 3,35, p < 0,001$).

Keine weiteren signifikanten Unterschiede wurden beim Vergleich von Männern und Frauen hinsichtlich verschiedener Variablen festgestellt (alle p -Werte $> 0,01$): Alter, Händigkeit, Alkoholkonsum, SF-8, GAD-7, CES-D.

Die Abweichungen und Variabilität in der Riechfunktion wurden hauptsächlich durch das fortschreitende Alter beeinflusst, wohingegen Abweichungen in der Tiefe des SO nur einen geringen Teil der Abweichung in der Riechfunktion ausmachten.

Um normative Daten für die SO-Tiefe zu erhalten, wurden deskriptive Statistiken für die 486 Teilnehmer mit normaler Riechfunktion berechnet, siehe **Tabelle 6**.

Die normative Tiefe des SO wurde als ein Wert definiert, der über dem zehnten Perzentil der Verteilung der Tiefe in der gegenwärtigen Studienpopulation liegt. Das bedeutet, dass die gemessenen SO-Tiefen der untersuchten Population in aufsteigender Reihenfolge angeordnet werden. Das zehnte Perzentil markiert dabei die Stelle in dieser Reihenfolge, an der 10% der Messungen darunter und 90% darüber liegen. Somit gilt ein Wert, der das zehnte Perzentil überschreitet, als normativ für die Gruppe. Mit anderen Worten, die SO-Tiefe wird als im normativen Bereich liegend angesehen, wenn sie über den Werten der niedrigsten 10% der

Teilnehmenden liegt. Dieses Verfahren identifiziert die untersten 10% der Messwerte als atypisch niedrig und definiert normative Tiefen als solche, die darüber hinausgehen.

Die normativen Daten für die minimale Tiefe des SO betragen für Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 35 Jahren (n = 144): 7,55 mm auf der linken Seite und 8,78 mm auf der rechten Seite. Für Teilnehmer im Alter zwischen 36 und 55 Jahren (n = 120): 6,47 mm auf der linken Seite und 6,99 mm auf der rechten Seite. Für Teilnehmer über 55 Jahre (n = 222): 5,28 mm auf der linken Seite und 6,19 mm auf der rechten Seite, siehe **Abbildung 11**.

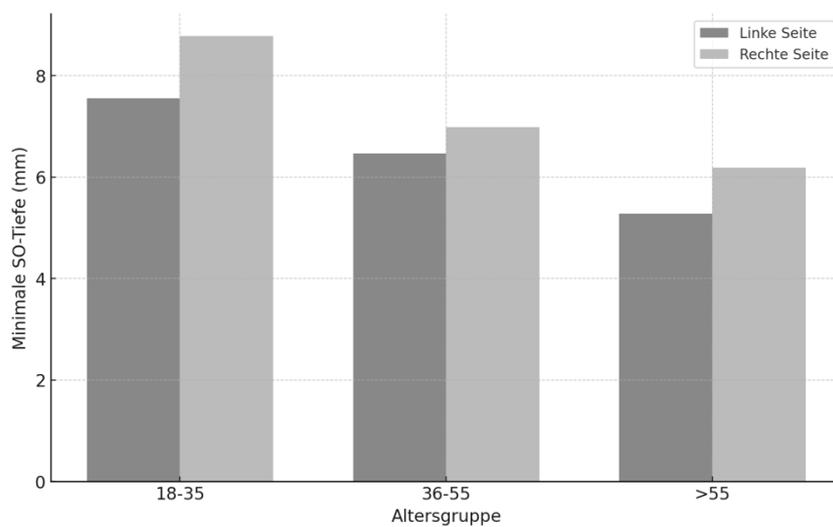


Abbildung 11: Normwerte für die minimale SO-Tiefe

Tabelle 5: Die deskriptiven Informationen entsprechend unterschiedlicher Alters-, Geschlechts- und olfaktorischer Funktionsgruppen

	Alter in Jahren			Geschlecht		Riechfunktion	
	18-35 (n=231)	36-55 (n=436)	>55 (n=1049)	Männer (n=772)	Frauen (n=944)	OD (n=604)	Normosmie (n=493)
Alter							
Mittelwert ±sd	27.8±3.9	45.4±4.8	68.2±5.4	55.8±16.5	57.5±15.2	62.3±14.9	49.7±17.8
Jahre	20.1-35.0	36.0-55.0	56.0-80.0	20.1-79.7	20.3-80.0	20.1-80.0	20.2-79.0
Linker SO							
Mittelwert ±sd	9.86±1.68	8.74±1.83	8.11±1.95	8.28±2.12	8.71±1.83	8.45±2.02	8.84±1.97
Spanne	4.42-14.35	2.54-14.21	2.36-14.75	2.36-14.35	2.82-14.75	2.36-14.75	2.82-14.35
Rechter SO							
Mittelwert ±sd	10.58±1.56	9.42±1.67	8.67±1.79	8.97±1.96	9.26±1.75	8.98±1.90	9.53±1.90
Spanne	4.81-14.35	4.76-13.90	2.86-13.86	3.19-14.71	2.86-14.71	4.13-14.35	2.86-14.35
Geschlecht (M:W)	124:107	201:235	447:602	/	/	281:323	232:261
Alkoholkonsum	11.33±14.78	11.16±16.77	10.78±17.09	17.75±20.74	5.34±9.09	11.59±18.30	11.55±15.95
Nasale Durchgängigkeit	2.67±1.55	2.82±1.81	2.39±1.62	2.73±1.65	2.33±1.63	2.48±1.69	2.58±1.61
Händigkeit	8.07±3.81	8.12±4.15	8.39±3.59	8.06±3.90	8.43±3.72	8.40±3.64	8.33±3.67
SF-8	14.19±4.37	15.36±5.11	15.29±5.10	14.32±4.48	15.81±5.33	15.20±4.86	15.02±5.04
GAD-7	3.01±2.84	3.49±3.25	3.17±3.04	2.76±2.80	3.61±3.23	3.23±3.14	3.04±2.82
CES-D	9.95±7.52	9.88±7.57	10.18±6.10	9.20±5.89	10.78±7.28	10.34±6.71	9.99±6.81
Riechfunktion	10.86±1.14	10.66±1.30	9.48±1.85	9.85±1.94	10.04±1.57	8.79±1.56	11.36±0.48

OD = olfaktorische Dysfunktion; M = Männlich; W = Weiblich; SO = Sulcus Olfactorius, SF8 = Short Form-8, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Skala; CES-D = Depressionsskala des Center for Epidemiologic Studies

Tabelle 6: Normdaten der SO-Tiefe bei Personen mit Normosmie

	Linke OS-Tiefe			Rechte OS-Tiefe		
	18-35	36-55	>55	18-35	36-55	>55
N	144	120	222	144	120	222
Mittelwert	9.89	8.98	8.09	10.62	9.71	8.74
SD	7.71	1.74	1.93	1.51	1.71	1.87
Minimum	4.42	4.62	2.82	6.38	5.53	4.13
Maximum	14.35	12.98	14.09	14.35	13.34	13.05
Perzentile						
5	6.76	6.06	4.83	7.67	6.62	5.46
10	7.55	6.47	5.28	8.78	6.99	6.19
25	8.83	7.87	6.89	9.62	8.64	7.50
50	10.00	8.97	8.10	10.80	9.89	8.86
75	11.08	10.10	9.42	11.59	10.95	10.11
90	11.79	11.40	10.52	12.40	11.93	11.00
95	12.22	11.89	11.13	13.02	12.38	11.77

4.2 Hierarchische lineare Regressionsanalyse

Es wurden hierarchische lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Faktoren wie der SO-Tiefe und des Alters auf die Riechfunktion zu bestimmen. In der durchgeführten Regressionsanalyse, deren Ergebnisse in **Tabelle 7** zusammengefasst sind, lagen alle VIF-Werte (Variable Inflation Factors) unter 10, was darauf hindeutete, dass keine Multikollinearität vorlag und die Residuen adäquat angepasst waren.

Die betrachtete Varianz aus den folgenden Modellen, bezieht sich auf die Streuung der olfaktorischen Funktion innerhalb der Studienpopulation, die durch das Alter und andere Prädiktoren wie die SO-Tiefe beeinflusst wird

Die Ergebnisse des ersten Modells zeigten, dass die Tiefe des linken SO allein 1,7% der Varianz erklären konnte und einen signifikanten Beitrag zum Modell leistete ($F [1, 877] = 15,34$; $\beta = 0,13$, $p < 0,001$).

Nach der Überprüfung der Tiefe des linken SO im zweiten Modell bestimmte die Tiefe des rechten SO zusätzliche 1,6% der Varianz (F -Änderung $[1, 875] = 13,33$, $p < 0,001$), und nur die Tiefe des rechten SO trug signifikant zur Riechfunktion bei ($\beta = 0,15$, $p < 0,001$).

Im dritten Modell, nach der Überprüfung beider SO-Tiefen, wurden zusätzliche 11,6% der Varianz erklärt (F -Änderung $[8, 867] = 14,37$, $p < 0,001$). Von allen berücksichtigten Variablen leistete das Alter ($\beta = -0,38$, $p < 0,001$) einen signifikanten Beitrag zum Modell, während die Tiefen beider SO-Seiten und andere Variablen nicht signifikant waren (alle p -Werte $> 0,01$).

Tabelle 7: Regressionskoeffizienten für die getesteten Modelle

Model		B	SE	β	t	p	Untere 95% CI (Konfidenzintervall)	Obere 95% CI (Konfidenzintervall)
Model 1	(Konstante)	9.13	0.25		36.82	<0.001	8.64	9.62
	SO_L	0.11	0.03	0.13	3.92	<0.001	0.05	0.16
Model 2	(Konstante)	8.59	0.28		29.94	<0.001	8,03	9.16
	SO_L	0.04	0.03	0.04	1.02	0.307	-0.03	0.10
	SO_R	0.13	0.04	0.15	3.65	<0.001	0.06	0.20
Model 3	(Konstante)	11.37	0.48		23.95	<0.001	10.44	12.31
	SO_L	-0.01	0.03	-0.01	-0.29	0.773	-0.07	0.06
	SO_R	0.02	0.04	0.02	0.58	0.565	-0.05	0.09
	Geschlecht	0.20	0.11	0.06	1.75	0.081	-0.02	0.42
	Alter	-0.04	0.01	-0.38	-10.38	<0.001	-0.04	-0.03
	Händigkeit	0.01	0.02	0.02	0.60	0.552	-0.02	0.04
	Rauchen	-0.01	0.01	-0.01	-0.02	0.982	-0.01	0.01
	Alkoholkonsum	0.00	0.00	-0.00	-0.10	0.92	-0.01	0.01
	SF8	0.02	0.01	0.07	1.64	0.10	-0.01	0.05
	GAD-7	-0.01	0.02	-0.01	-0.21	0.83	-0.05	0.04
CES-D	-0.02	0.01	-0.07	-1.66	0.10	-0.04	0.01	

SO = Sulcus Olfactorius, SF8 = Short Form-8, GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder Skala; CES-D = Depressionsskala des Center for Epidemiologic Studies

Übereinstimmung beider Beobachter

Zur Bestimmung der SO-Tiefe wurde die Inter-Rater-Reliabilität durch unabhängige Messungen von zwei Beobachtern sichergestellt, um die Genauigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Als zweite Beobachterin neben Dr. Hanani Abdul Manan führte ich diese Messungen eigenständig durch. Diese methodische Herangehensweise ermöglichte es, die SO-Tiefe von zwei verschiedenen Beobachtern messen zu lassen und dabei eine hohe Übereinstimmung der Messergebnisse zu erzielen. Diese Vorgehensweise führte zu einer hohen Übereinstimmung der Messergebnisse, bestätigt durch ein Cronbachs Alpha von 0,92. Dies unterstreicht die Konsistenz und Verlässlichkeit der Daten.

5 Diskussion

5.1 Einleitung zur Diskussion

Nach aktuellem Kenntnisstand stellt diese Forschungsarbeit die größte Kohortenstudie, die sich mit der Tiefe des SO auseinandersetzt, dar.

Die Hypothese der Studie lautete, dass die SO-Tiefe zwar mit der Riechfunktion korreliert, dass aber das Alter einen stärkeren Einfluss auf die Riechfunktion ausübt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen und bekräftigen diese Hypothese.

Die Forschungsergebnisse umfassen folgende Erkenntnisse:

1. **Asymmetrie der SO-Tiefe:** Die rechte SO-Tiefe war über verschiedene Altersgruppen hinweg tiefer als die linke SO-Tiefe.
2. **Geschlechtsspezifische Unterschiede:** Bei Frauen wurde eine tiefere linke SO-Tiefe und größere Symmetrie im Vergleich zu Männern festgestellt.
3. **Einfluss des Alters auf die olfaktorische Funktion:** Die SO-Tiefe erklärte nur geringen Teil der Variabilität in der olfaktorischen Funktion. Das Alter hingegen erwies sich als die bedeutendste Variable für die Vorhersage der olfaktorischen Funktion.

Des Weiteren liefern die Forschungsergebnisse normative Daten zur SO-Tiefe für Personen mit normaler olfaktorischer Funktion über verschiedene Altersgruppen hinweg, siehe unten.

Relevanz der rechten SO-Tiefe

Die Analyse verdeutlicht, dass allein die SO-Tiefe des rechten SO eine Vorhersagekraft für die olfaktorische Funktion darstellt. Die SO-Tiefe des linken SO hingegen keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage lieferte (vgl. (Seubert et al., 2013)).

Dies untermauert die Annahme, dass olfaktorische Informationen hauptsächlich in der rechten Hemisphäre verarbeitet werden, gestützt durch viele Forschungsarbeiten, die eine Korrelation zwischen rechter SO-Tiefe und verschiedenen Aspekten der Geruchsfunktion (Geruchsschwelle sowie der Geruchsdiskriminierung) belegen, jedoch nicht für die linke SO-

Tiefe (Abolmaali et al., 2002; Heine & Galaburda, 1986; Hummel et al., 2003; Jones-Gotman & Zatorre, 1993; Li et al., 2010; Yousem et al., 1999; Zatorre et al., 1992).

In den genannten Studien wurde eine Reihe von Untersuchungen zur olfaktorischen Verarbeitung und Lateralität im Gehirn durchgeführt:

Abolmaali et al. bestätigten, dass die SO-Tiefe auf der rechten Seite signifikant tiefer ist als auf der linken, was auf eine bevorzugte Verarbeitung von Geruchsinformationen in der rechten Hemisphäre hindeutet. Dies unterstreicht die Vermutung, dass die seitliche Lateralisierung der SO-Tiefe mit einer dominanteren olfaktorischen Verarbeitung in der rechten Gehirnhälfte korreliert (Abolmaali et al., 2002).

Heine et al. zeigt auf, dass eine Volumenasymmetrie im Riechkolben von Ratten existiert, wobei sowohl der gesamte Riechkolben als auch das äußere Stratum auf der rechten Seite größer sind, was auf eine mögliche strukturelle Grundlage für laterale Unterschiede in der olfaktorischen Wahrnehmung hinweist (Heine & Galaburda, 1986).

Die Ergebnisse von Hummel et al. bekräftigen, dass die SO-Tiefe in einer gesunden Kontrollgruppe auf der rechten Seite größer ist und dass diese Asymmetrie möglicherweise mit einer Lateralisierung der Geruchsverarbeitung im menschlichen Gehirn zusammenhängt (Hummel et al., 2003).

Jones-Gotman et al. fanden heraus, dass insbesondere Läsionen im rechten temporalen und frontalen Lappen zu Beeinträchtigungen der Geruchserinnerung führen, während linksseitige Läsionen keine solchen Defizite verursachen. Dies unterstützt die Annahme einer funktionellen Lateralisierung mit rechtsseitiger Dominanz im Geruchssinn (Jones-Gotman & Zatorre, 1993).

Li et al. zeigten, dass der rechte OFC für die bewusste Geruchswahrnehmung entscheidend ist und dass der linke OFC alleine nicht ausreicht, um Geruchsbewusstsein zu ermöglichen, auch wenn er die Verarbeitung von Gerüchen unterstützt. Dies deutet auf eine zentrale Rolle des rechten OFC bei der Transformation olfaktorischer Signale in bewusste Wahrnehmungen hin (Li et al., 2010).

Yousem et al. stellten fest, dass der rechte Frontallappen bei der Geruchswahrnehmung stärker aktiviert wird als der linke, was durch die größere Anzahl aktivierter Voxel auf der

rechten Seite untermauert wird. Diese Beobachtung ist konsistent mit früheren Studien, die eine rechtshemisphärische Dominanz während der Geruchsstimulation aufzeigen (Yousem et al., 1999).

Zatorre et al. haben gezeigt, dass eine funktionale Asymmetrie vorliegt, die die rechte orbitofrontale Region bei der Geruchswahrnehmung besonders bevorzugt und somit frühere Daten zur Beteiligung dieser Regionen an der olfaktorischen Verarbeitung ergänzt und erweitert (Zatorre et al., 1992).

Geschlechtsspezifische Unterschiede und Asymmetrie

Viele Forschungsarbeiten zeigen eine Überlegenheit von Frauen in verschiedenen Bereichen der Geruchsfunktion (Sorokowski et al., 2019). Diese geschlechtsspezifischen Differenzen in der Geruchsfunktion könnten in direktem Zusammenhang mit den Unterschieden in der zerebralen Asymmetrie zwischen den Geschlechtern stehen. Es ist bekannt, dass männliche Gehirne tendenziell stärkere Asymmetrien aufweisen als weibliche (Heine & Galaburda, 1986; Kovalev et al., 2003).

In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen wurde in dieser Forschungsarbeit eine signifikant größere Asymmetrie der SO-Tiefe bei Männern festgestellt. Dies legt nahe, dass Unterschiede in der Asymmetrie des SO möglicherweise mit einer geringfügigen Reduktion der Geruchsfunktion assoziiert sind und somit geschlechtsspezifische Unterschiede in der Riechfunktion erklären könnten. Es ist jedoch anzumerken, dass zwischen den Gruppen mit olfaktorischer Dysfunktion und solchen mit normaler Geruchswahrnehmung keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden.

Um die Rolle der Asymmetrie in der Geruchsfunktion tiefergehend zu beleuchten, könnten zukünftige Forschungsarbeiten mit präziseren, fortschrittlicheren MRT-Verfahren und umfassenderen Riechtests hilfreich sein. In dieser Forschungsarbeit wurde der Riechtest simultan in beiden Nasenlöchern durchgeführt, wodurch eine Differenzierung der Geruchsfunktion zwischen dem rechten und linken Nasenloch nicht möglich war.

Rolle des Alters

Die vorliegenden Forschungsergebnisse legen nahe, dass die SO-Tiefe nur eine begrenzte Vorhersagbarkeit für die Riechfunktion besitzt, und dass diese Korrelation bei Berücksichtigung des Altersfaktors insignifikant wird. Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit früheren Forschungsarbeiten, die ebenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen SO-Tiefe und der Geruchserkennung oder den Gesamtergebnissen des Threshold-Discrimination-Identification Tests (TDI) feststellen konnten (Hummel et al., 2015).

Allerdings wurde in diesen Forschungsarbeiten möglicherweise das Ergebnis durch die Riechstörungen der Teilnehmenden beeinflusst. Dennoch zeigte sich eine leichte positive Korrelation zwischen der Tiefe des rechten SO und den Werten für die Geruchsschwelle (Hummel et al., 2015). Darüber hinaus ergab eine Forschungsarbeit mit einer kleinen Stichprobe von 44 gesunden Männern eine Korrelation zwischen der SO-Tiefe und der Geruchsfunktion, allerdings nur auf der linken Seite und ohne Berücksichtigung des Alters (Hummel et al., 2003).

Die Analyse unterstreicht zudem das Alter als den maßgeblichen Einflussfaktor für die Riechfunktion, was die Notwendigkeit einer altersspezifischen Betrachtungsweise in der zukünftigen Forschung hervorhebt.

Angesichts der beobachteten negativen Korrelation zwischen dem Alter und der SO-Tiefe sowie zwischen dem Alter und der olfaktorischen Funktion – sowohl in dieser als auch in vorangegangenen Studien – empfiehlt sich eine sorgfältige Berücksichtigung des Alters der Studienteilnehmenden in künftigen Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen der SO-Tiefe und der Geruchsfunktion.

Die genauen wissenschaftlichen Gründe, warum der SO im Alter flacher wird, sind noch nicht abschließend geklärt. Eine Hauptvermutung ist die generelle Gehirnalterung, die eine Schrumpfung des Hirnvolumens und strukturelle Veränderungen mit sich bringt. Verschiedene Faktoren könnten zu dieser Abflachung beitragen:

Gehirnatrophie: Mit zunehmendem Alter kann es zu einer Atrophie des Gehirns kommen. Dies kann zu einer Verringerung des Gesamtvolumens des Gehirns führen und auch spezifische Bereiche wie den Sulcus olfactorius beeinträchtigen (Doty et al., 1984; Mackay-Sim et al., 2006; Nordin et al., 1996)

Abnahme der Riechrezeptoren: Die Anzahl der Riechrezeptoren nimmt im Laufe des Lebens ab, was zu strukturellen Veränderungen im SO führen könnte, da dieser eng mit den olfaktorischen Funktionen verknüpft ist (Attems et al., 2015; Fitzek et al., 2022; Paik et al., 1992; Rawson et al., 2012).

Neurodegenerative Erkrankungen: Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson, die im höheren Lebensalter auftreten können, können ebenfalls zu Veränderungen der SO-Tiefe führen (Attems et al., 2015; Damm et al., 2023; Doty, 2012; Doty & Kamath, 2014; Hummel et al., 2007; Postuma et al., 2015).

Reduzierte Neuroplastizität: Mit zunehmendem Alter nimmt die Neuroplastizität, also die Fähigkeit des Gehirns, sich zu regenerieren und anzupassen, ab. Dies könnte zu einer Verflachung der Sulci führen, da weniger neuronale Aktivität und Umbildung stattfinden (Brann et al., 2015; Doty et al., 1984; Durante et al., 2020; Nordin et al., 1996; Patel et al., 2022; Schwob, 2002).

Diese Annahmen stützen sich auf Beobachtungen, dass weniger neuronale Aktivität und Regeneration zu einer Abnahme der Tiefe der SO beitragen können.

Erstellung normativer Daten zur SO-Tiefe

Diese Studie hat erstmalig normative Daten zur SO-Tiefe auf Basis einer umfassenden Stichprobe generiert. Vorherige Forschungsarbeiten, die sich auf eine begrenzte Stichprobengröße stützten, litten unter einer eingeschränkten statistischen Aussagekraft (Hummel et al., 2003; Zang et al., 2020). Der hier erstellte normative Datensatz basiert auf den Daten von 486 Teilnehmern mit normaler Riechfunktion, die grob nach Alter gruppiert wurden.

Die normativen Daten zeigen, dass die minimale SO-Tiefe je nach Altersgruppe variiert: Bei 18- bis 35-Jährigen (144 Teilnehmer) lagen die Werte bei 7,55 mm links und 8,78 mm rechts. Teilnehmer zwischen 36 und 55 Jahren (120 Teilnehmer) zeigten Tiefen von 6,47 mm links und 6,99 mm rechts, während bei über 55-Jährigen (222 Teilnehmer) die Tiefen 5,28 mm links und 6,19 mm rechts betragen.

Eine detaillierte Analyse dieser Daten nach Alterskategorien ergab jedoch keine signifikanten Korrelationen zwischen der SO-Tiefe und der Riechfunktion. Bemerkenswerterweise war auch in den subjektiven Auskünften der Riechtests keine Verringerung der Geruchsfunktion zu beobachten.

Diese normativen Daten stellen eine wichtige Grundlage für die klinische Bewertung und Forschung dar. Allerdings ist bei deren Interpretation Vorsicht geboten, vor allem da signifikante Korrelationen zwischen der SO-Tiefe und der Geruchsfunktion über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ausbleiben.

5.2 Diskussion von Material und Methoden

5.2.1 Methodologische Limitationen

Die durchgeführte Studie weist einige Einschränkungen auf, die bei der Analyse und Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Eine wesentliche Limitation besteht in der Verwendung eines 12-Item-Tests zur Geruchserkennung. Diese Entscheidung wurde primär aus Gründen der Zeitersparnis getroffen, limitiert jedoch die Möglichkeit einer detaillierten Bewertung der olfaktorischen Funktionen der Probanden.

Ein Einsatz erweiterter Methoden, wie beispielsweise des University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), hätte ein vielschichtigeres Verständnis der Geruchswahrnehmung und -unterscheidung ermöglicht, indem ein breiteres Spektrum olfaktorischer Fähigkeiten erfasst worden wäre.

Des Weiteren erfolgte eine rudimentäre Kategorisierung der normosmischen Teilnehmenden in drei Altersgruppen, während jüngere Teilnehmergruppen, insbesondere Kinder und Jugendliche, außer Acht gelassen wurden. Die Erforschung der SO-Tiefe innerhalb dieser jüngeren Kohorten und deren Korrelation zur olfaktorischen Funktion könnte von großem wissenschaftlichem Interesse sein.

Zusätzlich könnte die Qualität der MR-Bilder die Messgenauigkeit der SO-Tiefe bei beiden Beobachtern gleichermaßen beeinträchtigt haben.

5.2.2 Zukunftsgerichtete Forschungsempfehlungen

Angesichts der genannten Einschränkungen lassen sich diverse Forschungsempfehlungen ableiten, um zukünftige Studien in diesem Bereich zu optimieren.

A) Erweiterte olfaktorische Testverfahren:

Zur Verbesserung der olfaktorischen Bewertung wäre der Einsatz umfassenderer Riechtests ratsam. Diese könnten die Riechfunktion genauer widerspiegeln und sowohl zur Bestätigung der aktuellen Ergebnisse zu dienen als auch zur Verstärkung ihrer Aussagekraft beitragen.

B) Altersspezifische Differenzierung in der Probanden:

Eine präzisere Einteilung der Studienteilnehmer nach Altersgruppen sowie die Integration jüngerer Probanden könnten den Effekt der SO-Tiefe auf die Geruchswahrnehmung über ein breiteres Altersspektrum hinweg untersuchen. Dies könnte besonders aufschlussreich sein, um den Zusammenhang zwischen der SO-Tiefe und der Riechfunktion bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

C) Verwendung von T2-gewichteten MR-Aufnahmen:

Zukünftige Studien sollten auf T2-gewichtete MR-Aufnahmen zurückgreifen, um eine optimierte Bildqualität und damit präzisere Messungen der SO-Tiefe zu gewährleisten.

D) Berücksichtigung des Altersfaktors:

Das Alter hat sich als signifikanter Prädiktor für die Riechfunktion erwiesen, was eine sorgfältige Beachtung dieses Faktors in künftigen Forschungsarbeiten nahelegt. Eine altersgerechte Analyse könnte wesentliche Beiträge zum Verständnis des Zusammenhangs zwischen SO-Tiefe und Riechfunktion leisten.

E) Normative Daten zur SO-Tiefe:

Eine gezielte Festlegung von altersspezifischen Normwerten kann die Bestimmung verringerte SO-Tiefen präzisieren und die Grundlage für detailliertere Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen SO-Tiefe und olfaktorischer Funktion schaffen (Çullu et al., 2020). Diese methodischen Anpassungen und die Integration der generierten normativen Daten könnte zukünftig zur Verbesserung diagnostischer Verfahren und zur genaueren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen SO-Tiefe und Riechfunktion beitragen.

6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass die Tiefe des SO mit der Riechfunktion zusammenhängt, wobei das Alter als der dominanter Faktor für die Variabilität der Riechfunktion hervortritt.

Die gewonnenen Erkenntnisse ermöglichten die Erstellung altersspezifischer Normwerte für die SO-Tiefe, die als wichtige Basis für zukünftige Forschungsarbeiten dienen. Damit leistet diese Dissertation einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der methodischen Grundlagen in der olfaktorischen Forschung und bietet einen festen Ausgangspunkt für die Vertiefung unseres Verständnisses der altersbedingten Veränderungen im olfaktorischen System.

7 Verzeichnisse

7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Vorgänge bei der G-Protein-aktivierten Signaltransduktionskaskade nach Bindung eines Duftstoffes an einen spezifischen Rezeptor.....</i>	<i>13</i>
<i>Abbildung 2: Schematische Darstellung der Neuroanatomie des Riechkolbens modifiziert nach (Duda, 2010).....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 3: Überblick über die zentralnervösen Projektionen der olfaktorischen Neurone. Modifiziert nach: (Albrecht & Wiesmann, 2006)</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung 4: Posttraumatische Riechstörungen (Modifiziert nach: Costanzo et al. 2003) (Hummel et al., 2009).....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5: Ein Beispiel für die Messung der Tiefe des SO in der Ebene der hinteren Tangente durch den Augapfel.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 6: Geplanter und erreichter Stichprobenumfang (Baseline-Rekrutierung): Die gestrichelte Linie beschreibt den geplanten Stichprobenumfang pro 5-Jahre-Altersgruppe (Engel et al., 2023)</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 7: Sniffin' Sticks Screening 12 Test (Burghart Messtechnik GmbH, Holm) (Raymond, 2022)</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 8: Durchschnitts SO-Tiefe zwischen links und rechts und deren Standardabweichungen ..</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 9: Geschlechterverteilung zwischen der Gruppe Normosmie und der Gruppe OD</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 10: Durchschnittsalter und deren Standardabweichungen unterteilt in OD und Normosmie</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung 11: Normwerte für die minimale SO-Tiefe.....</i>	<i>49</i>

7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht quantitative Einstufung des Riechvermögens.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 2: Qualitative Riechstörungen</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 3: Übersicht der ursachenbezogenen Gliederung von Riechstörungen.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 4: Parameter des MRT</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 5: Die deskriptiven Informationen entsprechend unterschiedlicher Alters-, Geschlechts- und olfaktorischer Funktionsgruppen.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 6: Normdaten der SO-Tiefe bei Personen mit Normosmie</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 7: Regressionskoeffizienten für die getesteten Modelle.....</i>	<i>52</i>

7.3 Literaturverzeichnis

- Abolmaali, N., Gudziol, V., & Hummel, T. (2008). Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging Clinics of North America*, 18(2), 233–242.
<https://doi.org/10.1016/J.NIC.2007.10.002>
- Abolmaali, N., Hietschold, V., Vogl, T. J., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2002). MR Evaluation in Patients with Isolated Anosmia Since Birth or Early Childhood. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 23(1), 157. /pmc/articles/PMC7975503/
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Asan, E., & Drenckhahn, D. (2005). Immunocytochemical characterization of two types of microvillar cells in rodent olfactory epithelium. *Histochemistry and Cell Biology*, 123(2), 157–168. <https://doi.org/10.1007/s00418-005-0759-4>
- Assouline, S., Shevell, M. I., Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Schloss, M. D., & Oudjane, K. (1998). Children who can't smell the coffee: isolated congenital anosmia. *Journal of Child Neurology*, 13(4), 168–172.
<https://doi.org/10.1177/088307389801300404>
- Attems, J., Walker, L., & Jellinger, K. A. (2015). Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 61(6), 485–490. <https://doi.org/10.1159/000381619>
- Azoulay, R., Fallet-Bianco, C., Garel, C., Grabar, S., Kalifa, G., & Adamsbaum, C. (2006). MRI of the olfactory bulbs and sulci in human fetuses. *Pediatric Radiology*, 36(2), 97–107. <https://doi.org/10.1007/s00247-005-0030-0>
- Barral, J. P., & Croibier, A. (2009). Manual Therapy for the Cranial Nerves. In *Manual Therapy for the Cranial Nerves* (Vol. 1, pp. 61–63). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/C2009-0-38538-4>
- Beierlein, V., Morfeld, M., Bergelt, C., Bullinger, M., & Brähler, E. (2012). Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-8. *Diagnostica*, 58(3), 145–153.
<https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000068>
- Benarroch, E. E. (2010). Olfactory system. *Neurology*, 75(12), 1104–1109.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f3db84>
- Betz, A. (2020). *Veränderung der Hirnstruktur im Laufe der Zeit bei Patienten mit Riechstörungen* [Dissertation, Technische Universität Dresden].
https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Amelie_Betz_2020.pdf

- Bitter, T., Siegert, F., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H.-J., Hummel, T., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, *177*, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.016>
- Blau, J. N., & Solomon, F. (1985). Smell and other sensory disturbances in migraine. *Journal of Neurology*, *232*(5), 275–276. <https://doi.org/10.1007/BF00313864>
- Blustajn, J., Kirsch, C. F. E., Panigrahy, A., & Netchine, I. (2008). Olfactory Anomalies in CHARGE Syndrome: Imaging Findings of a Potential Major Diagnostic Criterion. *American Journal of Neuroradiology*, *29*(7), 1266–1269. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1099>
- Brann, J. H., Ellis, D. P., Ku, B. S., Spinazzi, E. F., & Firestein, S. (2015). Injury in aged animals robustly activates quiescent olfactory neural stem cells. *Frontiers in Neuroscience*, *9*(OCT), 367. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00367>
- Brann, J. H., & Firestein, S. J. (2014). A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Frontiers in Neuroscience*, *8*(8 JUN). <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00182>
- Breer, H. (2003). Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *377*(3), 427–433. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-2113-9>
- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, *65*(1), 175–187. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x)
- Buck, L. B. (2004). Olfactory Receptors and Odor Coding in Mammals. *Nutrition Reviews*, *62*(11 Pt 2), S184–S188. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00097.x>
- Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. . *Zeitschrift Für Medizinische Psychologie | DeepDyve*, *4*(4). <https://www.deepdyve.com/lp/ios-press/monika-bullinger-und-inge-kirchberger-sf-36-fragebogen-zum-6DVSH6ZG0M>
- Burmeister, H. P., Baltzer, P. A. T., Möslein, C., Bitter, T., Gudziol, H., Dietzel, M., Guntinas-Lichius, O., & Kaiser, W. A. (2011). Reproducibility and Repeatability of Volumetric Measurements for Olfactory Bulb Volumetry: Which Method Is Appropriate? An Update Using 3 Tesla MRI. *Academic Radiology*, *18*(7), 842–849. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2011.02.018>
- Burón, E., & Bulbena, A. (2013). Olfaction in Affective and Anxiety Disorders: A Review of the Literature. *Psychopathology*, *46*(2), 63–74. <https://doi.org/10.1159/000338717>

- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498–502.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.05.004>
- Cengiz, G. F., Serin, H. İ., & Cengiz, C. (2022). Evaluation of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in patients with panic disorder and depressive disorder: An MRI study. *Indian Journal of Psychiatry*, 64(2), 171.
https://doi.org/10.4103/INDIANJPSYCHIATRY.INDIANJPSYCHIATRY_466_21
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1(1), 86–93. <https://doi.org/10.1002/ANA.410010109>
- Chiavaras, M., & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal Sulci of the Human and Macaque Monkey Brain. *J. Comp. Neurol*, 422, 35–54. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000619\)422:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000619)422:1)
- Cleland, T. A., & Linster, C. (2019). *Central olfactory structures* (pp. 79–96).
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00006-X>
- Cohen, N. A. (2006). Sinonasal Mucociliary Clearance in Health and Disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 115(9_suppl), 20–26.
<https://doi.org/10.1177/00034894061150S904>
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. <https://doi.org/10.1007/S00415-016-8227-8/METRICS>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194.
<https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJT072>
- Croy, I., Yarina, S., & Hummel, T. (2013). Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychological Medicine*, 43(11), 2460–2464.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713001773>
- Çullu, N., Yeniçeri, İ. Ö., Güney, B., Özdemir, M. Y., & Koşar, İ. (2020). Evaluation of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth by 3 T MR. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*, 42(9), 1113–1118. <https://doi.org/10.1007/S00276-020-02484-W>
- Damm, M. (2006). Idiopathic rhinitis. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 85(5), 361–377.
<https://doi.org/10.1055/S-2005-921113>
- Damm, M., Hummel, T., Hähner, A., Müller, C. A., & Göktas, Ö. (2023). *Riech-und Schmeckstörungen AWMF Leitlinie 017/05*.

- https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050I_S2k_Riech-und-Schmeckstörungen_2023-09.pdf
- Damm, Temmel A, & Welge-Lüssen A. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO* 52(2):112-120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- David, G., Doty, R. L., & Breipohl, W. (1991). *The Human Sense of Smell* (Vol. 1, pp. 6–30). Springer Berlin Heidelberg. https://books.google.de/books?id=OB_yCAAQAQBAJ&printsec=frontcover&hl=de#v=onepage&q&f=false
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J., & Snow, J. B. (1991). Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 117(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.1991.01870170065015>
- Delank, K. W., & Fechner, G. (1996). Pathophysiology of posttraumatic olfactory disturbances. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 75(3), 154–159. <https://doi.org/10.1055/S-2007-997554/BIB>
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(7–8), 597–609. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(01\)00044-6](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(01)00044-6)
- Dima, D., Modabbernia, A., Papachristou, E., Doucet, G. E., Agartz, I., Aghajani, M., Akudjedu, T. N., Albajes-Eizagirre, A., Alnæs, D., Alpert, K. I., Andersson, M., Andreasen, N. C., Andreassen, O. A., Asherson, P., Banaschewski, T., Bargallo, N., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., Bertolino, A., ... Frangou, S. (2022). Subcortical volumes across the lifespan: Data from 18,605 healthy individuals aged 3-90 years. *Human Brain Mapping*, 43(1), 452–469. <https://doi.org/10.1002/HBM.25320>
- Ding, X., & Dahl, A. R. (2003). Handbook of Olfaction and Gustation - Richard L. Doty . In Richard L. Doty (Ed.), *Handbook of Olfaction and Gustation* (3rd Edn, pp. 51–73). <https://doi.org/10.1002/9781118971758>
- Doğan, A., Bayar Muluk, N., Şahan, M. H., Asal, N., Inal, M., & Ergün, U. (2018). Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth in migraine patients: an MRI evaluation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(8), 2005–2011. <https://doi.org/10.1007/S00405-018-5029-X/TABLES/5>

- Doğan, A., Bayar Muluk, N., & Şahin, H. (2020). Olfactory Bulb Volume and Olfactory Sulcus Depth in Patients With OSA: An MRI Evaluation. *Ear, Nose and Throat Journal*, 99(7), 442–447. <https://doi.org/10.1177/0145561319881571>
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiology of Disease*, 46(3), 527–552. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.10.026>
- Doty, R. L., & Hawkes, C. H. (2019). Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 164, 325–360. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00020-4>
- Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology*, 5(FEB). <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2014.00020>
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell Identification Ability: Changes with Age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, 32(3), 489–502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Duda, J. E. (2010). Olfactory system pathology as a model of Lewy neurodegenerative disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1–2), 49–54. <https://doi.org/10.1016/J.JNS.2009.08.042>
- Durante, M. A., Kurtenbach, S., Sargi, Z. B., Harbour, J. W., Choi, R., Kurtenbach, S., Goss, G. M., Matsunami, H., & Goldstein, B. J. (2020). Single-cell analysis of olfactory neurogenesis and differentiation in adult humans. *Nature Neuroscience*, 23(3), 323–326. <https://doi.org/10.1038/S41593-020-0587-9>
- Ellert, U., Lampert, T., & Ravens-Sieberer, U. (2005). Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-8. Eine Normstichprobe für Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 48(12), 1330–1337. <https://doi.org/10.1007/S00103-005-1168-5/TABLES/5>
- Engel, C., Wirkner, K., Zeynalova, S., Baber, R., Binder, H., Ceglarek, U., Enzenbach, C., Fuchs, M., Hagendorff, A., Henger, S., Hinz, A., Rauscher, F. G., Reusche, M., Riedel-Heller, S. G., Rö, S., Sacher, J., Sander, C., Schroeter, M. L., Tarnok, A., ... Loeffler, M. (2023). Cohort Profile: The LIFE-Adult-Study. *International Epidemiological Association International Journal of Epidemiology*, 52(1), 66–79. <https://doi.org/10.1093/ije/dyac114>

- Farbman, A. I., Brunjes, P. C., Rentfro, L., Michas, J., & Ritz', S. (1988). The Effect of Unilateral Naris Occlusion on Cell Dynamics in the Developing Rat Olfactory Epithelium. *The Journal of Neuroscience*, 8(9), 3290-3295. <https://doi.org/https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-09-03290.1988>
- Fitzek, M., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E., & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology*, 530(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/CNE.25325>
- Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S. C. R., Papachristou, E., Doucet, G. E., Agartz, I., Aghajani, M., Akudjedu, T. N., Albajes-Eizagirre, A., Alnæs, D., Alpert, K. I., Andersson, M., Andreasen, N. C., Andreassen, O. A., Asherson, P., Banaschewski, T., Bargallo, N., Baumeister, S., Baur-Streubel, R., ... Dima, D. (2022). Cortical thickness across the lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3-90 years. *Human Brain Mapping*, 43(1), 431–451. <https://doi.org/10.1002/HBM.25364>
- Frasnelli, J., Landis, B. N., Heilmann, S., Hauswald, B., Hüttenbrink, K. B., Lacroix, J. S., Leopold, D. A., & Hummel, T. (2004). Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 261(7), 411–415. <https://doi.org/10.1007/S00405-003-0703-Y/TABLES/1>
- Frye, R. E., & Doty, R. L. (1992). The Influence of Ultradian Autonomic Rhythms, as Indexed by the Nasal Cycle, on Unilateral Olfactory Thresholds. *Chemical Signals in Vertebrates* 6, 595–598. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9655-1_91
- Getchell, T. V., Margolis, F. L., & Getchell, M. L. (1984). Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Progress in Neurobiology*, 23(4), 317–345. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(84\)90008-X](https://doi.org/10.1016/0301-0082(84)90008-X)
- Gobba, F. (2003). Occupational exposure to chemicals and sensory organs: a neglected research field. *Neurotoxicology*, 24(4–5), 675–691. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00038-X](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00038-X)
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B., & Haase, A. (2002). Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6), 1202–1210. <https://doi.org/10.1002/MRM.10171>
- Güney, B., Çullu, N., & Özdemir, M. Y. (2022). Evaluation of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth development with 3 Tesla magnetic resonance imaging

- in childhood. *Folia Morphologica (Poland)*, 81(2), 307–313.
<https://doi.org/10.5603/FM.A2021.0022>
- Habersack, A. (2014). *Die olfaktorische Funktion von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom unter Rasagilin und anderen Parkinson-Therapeutika* [Dissertation, Technische Universität Dresden]. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Angela_Habersack_2015.pdf
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494.
<https://doi.org/10.1016/J.PARKRELDIS.2008.12.005>
- Hatt, H. (2004). Molecular and cellular basis of human olfaction. *Chemistry & Biodiversity*, 1(12), 1857–1869. <https://doi.org/10.1002/CBDV.200490142>
- Hawkes, C. (2003). Olfaction in neurodegenerative disorder. *Movement Disorders*, 18(4), 364–372. <https://doi.org/10.1002/MDS.10379>
- Heine, O., & Galaburda, A. M. (1986). Olfactory asymmetry in the rat brain. *Experimental Neurology*, 91(2), 392–398. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90078-6](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90078-6)
- Helwany, M., & Bordoni, B. (2023). Neuroanatomy, Cranial Nerve 1 (Olfactory). *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556051/>
- Hernandez, A., Landis, B. N., Altundag, A., Wieck Fjaeldstad, A., Gane, S., Holbrook, E. H., Huart, C., Konstantinidis, I., Lechner, M., Macchi, A., Portillo Mazal, P., Miwa, T., Philpott, C. M., Pinto, J. M., Poletti, S. C., Vodicka, J., Welge-Luessen, A., Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2023). Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology: Head and Neck Surgery*. <https://doi.org/10.1159/000530211>
- Hirata, T., Shioi, G., Abe, T., Kiyonari, H., Kato, S., Kobayashi, K., Mori, K., & Kawasaki, T. (2019). A Novel Birthdate-Labeling Method Reveals Segregated Parallel Projections of Mitral and External Tufted Cells in the Main Olfactory System. *ENeuro*, 6(6). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0234-19.2019>

- Huart, C., Meusel, T., Gerber, J., Duprez, T., Rombaux, P., & Hummel, T. (2011). The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *32*(10), 1911–1914. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A2632>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *18*(9), 11586–11600. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES180911586>
- Hummel, & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, *125*(2), 116–121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). “Sniffin” sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, *22*(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/22.1.39>
- Hummel, T., Damm, M., Vent, J., Schmidt, M., Theissen, P., Larsson, M., & Klussmann, J.-P. (2003). Depth of olfactory sulcus and olfactory function. *Brain Research*, *975*(1–2), 85–89. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)02589-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)02589-7)
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *264*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Rosenheim, K., Konnerth, C.-G., & Kobal, G. (2001). Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, *110*(10), 976–981. <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>
- Hummel, T., Rothbauer, C., Barz, S., Grosser, K., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Olfactory function in acute rhinitis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *855*(1), 616–624. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10632.x>
- Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., & Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of Neurology*, *262*(4), 1046–1051. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7691-x>

- Hummel, T., Welge-Lüssen, A., Czesnik, D., Damm, M., & Gudziol, H. (2009). Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. In *Riech- und Schmeckstörungen* (pp. 11–77). Thieme.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00106-021-01132-y>
- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehne, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, *54*(26), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Hummel, T., Witt, M., Reichmann, H., Welge-Luessen, A., & Haehner, A. (2010). Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*(1–2), 119–122. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.08.026>
- Imamura, F., Ito, A., & LaFever, B. J. (2020). Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Frontiers in Neural Circuits*, *14*.
<https://doi.org/10.3389/FNCIR.2020.561822>
- Isemann, S., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). [Chemosensory disorders in Covid-19: Pathomechanisms and clinical relevance]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, *89*(6), 281–288. <https://doi.org/10.1055/A-1375-0761>
- Jafek, B. W., Gordon, A. S., Moran, D. T., & Eller, P. M. (1990). Congenital anosmia. *Ear, Nose, & Throat Journal*, *69*(5), 331–337.
- Ji, Y. K., Won, Y. L., Eun, J. C., & Dhong, H. J. (2007). Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *22*(11), 1563–1566.
<https://doi.org/10.1002/MDS.21490>
- Jones-Gotman, M., & Zatorre, R. J. (1993). Odor recognition memory in humans: Role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain and Cognition*, *22*(2), 182–198.
<https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1033>
- Kauer, J. S., & Cinelli, A. R. (1993). Are there structural and functional modules in the vertebrate olfactory bulb? *Microscopy Research and Technique*, *24*(2), 157–167.
<https://doi.org/10.1002/JEMT.1070240207>
- Kermen, F., Chakirian, A., Sezille, C., Joussain, P., Le Goff, G., Ziesel, A., Chastrette, M., Mandairon, N., Didier, A., Rouby, C., & Bensafi, M. (2011). Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Scientific Reports 2011 1:1*, *1*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep00206>

- Khan, R. M., Luk, C. H., Flinker, A., Aggarwal, A., Lapid, H., Haddad, R., & Sobel, N. (2007). Predicting odor pleasantness from odorant structure: Pleasantness as a reflection of the physical world. *Journal of Neuroscience*, *27*(37), 10015–10023. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1158-07.2007>
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *257*(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/S004050050223>
- Kovalev, V. A., Kruggel, F., & Von Cramon, D. Y. (2003). Gender and age effects in structural brain asymmetry as measured by MRI texture analysis. *NeuroImage*, *19*(3), 895–905. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00140-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00140-X)
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Croy, I., & Hummel, T. (2010). Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope*, *120*(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1002/LARY.20955>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical Senses*, *28*(8), 691–694. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJG061>
- Landis, B. N., Hummel, T., & Lacroix, J.-S. (2005). Basic and Clinical Aspects of Olfaction. In *Offprint from Advances and Technical Standards in Neurosurgery* (Vol. 30, pp. 69–105). https://doi.org/10.1007/3-211-27208-9_3
- Landis, B. N., Reden, J., & Haehner, A. (2010). Idiopathic phantosmia: outcome and clinical significance. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, *72*(5), 252–255. <https://doi.org/10.1159/000317024>
- Lane, A. P., Gomez, G., Dankulich, T., Wang, H., Bolger, W. E., & Rawson, N. E. (2002). The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *The Laryngoscope*, *112*(7 Pt 1), 1183–1189. <https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007>
- Lang, L., Zhang, L., Zhang, P., Li, Q., Bian, J., & Guo, Y. (2018). Evaluating the reliability and validity of SF-8 with a large representative sample of urban Chinese. *Health and Quality of Life Outcomes*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/S12955-018-0880-4>

- Lapid, H., Shushan, S., Plotkin, A., Voet, H., Roth, Y., Hummel, T., Schneidman, E., & Sobel, N. (2011). Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. *Nature Neuroscience* 2011 14:11, 14(11), 1455–1461.
<https://doi.org/10.1038/nn.2926>
- Lee, A. C., Tian, H., Grosmaître, X., & Ma, M. (2009). Expression patterns of odorant receptors and response properties of olfactory sensory neurons in aged mice. *Chemical Senses*, 34(8), 695–703. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJP056>
- Leopold, D. (2002). Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chemical Senses*, 27(7), 611–615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
- Leopold, D. A., Loehrl, T. A., & Schwob, J. E. (2002). Long-term Follow-up of Surgically Treated Phantosmia. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 128(6), 642. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.642>
- Lewis, M., Haviland-Jones, J., & Feldman Barrett, L. (2008). *Handbook of Emotions 3rd Edition* (J. M. H.-J. L. F. B. Michael Lewis, Ed.). The Guilford Press.
https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=uIQQskejGwUC&oi=fnd&pg=PR1&ots=3QWiWPjkAa&sig=9rlrMR43nuoknxbE5q1WQm0uwDw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Li, W., Lopez, L., Osher, J., Howard, J. D., Parrish, T. B., & Gottfried, J. A. (2010). Right Orbitofrontal Cortex Mediates Conscious Olfactory Perception. *Psychological Science*, 21(10), 1454–1463.
https://doi.org/10.1177/0956797610382121/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0956797610382121-FIG4.JPEG
- Lie, G., Wilson, A., Champion, T., & Adams, A. (2021). What’s that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them. *Insights into Imaging*, 12(1).
<https://doi.org/10.1186/S13244-020-00951-X>
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope*, 131(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/LARY.29277>
- Loeffler, M., Engel, C., Ahnert, P., Alfermann, D., Arelin, K., Baber, R., Beutner, F., Binder, H., Brähler, E., Burkhardt, R., Ceglarek, U., Enzenbach, C., Fuchs, M., Glaesmer, H., Girlich, F., Hagendorff, A., Häntzsch, M., Hegerl, U., Henger, S., ...

- Thiery, J. (2015). The LIFE-Adult-Study: objectives and design of a population-based cohort study with 10,000 deeply phenotyped adults in Germany. *BMC Public Health*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/S12889-015-1983-Z>
- Lötsch, J., Reither, N., Bogdanov, V., Hähner, A., Ultsch, A., Hill, K., & Hummel, T. (2015). A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinology*, *53*(4), 365–370. <https://doi.org/10.4193/RHINO15.010>
- Lötsch, J., Ultsch, A., Eckhardt, M., Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2016). Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *NeuroImage. Clinical*, *11*, 99–105. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.01.011>
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C., & Burne, T. H. J. (2006). Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chemical Senses*, *31*(8), 763–771. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJL019>
- Magerova, H., Vyhnaek, M., Laczko, J., Andel, R., Rektorova, I., Kadlecova, A., Bojar, M., & Hort, J. (2014). Odor identification in frontotemporal lobar degeneration subtypes. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *29*(8), 762–768. https://doi.org/10.1177/1533317514539033/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1533317514539033-FIG1.JPEG
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4)
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science (New York, N.Y.)*, *356*(6338). <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAM7263>
- Mellert, T. K., Getchell, M. L., Sparks, L., & Getchell, T. V. (1992). Characterization of the Immune Barrier in Human Olfactory Mucosa. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, *106*(2), 181–188. <https://doi.org/10.1177/019459989210600221>
- Menco, B. M., & Morrison, E. E. (2003). Morphology of the Mammalian Olfactory Epithelium: Form, Fine Structure, Function and Pathology. In *Handbook of Olfaction and Gustation* (Vol. 2, pp. 17–49). Marcel Dekker, Inc. New York. <https://www.researchgate.net/publication/260980514>
- Moran, D. T., Carter Rowley, J., & Jafek, B. W. (1982). Electron microscopy of human olfactory epithelium reveals a new cell type: The microvillar cell. *Brain Research*, *253*(1–2), 39–46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90671-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90671-0)

- Mori, K., Nagao, H., & Yoshihara, Y. (1999). The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science (New York, N.Y.)*, *286*(5440), 711–715. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.286.5440.711>
- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1992). *Morphology of Olfactory Epithelium in Humans and Other Vertebrates*. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230105>
- Mueller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, *112*(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/S00702-005-0280-X>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/JAMA.288.18.2307>
- Nordin, S., Murphy, C., Davidson, T. M., Quiñonez, C., Jalowayski, A. A., & Ellison, D. W. (1996). Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *The Laryngoscope*, *106*(6), 739–744. <https://doi.org/10.1097/00005537-199606000-00014>
- Öberg, C., Larsson, M., & Bäckman, L. (2002). *Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing*. <https://doi.org/10.1017/S1355617702801424>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *276*(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/S00405-018-5248-1/TABLES/2>
- Oleszkiewicz, A., Taut, M., Sorokowska, A., Radwan, A., Kamel, R., & Hummel, T. (2016). Development of the Arabic version of the "Sniffin' Sticks" odor identification test. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *273*(5), 1179–1184. <https://doi.org/10.1007/S00405-015-3718-2/TABLES/4>
- Pabst, C. (2013). *Magnetresonanz-Tomographie Lernskript für Mediziner Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie*. https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf
- Paik, S. I., Seiden, A. M., Duncan, H. J., Smith, D. V., & Lehman, M. N. (1992). Human Olfactory Biopsy: The Influence of Age and Receptor Distribution. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *118*(7), 731–738. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.1992.01880070061012>

- Patel, Z. M., Holbrook, E. H., Turner, J. H., Adappa, N. D., Albers, M. W., Altundag, A., Appenzeller, S., Costanzo, R. M., Croy, I., Davis, G. E., Dehgani-Mobaraki, P., Doty, R. L., Duffy, V. B., Goldstein, B. J., Gudis, D. A., Haehner, A., Higgins, T. S., Hopkins, C., Huart, C., ... Yan, C. H. (2022). International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 12(4), 327–680. <https://doi.org/10.1002/ALR.22929>
- Pellegrino, R., Mainland, J. D., Kelly, C. E., Parker, J. K., & Hummel, T. (2021). Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical Senses*, 46. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJAB046>
- Pelosi, P. (2001). The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS*, 58(4), 503–509. <https://doi.org/10.1007/PL00000875>
- Petersen, R. C., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Donohue, M. C., Gamst, A. C., Harvey, D. J., Jack, C. R., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Toga, A. W., Trojanowski, J. Q., & Weiner, M. W. (2010). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*, 74(3), 201–209. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181CB3E25>
- Plailly, J., Radnovich, A. J., Sabri, M., Royet, J. P., & Kareken, D. A. (2007). Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Human Brain Mapping*, 28(5), 363–372. <https://doi.org/10.1002/HBM.20290>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/MDS.26424>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rawson, N. E., Gomez, G., Cowart, B. J., Kriete, A., Pribitkin, E., & Restrepo, D. (2012). Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1913–1919. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2011.09.036>
- Raymond, T. (2022). *Sniffin' Sticks Screening 12 Test (Burghart Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland)*. <https://doi.org/Zugriff> am: 2024-01-03

- Reinhardt, H. (2023). *LIFE Adult-Studie*. [https://doi.org/Zugriff am:12/03/2023](https://doi.org/Zugriff%20am:12/03/2023)
- Richard, M. B., Taylor, S. R., & Greer, C. A. (2010). Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(35), 15613–15618. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1007931107>
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, *55*(1), 11–29. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rombaux, P., Grandin, C., & Duprez, T. (2009). How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT*, *5 Suppl 13*, 53–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084805>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rombaux, P., Potier, H., Markessis, E., Duprez, T., & Hummel, T. (2010). Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *267*(10), 1551–1556. <https://doi.org/10.1007/S00405-010-1230-2>
- Roos, D. S., Klein, M., Deeg, D. J. H., Doty, R. L., & Berendse, H. W. (2022). Prevalence of Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease in the Late Middle-Aged Population. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(3), 967. <https://doi.org/10.3233/JPD-213007>
- Ruan, Y., Zheng, X. Y., Zhang, H. L., Zhu, W., & Zhu, J. (2012). Olfactory dysfunctions in neurodegenerative disorders. *Journal of Neuroscience Research*, *90*(9), 1693–1700. <https://doi.org/10.1002/JNR.23054>
- Salazar, I., Sanchez-Quinteiro, P., Barrios, A. W., López Amado, M., & Vega, J. A. (2019). Anatomy of the olfactory mucosa. *Handbook of Clinical Neurology*, *164*, 47–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00004-6>
- Schmeißer, M., Schumann, S., & Ulfig, N. (2020). Kurzlehrbuch Neuroanatomie. In *Kurzlehrbuch Neuroanatomie* (pp. 243–244). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-132208>
- Schmidt, M. (1903). Anatomie. In *Die Krankheiten der oberen Luftwege* (pp. 8–53). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-36894-7_2

- Schofield, P. W., Moore, T. M., & Gardner, A. (2014). Traumatic Brain Injury and Olfaction: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, 5. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2014.00005>
- Schwab, J. A., & Zenkel, M. (1998). Filtration of Particulates in the Human Nose. *The Laryngoscope*, 108(1), 120–124. <https://doi.org/10.1097/00005537-199801000-00023>
- Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record*, 269(1), 33–49. <https://doi.org/10.1002/AR.10047>
- Seiden, A. M. (2004). Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1159–1166. <https://doi.org/10.1016/J.OTC.2004.06.007>
- Seubert, J., Freiherr, J., Frasnelli, J., Hummel, T., & Lundström, J. N. (2013). Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 23(10), 2448–2456. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHS230>
- Sharma, A., Kumar, R., Aier, I., Semwal, R., Tyagi, P., & Varadwaj, P. (2019). Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Current Neuropharmacology*, 17(9), 891–911. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181206095626>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 10(FEB), 426219. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.00242/BIBTEX>
- Soter, A., Kim, J., Jackman, A., Tourbier, I., Kaul, A., & Doty, R. L. (2008). Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. *The Laryngoscope*, 118(4), 611–617. <https://doi.org/10.1097/MLG.0B013E318161E53A>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.166.10.1092>
- Stevenson, R. J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJP083>
- Stiller-Stut, F. P. (2019). *Voxel-basierte Morphometrie: Veränderte Dichte der grauen Hirnsubstanz bei subjektiv gesteigertem Riechvermögen* [Dissertation, Technische Universität Dresden]. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Franz_Stiller_Stut_2019.pdf

- Sugiura, M., Aiba, T., Mori, J., & Nakai, Y. (1998). An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, 538(538), 191–196. <https://doi.org/10.1080/00016489850182918>
- Treloar, H. B., Feinstein, P., Mombaerts, P., & Greer, C. A. (2002). Specificity of Glomerular Targeting by Olfactory Sensory Axons. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2469–2477. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02469.2002>
- Wang, J., You, H., Liu, J. F., Ni, D. F., Zhang, Z. X., & Guan, J. (2011). Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 32(4), 677–681. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A2350>
- Weiss, T., Soroka, T., Gorodisky, L., Shushan, S., Snitz, K., Weissgross, R., Furman-Haran, E., Dhollander, T., & Sobel, N. (2020). Human Olfaction without Apparent Olfactory Bulbs. *Neuron*, 105(1), 35. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.10.006>
- Witt, & Hansen. (2009). *Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T und Welge-Lüssen A, Hrsg. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. .* <https://doi.org/10.1055/B-002-33686>
- Yamagishi, M., Nakamura, H., Takahashi, S., Nakano, Y., & Iwanaga, T. (1989). Olfactory Receptor Cells: Immunocytochemistry for Nervous System-Specific Proteins and Re-evaluation of Their Precursor Cells. *Archives of Histology and Cytology*, 52, 375–381. https://doi.org/10.1679/aohc.52.Suppl_375
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., Kroger, H., & Doty, R. L. (1999). Posttraumatic smell loss: Relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Academic Radiology*, 6(5), 264–272. [https://doi.org/10.1016/s1076-6332\(99\)80449-8](https://doi.org/10.1016/s1076-6332(99)80449-8)
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *American Journal of Roentgenology*, 166(2), 439–443. <https://doi.org/10.2214/AJR.166.2.8553963>
- Yousem, D. M., Maldjian, J. A., Siddiqi, F., Hummel, T., Alsop, D. C., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1999). Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Research*, 818(2), 480–487. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)01276-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)01276-1)

- Yousem, D. M., Turner, W. J. D., Li, C., Snyder, P. J., & Dot, R. L. (1993). *Kallmann Syndrome: MR Evaluation of Olfactory System*. [https://doi.org/PMCID: PMC8333839](https://doi.org/PMCID:PMC8333839). PMID: 8352154
- Zang, Y., Whitcroft, K. L., Glöckler, C., & Hummel, T. (2020). Is Handedness Associated with the Depth of the Olfactory Sulcus? *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 82(3), 115–120. <https://doi.org/10.1159/000507787>
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 1992 360:6402, 360(6402), 339–340. <https://doi.org/10.1038/360339a0>
- Zhang, Q., Liu, G., & Hang, W. (2014). Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with allergic rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, 28(24), 1956–1960.
- Zielinski, B. S., Getchell, M. L., Wenokur, R. L., & Getchell, T. V. (1989). Ultrastructural localization and identification of adrenergic and cholinergic nerve terminals in the olfactory mucosa. *The Anatomical Record*, 225(3), 232–245. <https://doi.org/10.1002/AR.1092250309>
- Zilstorff, K. (1966). Parosmia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 80(11), 1102–1104. <https://doi.org/10.1017/S0022215100066457>

7.4 Publikationsverzeichnis

Li Z, Abdul Manan H, Heitmann H, Witte V, Wirkner K, Riedel-Heller S, Villringer A, Hummel T. The Association Between Depth of the Olfactory Sulcus, Age, Gender and Olfactory Function: An MRI-based Investigation in More Than 1000 Participants. *Neuroscience*. 2023 May 21;519:31-37. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.03.017. Epub 2023 Mar 18. PMID: 36934780.