

Aus der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde
Direktor: Herr Prof. Dr. med. h. c. Thomas Zahnert

Lateralisierende Effekte des Nasenzyklus auf das zentrale
Riechsystem
– eine fMRT-Studie

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von Marie Thomas

aus Regensburg

Dresden 2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einführung	1
2 Hypothesen.....	4
3 Grundlagen	5
3.1 Der Nasenzyklus	5
3.2 Einfluss der Nasenluftströmung auf die Riechfunktion	8
3.3 Grundlagen des Riechvorgangs.....	10
3.3.1 Von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius	10
3.3.2 Der Bulbus olfactorius	11
3.3.3 Vom Bulbus olfactorius zu höheren Hirnstrukturen.....	13
3.4 Plastizität des Bulbus olfactorius.....	13
3.5 Bulbusvolumen.....	17
3.6 Methoden zur Analyse des Nasenzyklus.....	18
3.6.1 Grundlage des MRT	18
3.6.2 Grundlage des fMRT	20
3.6.3 Bulbusvolumetrie	21
3.6.4 Rhinologische Methoden zur Analyse der Nasenatmung	23
3.6.5 Der Nasal Holter	24
4 Material und Methoden	27
4.1 Ethische Aspekte	27
4.2 Studiendesign	28
4.3 Projektabschnitt 1	29
4.3.1 Ablauf Rhinomanometrie	29
4.4 Projektabschnitt 2	30
4.4.1 Ablauf Rhinomanometrie	30
4.4.2 Ablauf MRT	31

Inhaltsverzeichnis

4.5	Erfassung der Riechfähigkeit mittels Sniffin' Sticks	33
4.6	Erfassung Händigkeit	33
4.7	Messung des Bulbusvolumens	34
4.8	Auswertung fMRT olfaktorischer Stimulus	34
4.8.1	Sequenz	34
4.8.2	fMRT-Datenverarbeitung und Analyse	35
5	Ergebnisse	37
5.1	Projektabschnitt 1	37
5.2	Projektabschnitt 2	39
5.2.1	Händigkeit	39
5.2.2	Sniffin' Sticks	39
5.2.3	Rhinomanometrie	40
5.2.4	Bulbusvolumina im Methodenvergleich	41
5.2.5	Bulbusvolumina in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus	42
5.2.6	Funktionelle Aktivitätsmuster während eines olfaktorischen Reizes	43
6	Zusammenfassung der Ergebnisse in Stichpunkten	48
7	Diskussion	49
7.1	Diskussion Ergebnisse	49
7.1.1	Der Verlauf des Nasenzyklus	49
7.1.2	Vergleich der Bulbusvolumina	50
7.1.3	Hemisphärische Lateralisierung während des olfaktorischen Reizes	51
7.1.4	Duftauswahl	53
7.2	Diskussion Methoden	54
7.2.1	Sniffin' Sticks	54
7.2.2	Vergleich der Methoden zur Volumenbestimmung des BO	55
7.3	Ausblick und Limitationen	56
8	Danksagung	57
9	Literaturverzeichnis	58
10	Zusammenfassung	76
11	Abstract / English Version	77
12	Anhang	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Histologische Darstellung der Nasenschleimhaut in der Regio respiratoria....	5
Abbildung 2 Laminare Organisation und Verschaltung des BO	11
Abbildung 3 Darstellung der Geruchswahrnehmung	12
Abbildung 5 Volumenbestimmung des BO mittels BE Methode.....	22
Abbildung 6 Hygronomischer Versuchsaufbau zu Bestimmung der Nasenatmung	23
Abbildung 7 Aufbau des Rhinometers	25
Abbildung 8 Ablauf erster Projektabschnitt.....	29
Abbildung 9 Ablauf zweiter Projektabschnitt	30
Abbildung 10 Schematische Abbildung des Versuchsablaufs.....	32
Abbildung 11 Beispielhafte Darstellung der Nasenatmung über 8 h	37
Abbildung 12 Verteilung der Dauer bis zum Wechsel des dominierenden Nasenlochs....	38
Abbildung 13 Verteilung Nasendominanz	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung des Nasenzyklus nach Anselmo-Lima und Lund	7
Tabelle 2 Mittlere Volumina des BO	17
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	28
Tabelle 4 MRT Parameter der koronaren T2 Sequenz	34
Tabelle 5 fMRT Parameter der T2-Sequenz	34
Tabelle 6 MRT-Parameter der T1 gewichteten Sequenz	35
Tabelle 7 Daten einer Messung des Nasenstroms.....	38
Tabelle 8 Mittelwert und Standardabweichung des Lateralitätsindex.....	40
Tabelle 9 Vergleich der Methoden zur Messung des Bulbusvolumens.....	42
Tabelle 10 Vergleich des Volumens des BO	42
Tabelle 11 Beschreibung der funktionellen Aktivität im Seitenvergleich zwischen linker und rechter Dominanz des Nasenzklus.....	45
Tabelle 12 Aktivitätsmuster eines linksdominanten Nasenzyklus	46
Tabelle 13 Aktivitätsmuster für einen rechtsdominanten Nasenzyklus	47
Tabelle 14 Antwortmöglichkeiten des Identifikationstests	78

Abkürzungsverzeichnis

AAL Automated Anatomical Labeling

BF Box-Frame

BO *Bulbus olfactorius*

BOLD-Effekt oxygen level dependence Effekt

CT *Computertomographie*

EHI Edinburgh Handedness Inventory, Edinburgh Handedness Inventory

FWE family wise errors, family wise errors

k Cluster, Cluster

LI *Laterality Index*

MNI *Montreal Neurological Institute*, Montreal Neurological Institute

MRT Magnetresonanztomographie

N. Nervus

OFC orbitofrontaler Cortex

olfaktorischen Rezeptorneuronen ORN

Q-Test *Quick Olfactory Sniffin' Stick Test*

ROI *Region of interest*, Regions of Interest

SPM Statistical Parametric Mapping

TE *Echozeit*

TR *Repetitionszeit*

ZNS zentrales Nervensystem

1 Einführung

Als Nasenzyklus wird das rhythmisch alternierende An- und Abschwollen der Nasenschleimhaut bezeichnet. Volumenänderungen der Schleimhaut führen zu einer Verengung oder Erweiterung der Nasenhöhle und beeinflussen so die nasale Luftstromgeschwindigkeit (Pendolino et al., 2019).

Erstmals dokumentiert wurde dieses Phänomen vom Breslauer Arzt Richard Kayser im Jahr 1895. Er beschrieb es als einen „alternierenden Wechsel in der Weite der Nasenhöhlen“ und maß die Zeit, die nötig war, um ein bestimmtes Luftvolumen durch die Nase zu transportieren. Dabei fielen ihm Unterschiede im Widerstand des Luftstroms zwischen den einzelnen Nasenöffnungen auf (Kayser, 1895).

Obwohl Kayser den Begriff Nasenzyklus erstmals in der vorwissenschaftlichen Literatur beschreibt, wird sich historisch schon lange mit der Nasenatmung und ihrer Auswirkungen auf den Körper beschäftigt. Beispielsweise wird die wechselseitige Nasenatmung im Yoga als *Nadi Shodhana Pranayama* bezeichnet und seit mehreren Jahrhunderten praktiziert. Der exakte zeitliche Ursprung von *Nadi Shodhana Pranayama* ist schwer zu datieren, da yogische Praktiken lange Zeit nur mündlich überliefert wurden. Allerdings werden *Pranayama*-Atemtechniken schon in alten Texten wie den Yoga Sutras von Patanjali erwähnt, welche wahrscheinlich zwischen 500 v. Chr. und 400 n. Chr. entstanden sind (Maas et al., 2006). Yogis beobachteten den Effekt der Nasenatmung auf das mentale Erleben und sahen die Atmung als Bindeglied zwischen Geist und Körper. Sie beschrieben, dass ein somatischer Reiz, wie die axilläre Druckausübung, zu einer Verschiebung des dominanten Luftstroms auf die andere Nasenseite führt (Bhole & Karambelkar, 1968).

Später wurden die Effekte der Nasenatmung auf den Körper von einem wissenschaftlichen Standpunkt aus betrachtet. So wurde die Beobachtung der Yogis, dass ein peripherer Reiz, wie axillärer Druck, Einfluss auf die Nasenschleimhaut hat, klinisch experimentell bestätigt. Dem zugrunde liegt die Vermutung einer reflektorischen Verbindung zwischen den peripheren Nerven der Haut und dem sympathisch innervierten venösen Plexus der Nasenschleimhaut (Davies & Eccles, 1985).

Die autonome Innervation der Nasenschleimhaut reguliert primär die Durchblutung. Eine Aktivierung sympathischer Nervenfasern bewirkt eine Vasokonstriktion, wodurch die Schleimhautdurchblutung reduziert wird, und die Nasenschleimhaut abschwilt. Eine Aktivierung des Parasympathikus hingegen führt zu einer Gegenregulation und einem Anschwellen der Nasenschleimhaut (Shannahoff-Khalsa, 1991; Stoksted, 1953a).

Werntz et al. untersuchten den Einfluss der Nasenatmung auf das zentrale Nervensystem und konnten zeigen, dass eine einseitige, forcierte Nasenatmung zu einer relativen Amplitudenerhöhung der EEG-Potentiale in der kontralateralen Hemisphäre führt. Zudem zeigte sich, dass ein Wechsel des dominierenden Luftstroms auf die andere Nasenseite zu einer Verschiebung der EEG-Potentiale auf die andere Hemisphäre führt (Werntz et al., 1983). Das EEG wurde verwendet, da es eine präzise Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns ermöglicht. Geringe Veränderungen in der Hirnaktivität können in hoher zeitlicher Auflösung erfasst werden.

Experimentelle Tierversuche zeigten weitere Zusammenhänge zwischen gezielter Nasenatmung und zentraler Aktivität. An Fröschen und Schildkröten wurde beobachtet, dass eine forcierte unilaterale Nasenatmung epileptische EEG-Potentiale im temporalen limbischen Gebiet auslöst und durch Anästhesie des mukösen Epithels im oberen Nasengang wieder unterdrückt werden konnten (Servit et al., 1981).

Die genannten Beispiele veranschaulichen die Besonderheiten der Nasenatmung. Allerdings mangelt es ihnen häufig an wissenschaftlichen Grundlagen. Insbesondere ist noch wenig über die funktionelle Rolle des Nasenzyklus bekannt. Ein Grund dafür war lange der Mangel an geeigneten Methoden, welche eine qualitative und quantitative Erfassung des Nasenzyklus ermöglichen. Die meisten verwendeten Methoden erlauben nur Einzelmessungen, was eine Verfolgung des zeitlichen Verlaufs erschwert.

Verfahren wie die direkte Rhinoskopie erlaubten die Erfassung des Nasenzyklus, indem der Schwellungszustand der Nasenschleimhaut visuell mittels einer Sonde beurteilt wurde. Zusätzlich flossen subjektive Einschätzungen der Proband:innen in die Bewertung der Nasenatmung im Tagesverlauf mit ein (Szucs et al., 1995). Dabei nahmen Proband:innen häufig kurze, spontane Veränderungen im nasalen Luftstrom als eine Verschiebung der dominanten Seite wahr. Dies führte dazu, dass man lange davon ausging, dass etwa 80 % der gesunden Bevölkerung einen regelmäßigen Nasenzyklus aufweisen (Stoksted, 1953b). Die Einführung moderner, kontinuierlicher Messverfahren wie der Rhinomanometrie ermöglichte eine präzisere Bewertung des Zyklusverlaufs über die Zeit. Aktuelle Einschätzungen zeigen, dass eher 21 % der Bevölkerung einen stabilen, regelmäßig alternierenden Nasenzyklus zeigen (Flanagan & Eccles, 1997; Kahana-Zweig et al., 2016).

Der Nasenzyklus führt zu variierenden Luftströmen in jedem Nasenloch und könnte eine funktionelle Rolle in der komplexen olfaktorischen Wahrnehmung spielen. Da die Nasenströmung wichtig bei der Wahrnehmung von Gerüchen ist (Mainland & Sobel, 2006), können zyklische Veränderungen dessen dazu beitragen, die Vielfalt und Intensität der Geruchswahrnehmung zu modulieren. Durch das Verständnis der Mechanismen und

Auswirkungen des Nasenzyklus auf das Geruchserleben können neue Erkenntnisse über die komplexe Verarbeitung von Gerüchen im menschlichen Gehirn gewonnen werden.

Trotz des wissenschaftlichen Fortschritts sind viele Fragen zum Nasenzyklus ungeklärt. Insbesondere seine funktionale Bedeutung bleibt Gegenstand aktueller Forschung. In dieser Arbeit wurde der Nasenzyklus aufgezeichnet und analysiert sowie seine lateralisierenden Effekte auf das zentrale Riechsystem untersucht.

2 Hypothesen

Die vorliegende Studie gliedert sich in zwei Projektabschnitte. Im ersten Abschnitt wird der individuelle Verlauf des Nasenzyklus über einen Zeitraum von acht Stunden beobachtet und analysiert. Im zweiten Abschnitt wird der Nasenzyklus über 24 Stunden aufgezeichnet, und auf Basis dieser Daten wird eine MRT-Messung durchgeführt, um die strukturellen und funktionellen Auswirkungen der Lateralisierung des Nasenzyklus auf das zentrale Riechsystem zu untersuchen.

Dabei wurde zunächst die Nasenatmung mit einem tragbaren Rhinomanometer erfasst und analysiert. Danach wurde das Volumen des BO seitengetrennt mittels MRT-Bildgebung gemessen und in Bezug auf die Dominanz des Nasenzyklus betrachtet. Im Anschluss wurden mittels funktioneller MRT-Bildgebung die zerebralen Korrelate in Form von Aktivitätsmustern im Riechsystem betrachtet und im Seitenvergleich analysiert. Ziel der Studie war es, die Individualität der Nasenatmung zu beschreiben und ihren funktionellen Einfluss auf das Riechsystem zu untersuchen.

Die Studie befasst sich dabei mit zwei Hypothesen:

- Hypothese 1:** Die Dominanz des Nasenzyklus hat einen Einfluss auf das Volumen des BO.
- Hypothese 2:** Die Aktivitätsmuster im zentralen Riechsystem lateralisieren in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus während eines olfaktorischen Reizes.

3 Grundlagen

3.1 Der Nasenzyklus

Der Nasenzyklus beruht auf dem wechselseitigen An- und Abschwellen der Nasenschleimhaut.

Der Großteil der Nasenhöhlen ist mit Schleimhaut, der Tunica mucosa, ausgekleidet. Histologisch besteht diese aus den drei Schichten: Lamina epithelialis, Lamina propria und Lamina muscularis. Innerhalb der mittleren der drei Schichten, der Lamina propria, befinden sich die Glandulae nasales. Sie sind, neben den Becherzellen in der darüberliegenden Schicht, für die Befeuchtung der Atemluft zuständig. Zusätzlich ist die Lamina propria von einem dichten Venengeflecht, dem Plexus cavernosus conchae, durchzogen (Kirsch et al., 2017) (siehe Abbildung 1).

A

B

Abbildung 1 A Links: Histologische Darstellung der Nasenschleimhaut in der Regio respiratoria (Aumüller et al., 2010); B Rechts: Schemazeichnung der Regio respiratoria mit Lamina epithelialis und Lamina propria.

Der Venenplexus wird durch Nervenfasern des autonomen Nervensystems innerviert und besitzt dadurch die Fähigkeit, sich zu erweitern und zu verengen.

Die Hauptinnervation erfolgt dabei durch den Sympathikus. Die Aktivierung dieser Fasern führt zur Freisetzung von Noradrenalin, was zu einer Verengung der venösen Gefäße führt (Eccles & Wilson, 1974). Durch die Verringerung der Schleimhautdurchblutung reduziert sich folglich auch der Schwellungszustand der Nasenschleimhaut (Kayser, 1895; Kennedy et al., 1988; Pendolino et al., 2019).

Aus der Erweiterung der leitenden Luftwege resultiert eine Erhöhung des Volumenstroms während der Nasenatmung. Der Zusammenhang kann mit dem Gesetz von Hagen-Poiseuille (siehe Formel 1) aus der Strömungslehre beschrieben werden.

Formel 1: Gesetz von Hagen-Poiseuille $\dot{V}$ = Volumenstrom, r = Radius, η = dynamische Viskosität, l = Länge, δp = Druckdifferenz

$$\dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot \delta p}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad (1)$$

Bei einem rhythmisch alternierenden Nasenzyklus geht eine Vasokonstriktion der einen Seite mit der Vasodilatation der anderen Seite einher und führt so zu einem alternierenden Wechsel der Nasenpassage im Tagesverlauf (Pendolino, Lund, et al., 2018). Der Hypothalamus scheint dabei zentraler Taktgeber zu sein (Eccles & Lee, 1981). Jedoch gibt es noch Bereiche im Hirnstamm, die einen Einfluss auf die sympathische Regulation haben (Anselmo-Lima & Lund, 2001). Der genaue Zusammenhang ist jedoch noch nicht vollständig verstanden.

Der Nasenzyklus ist stark individuell geprägt und wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Anselmo-Lima und Lund etablierten eine Einteilung des Zyklus in vier verschiedene Grundtypen (klassisch, parallel, unregelmäßig und azyklisch) (Anselmo-Lima & Lund, 2001) (siehe Tabelle1).

Die Häufigkeit dieser Muster variiert innerhalb der Literatur. Das klassische Muster wird jedoch allgemein als das häufigste Bevölkerung angesehen (Anselmo-Lima & Lund, 2001; Williams & Eccles, 2016). Jedoch scheint auch das parallele Muster sehr verbreitet zu sein, und in einigen Untersuchungen wird es sogar als das am häufigsten zu beobachtenden beschrieben (Pendolino et al., 2019; Pendolino, Nardello, et al., 2018).

Tabelle 1 Einteilung des Nasenzyklus nach Anselmo-Lima und Lund in 4 Muster: klassisch, parallel, unregelmäßig, azyklisch.

Muster	Beschreibung
Klassisch	Alternierend periodischer Wechsel der Nasenatmung bei gleichem Gesamtvolumenfluss.
Parallel	An- und Abschwollen der Schleimhaut erfolgt synchron auf beiden Seiten.
Unregelmäßig	Unregelmäßiger Wechsel der Nasenatmung ohne erkennbares Muster.
Azyklisch	Keine erkennbare Veränderung der Nasenatmung.

3.2 Einfluss der Nasenluftströmung auf die Riechfunktion

Die funktionelle Rolle des Nasenzyklus wird diskutiert. Ein Großteil der Studien, die sich mit dem Nasenzyklus beschäftigen, fokussierte sich dabei auf die Rolle der Nase als Atmungsorgan. Es konnte gezeigt werden, dass zunehmende Durchblutung der Nasenschleimhaut zu vermehrter Sekretproduktion führt (Keerl et al., 1995). Durch den alternierenden Wechsel der Seite des dominierenden nasalen Luftstroms variiert dementsprechend auch die Schleimhautdurchblutung der Seiten. Die wechselseitige Nasenatmung könnte demnach auch eine Rolle bei der Schleimhautbefeuchtung und Reinigung der Atemluft haben (Ingelstedt, 1970; White et al., 2015). Es wird angenommen, dass sich durch die verbesserte Durchblutung auch die Schleimhautbefeuchtung und somit die mukoziliäre Clearance verbessert (Soane et al., 2001; White et al., 2015). Die mukoziliäre Clearance ist ein wichtiger Mechanismus der Atemwegen, welcher dazu dient, Fremdstoffe, Schadstoffe und abgestorbene Zellen aus den Atemwegen zu entfernen (Proctor, 1977). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass es während eines Infekts der oberen Atemwege neben einer vermehrten Plasmasekretion auch zu einer Erhöhung der Amplitude und Frequenz des Nasenzyklus kommt. Dies deutet darauf hin, dass dem Nasenzyklus auch eine Rolle bei immunologischen Prozessen zu Teil wird (Eccles, 1996; Pendolino et al., 2019). Es wurde beobachtet, dass während Infektionen der oberen Atemwege die Intensität des Nasalzyklus zunimmt (Eccles, 2021a). Die physiologische Temperatur der Nasenschleimhaut gesunder Personen liegt bei etwa 32 Grad Celsius (Lindemann et al., 2002). Durch Veränderungen in der Durchblutung steigt die Temperatur jedoch auf 37 Grad Celsius (Shaw Stewart, 2016). Dies führt dazu, dass die gängigen Viren, die Atemwegsinfektionen verursachen, sich bei diesen Temperaturen nur noch eingeschränkt replizieren können (Eccles, 2021b). Daher könnte der Nasalzyklus auch eine Rolle bei der Abwehr von Atemwegsinfektionen spielen.

Eine weitere wichtige Hauptfunktion der Nase, das Riechen, spielte in bisherigen Betrachtungen des Nasenzyklus eher eine untergeordnete Rolle. Studienergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass die individuelle Variabilität der Nasenströmung auch bei der Wahrnehmung von Gerüchen eine Rolle spielt (Mainland & Sobel, 2006).

Der Geruchssinn setzt sich grundsätzlich aus zwei Vorgängen zusammen. Dem Eintritt von Duftmolekülen in die Nase über Luftstrom und der Signaltransduktion von Geruchsmolekülen am Riechepithel. Die Bedeutung der mechanischen Stimulation des Riechepithels durch über Luft transportierte Duftstoffe konnte bereits 1941 von Proetz gezeigt werden (Moncrieff, 1946).

In einem Versuch füllte er die Nasenhöhle von Proband:innen bis zum Riechepithel mit einer Isotonen Kochsalzlösung und ein paar Tropfen *Eau de Cologne*. Obwohl die Geruchsmoleküle in der Lösung zwar in direktem Kontakt mit dem Riechepithel standen, konnten die Proband:innen subjektiv keinen Geruch wahrnehmen. Dennoch ist dieser Versuchsaufbau einfach und anfällig für Fehler. Es gibt Zweifel daran, ob die eingefüllte Lösung tatsächlich das anatomisch schwer erreichbare Riechepithel erreicht hat (Mainland & Sobel, 2006).

Proetz' Hypothese zur Rolle eines Luftstroms bei der Geruchswahrnehmung wurde durch Boccas einfaches Experiment gestärkt. Dabei wurden Geruchsstoffe intravenös appliziert und die Nasenlöcher verschlossen. Erst mit dem Öffnen der Nasenlöcher und dem hinzukommenden nasalen Luftstrom wurde der Geruch von den Proband:innen wahrgenommen (Bocca et al., 1965). Es ist jedoch fraglich, ob die Wahrnehmung eines Geruchs darauf zurückzuführen ist, dass die Duftmoleküle tatsächlich über den Blutstrom zum Riechepithel transportiert werden, oder ob die intravenös applizierten Duftstoffe wahrscheinlicher über die Lunge ausgeatmet werden und dann über den nasalen Luftstrom wahrgenommen werden.

Dennoch spielt der Luftstrom eine Rolle bei der Geruchswahrnehmung. Änderungen im Schwellungszustand der Nasenschleimhaut führen zu Variationen im Luftstrom. Diese beeinflussen die Transportgeschwindigkeit der Duftstoffe zum Riechepithel und korrelieren mit der Reizantwort im N. Olfactorius (Scott et al., 2014). Allerdings werden Geruchsmoleküle abhängig von ihrer Adsorptionsrate unterschiedlich schnell am Riechepithel aufgenommen (Mozell et al., 1992). In tierexperimentellen Untersuchungen an Fröschen wurde die Reaktionsantwort des N. Olfactorius auf Geruchsstoffe mit unterschiedlicher Adsorptionsrate untersucht. Es wurde festgestellt, dass eine hohe Adsorptionsrate bei einem schnellen Luftstrom zu einer erhöhten Reaktion führte, während eine niedrige Adsorptionsrate bei einem langsamen Luftstrom zu einer verstärkten Reaktion führte (Mozell et al., 1992).

Es scheint, dass längere Verweildauern von Duftmolekülen mit niedriger Adsorptionsrate an der Schleimhaut zu einer verbesserten Aufnahme führen, während Duftmoleküle mit hoher Adsorptionsrate durch einen höheren Luftstrom auf eine größere Fläche des Riechepithels verteilt und dadurch effizienter adsorbiert werden (Mozell et al., 1992; Sobel et al., 1999).

Während des Nasenzyklus führen unterschiedliche Schwellungszustände in jedem Nasenloch zu variierenden Luftströmen, was jedes Nasenloch auf verschiedene Gerüche optimieren könnte. Dadurch werden bei jedem Atemzug durch die Nase zwei unterschiedliche Geruchsinformationen, jeweils aus einem Nasenloch, zum Gehirn

gesendet und verarbeitet (Sobel et al., 1999), was zu einem umfassenderen und komplexeren olfaktorischen Gesamtbild beiträgt (Mainland & Sobel, 2006).

Basierend auf der Erkenntnis, dass die Nasenströmung die Geruchswahrnehmung beeinflusst, legt nahe, dass die wechselseitige Belüftung der Nase eine funktionelle Rolle in der Wahrnehmung von Gerüchen spielen könnte.

3.3 Grundlagen des Riechenvorgangs

3.3.1 Von der Riechschleimhaut zum Bulbus olfactorius

Die Nasehöhlen sind mit drei unterschiedlichen Epithelien ausgekleidet. Mikroskopisch lassen sie sich in das mehrschichtig verhornte Plattenepithel der Nasenvorhöfe, das respiratorische Flimmerepithel mit Becherzellen und das mehrreihige Riechepithel differenzieren. Das Riechepithel befindet sich im Meatus nasi superior, der Riechspalte. Sie erstreckt sich vom Ansatz der mittleren Nasenmuschel über das Nasendach bis zum Nasenseptum (Lane et al., 2002). Um Gerüche verarbeiten zu können, müssen Duftmoleküle zunächst über den Luftstrom zum Riechepithel transportiert werden. Dies erfolgt entweder orthonasal über die Nasenlöcher oder retronasal über die Mundhöhle (Hummel & Heilmann, 2008; Rozin, 1982). In der mittleren Schicht des olfaktorischen Epithels befinden sich die Zellkörper der olfaktorischen Rezeptorneuronen. Dabei handelt es sich um bipolare Zellen, deren dendritische Fortsätze in die Mukusschicht der Nasenhöhle hineinragen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Der Zusammenschluss mehrerer ORN wird auch als Fila olfactoria bezeichnet, die in ihrer Gesamtheit den N. olfactorius bilden (Albrecht & Wiesmann, 2006). In den Zellmembranen der ORN befinden sich olfaktorische Rezeptorproteine, welche von Duftstoffen aktiviert werden und den chemischen Impuls über eine G-Protein gekoppelte Signalkaskade in einen elektrischen Impuls umsetzen. Ein komplexes Duftmolekül kann mehrere ORN aktivieren, jedoch ist jede Zelle mit nur einem Rezeptor für eine bestimmte chemische Gruppe besetzt. Die Depolarisation wird axonal über Fila olfactoria zum BO weitergeleitet, wo sie umgeschaltet und in olfaktorisch assoziierte Kerngruppen und Rindengebiete des basalen Vorderhirns geleitet wird (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

3.3.2 Der Bulbus olfactorius

Der BO ist paarig angelegt und befindet sich in der vorderen Schädelgrube auf dem Os ethmoidale. Durch schmale Knochenkanäle, der Lamina cribrosa, gelangen die Fila olfactoria gebündelt in circa 10–15 Fasern zum apikal gelegenen Riechkolben. Die Faserbündel werden als N. Olfactorius bezeichnet und stellen den ersten der zwölf Hirnnerven dar.

Als embryologische Ausstülpung der Vorderhirnbläschen handelt es sich beim BO um einen Teil des ZNS. Dementsprechend weist auch er, vergleichbar mit dem Kortex, eine laminare Schichtung auf und wird wie folgt von außen nach innen gegliedert (Kurtz et al., 2014) (siehe Abbildung 2).

1. Schicht der olfaktorischen Axone
2. Schicht der Glomeruli
3. Äußere plexiforme Schicht
4. Schicht der Mitral-/Büschelzellen
5. Innere plexiforme Schicht
6. Körnerzellschicht

Abbildung 2 Die laminare Organisation und Verschaltungen des BO. In Anlehnung an (Kurtz et al., 2014), erstellt mit BioRender.com (2020).

Die elektrische Depolarisation der Geruchsinformation aus der Riechschleimhaut wird über die afferenten Nervenfasern der ORN auf die Glomeruli übertragen. Die Schicht der Glomeruli besteht aus den markfreien terminalen Endigungen der ORN, welche sich in rundliche Nervenfaserknäuel organisieren. Dort bilden sie Synapsen mit den Dendriten der glutaminergen, sekundären Sinneszellen, den Mitral- und Büschelzellen aus der tiefer gelegenen Schicht (Hatt, 2005; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Bei dieser ersten und einzigen Verschaltung der Riechzellaxone findet eine bedeutende Reduktion der Duftinformation statt. Etwa 1000 Riechzellaxone derselben Rezeptorspezifität projizieren auf den gleichen Glomerus und werden dort mittels des erregenden Transmitters Glutamat auf die Mitral- und Büschelzellen weiterverschaltet (Kurtz et al., 2014). Dieser Prozess der Reduktion von Geruchsinformation wird als Konvergenz bezeichnet und verbessert unter anderem die Wahrnehmung von sehr schwach konzentrierten Duftstoffen (Hatt, 2005) (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3 Darstellung der Geruchswahrnehmung. Geruchsmoleküle aktivieren Riechzellen der Schleimhaut. Verstreute Riechzellen mit gleicher Rezeptorspezifität projizieren in gleiche Glomeruli. In Anlehnung an (Kurtz et al., 2014), erstellt mit BioRender.com (2020).

In den Glomeruli werden neben den Mitral- und Büschelzellen auch periglomeruläre Zellen von den Riechzellaxonen aktiviert. Die Stimulation dieser Zellen führt sekundär zu einer GABA-vermittelten Hemmung benachbarter Glomeruli. Ein weiterer wichtiger inhibitorischer Zelltyp sind die Körnerzellen. Dabei handelt es sich um Interneurone, welche fortgeleitete Impulse der Mitral- und Büschelzellen erhalten und diese reziprok über die Ausschüttung von GABA inhibieren. Dieses Prinzip wird als laterale Hemmung bezeichnet und findet auch in anderen somatosensorischen Systemen wie z.B. dem visuellen System statt. Es dient

zur Kontrastverstärkung der Aktivierungsmuster und sorgt für eine bessere Differenzierung von Sinneseindrücken.

Die Körnerzellen erhalten ihre Afferenzen sowohl vom kontralateralen BO als auch höheren olfaktorischen Zentren wie dem Nucleus olfactorius anterior. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Modulation und den Lernprozessen bei der Geruchswahrnehmung. Der BO stellt somit nicht nur als Übertragungsstelle für olfaktorische Informationen dar, sondern kann aufgrund seiner komplexen Verknüpfungen und Interaktion mit- und untereinander als primäre olfaktorische Struktur bezeichnet werden (Welge-Luessen & Hummel, 2014).

3.3.3 Vom Bulbus olfactorius zu höheren Hirnstrukturen

Vom BO aus werden die Geruchsinformationen über die Axone der Mitralzellen im Tractus lateralis in sekundäre Geruchsnetzwerke geleitet. Diese umfassen den Nucleus olfactorius anterior, den piriformen und entorhinalen Cortex, das ventrale Striatum und die mediale Amygdala und liegen im basalen Vorderhirn. Der wichtigste Projektionsort ist der piriforme Cortex. Zu ihm ziehen die meisten Efferenzen (Welge-Luessen & Hummel, 2014). Dort werden Geruchsreize zunächst grundlegend verarbeitet und bewertet. Anatomisch und funktionell steht er im Austausch mit tertiären olfaktorischen Strukturen (Zatorre et al., 1992). Die Amygdala und der entorhinale Cortex sind Teil des limbischen Systems und spielen eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und Interpretation von Gerüchen.

Von den sekundären Geruchsnetzwerken bestehen Verbindungen zu tertiären olfaktorischen Strukturen. Zu diesen gehören der Hippocampus, der Hypothalamus, das ventrale Striatum, die Nuclei septales, der OFC und die Insula. Dort werden die olfaktorischen Informationen weiterverarbeitet und mit anderen sensorischen und kognitiven Informationen verknüpft. Daraus resultiert eine komplexe Bewertung der Geruchsinformationen (Welge-Luessen & Hummel, 2014).

3.4 Plastizität des Bulbus olfactorius

Der Begriff Plastizität beschreibt in der Neurowissenschaft die Fähigkeit einzelner Nervenzellen oder Hirnarealen, sich strukturell oder funktionell je nach Aktivität anzupassen. Sie spielt eine wichtige Rolle in verschiedenen Aspekten des Nervensystems, darunter Lernen, Gedächtnisbildung, sich an Umgebungsveränderungen anzupassen.

Grundsätzlich kann zwischen synaptischer und kortikaler Plastizität unterschieden werden. Die synaptische Plastizität involviert strukturelle und funktionelle Anpassungsprozesse auf zellulärer und synaptischer Ebene. Die kortikale Plastizität hingegen beschreibt strukturelle Veränderungen von Hirnarealen. Die zugrunde liegenden Mechanismen umfassen unter anderem Veränderungen in der Konzentration von Neurotransmittern, die Anpassung der

Rezeptorendichte an den Synapsen sowie strukturelle Umbauprozesse von Axonen und Dendriten (Hübener & Bonhoeffer, 2014).

Dieser Prozess ist besonders bei der Entwicklung des Gehirns in der Kindheit wichtig, aber auch im Erwachsenenalter spielt neuronale Plastizität eine Rolle. Zentrale Mechanismen umfassen die Neurogenese, den programmierten Zelltod und die synaptische Aktivität. Daraus ergibt sich ein dynamischer Umbauprozess, welcher lebenslang stattfindet. Voraussetzung für neuronale Plastizität ist also das Vorhandensein von neuronalen Netzwerken. Sind ganze Neuronen oder Synapsen zerstört, können auch keine Umbauprozesse mehr stattfinden. Demnach muss der Begriff der Plastizität von echter Regeneration abgegrenzt werden (Johnston, 2009).

Die strukturelle Veränderung von Hirngewebe auf Grund von erhöhter Beanspruchung im Sinne der Plastizität konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden. Beispielsweise konnte in einer Studie gezeigt werden, dass das Volumen des Hippocampus bei Londoner Taxifahrern größer war als im Vergleich zu nicht taxifahrenden Personen in der Kontrollgruppe.

Zudem wurde eine Korrelation zwischen dem Volumen des Hippocampus und der im Taxi verbrachten Zeit festgestellt. Dieses Ergebnis ist mit der Hypothese vereinbar, dass der Hippocampus als wichtige Region für die räumliche Orientierung und die Speicherung von Umgebungsinformationen verstärkt durch Personen mit einem ausgeprägten Bedarf an navigatorischen Fähigkeiten beansprucht wird (Maguire et al., 2000).

Dem BO wird ein hohes Maß an Plastizität zugeschrieben. Diese konnte durch MRT-Bildgebung nachgewiesen werden, indem Schnittbilder erfasst, analysiert und das Volumen mittels dreidimensionaler Rekonstruktion bestimmt wurde (Filiz et al., 2022; Hübener & Bonhoeffer, 2014; Yan et al., 2022). Die genauen zellulären Mechanismen konnten bisher tierexperimentell eindeutig nachgewiesen werden. Da der histologische, laminare Aufbau des BO bei Nagetieren vergleichbar mit dem des Menschen ist, basieren die meisten Untersuchungen auf Experimenten an Mäusen (Maresh et al., 2008; Smith & Bhatnagar, 2019). Dabei wurde beobachtet, dass täglich große Mengen von Neuroblasten aus der subventrikulären Zone zum Riechkolben wandern. Diese differenzieren sich dort zu Interneuronen und integrieren sich in das neuronale Netzwerk (Ming & Song, 2011).

Bei Säugetieren konnten neben dem Gyrus dentatus, einem Teil des Hippocampus, welcher wichtig für Lernen, Gedächtnis und Stimmungsregulation ist, adulte Neurogenese nur noch im olfaktorischen System beobachtet werden (Whitman & Greer, 2009). Die olfaktorischen Vorläuferzellen entstehen in der subventrikulären Zone der Seitenventrikel. Von dort aus gelangen diese dann über einen rostralen Migrationsstrom in den BO. Dort differenzieren sie sich zu Körner- oder periglomerulären Zellen aus und bilden über die

Nervenfaserknäuel der Glomeruli eine funktionelle Verbindung zur Riechschleimhaut (Alvarez-Buylla & García-Verdugo, 2002; Lledo et al., 2006).

Inwiefern sich das tierexperimentell gewonnenen Wissens auf den Menschen übertragen lässt wird diskutiert. Während der Fetalperiode wurde im menschlichen Gehirn rostrale Migration von Neuroblasten vom Seitenventrikel über den Tractus beobachtet (Sanai et al., 2011; Wang et al., 2011). Nach der Geburt nimmt die Anzahl dieser proliferierenden und wandernden Neuroblasten jedoch stark ab und ist ab dem zweiten Lebensjahr nahezu verschwunden. Curtis et al. beschrieben bei Erwachsenen eine ventrale Erweiterung des lateralen Ventrikels (Curtis et al., 2007). Ihre Schlussfolgerung war es, dass durch diese Ausdehnung möglicherweise Zellmigration zum BO stattfinden könnte. Die Existenz einer über die Fetalperiode hinaus bestehenden Verbindung zwischen dem Ventrikel und dem BO, durch die möglicherweise Zellen migrieren können (Guerrero-Cázares et al., 2011) ist jedoch umstritten. Zwar zeigten postmortal angefertigte MRT-Aufnahmen hyperintense Aufhellungen am BO, die als interstitieller Liquor und somit als mögliche Verbindung zum Ventrikelsystem interpretiert werden könnten (Smitka et al., 2009), allerdings wurden diese Aufhellungen in postmortalen histologischen Untersuchungen eher als Laminierungsmuster des BO gedeutet (Burmeister et al., 2012).

Trotz der kontrovers diskutierten adulten Neurogenese besitzt das menschliche Riechsystem ein hohes Maß an funktioneller Plastizität. Zwar hält sich die Annahme, dass der menschliche Geruchssinn im Vergleich zu den Tieren schlechter ist, jedoch gilt dies mittlerweile als überholt.

Historisch lässt sich die Annahme, dass das menschliche Geruchssystem rudimentär sei, bis auf den Neuroanatom Paul Broca und somit ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen. Broca postulierte, dass das Riechsystem zugunsten der evolutionären Vergrößerung des Frontallappens zurücktreten musste. Er sprach so den Menschen auf Basis rein strukturell-anatomischer Bewertungen, ohne jegliche sensorische Objektivierung, rudimentäre Riechfähigkeit zu. Diese Einschätzung hielt sich hartnäckig bis ins 20. Jahrhundert und führte dazu, dass sich wissenschaftlich wenig mit ihm auseinandergesetzt wurde (McGann, 2017). Zwar ist der menschliche BO im Verhältnis zur Gesamtgröße des Gehirns kleiner als der von Nagetieren, jedoch in der Anzahl der Neuronen vergleichbar und in absoluten Zahlen sogar deutlich größer (Laska, 2005). Während sich das übrige Gehirn im Laufe der menschlichen Evolution vergrößerte, blieb die Größe des BO unverändert.

Ein wesentlicher Unterschied in der Geruchsverarbeitung im Vergleich zu anderen Tieren liegt in der komplexeren Struktur kortikaler Regionen, insbesondere des OFC. Diese Region spielt eine bedeutende funktionelle Rolle. Beim Menschen ist der OFC größer und komplexer und weist komplexe Verbindungen zu höheren Hirnstrukturen auf (Wallis, 2012; Zelano & Sobel, 2005). Dieses Netzwerk ermöglicht es, Geruchsinformationen mit

vorhandenem Wissen, Erinnerungen oder Emotionen zu verknüpfen und zu interpretieren. Dadurch kann der Geruchssinn trotz peripherer Schädigungen funktionsfähig bleiben (Kolindorfer et al., 2015) und Informationen integrieren.

Geruchsinformationen werden von einem hochentwickelten Gehirn in einen Kontext mit Erwartungen, Emotionen und erlernten Informationen gebracht und interpretiert (Herz & Von Clef, 2001; Shepherd, 2004).

3.5 Bulbusvolumen

Aufgrund seiner Eigenschaften und Rolle als primäres Bindeglied zwischen peripherer und zentraler Verarbeitung von Geruchsinformationen rückt der Stellenwert des BO in der Diagnostik zunehmend in den Vordergrund.

Während in den 80ern die Volumenbestimmung des BO noch aufwändig über Zellzählung aus bioptischen gewonnenem Material erfolgte (Bhatnagar et al., 1987), ist durch den zunehmenden routinemäßigen Einsatz von hochauflösender MRT-Bildgebung die Volumenbestimmung zunehmend ersetzt worden (Yousem et al., 1997).

Der Zusammenhang zwischen der Riechfunktion und dem Volumen des BO konnte mittels MRT-Bildgebung gezeigt werden und gilt mittlerweile als etabliert (Buschhüter et al., 2008; Haehner et al., 2008; Hummel et al., 2011). Viele Studien zeigten beispielsweise eine Volumenreduktion des BO bei Patient:innen mit z.B. durch Traumata (Yousem et al., 1996, 1999) oder Infektionen (Mueller, Rodewald, et al., 2005; Rombaux et al., 2006) erworbenen, oder kongenitalen Geruchsstörungen (Abolmaali et al., 2002).

Filiz und Kolleg:innen untersuchten in einer Longitudinalstudie mit 17 Sommeliers in Ausbildung das Volumen des BOs mittels MRT und bestimmten die Riechfähigkeit mittels *Sniffin' Sticks*. Die Proband:innen waren im Rahmen ihrer Ausbildung in regelmäßigem olfaktorischen Training. Zwar verbesserte sich die Riechfähigkeit der Proband:innen nicht, jedoch war eine signifikante Volumenzunahme des BOs über den Zeitraum von 18 Monaten nachweisen (Filiz et al., 2022).

Eine Reduktion des Volumens zeigte sich auch in Abhängigkeit der Riechfähigkeit mit zunehmendem Alter (Buschhüter et al., 2008; Çullu et al., 2020; Hummel et al., 2011; Rombaux et al., 2009).

Einen großen Beitrag zur Einordnung des Bulbusvolumens lieferte eine groß angelegte Querschnittsstudie von Buschhüter und Kolleg:innen. Mittels einer umfassenden Kohorte, bestehend aus 125 gesunden Proband:innen, stellten sie das Volumen des BO in Beziehung zu diversen Aspekten des Geruchssinns dar (Buschhüter et al., 2008). Darüber hinaus untersuchten sie unterschiedliche Altersgruppen und definierten Normwerte für das Volumen des BO. Sie konnten zeigen, dass das Bulbusvolumen bis zur vierten Dekade im Leben noch zunahm und danach mit steigendem Alter abnahm. Ihre Untersuchungen ergaben auch, dass das Volumen des BO bei Männern größer war als bei Frauen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Mittlere Volumina des BO im geschlechterspezifischen Seitenvergleich (Buschhüter et al., 2008)

	Rechter Bulbus	Linker Bulbus
Männer	69 mm ³	70 mm ³
Frauen	65 mm ³	64 mm ³

Im Seitenvergleich zwischen dem rechten und dem linken BO zeigten sich intraindividuelle Volumenunterschiede. Bei Frauen war dieser geringer ausgeprägt als bei Männern.

In funktionaler Hinsicht wurde nachgewiesen, dass Riechfähigkeit positiv mit dem Volumen des BO korreliert (Buschhüter et al., 2008). Interessanterweise haben Frauen jedoch trotz kleinerem BO einen besseren Geruchssinn (Brand & Millot, 2001; Hummel et al., 2011).

Auch eine histologische Untersuchung des adulten BO ergab, dass der Verlust peripherer ORN mit einer Verringerung des gesamten glomerulären Volumens des BO einhergeht (Fitzek et al., 2022).

3.6 Methoden zur Analyse des Nasenzyklus

Zur Darstellung von Gehirnaktivität wird häufig das EEG genutzt. Hierbei werden meist von der Schädelkalotte Potentialschwankungen abgeleitet und darüber Rückschlüsse zur Gehirnaktivität gezogen. Der Vorteil des EEGs beruht unter anderem auf der hohen zeitlichen Auflösung im Bereich von Millisekunden (Gevins et al., 1999). Extrazelluläre, synchrone, postsynaptische Potentiale vieler Pyramidenzellen der Hirnrinde lassen sich in einer hohen zeitlichen Auflösung darstellen (Zschocke & Hansen, 2012). Allerdings können mit dieser Methode die abgeleiteten elektrischen Signale nur bedingt einem bestimmten kortikalen oder subkortikalen Hirnarealen zugeordnet werden. Daraus resultiert eine relativ schlechte räumliche Auflösung. Um einen Zusammenhang zwischen Dominanz des Nasenzyklus und Lateralisierung im Riechsystem zu untersuchen und darzustellen, ist für diese Studie eine hohe räumliche Auflösung von hoher Relevanz. Deshalb entschieden wir uns in dieser Arbeit für das fMRT als primäre Methode.

3.6.1 Grundlage des MRT

Die Magnetresonanztomographie ist ein weit verbreitetes Schnittbildverfahren, welches häufig zu diagnostischen Zwecken im klinischen Alltag verwendet wird. Anders als bei anderen gängigen bildgebenden Verfahren, wie dem Röntgen oder der Computertomographie (CT), beruht die Magnetresonanztomografie nicht auf ionisierender Strahlung. Da ionisierende Strahlung in Abhängigkeit von Strahlendosis, Strahlenart und Expositionsdauer einen strukturellen Einfluss auf biologische Gewebe haben kann, handelt es sich bei der Magnetresonanztomographie um eine risikoärmere Bildgebung. Außerdem lassen sich aufgrund der physikalischen und magnetischen Eigenschaft der Wasserstoffatome Weichteilkontraste gut darstellen. Gewebe wie Muskeln, innere Organe oder das Rückenmark und das zentrale Nervensystem (ZNS) lassen sich besonders gut beurteilen. Durch bestimmte Messparameter, wie die Gewichtung der Protonendichte oder die Relaxationszeit, lassen sich Bilder unterschiedlicher Kontraste erzeugen (Stöcker & Shah, 2007, S. 62). Ziel des Anlegens eines Magnetfelds ist es, die Protonen anzuregen

und die Reaktion darauf zu detektieren. Da Wasserstoffatome am häufigsten im menschlichen Organismus vorkommen, eignen sie sich besonders gut (Reiser et al., 2017). Physikalisch beruht die Magnetresonanztomographie auf der Kernspinresonanz, die sich zu Nutze macht, dass Atomkerne eine ungerade Protonenzahl und einen Eigendrehimpuls (Spin) haben. Der Spin des Wasserstoffatoms beschreibt dabei den Drehimpuls des Atoms um seine eigene Achse. Er ist vergleichbar mit einem Kreisel, der versucht, die räumliche Lage seiner Rotationsachse beizubehalten. Durch die Ladung entsteht ein Magnetfeld um den eigenen Magnetvektor. Dieser wird als magnetischer Moment bezeichnet. Wirkt nun eine äußere Kraft, wie zum Beispiel ein starkes Magnetfeld, auf den Spin, wird die Lage der Rotationsachse verändert.

Daraus resultiert eine Ausweichbewegung des Protons, die Präzessionsbewegung. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfelds (B_0) und abhängig von der stoffspezifischen Konstante (γ_0). Dieser Zusammenhang wird mit der Lamor-Gleichung beschrieben (siehe Formel 2).

Formel 2 Lamor-Gleichung

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0 \quad (1)$$

ω_0 : Larmorfrequenz in Megahertz [MHz]

γ_0 : gyromagnetisches Verhältnis (Konstante; für Protonen ist $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$)

B_0 : Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T]

Da es energetisch günstiger ist, richtet sich der Großteil der Protonen parallel zum Magnetfeld aus. Über nun kurzzeitig einwirkende Hochfrequenzimpulse aus Radiowellen werden alle Kerne phasensynchron um 90° aus ihrer Längs- in eine Transversalebene ausgerichtet (transversale Magnetisierung). Die dadurch entstandene transversale Magnetisierung und deren Nachlassen werden in der Empfangsspule des MRTs als Signal detektiert und gemessen. Unmittelbar nach der Anregung durch die Hochfrequenzimpulse kehren alle Kernspins wieder in ihren stabilen Ursprungszustand entlang des Magnetfeldes zurück. Dies geschieht über zwei unabhängig voneinander, aber gleichzeitig stattfindende Vorgänge und wird als Längs- (T_1) bzw. Querrelaxation (T_2) bezeichnet (Weishaupt, 2014). Die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen wird als Repetitionszeit (TR) und die Zeit zwischen der Signalaufnahme und der Anregung als Echozeit (TE) bezeichnet. Die longitudinale Relaxation entspricht dabei dem abnehmenden MR-Signal durch das langsame Wiederausrichten in den energetisch günstigeren Ausgangszustand. Die Zeitkonstante T_1 oder Spin-Gitter-Relaxationszeit beträgt dabei 0,5–5 s. Sie beschreibt die Desynchronisierung der Präzessionsbewegung der Protonen. Die Zeitkonstante T_2 oder

Spin-Spin-Relaxationszeit beträgt 100 – 300 ms und läuft damit deutlich schneller als die T_1 -Relaxation ab (Weishaupt, 2014). Durch den zeitlichen Unterschied lassen sich über unterschiedliche Gewichtung verschiedene Bildkontraste und Helligkeitsstufen erzeugen und Gewebearten voneinander visuell abgrenzen. In einer T_1 -gewichteten Sequenz mit kurzer TR und TE erscheinen fettreiches Gewebe, wie weiße Hirnsubstanz und Muskel, hell (hyperintens) und wasserhaltige Gewebe, wie Liquor, Ödeme oder Knochen, dunkel (hypointens). Bei der T_2 -Gewichtung mit längerer TR und TE verhält es sich gegenteilig (Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus, 2017).

3.6.2 Grundlage des fMRT

Das fMRT ist ein bildgebendes Verfahren, mit welchem in einer hohen räumlichen Auflösung, indirekt aktivierte Hirnareale dargestellt werden können (Katwal et al., 2013). So können mit einem 7 Tesla MRT Bilder mit einer Auflösung von bis zu 0,25 mm erstellt werden (Lüsebrink et al., 2017).

Hirnareale mit viel Aktivität haben durch einen erhöhten Stoffwechsel einen höheren Sauerstoffbedarf. Über eine neurovaskuläre Kopplung beeinflusst dies den zerebralen Blutfluss. Durch den erhöhten Stoffwechsel fällt mehr Kohlenstoffdioxid im Gewebe an. Dies führt zu einer pH-Verschiebung in den sauren Bereich und reaktiv zur Vasodilatation. Wird nun der am Hämoglobin der Erythrozyten gebundene Sauerstoff in Areale mit erhöhter lokaler Durchblutung transportiert, wird er dort auf Grund des veränderten pH-Werts entsprechend der Sauerstoffbindungskurve besser in das Gewebe abgegeben (Sperandio & Brandes, 2019). Das Hämoglobinmolekül enthält ein Eisenatom, das zusammen mit dem gebundenen Sauerstoff die magnetische Eigenschaft maßgeblich mitbestimmt. Der beladene Zustand wird als Oxyhämoglobin bezeichnet und weist ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe auf. Wenn kein Sauerstoff am Hämoglobin gebunden ist, spricht man von Desoxyhämoglobin, welches sich paramagnetisch verhält. Dies führt zu einer Verkürzung der Querrelaxationszeit T_2 . Ändert sich nun durch einen Reiz die Aktivität eines Hirnareals, erhöht sich der Blutfluss und der Anteil des Oxyhämoglobins. Das Signal in der T_2 -gewichteten MR-Sequenz nimmt zu. Dies wird als Blood-Oxygen-Level Dependence Effekt (BOLD-Effekt) bezeichnet und kann mit einer Zeitverzögerung von circa 4 Sekunden zur eigentlichen neuronalen Aktivität gemessen werden (Stöcker & Shah, 2007). Um die erwartete Aktivität in einem bestimmten Bereich sichtbar zu machen, muss die Zeitverzögerung des BOLD-Signals im Versuchsaufbau unbedingt beachtet werden.

3.6.3 Bulbusvolumetrie

Mittels MRT kann das Volumen des BO bestimmt werden. Das Volumen des BO wurde einmal durch manuelle Segmentierung und einmal mittels BF Methode bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Die manuellen Segmentierung ist ein etabliertes und weit verbreitete Methode zur Volumenbestimmung des BO (Mueller, Abolmaali, et al., 2005; Rombaux et al., 2012; Yousem et al., 1997). Bei dieser Methode wird in einer T2-gewichteten koronaren Sequenz eine bestimmte Anzahl von 1 mm dicken Schnitten mit deutlich erkennbarem BO ausgewählt. Im Anschluss wird mithilfe einer Bildanalyse-Software, z.B. ITK SNAP (Version 3.8.0, University of Pennsylvania & University of Utah, www.itksnap.org) dann in den aufeinanderfolgenden Schichten jeweils einzelne Voxel des BO manuell markiert und anschließend das Volumen berechnet (siehe Abbildung 4).

T2 gewichteter Frontalschnitt eines Kopfes mit Darstellung des BO

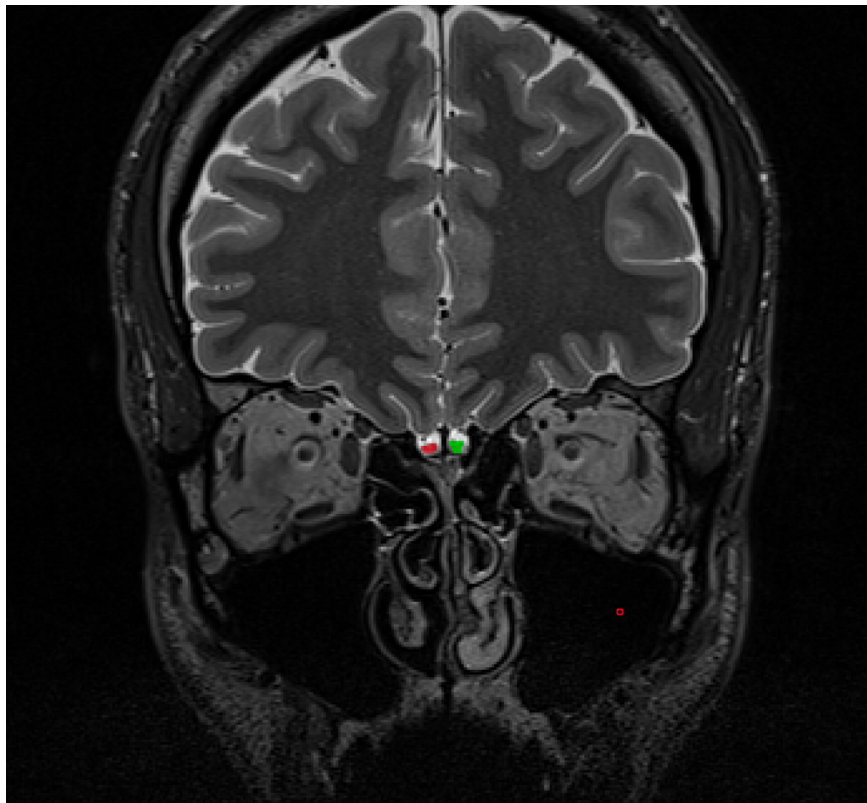


Abbildung 4 Darstellung der Volumenbestimmung des BO anhand der manuellen Segmentierungsmethode. Dabei erfolgt die manuelle Auswahl der Voxel des linken (grün) und rechten (rot) BO über mehrere MRT-Schnittbilder hinweg, woraufhin das Volumen durch anschließende Berechnungen der segmentierten Regionen ermittelt wird.

Joshi und Kolleg:innen entwickelten einen neuen Ansatz zur Volumenbestimmung des BO. Ihre Motivation bestand darin, eine Möglichkeit der Bulbusvolumetrie zu entwickeln, welche auch für Laien im Bereich der Neurobildgebung einfach und verlässlich anzuwenden sei (Joshi et al., 2020). Sie gingen wie folgt vor:

Zunächst wurde die koronaren Schichten ausgewählt, in welchen der BO gut erkennbar und abgrenzbar war. Im Anschluss wurde die Schicht mit den meisten Voxeln ausgewählt und als Standardschicht festgelegt und markiert. Mittels Bildmarkierungswerkzeug wurde dann eine Linie zwischen zwei Extrempunkten gezogen und so die Höhe (h) und Breite (b) bestimmt. Um das Boxvolumen zu berechnen, wurde zuletzt die Länge (l) ermittelt. Dabei wurden alle Schnitte ausgewählt, auf welchen der BO deutlich erkennbar war, und diese mit der Scheibendicke von 1 mm multipliziert (siehe Abbildung 5).

T2 gewichteter Frontalschnitt eines Kopfes mit Darstellung des BO

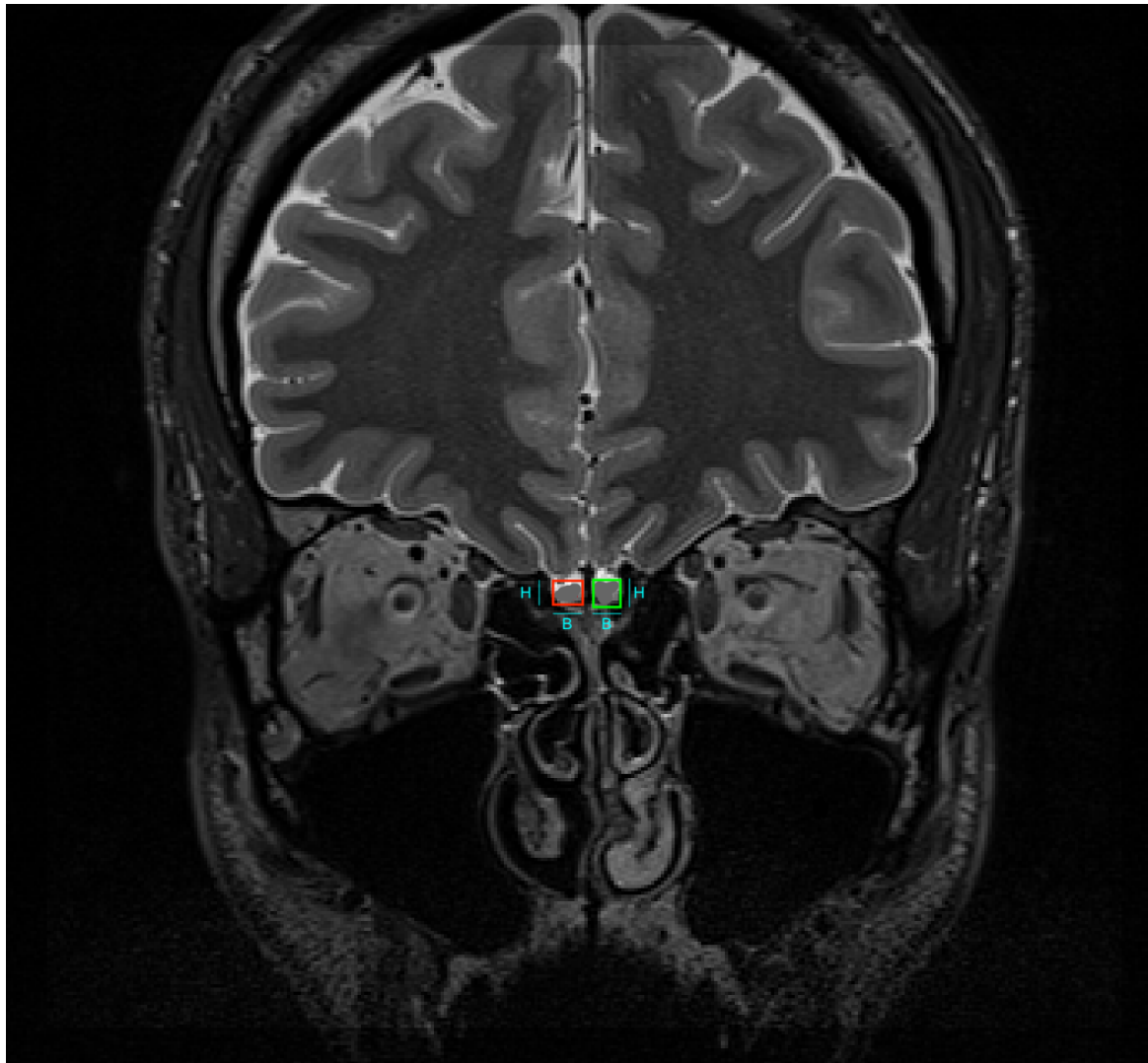


Abbildung 5 Darstellung der Volumenbestimmung des BO durch die BF Methode. Dabei wird der BO in einem gut erkennbaren Schnittbild mit einer Box umfahren und über die Höhe und die Breite bestimmt und über mit der Anzahl der Scheibendicke das Volumen bestimmt.

An der Studie von Joshi et al. nahmen 52 Proband:innen mit Riechstörung, bei welchen eine MRT-Bildgebung des BOs durchgeführt wurde, teil. Im Anschluss wurde das Volumen des BOs mittels beider Verfahren berechnet und miteinander verglichen. Dabei zeigten sie, dass die Ergebnisse der ermittelten Volumina nicht signifikant voneinander abwichen. Ein weiterer Vorteil der BF-Methode liegt neben der einfachen Anwendung in ihrer zeitlichen Effizienz. Während die Ermittlung des Bulbusvolumens mittels manueller Segmentierung in der Studie im Schnitt 7–10 Minuten dauerte, beanspruchte die BF-Methode im Schnitt nur eine. Die BF-Methode kann demnach als klinisch akzeptabler, effizienter und simpler Ansatz zur Berechnung von BO-Volumina angesehen werden.

In dieser Studie wurde das Volumen des BO mit beiden Methoden bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

3.6.4 Rhinologische Methoden zur Analyse der Nasenatmung

Einer der ersten Versuche, die Nasenatmung darzustellen, war der hygronomische Versuch von Zwaardemaker. Er legte eine gekühlte Metallplatte vor die Nasenöffnungen von Proband:innen und ließ sie langsam durch die Nase ausatmen (siehe Abbildung 6). Im Anschluss analysierte er die entstandenen Kondensationsflecke und zog über deren Größe und Form Rückschlüsse auf nasale Engstellen (Vogt et al., 2010).

Abbildung 6 Zwaardemakers hygronomischer Versuchsaufbau, die Nasenatmung mit Hilfe einer gekühlten Metallplatte sichtbar zu machen. (Foto Mlynski) (Pirsig, 2014)

Dieses Vorgehen wurde Ende der 1950er von neueren Methoden, wie der Pneumotracheographie, abgelöst. Diese bezogen erstmals wichtige dynamische Parameter mit ein, welche eine Rhinomanometrie ermöglichten. Bei der Rhinomanometrie handelt es sich um ein Verfahren, mit dem dynamisch der druckdifferenzabhängige Volumenstrom der Nasenatmung quantifiziert werden kann (Guntinas-Lichius et al., 2021). Dabei wird die Nasenatmung über ein geschlossenes System zu Lamellen geleitet. Über den proportionalen Zusammenhang nach Hagen-Poiseuille zwischen laminarer Strömung und Volumenströmung (siehe Formel 1) kann dann die Atemstromstärke rechnerisch ermittelt werden. Die Methode galt lange als internationaler Standard (Clement, 1984).

Je nachdem, ob die Werte vor den Nasenöffnungen oder über eine im Pharynx platzierte Drucksonde abgeleitet wurden, spricht man von anteriorer bzw. posteriorer Rhinomanometrie. Insbesondere die anteriore Rhinomanometrie zeigte gut reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse und ist seither die Methode der Wahl zur Quantifizierung von nasaler Obstruktionen (Carney et al., 2000).

Ein eher selten verwendetes Verfahren ist die akustische Rhinometrie. Dabei werden Schallwellen in die Nase gesendet, deren Reflektion detektiert und rechnerisch Rückschlüsse zum Volumen und der Querschnittsfläche des Nasenraums gezogen. Die Nasenhöhle wird, anders als bei der Rhinomanometrie, geometrisch erfasst und eignet sich somit eher zur Detektion von Obstruktionen (Kim et al., 1998). Da die Form und Beschaffenheit der Engstellen dabei nicht erfasst werden, ist die akustische Rhinometrie eher als Ergänzung zur Rhinomanometrie zu betrachten und wird nur selten einzeln eingesetzt.

Ursprünglich wurden alle Verfahren hauptsächlich zur Detektion nasale Engstellen, welche die Nasenatmung einschränken können, entwickelt. Doch auch für die Messung des Nasenzyklus bewährte sich diese Methode (Ohki et al., 2005) und kam auch in unserem Versuch zur Anwendung. Mittels eines portablen Rhinomanometers, dem *Nasal Holter*, war eine kontinuierliche Rhinomanometrie über einen längeren Zeitraum möglich.

3.6.5 Der Nasal Holter

Obwohl die Rhinomanometrie für die Aufzeichnung des Nasenzyklus geeignet ist, bestand lange die Schwierigkeit darin, dass nur punktuelle Messungen zu festen Zeitpunkten möglich waren. Die Arbeitsgruppe um Sobel, des Weizmann-Instituts in Israel, entwickelte ein tragbares Rhinomanometer, den *Nasal Holter* (siehe Abbildung 7). Damit ist eine kontinuierliche Messung und Darstellung der Nasenatmung über einen definierten Zeitraum möglich.

Der *Nasal Holter* wird mit einer Nasenbrille, welche normalerweise zur Sauerstoffapplikation genutzt wird, verbunden. Die zwei offenen Enden werden kurz vor die Nasenöffnungen

gelegt. Darüber gelangt der Luftstrom der Nasenatmung zu einem am Ende angebrachten Messensor.

Der Sensor besteht aus zwei hochempfindlichen Drucksensoren (AllSensors 1 INCHD1-4V MINI) welche mit einem Datenlogger (ACR Smart Reader Plus 7, 1,5 Mb) verbunden sind. Die Sensoren registrieren bereits kleinste Flussänderungen, was besonders bei Wahrnehmung von Gerüchen wichtig ist (Johnson et al., 2006). Die Kapazität des Datenloggers erlaubt eine kontinuierliche Aufzeichnung und Speicherung über 26 Stunden bei 5,5 Hz. Initial wird der Luftstrom in Zoll Wassersäule gemessen. Das Umrechnungsverhältnis zwischen Zoll Wassersäule und Volt beträgt dabei $1 \text{ Zoll H}_2\text{O} = 2 \text{ V}$. Ein Zoll Wassersäule entspricht 249,1 Pascal. Darauf resultiert das Umrechnungsverhältnis $1 \text{ V} = 124,55 \text{ Pascal}$.

Aufbau portables Rhinomanometer (*Nasal Holter*)

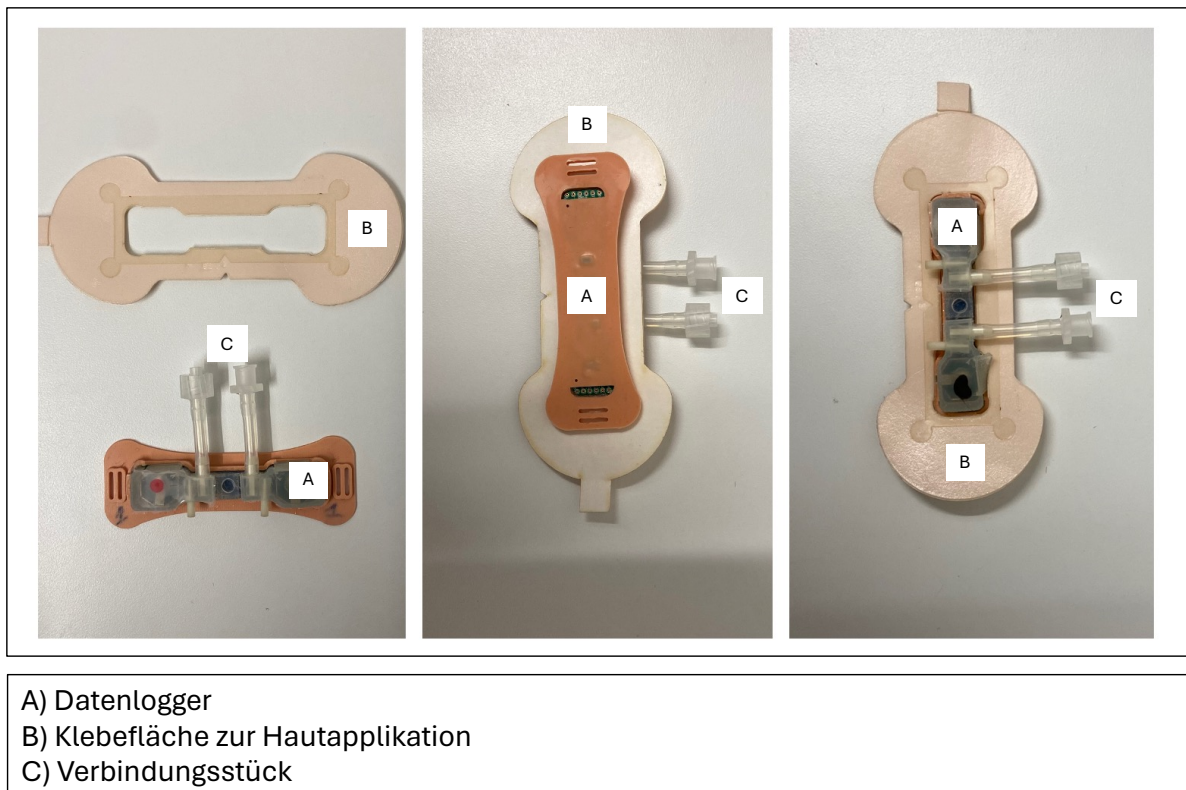


Abbildung 7 Darstellung des Aufbaus des portablen Rhinomanometers (*Nasal Holter*) mit Klebestreifen zur Hautapplikation und Verbindungsstück zur Befestigung einer Nasenbrille zur Aufnahme des Luftstroms.

Mit Hilfe des *Nasal Holter* können eine Reihe statistischer Maße zur Charakterisierung und Quantifizierung des Nasenzyklus abgeleitet werden. Diese werden im Folgenden erläutert: Der *Respiratory LI* (siehe Formel 3) beschreibt das Flussverhältnis über die Zeit zwischen dem linken und dem rechten Nasenloch und wird über folgende Gleichung berechnet:

Formel 3 Formel zur Bestimmung des LI, welcher die seitliche Dominanz des Nasenzyklus bestimmt.

$$Laterality\ Index = \frac{(Flow_R - Flow_L)}{(Flow_R + Flow_L)} \quad (3)$$

Ein positiver Wert steht für einen Luftstrom des rechten Nasenlochs und ein negativer Wert für einen Luftstrom des linken Nasenlochs. Basierend auf dem LI können weitere Werte, wie die Zyklusperiodizität, errechnet werden.

Die Zyklusperiodizität beschreibt die Zeit, in welcher der LI sein Vorzeichen nicht wechselt. Er beschreibt also die Zeit, in der eine Nasenseite den höheren Fluss hat. Dabei werden Intervalle von weniger als 15 Minuten als Rauschen betrachtet und rechnerisch außer Acht gelassen. Der Mittlere LI gibt an, ob eine Dominanz über einen bestimmten Zeitraum zur linken oder rechten Seite besteht. Die Mittlere LI-Amplitude bezeichnet den Mittelwert des absoluten LI-Werts über einen bestimmten Zeitraum. Er beschreibt die seitenunabhängige Dominanz eines Nasenlochs. Ein Wert von 1 steht für eine starke Dominanz und ein Wert von 0 für einen ausgeglichenen Wechsel.

Die *Inter-Nostril Correlation* beschreibt den Zusammenhang zwischen der Strömung der rechten und der linken Seite.

Die *Nostril Autocorrelation* bezeichnet die Selbstbeeinflussung des Luftstroms und des Lateralitätsindex (Kahana-Zweig et al., 2016).

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Aspekte

Die vorliegende Arbeit ist eine klinisch-experimentelle Studie, die von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden gemäß der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) konzipiert, geprüft und bewilligt wurde (Ethikantrag EK-Nr. BO-EK-558122019). Alle Proband:innen wurden ausführlich über Zielsetzung, Ablauf, geplante Untersuchungen, Nutzen, Risiken und Datenschutz mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Proband:innen erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an einem Vorversuch und für eine MRT-Sitzung.

4.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinisch-experimentelle Studie, die in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Noam Sobel am Weizmann Institute of Science in Israel durchgeführt wurde. Proband:innen wurden über persönliche Kontakte und Aushänge an der TU Dresden und dem Universitätsklinikum rekrutiert. Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Rahmen des Ethikantrags definiert und wurden durch vorherige ausführliche Gespräche sichergestellt (siehe Tabelle 3). Die Arbeit wurde in zwei Projektabschnitte unterteilt, welche nacheinander durchgeführt wurden. Die Proband:innenkollektive der beiden Abschnitte sind, mit Ausnahme zweier Proband:innen, unterschiedlich und nicht überlappend.

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Volljährigkeit	Neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Parkinson, Morbus Alzheimer)
Geschäftsfähigkeit	Akute oder chronische Erkrankungen im Hals Nasen Ohren Bereich (z.B. Polypen, chronische Sinusitis)
stabiler Nasenzyklus	Andere akute oder chronische Erkrankungen (z.B. Entzündungen der oberen oder unteren Atemwege)
Rechtshänder:innen	Klaustrophobie
Normosmie	Regelmäßige Einnahme von Medikamenten (ausgenommen Kontrazeptiva)
	Drogen- oder Substanzmissbrauch
	Psychische Vorerkrankungen (z.B. Depression, Schizophrenie)

4.3 Projektabschnitt 1

Der erste Projektabschnitt startete mit der Rekrutierung freiwilliger gesunder Proband:innen. Zunächst wurde eine Anamnese durchgeführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien zu erfassen (siehe Tabelle 3). Danach fand ein Aufklärungsgespräch statt, bei dem die Proband:innen über die Studie und ihre Teilnahme informiert wurden. Im Anschluss wurden die Proband:innen mit dem *Nasal Holter* ausgestattet und die rhinomanometrische Messung für 8 Stunden gestartet. Im Anschluss wurden die Daten mittels der Applikation *Nasal Cycle Tracker* (Kahana-Zweig et al., 2016) erfasst und mit Hilfe von MatLab (The Maths-Works Inc., Natick, MA, USA) analysiert (siehe Abbildung 8).

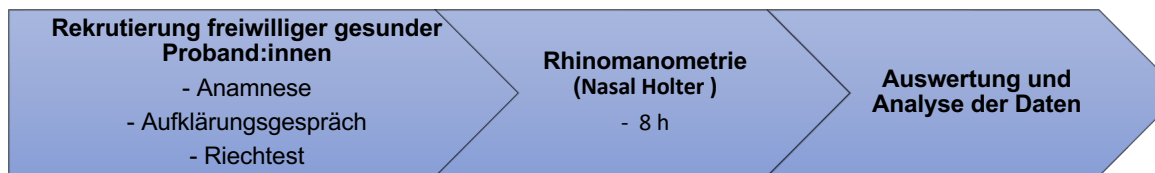


Abbildung 8 Ablauf erster Projektabschnitt

4.3.1 Ablauf Rhinomanometrie

31 Proband:innen trugen den *Nasal Holter* für eine Dauer von 8 h. Das Ziel war es, sich mit dem Gerät vertraut zu machen und gleichzeitig einen Überblick über den individuellen Verlauf des Nasenzyklus im Laufe der Zeit zu erhalten.

Mit dem *Nasal Holter* wurden kontinuierlich Druckunterschiede des Nasenvorhofs abgeleitet und mit MatLab ausgewertet (Kahana-Zweig et al., 2016). Um den nasalen Luftstrom zum Sensor zu befördern, wurde eine Nasenbrille genutzt. Diese bestehen aus einem Plastikschauch, dessen zwei kurzen Enden circa 0,5 cm vor den Nasenöffnungen platziert wurden. Der restliche Teil des Schlauchs wurde in einer Schlaufe über die Ohren hinter den Kopf gelegt und mittels Plastikmanschette festgezogen. Am anderen Ende wurden die zwei Enden mit dem *Nasal Holter* verbunden. Dieser wurde dann mit einem Klebestreifen im Nackenbereich der Proband:innen befestigt. Im Anschluss wurde die Messung gestartet und nach Ablauf der Zeit beendet.

4.4 Projektabschnitt 2

Der zweite Versuchsaufbau begann erneut mit der Rekrutierung freiwilliger gesunder Proband:innen. Initial erfolgt eine Anamnese, bei der die Ein- und Ausschlusskriterien erfragt werden (siehe Tabelle 3). Anschließend fand ein Aufklärungsgespräch statt, bei dem die Proband:innen über die Studie und ihre Teilnahme informiert wurden. Daraufhin folgten psychophysische Tests (Riechtest, Händigkeitstest). Die Riechfähigkeit wurde mithilfe des standardisierten Assessments zur Einschätzung der Riechfunktion der *Sniffin' Sticks* bestimmt. Die Erfassung der Händigkeit erfolgte mittels EHI (Oldfield, 1971) (siehe Anhang). Bei weiblichen Probandinnen wurde zusätzlich der Menstruationszyklus erfragt, um eine mögliche Verzerrung der Geruchsempfindung auszuschließen (Hummel et al., 1991; Stanić et al., 2021). Danach erfolgen rhinomanometrische Messungen mittels *Nasal Holters* für 24 Stunden. Die Daten wurden mittels der Applikation *Nasal Cycle Tracker* erfasst und mit Hilfe von MatLab analysiert. Im Anschluss wurde zunächst eine MRT durchgeführt, um das Volumen des BO zu messen. Zuletzt wurde eine fMRT durchgeführt, bei der die Gehirnaktivität der Proband:innen während eines olfaktorischen Reizes untersucht wird (siehe Abbildung 9).

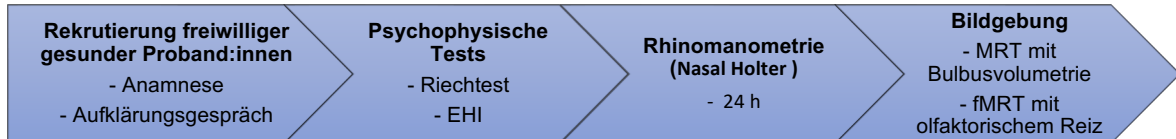


Abbildung 9 Ablauf zweiter Projektabschnitt

4.4.1 Ablauf Rhinomanometrie

Um den individuellen Verlauf des Nasenzyklus aufzuzeichnen, zu analysieren und geeignete Personen für die MRT-Messung zu identifizieren, trugen 35 Proband:innen den *Nasal Holter* für 24 Stunden. Der *Nasal Holter*, ein portables Rhinomanometer, erfasst dabei kontinuierlich Druckunterschiede im Nasenvorhof. Eine Nasenbrille, bestehend aus einem Plastikschauch, leitete den Luftstrom zum Sensor. Die Öffnungen des Schlauchs wurden vor den Nasenöffnungen platziert und hinter den Kopf geführt. Der *Nasal Holter* wurde im Nackenbereich der Proband:innen befestigt, die Messung gestartet und nach 24 Stunden beendet.

4.4.2 Ablauf MRT

Auf Grundlage der erhobenen Daten der 24 Stunden Messung wurden die Proband:innen für eine MRT Messung einbestellt.

Vor der Bildgebung erfolgte eine rhinomanometrische Ausgangsmessung und der LI bestimmt. Die Daten ähnelten bei allen Proband:innen den Werten aus der vorangegangenen 24 h Messung.

Alle sich am Körper befindlichen Metallobjekte wurden vor Betreten des MRT-Raums abgelegt. Die Proband:innen wurden auf der MRT Liege positioniert und der Kopf leicht mit einem Bogen fixiert, um Bewegungsartefakte zu reduzieren. Der MRT-Raum ist durch ein Fenster vom technischen Steuerungsraum getrennt, aber einsehbar, sodass die Messung von außen beobachtet werden kann. Zusätzlich wurde eine Notfallklingel in der linken Hand der Proband:innen gelegt, so dass der Kontakt zum Team außerhalb des MRT-Raums jederzeit möglich war. Anschließend wurde ein Silikonschlauch vor den Nasenlöchern platziert und außen an ein Olfaktometer mit Duftflasche in einem Nebenraum verbunden.

Als Erstes erfolgte eine T1-gewichtete Bildsequenz. Die Aufnahme diene als Referenzbild für die funktionelle Bildgebung während der Bildfusion, um die statistisch ausgewerteten Areale einer anatomischen Struktur zuzuordnen. Daraufhin wurde die coronare T2 - Sequenz durchgeführt, welche für die Volumenmessung des BO verwendet wurde. Im Anschluss erfolgte die funktionelle MRT-Bildgebung. Der erste Schritt besteht aus dem *Shimming*. Es dient dazu, die Homogenität des Magnetfelds herzustellen und somit die Bildqualität zu erhöhen. Anschließend erfolgt die eigentliche Bildgebung des Experiments mit dem olfaktorischen Stimulus.

Die Darbietung des Geruchsstoffs erfolgte mittels eines aus dem Nebenraum computergesteuerten Olfaktometers (Sommer et al., 2012). Dabei wurde mit konstantem Volumenstrom von 2 l/min abwechselnd unverdünnter Vanillin Duft und Luft insuffliert so wurde eine Desensibilisierung an den Geruchsstoff vermieden. Bei dem verwendeten Vanilleduft handelte es sich um den Duft JVA178677K/DGI von Takasago International Corporation. Die Geruchswahrnehmung von Vanillin erfolgt hauptsächlich über den N. Olfactorius und wird von den meisten Menschen als angenehm empfunden.

Die Abfolge der Geruchsstoffapplikation verlief nach einem Block-Design-Verfahren. Diese Art von Versuchsaufbau bedient sich einer alternierenden Abfolge von ON-Bedingungen (Duftapplikation) und OFF-Bedingungen (keine Duftapplikation).

Der Versuch bestand aus insgesamt 12 Blöcken. Dabei bestand der ON-Block aus 8 s Geruchsdarbietung, gefolgt von einem duftfreien OFF-Block von 12 s um eine Gewöhnungsreaktion an den Geruchsstoff zu verringern. Insgesamt standen dabei 248 funktionelle Bilder (siehe Abbildung 10).

Blockdesign des Versuchsaufbaus

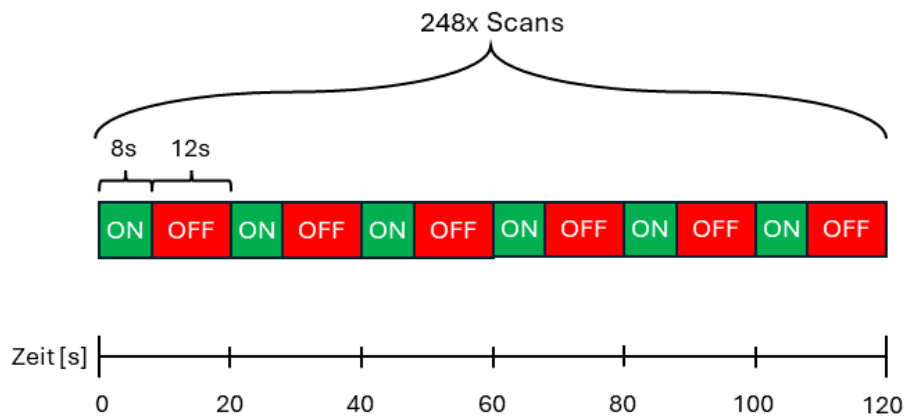


Abbildung 10 Schematische Abbildung des Versuchsablaufs im Blockdesigns. Ein Block besteht aus einer Duftdarbietung von 8 s (ON-Phase) und einer Phase ohne Duft von 12 s (OFF-Phase). Der Block wurde 12-mal wiederholt. Dabei entstanden 248 Scans.

4.5 Erfassung der Riechfähigkeit mittels *Sniffin' Sticks*

Zur Objektivierung der Riechfähigkeit der Proband:innen wurde das standardisierte und etablierte Verfahren der *Sniffin' Sticks* verwendet.

Bei den *Sniffin' Sticks* handelt es sich um ein von Kobal und Hummel et al. erstmals veröffentlichtes Vorgehen und ist mittlerweile ein weltweit etabliertes Verfahren zur Bestimmung der Riechfähigkeit (Hummel et al., 1997, 2007). Es basiert auf der Erfassung von drei Einzelwerten, der Geruchsschwelle (S) -diskrimination (D) und -identifikation (I) aus deren Summe der SDI-Wert addiert wird. In dieser Studie wurde nur der 16-teilige Geruchsidentifikationstest angewendet wurde. Die Darbietung der Gerüche erfolgt über mit Duftflüssigkeit gefüllte Filzstifte. Durch Abnahme der Kappe wird Duftstoff freigesetzt. Dabei ist darauf zu achten, den Deckel des Riechstifts während der Reizsetzung möglichst kurz zu öffnen. Dies vermeidet eine Gewöhnung der Proband:innen an den Duftstoff, reduziert die Geruchsbelastung im Raum und reduziert das Austrocknen der Stifte, was zu einer längeren Lebensdauer der Riechstifte führt.

Um olfaktorische Störquellen zu minimieren, ist während der Testung darauf zu achten, dass die prüfende Person geruchsneutrale Handschuhe trägt und die Testung in einem geruchsneutralen, gelüfteten Raum stattfindet. Während des Reizes werden den Proband:innen die Augen verbunden und die Stifte mit einem Abstand von 2 cm vor die Nasenlöcher gehalten. Durch ein akustisches Signal werden die Proband:innen mit dem Wort „Achtung“ zum Riechen aufgefordert. Der Test der Geruchsidentifikation (I) wird mit geöffneten Augen durchgeführt. Dabei werden den Proband:innen insgesamt 16 Stifte mit verschiedenen Geruchsstoffen präsentiert (siehe Anhang). Parallel dazu werden den Proband:innen vier beschriftete Piktogramme vorgelegt, zu denen der detektierte Geruch zugeordnet werden soll. Jeder korrekt zugeordnete Geruch ergibt einen Punkt. Dabei spricht man bei einem Wert von < 12 von Hyposmie.

4.6 Erfassung Händigkeit

Für die Studie wurden verschiedene Fragebögen verwendet. Der Anamnese Fragebogen wurde genutzt, um Vorerkrankungen, vorangegangene Operationen, Schädel-Hirn-Traumata, familiäre neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer sowie andere chronische Erkrankungen abzufragen. Des Weiteren wurden Informationen zum Medikamenten-, Drogen-, Tabak- und Alkoholkonsum erhoben. Zur Bestimmung der Handdominanz der Proband:innen wurde der EHI angewendet, da frühere Studien einen Zusammenhang zwischen der Handdominanz und der dominanten Nasenseite gezeigt haben (Searleman et al., 2005). Der Gesundheitszustand der Teilnehmer:innen wurde innerhalb eines Anamnesegesprächs eingeschätzt (Welge-Luessen & Hummel, 2014).

4.7 Messung des Bulbusvolumens

Zur Beurteilung des Bulbusvolumens wurde eine koronare 2D T2-gewichtete Sequenz unter Anwendung der folgenden Parameter angefertigt: TR = 6770 ms, TE = 84 ms, Schichtdicke = 1 mm, Voxelgröße = 0,7 * 0,5 * 1,0 mm (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 MRT-Parameter der koronaren T2 Sequenz zur Bestimmung des BO-Volumens

Parameter	Wert Parameter
TR	6770 ms
TE	84 ms
Schichtdicke	1 mm
Voxelgröße	0,7 * 0,5 * 1,0 mm

Das Volumen des BO wurde sowohl mittels der BF Methode (Joshi et al., 2020) als auch der manuellen Segmentierung ermittelt und miteinander verglichen. Hierbei wurde die Software ITK-SNAP (Version 3.8.0, University of Pennsylvania & University of Utah, www.itksnap.org) verwendet, eine Software für die semiautomatische Segmentierung anatomischer Strukturen in 3D-Bildern. Für die manuelle Segmentierung wurde eine Brush Größe von 2 verwendet. Bei der BF Methode wurde um jedes BO eine fest definierte Box platziert, und anschließend wurden die Volumina der Boxen berechnet. (vgl. Kapitel 3.6.3 Bulbusvolumetrie).

4.8 Auswertung fMRT olfaktorischer Stimulus

4.8.1 Sequenz

Die Bilder wurden mit einem 3 Tesla MRT Scanner (Modell „Trio“, Siemens Medical System, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal Spule generiert. In 12 alternierenden ON-OFF-Blöcken wurden 248 funktionelle Bilder mittels einer planaren T2 Echo Sequenz generiert: TR = 1000 ms; TE = 38 ms, 58° ip Winkel, no interslice gap, 10 x 210 mm Field of View (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 fMRT-Parameter der T2-Sequenz zur Beurteilung der funktionellen Aktivität im BO während eines olfaktorischen Reizes

Parameter	Wert Parameter
TR	100 ms
TE	38 ms
Flipwinkel	58°
Field of View	10 x 210 mm

Mit einer 3D-Magnetisierungsvorbereitungs-Gradienten-Schnellechosequenz (MPRAGE) wurde zusätzlich ein hochauflösendes strukturelles anatomisches T1-Bild des ganzen Kopfes aufgenommen. Dies erfolgte unter Anwendung folgender Parameter: TR = 2000 ms; TE = 1,95 ms, 10 x 210 mm Field of View, Voxelgröße 1,0* 1,0* 1,0 mm (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 MRT-Parameter der T1 gewichteten Sequenz

Parameter	Wert Parameter
TR	2000 ms
TE	1,95 ms
Field of View	256 × 256 mm
Voxelgröße	1,0 * 1,0* 1,0 mm

4.8.2 fMRT-Datenverarbeitung und Analyse

Statistisch wurden die Datensätze des fMRTs mit Hilfe der Software SPM (Version 12; <http://www.1ion.ucl.ac.uk/spm>) ausgewertet. Zur Modellierung der Daten wurde das Konzept des *Task driven general linear model*, einer mathematischen Methode, um Beziehungen zwischen zwei unabhängigen Variablen zu modellieren, angewendet. Der Begriff *Task - driven* bezieht sich darauf, dass die Methode darauf ausgelegt ist, Aktivitätsmuster im Gehirn zu analysieren, die während der Durchführung einer bestimmten Aufgabe entstehen. In diesem Fall also auf die Aktivitätsmuster des Gehirns als Reaktion auf einen olfaktorischen Reiz. Die Software SPM wurde in MatLab R2018b, einem Programm für Berechnungen, Datenvisualisierung und Programmierung, entwickelt.

Vor der statistischen Auswertung wurden die Datensätze unter Standardeinstellung aufbereitet. Diese beinhaltet fünf Schritte. Zunächst das *Realignment*, bei dem die Kopfbewegungen während der Bildaufnahme rechnerisch korrigiert werden. Das erste generierte Bild dient nun als Referenz, nach welchem alle nachfolgenden Bilder ausgerichtet werden. Im Anschluss werden die fMRT-Daten bei der *Coregistration* auf die jeweiligen individuellen anatomischen Strukturen ausgerichtet und die Gewebetypen (z.B. weiße Substanz, graue Substanz, Liquor) während der *Segmentation* voneinander getrennt. Im Schritt der *Normalization* werden die nun entstandenen Daten an einem Gehirnmodel angeglichen und entsprechend dem MNI in einem Koordinatensystem festgelegt. Das MNI-Koordinatensystem ist ein international verbreitetes Referenzmodell für Gehirnregionen in der Neurowissenschaft. Im letzten Schritt der Voraufbereitung steht das *Smoothing*. Dabei wird ein räumlicher Filter zur Glättung von Signalsprüngen über die funktionellen Bilder gelegt, um einen möglichst störungssignalfreien Datensatz für die anschließende statistische Auswertung zu gewinnen.

Die Einzel- und Gruppenanalysen wurden für die zwei Kohorten: linksdominante und rechtdominante Seite durchgeführt. Dabei wurde die Gehirnaktivität über funktionelle Aktivitätsmuster betrachtet und in Relation zur dominanten Seite des Nasenzyklus gesetzt (linksdominanter Nasenzyklus gegen rechtsdominanter Nasenzyklus - vice versa).

Darüber hinaus wurde die Gehirnaktivierung erneut über Kontrastierung mit Fokus auf den ROI betrachtet. Die ausgewählten ROI sind die Area piriformis und der OFC und sind Teil des primären und sekundären olfaktorischen Netzwerks (Seubert et al., 2013).

Die statistische Datenanalyse erfolgte unter Anwendung der Programme Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmont, USA) und der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 19.0 (IBM Corporation, Armonk, USA).

Der t-Test wurde aus einer Einzelstichprobe ermittelt. Für die Berechnungen der Aktivität wurde unter Einbeziehung des FWE family wise errors ein Signifikanzniveau von p (unkorrigiert) < 0.05 festgelegt. Bei der grafischen Darstellung der Ergebnisse wurde eine Voxelgröße von > 20 Voxeln als Schwellenwert definiert.

Zur Visualisierung der im fMRT generierten Daten wurde das Programm MRlcroGL (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl>) verwendet. Dort werden die Voxel als farbige Punkte dargestellt, die die Gehirnaktivität darstellen. Ein Voxel entspricht einem Datenpunkt in einem dreidimensionalen Raum. Das Auftreten räumlich gehäufte Voxel wird als Cluster bezeichnet und weist auf eine starke Aktivität hin. Die Clustergröße wird mit k bezeichnet.

5 Ergebnisse

5.1 Projektabschnitt 1

Insgesamt wurde bei 31 Proband:innen eine 8 h Messung der Nasenatmung mit Hilfe des *Nasal Holters* durchgeführt. Die Auswertung erfolgte dabei in *Matlab* (*The MathWorks Inc., Natick, MA, USA*). Dabei wurde der Lateralitätsindex über die Zeit aufgetragen und die Zeitpunkte der Nulldurchgänge markiert (siehe Abbildung 11).

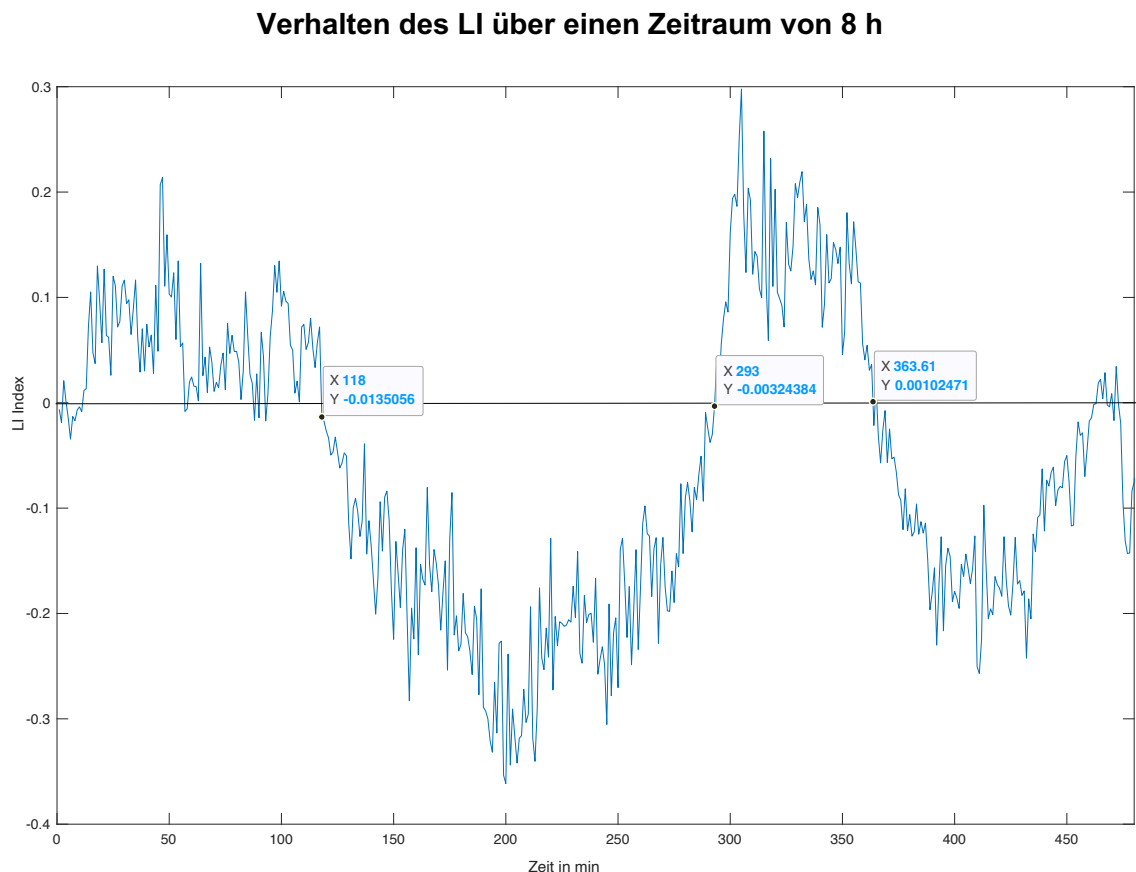


Abbildung 11 Beispielhafte Darstellung der Nasenatmung über einen Zeitraum von 8 h. Zu sehen ist ein stabiler klassischer Nasenzyklus mit einem regelmäßigen, alternierenden Wechsel des Luftstroms zwischen den Nasenlöchern mit unterschiedlichen Vorzeichen des LI. Dieser Vorzeichenwechsel entspricht einer Verschiebung des dominierenden Luftstroms eines Nasenloches zum anderen. Ein negatives Vorzeichen entspricht dabei einer linksdominanten Nasenatmung, während ein positives Vorzeichen einer rechtsdominanten Nasenatmung entspricht. Die markierten Zeitpunkte T1 118 min, T2 293 min, T3 363,61 min zeigen einen Wechsel der Nasenatmung an. Die Auswertung erfolgte in MatLab.

Die Geschlechterverteilung der 31 Proband:innen war: 13 männlich und 18 weiblich. In der Datenauswertung zeigte sich ein Vorzeichenwechsel des LIs entsprechend einem Wechsel des dominanten Nasenloches bei 75,6 % aller Proband:innen. Dabei wechselte die Seite des dominanten Luftstroms während der Messung mindestens zweimal. Die durchschnittliche Dauer zwischen den Wechseln betrug 133 Minuten. Der erste Wechsel erfolgte im Mittel

nach 142,1 Minuten (SD $\pm$ 67,46) mit einem Variationskoeffizienten von 47,46 %. Der zweite Wechsel erfolgte im Mittel nach 124,3 Minuten (SD $\pm$ 45,88) mit einem Variationskoeffizienten von 36,80 %. Die genauen Daten sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7 Auswertung der Daten einer Messung des Nasenstroms mittels Nasal Holters über einen Zeitraum von 8 h.

	1 Wechsel	2 Wechsel
Anzahl N	31	19
Minimum	52,54	69,88
Maximum	355,7	247,9
Spannweite	293,2	178,0
Mittelwert	142,1	124,3
Standardabweichung	67,46	45,88
Standardfehler des Mittels	12,12	10,52
Variationskoeffizient	47,46 %	36,90 %

Verteilung der Zeit bis zum Wechsel des dominanten Nasenlochs

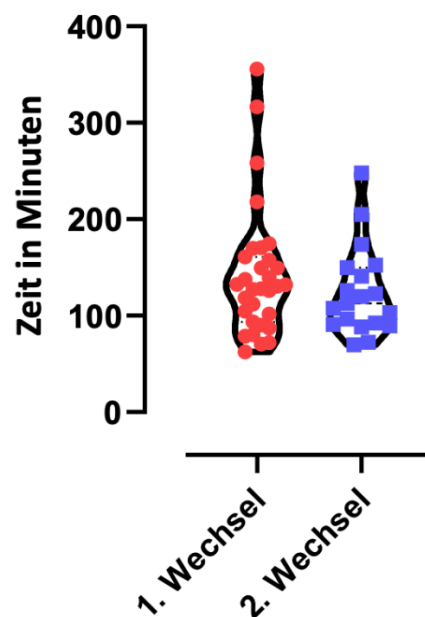


Abbildung 12 Violinplot zur Darstellung der Verteilung der Zeit bis zum Wechsel des dominanten Nasenlochs

Der Violinplot (Abbildung 12) zeigt, dass die Zeit bis zum ersten Wechsel des dominanten Nasenlochs tendenziell länger und variabler ist als die Zeit bis zum zweiten Wechsel. Dies entspricht den statistischen Daten aus Tabelle 7, bei welchem der erste Wechsel eine mittlere Zeit von 142,1 Minuten mit einer größeren, nicht signifikanten, Standardabweichung im Vergleich zum zweiten Wechsel aufwies.

5.2 Projektabschnitt 2

5.2.1 Händigkeit

Die Händigkeit der Proband:innen wurde mittels EHI (Oldfield, 1971) bestimmt. Die Auswertung des Bogens ergibt einen Händigkeitsindex, der angibt, wie stark die Präferenz für die rechte oder linke Hand ausgeprägt ist. Ein positiver Index deutet auf eine Rechtshändigkeit hin, während ein negativer Index auf eine Linkshändigkeit hinweist.

Die Auswertung unserer Proband:innen ergab einen durchschnittlichen Wert von 92,1 mit einer Standardabweichung von 5,3. Dies zeigt, dass alle Proband:innen rechtshändig sind, und erfüllt somit das Einschlusskriterium.

5.2.2 Sniffin' Sticks

Die Untersuchung der Riechfähigkeit mittels des standardisierten Verfahrens der *Sniffin' Sticks* ging jeder MRT-Bildgebung voraus. In dieser Studie wurde eine reduzierte Version des Tests verwendet, bei welchem nur der 16-teilige Geruchsidentifikationstest genutzt wurde.

Dabei wurde bei den 35 Proband:innen ein mittlerer Wert von 13,3 Punkten mit einer Standardabweichung von 1,5 erreicht.

5.2.3 Rhinomanometrie

Insgesamt wurde bei 35 Proband:innen eine 24 h Messung des Nasenzyklus mit Hilfe des *Nasal Holters* durchgeführt und der LI in MatLab bestimmt. Dabei waren 22 weiblich und 17 männlich. Das durchschnittliche Alter lag bei 26 ± 3 Jahren. Über diesen Zeitraum zeigten 22 Proband:innen einen rechtsdominanten Nasenzyklus (14 weiblich und 8 männlich). 13 Proband:innen zeigten hingegen einen linksdominanten Nasenzyklus (6 weiblich und 7 männlich) (siehe Abbildung 13).

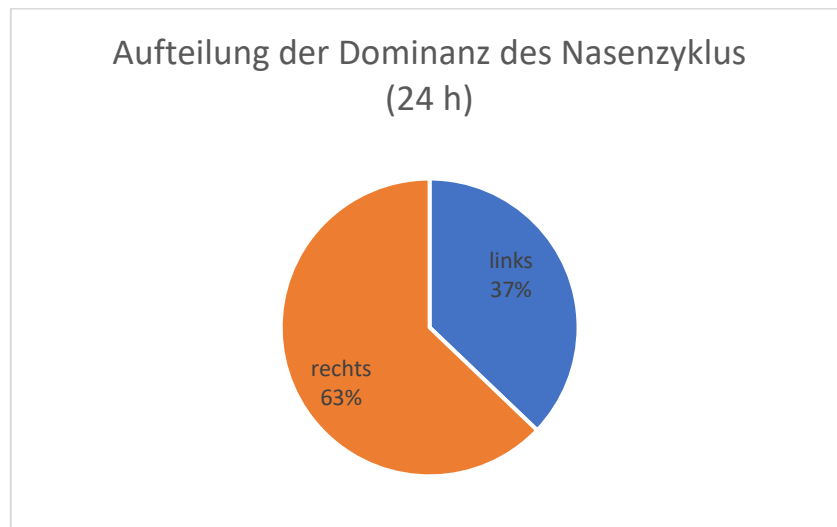


Abbildung 13 Aufteilung nach Seitendominanz des Nasenzyklus nach Auswertung der mittels Nasal Holters erfassten Daten nach 24 h. N (gesamt) = 35; N (links) = 13; N rechts = 22

Zur Bestimmung der dominanten Seite des Nasenzyklus wurde der mittlere LI betrachtet. Bei Proband:innen mit einem linksdominanten Nasenzyklus betrug der mittlere LI $-0,12 \pm 0,1$, während er bei Proband:innen mit einem rechtsdominanten Nasenzyklus durchschnittlich $0,17 \pm 0,2$ betrug (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Mittelwert und Standardabweichung des Lateralitätsindex im Seitenvergleich linker und rechter Nasenzyklus

	linker Nasenzyklus	rechter Nasenzyklus
Mittelwert des LI-Index	- 0,12	0,17
Standardabweichung	0,1	0,2

Die Verteilung der LI aller Proband:innen der 24 h Messung ist in Abbildung 11 zu sehen.

LI der Proband:innen (24 h Messung)

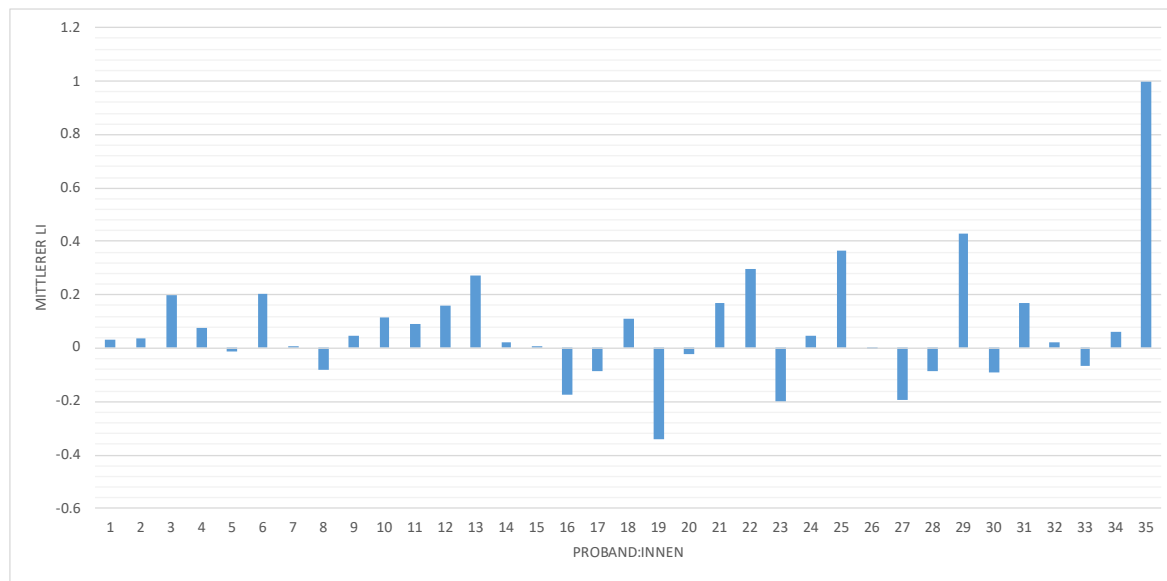


Abbildung 11 Zu sehen sind die mittleren LI von 35 Proband:innen über einen Zeitraum von 24 h. Die Daten wurden mittels Nasal Holters erfasst.

5.2.4 Bulbusvolumina im Methodenvergleich

Die Volumina des rechten und linken BO von 35 Proband:innen wurden sowohl durch die Standardmethode der manuellen Segmentierung als auch mittels der BF Methode ermittelt. Dazu wurde die Software ITK-SNAP (Version 3.8.0, University of Pennsylvania & University of Utah, www.itksnap.org), eine Software für die semiautomatische Segmentierung anatomischer Strukturen in 3D-Bildern, genutzt.

Die Ermittlung der Volumina nach der BF Methode bei 35 Proband:innen ergab für das Volumen des linken BO $46,82 \text{ mm}^3$ ($SD \pm 3,17$) und des rechten BO $49,17 \text{ mm}^3$ ($SD \pm 13,18$). Die Volumenbestimmung des BO durch manuelle Segmentierung bei 35 Proband:innen ergab ein Volumen des linken BO von $49,17 \text{ mm}^3$ ($SD \pm 10,26$) und des rechten BO von $49,06 \text{ mm}^3$ ($SD \pm 12,91$). Die Ergebnisse zeigen, dass die bestimmten Volumina beider Methoden eine Korrelation aufweisen ($r = 0,61$ BO links; $r = 0,51$ BO rechts). Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Vergleich der Ergebnisse des Bulbusvolumens (Manuelle Segmentierung vs. BF)

	Box Frame	Manuelle Segmentierung	Korrelation r
N	35	35	
Volumen des linken BO in mm³ mit SD	46,82 ± 13,17	49,17 ± 10,26	Ja r = 0,61
Volumen des rechten BO in mm³ mit SD	46,90 ± 13,18	49,06 ± 12,91	Ja r = 0,51

5.2.5 Bulbusvolumina in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus

Zur Betrachtung der Volumina in Bezug auf die Dominanz im Nasenzyklus wurden die Ergebnisse der BF-Methode verwendet. Mittels t-Tests für gepaarte Stichproben wurden diese verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Dabei zeigte sich, dass sich die Volumina des linken und rechten BO bei Proband:innen mit links- oder rechtsseitigen Nasenzyklen nicht signifikant unterschieden: Bei linker Dominanz betrug das Volumen des linken BO $49,13 \text{ mm}^3 \pm 11,89$ und des rechten BO $47,23 \text{ mm}^3 \pm 7,75 \text{ mm}^3$ ($p=0,63$); bei rechter Dominanz betrug das Volumen des linken Bulbus $45,14 \text{ mm}^3 \pm 13,98$ und des rechten Bulbus $46,70 \text{ mm}^3 \pm 15,83$ ($p=0,75$) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 12).

Tabelle 10 Vergleich des Volumens des BO bei rechter und linker Dominanz des Nasenzyklus

	Linksdominanter Nasenzyklus	Rechtsdominanter Nasenzyklus
N	13	22
Volumen des linken BO in mm³ mit SD	49,13 ± 11,89	45,14 ± 13,98
Volumen des rechten BO in mm³ mit SD	47,23 ± 7,75	46,70 ± 15,83
df	37	31
p	0,63	0,75
Signifikanter MW-Unterschied?	nein	nein

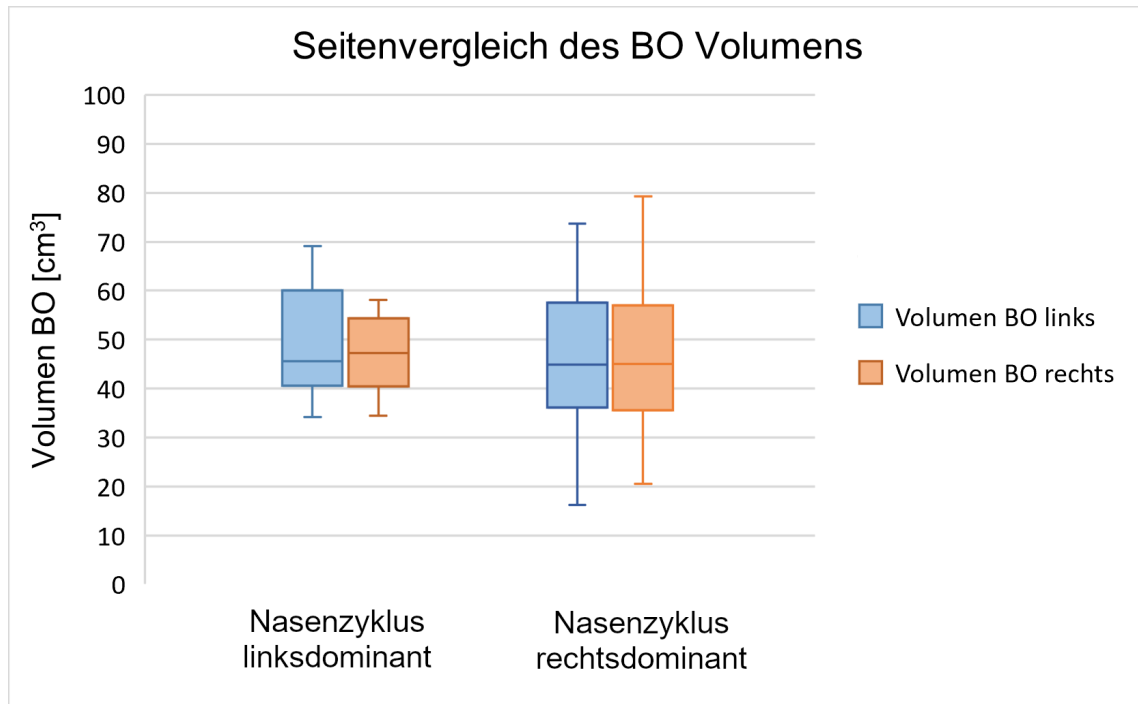


Abbildung 12 Ergebnisse der Bulbusvolumetrie im Seitenvergleich als Boxplot mit MW und SD. Es wurden keine signifikanten Volumenunterschiede zwischen dem linken und rechten BO in Abhängigkeit von der Dominanz des Nasenzyklus festgestellt. Auf der linken Seite der Abbildung sind die Volumina des rechten und linken BO während eines linksdominanten Nasenzyklus zu sehen, während auf der rechten Seite die Volumina des rechten und linken BO während eines rechtsdominanten Nasenzyklus dargestellt sind. Dabei ist das Volumen des linken BO in Blau dargestellt und das Volumen des rechten BO in Orange.

5.2.6 Funktionelle Aktivitätsmuster während eines olfaktorischen Reizes

5.2.6.1 Betrachtung des gesamten Gehirns

Zunächst wurden die funktionellen Aktivitätsmuster während eines olfaktorischen Reizes im gesamten Gehirn betrachtet. Dabei wurden die zwei Kohorten linksdominant und rechtsdominant unterschieden und die funktionellen Aktivitätsmuster in den Hemisphären im Seitenvergleich getrennt betrachtet.

Wir erwarteten ein stärkeres BOLD-Signal in der Hemisphäre, welches der Dominanz des Nasenzyklus entspricht. Sprich: Linksdominanter Nasenzyklus = höhere funktionelle Aktivität in der linken Hemisphäre, rechtsdominanter Nasenzyklus = höhere funktionelle Aktivität in der rechten Hemisphäre.

Es wurden Unterschiede der Voxelcluster zwischen den Hemisphären für linksdominant > rechtsdominant und umgekehrt, sprich: Linksdominant < rechtsdominant, betrachtet. Bei der Analyse wurden nur Aktivitäten ab einer Größe von 20 Voxeln berücksichtigt.

Dabei zeigten sich in beiden Hemisphären Aktivitätsmuster in der Amygdala, dem OFC und der Insula (siehe Abbildung 13). Die genauen Koordinaten sind Tabelle 11 zu entnehmen. In der statistischen Auswertung der Aktivitätsmuster zeigten sich unter Anwendung eines unkorrigierten p-Werts von $< 0,001$ und einem fehlerkorrigierten pFWE-Wert von $< 0,05$ im gesamten Gehirn keine statistisch signifikanten Seitenunterschiede der BOLD-Signale.

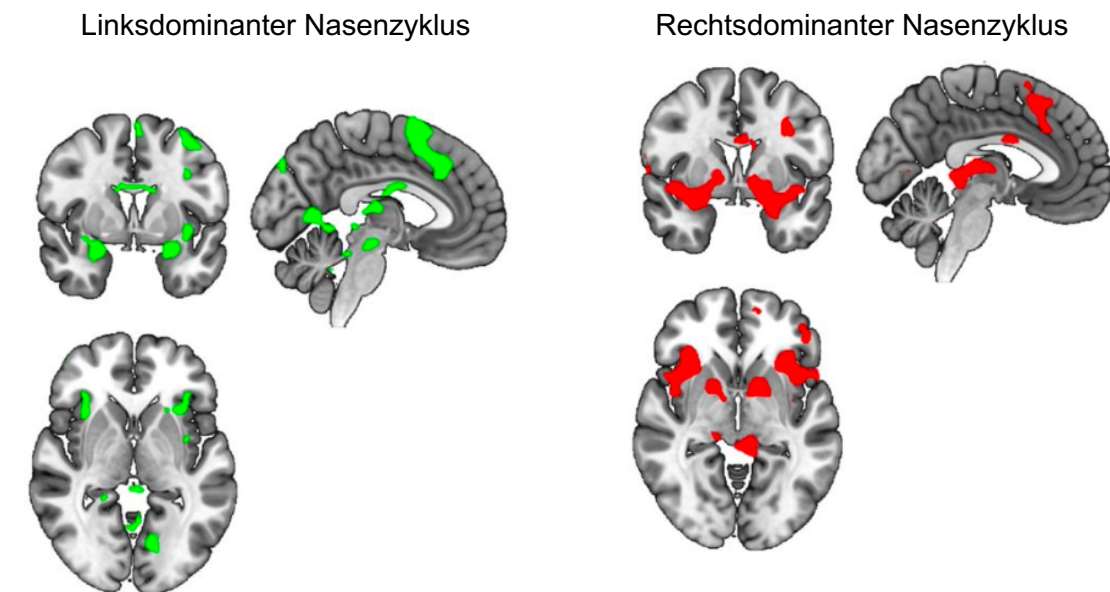


Abbildung 13 Voxelcluster entsprechend gesteigerter funktioneller Aktivität in der Amygdala, dem OFC und der Insula während eines olfaktorischen Reizes. Die Aktivitätsmuster wurden in Abhängigkeit der dominanten Seite des Nasenzyklus miteinander verglichen. Linksdominant = grün, rechtsdominant = rot

Tabelle 11 Beschreibung der funktionellen Aktivität im Seitenvergleich zwischen linker und rechter Dominanz des Nasenzyklus während eines olfaktorischen Reizes. Dabei werden die standardisierten Koordinaten des MNI verwendet. Die anatomische Lokalisation entspricht dabei der 3. Version des AAL. Der t-Wert beschreibt die statistische Signifikanz der Aktivität im Gehirn.

	MNI Koordinaten	anatomische Lage nach AAL3	t - Wert
Linksdominanter Nasenzyklus (n = 13)	28 -4 -14	Rechte Amygdala	5,6
	24 32 -16	Rechter OFC	5,0
	-34 28 4	Linke Insula	4,1
	38 4 -6	Rechte Insula	3,8
Rechtsdominanter Nasenzyklus (n = 22)	28 -2 -14	Rechte Amygdala	6,1
	24 32 -14	Rechter OFC	3,8
	-34 10 4	Linke Insula	4,0
	38 6 -10	Rechte Insula	5,2

Untersucht wurden die Aktivitätsmuster im Gehirn während eines olfaktorischen Reizes in Abhängigkeit der dominanten Seite des Nasenzyklus. Erwartet wurden stärkere Aktivitätsmuster in der Hemisphäre entsprechend der dominanten Seite des Nasenzyklus. Dabei wurden zwar Unterschiede in den Voxelclustern zwischen den Hemisphären beobachtet, jedoch war keine davon statistisch signifikant.

Die statistische Auswertung erfolgte dabei unter der Berücksichtigung von Voxeln > 20 und unter der Anwendung eines unkorrigierten p-Werts von < 0,001 sowie einem fehlerkorrigierten pFWE-Wert von < 0,05.

5.2.6.2 Betrachtung der ROI

Die Analyse der im fMRT erhobenen Daten erfolgte anhand von Voxelclustern in den ROI während eines olfaktorischen Reizes. Die ausgewählten ROI sind die Area piriformis und der OFC und sind damit Teil des primären und sekundären olfaktorischen Netzwerks (Seubert et al., 2013).

Diese wurden im Vorhinein mit Koordinaten und Durchmesserangaben markiert und in der funktionellen Bildgebungssequenz identifiziert und im Anschluss mit Hilfe der Software SPM ausgewertet. Um auch geringere Aktivitätsänderungen in den zu analysierenden ROI zu detektieren, wurden Aktivitäten ab einer Größe von 10 Voxeln berücksichtigt.

In der Analyse der Aktivitätsmuster in den ROI bei einem linksdominanten Nasenzyklus zeigten sich während des olfaktorischen Reizes Aktivitätsmuster in dem piriformen Kortex beidseits und dem rechten OFC. Im linken OFC konnten bei Proband:innen mit linksdominantem Nasenzyklus keine Aktivitätsmuster gesehen werden.

In der Analyse der Aktivitätsmuster in den ROI bei einem rechtsdominanten Nasenzyklus zeigte sich während des olfaktorischen Reizes Gehirnaktivität in dem piriformen Kortex beidseits und dem OFC beidseits (siehe Tabelle 12 & 13).

Die statistische Auswertung der Aktivitätsmuster in den ROI erfolgte unter Anwendung eines korrigierten p-Werts von $< 0,005$ und einem fehlerkorrigierten pFWE-Wert von $< 0,05$.

Tabelle 12 Übersicht der Aktivitätsmuster für einen linksdominanten Nasenzyklus ($n = 13$). Die Koordinaten (xyz) entsprechen dem standardisierten Referenzmodell des MNI. Die Anzahl der Voxel wird in k angegeben. Das Ergebnis des t-Tests wird mit t angegeben.

Linksdominanter Nasenzyklus (n = 13)	Anatomische Regionen (MNI)	Aktivität	x	y	z	k	t
	Rechter piriformer Kortex	vorhanden	24	-2	-14	18	4,63
	Linker piriformer Kortex	vorhanden	-24	-4	-14	68	6,14
	Rechter OFC	vorhanden	24	32	-12	33	5,09
	Linker OFC	Keine	-	-	-	-	-

Tabelle 13 Überblick der Kontraste eines rechtsdominanten Nasenzyklus. Die Koordinaten (xyz) entsprechen dem standardisierten Referenzmodell des MNI. Die Anzahl der Voxel wird in k angegeben. Das Ergebnis des t-Tests wird mit t angegeben.

Rechtsdominanter Nasenzyklus (n = 22)	Anatomische Regionen (MNI)	Aktivität	x y z	k	t
	Rechter piriformer Kortex	vorhanden	26 0 -14	64	5,73
	Linker piriformer Kortex	vorhanden	-24 2 -18	79	6,02
	Rechter OFC	vorhanden	32 32 -10	52	4,56
	Linker OFC	vorhanden	-26 30 -14	31	4,07

Bei linksdominantem Nasenzyklus zeigten sich funktionelle Aktivitätsmuster im piriformen Kortex beidseits und im rechten OFC, während beim rechtsdominanten Nasenzyklus funktionelle Aktivitätsmuster beidseits in beiden Regionen zu sehen waren. Die statistische Auswertung erfolgte mit einem korrigierten p-Wert von $< 0,005$ und einem fehlerkorrigierten pFWE-Wert von $< 0,05$.

6 Zusammenfassung der Ergebnisse in Stichpunkten

Hier folgt zur Übersicht eine stichpunktartige Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der beiden Studienabschnitte:

Projektabschnitt 1:

- 75,6 % aller Proband:innen zeigten einen alternierenden Vorzeichenwechsel des LI entsprechend einem klassischen Nasenzyklus
- Die mittlere Dauer des Nasenzyklus betrug 133 Minuten.
- Der erste Wechsel erfolgte im Durchschnitt nach 142,1 Minuten (SD $\pm$ 67,46)
- Der zweite Wechsel erfolgte im Durchschnitt nach 124,3 Minuten (SD $\pm$ 45,88)

Projektabschnitt 2:

- Die Volumina des BO korrelieren im Methodenvergleich zwischen der manuellen Segmentierung und der BF-Methode.
- Die Volumina des linken und rechten BO bei Proband:innen mit links- oder rechtsseitigen Nasenzyklen unterschieden sich nicht signifikant.
- Für den linken BO betrug das Volumen bei linker Dominanz $49,13 \text{ mm}^3 \pm 11,89$ und bei rechter Dominanz $45,14 \text{ mm}^3 \pm 13,98$ ($p=0,63$).
- Für den rechten Bulbus betrug das Volumen bei linker Dominanz $47,23 \text{ mm}^3 \pm 7,75$ und bei rechter Dominanz $46,70 \text{ mm}^3 \pm 15,83$ ($p=0,75$).
- Analyse der Voxelcluster während eines olfaktorischen Reizes in Abhängigkeit von der dominanten Seite des Nasenzyklus: Unterschiede in den Hemisphären, jedoch nicht statistisch signifikant.
- Linksdominanter Nasenzyklus: Funktionelle Aktivitätsmuster im piriformen Kortex beidseits und im rechten OFC.
- Rechtsdominanter Nasenzyklus: Funktionelle Aktivitätsmuster beidseits in beiden Regionen

7 Diskussion

In dieser Arbeit sollte ermittelt werden, ob die Dominanz des Nasenzyklus einen lateralisierenden Einfluss auf zentrale Aktivität hat. Dazu wurde eine fMRT-Studie durchgeführt, bei der nach funktionellen Aktivitätsmustern im Gehirn während der Darbietung eines olfaktorischen Reizes, in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus, gesucht wurde. Des Weiteren wurde das Volumen des BO seitengetreunt mit zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt und in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus betrachtet. Ziel war es, Zusammenhänge zwischen der Dominanz des Nasenzyklus und der Lateralisierung der Hemisphäre mit Fokus auf dem Geruchsystem herzustellen.

7.1 Diskussion Ergebnisse

7.1.1 Der Verlauf des Nasenzyklus

In dieser Studie wurde der Verlauf der Nasenatmung bei 31 Proband:innen über einen Zeitraum von 8 Stunden mittels eines portablen Rhinomanometers, dem *Nasal Holter*, aufgezeichnet und analysiert. Bei 75,6 % der Proband:innen wurde ein regelmäßiger, alternierender Wechsel der Atmung beobachtet, der dem Nasenzyklus entspricht.

Der Verlauf des Nasenzyklus ist stark variabel, individuell und steht unter dem Einfluss zahlreicher externer Faktoren. In dieser Studie wurde der Nasenzyklus tagsüber während Alltagsaktivitäten betrachtet. Es wurde bereits gezeigt, dass mit zunehmendem Alter die Rhythmik und Periodizität des Nasenzyklus abnehmen (Mirza et al., 1997). Zusätzlich scheint die Körperposition einen Einfluss auf den Verlauf des Zyklus zu haben (Cole & Haight, 1986; Haight & Cole, 1989; Hasegawa, 1982). Beispielsweise führt eine Seitenlage zu einer Verschiebung des dominanten Luftstroms auf die kontralaterale Seite (Kahana-Zweig et al., 2016). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass nach einer operativen Korrektur des Nasenseptums die Frequenz des Nasenzyklus auf der deviierten Nasenseite reduziert ist (Letzel et al., 2022).

In einer Studie untersuchten Kahana-Zweig et al. mögliche Einflussfaktoren des Nasenzyklus und statteten die Proband:innen zusätzlich zum portablen Rhinomanometer mit einem Drei-Achsen-Beschleunigungssensor aus und zeigten einen Zusammenhang zwischen Körperposition und dem dominanten nasalen Luftstrom (Kahana-Zweig et al., 2016). Eine einfach umsetzbare Möglichkeit, um potenzielle Einflussfaktoren auf den Nasenzyklus besser zu verstehen, wäre in zukünftigen Studien, parallel zur kontinuierlichen Messung, Aktivitätsprotokolle von den Proband:innen führen zu lassen.

Die Einschätzungen über die zeitliche Dauer des Nasenzyklus variieren. Die meisten Untersuchungen fanden, dass die mittlere Dauer des Nasenzyklus beim Menschen während des Wachzustands zwischen 1,5 und 4 Stunden liegt (Hasegawa & Kern, 1977;

Soubeyrand, 1964). In neueren Studien wurde die Dauer eines klassischen Nasenzyklus mit einem Intervall von 2 bis 4 Stunden angegeben (Kahana-Zweig et al., 2016; Lindemann et al., 2023). Die Ergebnisse unserer Studie fügen sich in diese Befunde ein. Hier betrug die durchschnittliche Dauer eines Wechsels des dominanten Luftstroms auf die andere Seite während des Wachzustands 2,22 Stunden.

7.1.2 Vergleich der Bulbusvolumina

In unserer Studie untersuchten wir, inwiefern eine Dominanz im Nasenzyklus und damit durchschnittlich besser belüftete Nasenseite einen Lateralisierungseffekt auf das Volumen des BO hat. Es zeigte sich, dass sich die Volumina des linken und rechten BO bei Proband:innen mit links- oder rechtsseitigen Nasenzyklen nicht signifikant unterschieden. Es gibt Hinweise darauf, dass das Volumen des BO eine Tendenz zur Lateralisierung als Reaktion auf verschiedene Reize zeigt.

Der Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und dem Volumen des BO wurde wiederholt wissenschaftlich gezeigt und gilt als gesichert (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011; Rombaux et al., 2009).

Eine MRT-Studie mit 164 gesunden Proband:innen untersuchte Volumenunterschiede des BO in Bezug auf die olfaktorische Funktion. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Unterschiede im Riechkolbenvolumen teilweise mit seitlichen Unterschieden in der Geruchsempfindlichkeit verbunden sind. Dies deutet auf eine lateralisierte organisierte Struktur des olfaktorischen Systems hin (Hummel et al., 2013).

Belüftungsunterschiede der Nasenseiten haben einen Einfluss auf die Wahrnehmung von Gerüchen. Geruchsmoleküle werden je nach ihrer Transportgeschwindigkeit über das Riechepithel und ihrer Adsorbierbarkeit unterschiedlich schnell aufgenommen (Mozell et al., o. J.). Es wurde gezeigt, dass die besser belüftete Nasenseite empfindlicher für gut adsorbierbare Gerüche ist, während die Seite mit langsamerem Luftstrom empfindlicher für schlecht adsorbierbare Gerüche ist (Sobel et al., 1999). Da der Nasenzyklus zu variierenden Luftströmen in jedem Nasenloch führt, könnte er funktionell zur komplexen olfaktorischen Wahrnehmung beitragen.

Eine Studie zeigte, dass bei Patient:innen mit Septumdeviation, nicht nur das Volumen des BO auf der Seite des besseren Luftdurchflusses größer ist, sondern auch die Riechfähigkeit in Bezug auf Geruchsschwelle und -identifikation auf dieser Seite besser ausfällt (Altundag et al., 2014). Trotz besserer Riechfähigkeit wurde jedoch in anderen Studien keine Lateralisierungstendenz in der Volumenzunahme des BO festgestellt. Eine Studie zeigte, dass im Rahmen eines 18-wöchigen unilateralen Riechtrainings zwar ein mittlerer Volumenzuwachs des BO beobachtet werden konnte, dieser jedoch im Seitenvergleich zwischen trainierter und untrainierter Seite nicht signifikant war (Negoias et al., 2017).

In dieser Studie konnten wir entgegen der Hypothese, keine signifikante lateralisierende Volumenänderung des BO in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus feststellen. Demnach scheint die Dominanz des Nasenzyklus keinen strukturellen Einfluss auf das Volumen des BO zu haben.

7.1.3 Hemisphärische Lateralisierung während des olfaktorischen Reizes

Entgegen der zweiten Hypothese, dass die Dominanz des Nasenzyklus einen lateralisierenden Einfluss auf die Gehirnaktivität hat, wurde keine signifikante zentrale Tendenz der funktionellen Aktivitätsmuster in Abhängigkeit von der Dominanz des Nasenzyklus festgestellt.

Obwohl in relevanten Regionen des Riechsystems wie dem insularen Kortex, der Amygdala, dem posterioren OFC, dem Thalamus, dem Putamen und dem Hippocampus funktionelle Aktivität beobachtet wurde, gab es keine statistisch signifikante Tendenz zur ipsi- oder kontralateralen Hemisphäre in Bezug auf die Dominanz des Nasenzyklus.

Eine vergleichende Bewertung der funktionellen Aktivitätsmuster zwischen links- und rechtsdominanten Teilnehmenden zeigte während des Reizes überschneidende zerebrale Aktivierungsmuster. Dies deutet darauf hin, dass die Verarbeitung von Geruchsinformationen ähnlich ist und die hemisphärischen Unterschiede nicht vom Nasalzyklus abhängen.

Erwähnenswert ist jedoch, dass die Clustergröße und damit verbundene zerebrale Aktivität bei rechtsdominanten Proband:innen im Schnitt größer war als bei linksdominanten.

Dies steht im Einklang mit dem Wissen, dass die rechte Hemisphäre zerebral auf höherer Ebene, eine wichtigere Rolle bei der Geruchsverarbeitung spielt als die linke (Hummel et al., 1995; Jonesgotman & Zatorre, 1993; Robinson et al., 2015; Zatorre et al., 1992). Diese Verbindung konnte auch strukturell gezeigt werden. So konnte ein Zusammenhang zwischen dem Volumen des rechten Hippocampus, welcher eine zentrale Rolle insbesondere bei der emotionalen Bewertung von Gerüchen, und der Riechschwelle sowohl bei einer Verbesserung als auch bei einer postviraler Verschlechterung der Riechfunktion gezeigt werden (Gellrich et al., 2018; Smitka et al., 2012).

Bei der Datenanalyse wurde festgestellt, dass im Gegensatz zu allen anderen ROI beim linksdominanten Nasenzyklus keine Aktivitätsmuster im linken OFC erkennbar waren. Der OFC, ein kranial der Orbita gelegener Teil des Frontallappens, ist ein integraler Bestandteil des Geruchsnetzwerks. In diesem Bereich erfolgt die Wahrnehmung, Interpretation und Analyse von Geruchsinformationen durch multisensorische Integration, Belohnungsmuster und assoziatives Lernen (Hummel & Welge-Luessen, 2006). Er steht in neuronaler Beziehung mit anderen Bereichen des Frontallappens und erhält indirekt über den

mediodorsalen Nucleus Thalamus Informationen aus dem Temporallappen (Jonesgotman & Zatorre, 1993).

Es wurde gezeigt, dass Schädigungen in diesem Bereich zu einer deutlichen Verminderung des Riechvermögens führen können (Yousem et al., 1999). Da in dieser Studie ausschließlich gesunde Proband:innen mit normalem Riechvermögen eingeschlossen wurden, bleibt ein möglicher Zusammenhang spekulativ.

Wir betrachteten die Dominanz der Nasenatmung unter der Annahme, dass der mittlere Lateralitätsindex die Dominanz des Nasenzyklus angibt. Diese Annahme basiert darauf, dass er die relative Stärke des Luftstroms durch jedes Nasenloch über einen bestimmten Zeitraum widerspiegelt. Allerdings wird der Nasenzyklus durch Faktoren wie Alter (Mirza et al., 1997), Körperposition (Cole & Haight, 1986; Haight & Cole, 1989; Hasegawa, 1982; Kahana-Zweig et al., 2016), Infektionen (Pendolino et al., 2019), Septumdeviation (Letzel et al., 2022) beeinflusst. Da der Nasenzyklus stark variabel ist und von vielen externen Faktoren beeinflusst wird, ist es grundsätzlich kritisch zu betrachten, ob durch die Erfassung des mittleren Lateralitätsindex über einen Zeitraum von 24 Stunden eine tatsächliche Dominanz des Nasenzyklus abzuleiten ist oder es sich eher um eine mittelfristige Änderung handelt.

Eine längere Erfassungsdauer wäre wahrscheinlich vorteilhaft. Der *Nasal Holter* hat sich als komfortable Möglichkeit zur Erfassung der Nasenatmung erwiesen, und es ist vorstellbar, damit auch längere Zeiträume zur Analyse abzudecken.

Ein wichtiger Aspekt für zukünftige Untersuchungen ist die hohe Variabilität des Nasenzyklus und dessen Beeinflussung durch zahlreiche externe Faktoren. Daher sollte kritisch hinterfragt werden, ob die Erfassung des mittleren LI über einen Zeitraum von 24 Stunden eine tatsächliche Dominanz des Nasenzyklus widerspiegelt oder ob diese Messungen eher mittelfristige Veränderungen anzeigen. Zukünftige Studien könnten davon profitieren, längere Beobachtungszeiträume zu wählen, um die Komplexität und Dynamik des Nasenzyklus besser zu verstehen und seine Auswirkungen auf die olfaktorische Wahrnehmung zu erforschen.

7.1.4 Duftauswahl

Für diese Studie wurde der Geruchsstoff Vanillin ausgewählt, da er von den meisten Menschen als angenehm empfunden wird und leicht identifizierbar ist.

Emotionen und Gerüche sind eng miteinander verbunden. Der Geruchssinn, als Teil des ältesten Sinnessystems, beeinflusst stark das Gefühlsleben. Sinneseindrücke werden in der Regel im Thalamus gefiltert und modelliert, bevor sie an höhere Gehirnregionen weitergeleitet werden. Im Gegensatz zu anderen Sinnessystemen werden Gerüche direkt über sensorische Fasern in das limbische System, einschließlich der Amygdala und des Hippocampus, weitergeleitet, ohne den Umweg über den Thalamus. Dadurch stehen Gerüche in enger Verbindung mit Emotionen (Herz & Engen, 1996; Sullivan et al., 2015).

Der Geruch von Vanille wird von den meisten Menschen als angenehm empfunden (Spence, 2022). Zum Beispiel zeigte ein Versuch mit Frühgeborenen, dass der Duft von Vanille einen beruhigenden und schmerzreduzierenden Effekt hatte. In drei Gruppen wurden den Frühgeborenen entweder kein Geruch, der Geruch von Muttermilch oder Vanillegeruch präsentiert, während ein Schmerzreiz gesetzt wurde. Sowohl der Vanilleduft als auch der Muttermilchduft zeigten beruhigende Effekte auf die Frühgeborenen während und nach der Probenahme (Jebreili et al., 2015).

In dieser Arbeit wurde nur ein einzelner Geruchsstoff verwendet, um die Gehirnaktivität isoliert auf einen olfaktorischen Reiz zu untersuchen.

Die Geruchswahrnehmung erfolgt über die Aktivierung von G-Proteinen, was zur Stimulation des N. Olfactorius führt (Badia et al., 1990). Neben dem N. Olfactorius ist häufig auch der N. Trigemini an der Geruchswahrnehmung beteiligt. Er wird z.B. durch das geruchslose Gas CO₂ stimuliert, was typischerweise einen als unangenehm empfundenen, stechenden Schmerzreiz an der Schleimhaut auslöst. Gewöhnlich entsteht die Geruchswahrnehmung durch das Zusammenspiel beider Nerven (Tremblay & Frasnelli, 2018). Bei Vanillin hingegen erfolgt die Signalübertragung allerdings hauptsächlich über den N. Olfactorius.

Die Verwendung eines mehrdimensionalen Duftstoffs im Versuch könnte zu deutlicheren zentralen Aktivierungsmustern führen. Es konnte gezeigt werden, dass ein trigeminaler Reiz intensiver wahrgenommen wird, wenn er an einen olfaktorischen Reiz gekoppelt ist (Cain & Murphy, 1980; Livermore et al., 1992). Umgekehrt verringert das Vorhandensein eines trigeminalen Reizes die Wahrnehmung des olfaktorischen Geruchsstoffs (Hummel, 2005; Kobal & Hummel, 1988). Interessanterweise bewirkt die gleichzeitige Stimulation beider olfaktorischen Systeme eine stärkere kortikale Aktivierung als zwei unabhängig voneinander stattfindende Einzelreizungen (Boyle et al., 2007).

Außerdem wurde gezeigt, dass die seitliche Zuordnung der trigeminalen Reizung besser ist, wenn gleichzeitig eine olfaktorische Stimulation auf derselben Seite stattfindet. Dies

deutet auf ein Zusammenspiel beider chemosensorischen Systeme auf Schleimhautebene hin (Tremblay & Frasnelli, 2018).

In unserer Studie konnten wir im fMRT keine seitenspezifische Lateralisierung der Aktivitätsmuster als Reaktion auf einen olfaktorischen Reiz in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus sehen. Es kann spekuliert werden, ob durch die Verwendung eines mehrdimensionalen Geruchsstoffs, der sowohl den N. Olfactorius als auch den N. Trigemini stimuliert, Unterschiede in der Gehirnaktivität oder sogar einen Einfluss auf die Hemisphären gezeigt werden können.

7.2 Diskussion Methoden

7.2.1 Sniffin' Sticks

Bei den *Sniffin' Sticks* handelt es sich um eine weit verbreitete und etablierte Methode zur Bestimmung der Riechfähigkeit. Die Methode wird vielfach in klinischen Umgebungen wie Krankenhäusern, Kliniken und Forschungslaboren verwendet, um den Geruchssinn zu testen und Riechstörungen zu diagnostizieren. Sie ist validiert und wird in Leitlinien, wie der Leitlinie für Riech- und Schmeckstörung, eingesetzt.

Um die Riechfähigkeit optimal einzuschätzen, werden alle drei Einzelteile des Tests (vgl. Kapitel Methode *Sniffin' Sticks*) angewendet.

Auf Grund des Zeitaufwands des 3-teiligen *Sniffin' Stick* Tests wurden vereinfachte Tests wie der *Biolfa® Ofactory Test* oder der *Quick Smell Identification Test* entwickelt (Bonfils et al., 2004; Jackman & Doty, 2005). Diese Tests wurden entwickelt, um das Riechvermögen schnell und zuverlässig durch Fokussierung auf die Geruchsidentifikation einzuschätzen.

Beim Q-Test werden den Proband:innen drei Gerüche präsentiert, welche anhand von vier Antwortmöglichkeiten zugeordnet werden müssen. Eine Besonderheit des Tests besteht darin, dass er nicht nach dem *forced choice* Prinzip abläuft, sondern die Proband:innen auch die Auswahlmöglichkeit „Keine der genannten/Nichts“ haben. Damit ist es möglich, die Riechfähigkeit einzuordnen und bei einem auffälligen Wert den Test um die anderen beiden Tests zu erweitern.

In dieser Studie wurde ein Subtest des *Sniffin' Sticks*-Tests verwendet, bei dem ausschließlich der 16-teilige Identifikationstest zur Anwendung kam. Diese Auswahl erfolgte, da der Schwerpunkt der Studie nicht auf der Untersuchung von Riechstörungen lag, sondern darauf, durch ein Screening Personen mit normalem Riechvermögen für den Studieneinschluss zu identifizieren.

Adaptierte Versionen haben sich bereits im klinischen Alltag als schnelle und zuverlässige Methode zur Riechfähigkeitsbewertung bewährt (Bagnasco et al., 2021; Doty et al., 1984; Konstantinidis et al., 2006). Beispielsweise etablierte sich der Q-Test während der COVID-Pandemie als zuverlässige und ressourcenschonende Methode zur Einordnung des

Riechvermögens (Bagnasco et al., 2021). Durch die hohe Spezifität von 96 % werden durch ihn viele Riechstörungen korrekt erkannt. Dies führt dazu, dass aufwändigere und zeitintensivere Folgeuntersuchungen vermieden werden können.

Trotz des zeitlichen Vorteils verkürzter Versionen weist der Q-Test eine Sensitivität von 66 % auf. Dies bedeutet, dass knapp 38 % der anosmischen Patient:innen nicht korrekt erkannt werden. Adaptierte Tests liefern somit nur begrenzte Informationen über die Riechfähigkeit der Proband:innen und können die Unterscheidung zwischen Hyposmie und Anosmie nicht sicher treffen, bieten jedoch gute Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen Anosmie und Hyposmie/Normosmie (Hummel et al., 2010).

Die Anwendung adaptierter Versionen der *Sniffin' Sticks* kann in der klinischen Forschung von Vorteil sein, da sie bei gesunden Proband:innen eine verlässliche Einschätzung der Riechfähigkeit ermöglicht und zeitlich effizient ist.

7.2.2 Vergleich der Methoden zur Volumenbestimmung des BO

Die gängigste Methode zur Volumenbestimmung des BO ist die manuelle Segmentierung. Alternativ kann das BO-Volumen mittels der BF-Methode bestimmt werden. Hierbei wird um den BO eine fest definierte Box platziert und das Volumen annäherungsweise bestimmt. Die BF Methode bietet einen schnelleren und weniger subjektiven Ansatz, der auch mit weniger Erfahrung in der Auswertung von MRT-Bildern vergleichbare Ergebnisse liefert (Joshi et al., 2020). Die manuelle Segmentierung ermöglicht eine präzise Erfassung einzelner Voxel der anatomischen Struktur, ist jedoch von der subjektiven Erfahrung der beobachtenden Person abhängig. In der vorliegenden Studie wurde das Volumen des BO sowohl mit der Standardmethode der manuellen Segmentierung als auch mit der B - Methode ermittelt und verglichen. Dabei wurde eine positive Korrelation der Ergebnisse festgestellt was im Einklang mit denen der Implementierungsstudie von Joshi et al. steht. Dort wurden 47 MRT-Bilder von zwei Beobachtern mit der BF Methode und manueller Segmentierung ermittelt und verglichen. Dabei wurde eine positive Korrelation der Volumina im Methodenvergleich gezeigt ($r = 0,73$ rechter BO, $r = 0,7$ linker BO). In unserer Studie lagen die Korrelationen mit $r = 0,61$ (linker BO) und $r = 0,51$ (rechter BO) unter denen der Implementierungsstudie.

Beide Methoden können als zuverlässig betrachtet werden, wobei jedoch die Genauigkeit der BF-Methode stark von der Erfahrung der Person abhängt, die die einzelnen Voxel des BO für die Berechnung auswählt. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz der Bulbusvolumetrie in der Diagnostik und Forschung von Störungen des Geruchssinns ist es wichtig, eine sichere und gut anwendbare Methode zu etablieren. Insbesondere im klinischen Alltag könnte die Einführung der BF-Methode aufgrund ihrer zeitlich effizienteren Anwendung zukünftig eine Alternative darstellen.

7.3 Ausblick und Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist bestimmte Limitationen auf. Die kleine Stichprobengröße könnte möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt und den beobachteten Effekt unterschätzt haben. Eine größere Stichprobe wäre vorteilhaft gewesen, um repräsentativere Daten zu erhalten. Obwohl eine Power-Analyse ergab, dass die Kohortengröße ausreichend war, um einen Einfluss zu detektieren, könnte eine größere Stichprobe die Zuverlässigkeit der Ergebnisse erhöhen.

Des Weiteren könnte die Verwendung eines einzelnen Geruchsstoffs in dieser Studie dazu beigetragen haben, dass keine signifikanten Unterschiede in der Analyse der funktionellen Aktivitätsmuster festgestellt wurden. Eine zusätzliche Stimulation des N. Trigeminus durch einen weiteren Geruchsstoff könnte möglicherweise deutlichere zerebrale Aktivitätsmuster im fMRT zeigen und so ein umfassenderes Bild der olfaktorischen Wahrnehmung liefern.

Die Ergebnisse unserer Datenanalyse der Bulbusvolumetrie zeigen, dass die ermittelten Werte der BF Methode mit denen der manuellen Segmentierung korrelieren. Dies deutet darauf hin, dass die BF Methode eine zeiteffiziente Alternative zur Volumenbestimmung des BO darstellen könnte. Allerdings ist die BF Methode stark von der Erfahrung der Person, welche die einzelnen Voxel des BO auswählt abhängig.

Obwohl die funktionelle Rolle des Nasenzyklus intensiv untersucht wird, bleibt seine spezifische Rolle im olfaktorischen System Gegenstand anhaltender wissenschaftlicher Forschung. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie hat die Dominanz des Nasenzyklus keinen signifikanten strukturellen oder funktionellen Einfluss auf das olfaktorische System.

9 Literaturverzeichnis

- Abolmaali, N. D., 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), 157–164.
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Altundag, A., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, M., Cayonu, M., & Hummel, T. (2014). Lateralized Differences in Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume Relate to Nasal Septum Deviation: *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(2), 359–362. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000617>
- Alvarez-Buylla, A., & García-Verdugo, J. M. (2002). Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 629–634. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-03-00629.2002>
- Anselmo-Lima, W. T., & Lund, V. J. (2001). The Effects of Endoscopic Sinus Surgery on the Nasal Cycle as Assessed by Acoustic Rhinometry. *American Journal of Rhinology*, 15(3), 165–168. <https://doi.org/10.2500/105065801779954139>
- Badia, P., Wesensten, N., Lammers, W., Culpepper, J., & Harsh, J. (1990). Responsiveness to olfactory stimuli presented in sleep. *Physiology & Behavior*, 48(1), 87–90. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90266-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90266-7)
- Bagnasco, D., Passalacqua, G., Braidò, F., Tagliabue, E., Cosini, F., Filauro, M., Ioppi, A., Carobbio, A., Mocellin, D., Riccio, A. M., & Canevari, F. R. (2021). Quick Olfactory Sniffin' Sticks Test (Q-Sticks) for the detection of smell disorders in COVID-19 patients. *World Allergy Organization Journal*, 14(1), 100497. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100497>
- Bhatnagar, K. P., Kennedy, R. C., Baron, G., & Greenberg, R. A. (1987). Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: A quantitative

- morphological study. *The Anatomical Record*, 218(1), 73–87.
<https://doi.org/10.1002/ar.1092180112>
- Bhole, & Karambelkar, P. V. (1968). Significance of nostrils in breathing. *Yoga Mimamsa*, 10.
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Significance+of+nostrils+in+breat+hing&author=Bhole+MV&author=Karambelkar+PV.&publication+year=1968&journal=Yoga+Mimamsa&volume=10&pages=1-12
- Bocca, E., Antonelli, A. R., & Mosciaro, O. (1965). Mechanical Co-Factors in Olfactory Stimulation. *Acta Oto-Laryngologica*, 59(2–6), 243–247.
<https://doi.org/10.3109/00016486509124558>
- Bonfils, P., Faulcon, P., & Avan, P. (2004). Screening of Olfactory function Using the Bioalfa[®] Olfactory Test: Investigations in Patients with Dysosmia. *Acta Oto-Laryngologica*, 124(9), 1063–1071. <https://doi.org/10.1080/00016480410017990>
- Boyle, J. A., Frasnelli, J., Gerber, J., Heinke, M., & Hummel, T. (2007). Cross-modal integration of intranasal stimuli: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 149(1), 223–231.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.06.045>
- Brand, G., & Millot, J.-L. (2001). Sex differences in human olfaction: Between evidence and enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B*, 54(3), 259–270.
<https://doi.org/10.1080/02724990143000045>
- Burmeister, H. P., Bitter, T., Heiler, P. M., Irintchev, A., Fröber, R., Dietzel, M., Baltzer, P. A., Schad, L. R., Reichenbach, J. R., Gudziol, H., Guntinas-Lichius, O., & Kaiser, W. A. (2012). Imaging of lamination patterns of the adult human olfactory bulb and tract: In vitro comparison of standard- and high-resolution 3T MRI, and MR microscopy at 9.4T. *NeuroImage*, 60(3), 1662–1670.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.101>
- 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>
- Cain, W. S., & Murphy, C. L. (1980). Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. *Nature*, 284(5753), 255–257. <https://doi.org/10.1038/284255a0>
- Carney, A. S., Bateman, N. D., & Jones, N. S. (2000). Reliable and reproducible anterior active rhinomanometry for the assessment of unilateral nasal resistance. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 25(6), 499–503. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00384.x>
- Clement, P. A. (1984). Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology*, 22(3), 151–155.
- Cole, P., & Haight, J. S. J. (1986). Posture and the Nasal Cycle. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 95(3), 233–237.
<https://doi.org/10.1177/000348948609500305>
- Çullu, N., Yeniçeri, İ. Ö., Güney, B., Özdemir, M. Y., & Koşar, İ. (2020). Evaluation of olfactory bulbus volume and olfactory sulcus depth by 3 T MR. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 42(9), 1113–1118. <https://doi.org/10.1007/s00276-020-02484-w>
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelsø, C., Holtås, S., Van Roon-Mom, W. M. C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Davies, A. M., & Eccles, R. (1985). Reciprocal changes in nasal resistance to airflow caused by pressure applied to the axilla. *Acta Oto-Laryngologica*, 99(1–2), 154–159.
<https://doi.org/10.3109/00016488509119158>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for

- the clinic. *The Laryngoscope*, 94(2), 176–178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Eccles, & Lee, R. L. (1981). Eccles, R., and R. L. Lee. "The influence of the hypothalamus on the sympathetic innervation of the nasal vasculature of the cat. *Acta Oto-Laryngologica*, 1–6(91), 127–134.
- Eccles, R. (1996). A role for the nasal cycle in respiratory defence. *The European Respiratory Journal*, 9(2), 371–376. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09020371>
- Eccles, R. (2021a). The role of nasal congestion as a defence against respiratory viruses. *Clinical Otolaryngology: Official Journal of ENT-UK ; Official Journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 46(1), 4–8. <https://doi.org/10.1111/coa.13658>
- Eccles, R. (2021b). Why is temperature sensitivity important for the success of common respiratory viruses? *Reviews in Medical Virology*, 31(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/rmv.2153>
- Eccles, R., & Wilson, H. (1974). The autonomic innervation of the nasal blood vessels of the cat. *The Journal of Physiology*, 238(3), 549–560. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010542>
- Filiz, G., Poupon, D., Banks, S., Fernandez, P., & Frasnelli, J. (2022). Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Human Brain Mapping*, 43(8), 2621–2633. <https://doi.org/10.1002/hbm.25809>
- 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>
- Flanagan, P., & Eccles, R. (1997). Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the „nasal cycle“. *Acta Oto-Laryngologica*, 117(4), 590–595. <https://doi.org/10.3109/00016489709113443>

- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Gevins, A., Smith, M. E., McEvoy, L. K., Leong, H., & Le, J. (1999). Electroencephalographic imaging of higher brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1387), 1125–1134. <https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0468>
- Guerrero-Cázares, H., Gonzalez-Perez, O., Soriano-Navarro, M., Zamora-Berridi, G., García-Verdugo, J. M., & Quinoñes-Hinojosa, A. (2011). Cytoarchitecture of the lateral ganglionic eminence and rostral extension of the lateral ventricle in the human fetal brain. *The Journal of Comparative Neurology*, 519(6), 1165–1180. <https://doi.org/10.1002/cne.22566>
- Guntinas-Lichius, O., Klußmann, J. P., & Lang, S. (Hrsg.). (2021). *Referenz HNO-Heilkunde* (S. b-007-170974). Georg Thieme Verlag KG. <https://doi.org/10.1055/b-007-170974>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 134(6), 621. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Haight, J. S. J., & Cole, P. (1989). Is the nasal cycle an artifact? The role of asymmetrical postures. *The Laryngoscope*, 99(5), 538–541. <https://doi.org/10.1288/00005537-198905000-00013>
- Hasegawa, M. (1982). Nasal Cycle and Postural Variations in Nasal Resistance. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 91(1), 112–114. <https://doi.org/10.1177/000348948209100125>
- Hasegawa, M., & Kern, E. B. (1977). The human nasal cycle. *Mayo Clinic Proceedings*, 52(1), 28–34.

- Hatt, H. (2005). Geschmack und Geruch. In R. F. Schmidt, F. Lang, & G. Thews† (Hrsg.), *Physiologie des Menschen* (S. 408–422). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/3-540-26416-7_19
- Herz, R. S., & Engen, T. (1996). Odor memory: Review and analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3(3), 300–313. <https://doi.org/10.3758/BF03210754>
- Herz, R. S., & Von Clef, J. (2001). The Influence of Verbal Labeling on the Perception of Odors: Evidence for Olfactory Illusions? *Perception*, 30(3), 381–391.
<https://doi.org/10.1068/p3179>
- Hübener, M., & Bonhoeffer, T. (2014). Neuronal Plasticity: Beyond the Critical Period. *Cell*, 159(4), 727–737. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.035>
- Hummel, T. (2005). Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chemical Senses*, 30(Supplement 1), i205–i206.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh186>
- Hummel, T., Gollisch, R., Wildt, G., & Kobal, G. (1991). Changes in olfactory perception during the menstrual cycle. *Experientia*, 47(7), 712–715.
<https://doi.org/10.1007/BF01958823>
- Hummel, T., Haehner, A., Hummel, C., Croy, I., & Iannilli, E. (2013). Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.044>
- Hummel, T., & Heilmann, S. (2008). Olfactory event-related potentials in response to ortho- and retronasal stimulation with odors related or unrelated to foods. *International Dairy Journal*, 18(8), 874–878. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.10.010>
- 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., Pauli, E., Schüler, P., Kettenmann, B., Stefan, H., & Kobal, G. (1995). Chemosensory Event-Related Potentials in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 36(1), 79–85. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01670.x>
- Hummel, T., Pfetzing, U., & Lötsch, J. (2010). A short olfactory test based on the identification of three odors. *Journal of Neurology*, 257(8), 1316–1321. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5516-5>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. (2011). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2832-7>
- Hummel, T., & Welge-Luessen, A. (Hrsg.). (2006). *Taste and Smell: An Update* (Bd. 63). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-01351-1>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze* (S. b-002-33686). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Ingelstedt, S. (1970). Humidifying Capacity of the Nose. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 79(3), 475–480. <https://doi.org/10.1177/000348947007900307>
- Jackman, A. H., & Doty, R. L. (2005). Utility of a Three-Item Smell Identification Test in Detecting Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 115(12), 2209–2212. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000183194.17484.bb>
- Jebreili, M., Neshat, H., Seyyedrasouli, A., Ghojzade, M., Hosseini, M. B., & Hamishehkar, H. (2015). Comparison of Breastmilk Odor and Vanilla Odor on Mitigating Premature Infants’ Response to Pain During and After Venipuncture. *Breastfeeding Medicine*, 10(7), 362–365. <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0060>

- Johnson, B. N., Russell, C., Khan, R. M., & Sobel, N. (2006). A Comparison of Methods for Sniff Measurement Concurrent with Olfactory Tasks in Humans. *Chemical Senses*, 31(9), 795–806. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl021>
- Johnston, M. V. (2009). Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(2), 94–101. <https://doi.org/10.1002/ddrr.64>
- Jonesgotman, 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>
- Joshi, A., Thaploo, D., Yan, X., Herrmann, T., Khabour, H. A., & Hummel, T. (2020). A novel technique for olfactory bulb measurements. *PLOS ONE*, 15(12), e0243941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243941>
- Kahana-Zweig, R., Geva-Sagiv, M., Weissbrod, A., Secundo, L., Soroker, N., & Sobel, N. (2016). Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. *PloS One*, 11(10), e0162918. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162918>
- Katwal, S. B., Gore, J. C., Gatenby, J. C., & Rogers, B. P. (2013). Measuring relative timings of brain activities using fMRI. *NeuroImage*, 66, 436–448. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.052>
- Kayser, R. (1895). Die exakte Messung der Luftdurchgängigkeit der Nase. *Arch. Laryngol. Rhinol. (Berl)*, 3, 101–120.
- Keerl, R., Weber, R., Huppmann, A., & Draf, W. (1995). Darstellung zeitabhängiger Veränderungen der Nasenschleimhaut unter Einsatz modernster Morphsoftware. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 74(07), 413–418. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997771>
- Kennedy, D. W., Zinreich, S. J., Kumar, A. J., Rosenbaum, A. E., & Johns, M. E. (1988). Physiologic mucosal changes within the nose and ethmoid sinus: Imaging of the nasal cycle by MRI. *The Laryngoscope*, 98(9), 928–933. <https://doi.org/10.1288/00005537-198809000-00005>

- Kim, C. S., Moon, B. K., Jung, D. H., & Min, Y.-G. (1998). Correlation between nasal obstruction symptoms and objective parameters of acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Auris Nasus Larynx*, 25(1), 45–48. [https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(97\)10011-6](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(97)10011-6)
- Kirsch, J., May, C. A., Lorke, D., Winkelmann, A., Schwab (+), W., Herrmann, G., & Funk, R. (2017). *Taschenlehrbuch Anatomie* (2. Aufl., S. b-004-135641). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-135641>
- Kobal, G., & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 71(4), 241–250. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. Ph. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Konstantinidis, I., Hummel, T., & Larsson, M. (2006). Identification of unpleasant odors is independent of age. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.006>
- Kurtz, A., Brenner, B., Pape, H.-C., Klinke, R., & Silbernagl, S. (Hrsg.). (2014). *Physiologie* (7., vollst. überarb. und erw. Aufl). Thieme.
- 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), 1183–1189. <https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007>
- Laska, M. (2005). The Number of Functional Olfactory Receptor Genes and the Relative Size of Olfactory Brain Structures Are Poor Predictors of Olfactory Discrimination Performance with Enantiomers. *Chemical Senses*, 30(2), 171–175. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji013>

- Letzel, J., Darbinjan, A., & Hummel, T. (2022). The nasal cycle before and after nasal septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(10), 4961–4968. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07322-w>
- Lindemann, J., Leiacker, R., Rettinger, G., & Keck, T. (2002). Nasal mucosal temperature during respiration. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 27(3), 135–139. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00544.x>
- Lindemann, J., Scheithauer, M. O., Sommer, F., Hoffmann, T. K., Hahn, J., & Foerg, J. (2023). *Rhinology*. <https://doi.org/10.4193/RhinRhin23.284>
- Livermore, A., Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(3), 201–210. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90145-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90145-8)
- Lledo, P.-M., Alonso, M., & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(3), 179–193. <https://doi.org/10.1038/nrn1867>
- Lüsebrink, F., Sciarra, A., Mattern, H., Yakupov, R., & Speck, O. (2017). T1-weighted in vivo human whole brain MRI dataset with an ultrahigh isotropic resolution of 250 µm. *Scientific Data*, 4(1), 170032. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.32>
- Maas, P. A., Patañjali, Maas, P. A., & Maas, P. A. (2006). *Samādhipāda: Das erste Kapitel des Pātañjalayogaśāstra zum ersten Mal kritisch ediert*. Shaker.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398–4403. <https://doi.org/10.1073/pnas.070039597>
- Mainland, J., & Sobel, N. (2006). The sniff is part of the olfactory percept. *Chemical Senses*, 31(2), 181–196. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj012>

- Maresh, A., Rodriguez Gil, D., Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLoS ONE*, 3(7), e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002640>
- Maximilian Reiser, Fritz-Peter Kuhn, Jürgen Debus, E. (Hrsg.). (2017). *Duale Reihe Radiologie*. Thieme. https://eref.thieme.de/ebooks/1776245?context=coverpage&fromSearch=false#/ebook_1776245_SL70222944
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338), eaam7263. <https://doi.org/10.1126/science.aam7263>
- Ming, G., & Song, H. (2011). Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*, 70(4), 687–702. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.001>
- Mirza, N., Kroger, H., & Doty, R. L. (1997). Influence of Age on the ‘Nasal Cycle’. *The Laryngoscope*, 107(1), 62–66. <https://doi.org/10.1097/00005537-199701000-00014>
- Moncrieff, R. W. (1946). *The Chemical Senses*. J. Wiley.
- Mozell, M. M., Kent, P. F., & Murphy, S. J. (o. J.). *The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants*.
- Mozell, M. M., Kent, P. F., & Murphy, S. J. (1992). The effect of flow rate upon the magnitude of the olfactory response differs for different odorants. *Chemical Senses*, 17(3), 361–361. <https://doi.org/10.1093/chemse/17.3.361>
- 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*, 112(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0280-x>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., Von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction: *NeuroReport*, 16(5), 475–478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>

- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Ohki, M., Ogoshi, T., Yuasa, T., Kawano, K., & Kawano, M. (2005). Extended Observation of the Nasal Cycle Using a Portable Rhinoflowmeter. *The Journal of Otolaryngology*, 34(05), 346. <https://doi.org/10.2310/7070.2005.34509>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Pendolino, A. L., Lund, V. J., Nardello, E., & Ottaviano, G. (2018). The nasal cycle: A comprehensive review. *Rhinology Online*, 1(1), 67–76. <https://doi.org/10.4193/RHINOL/18.021>
- Pendolino, A. L., Nardello, E., Lund, V. J., Maculan, P., Scarpa, B., Martini, A., & Ottaviano, G. (2018). Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. *Rhinology journal*, 56(2), 122–126. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.168>
- Pendolino, A. L., Scarpa, B., & Ottaviano, G. (2019). Relationship Between Nasal Cycle, Nasal Symptoms and Nasal Cytology. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 33(6), 644–649. <https://doi.org/10.1177/1945892419858582>
- Proctor, D. F. (1977). The upper airways. I. Nasal physiology and defense of the lungs. *The American Review of Respiratory Disease*, 115(1), 97–129. <https://doi.org/10.1164/arrd.1977.115.1.97>
- Reiser, M., Kuhn, F.-P., Debus, J., Bartenstein, P., & Holtermann, H. (Hrsg.). (2017). *Radiologie* (4., vollständig überarbeitete Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-004-132212>
- Robinson, J. L., Barron, D. S., Kirby, L. A. J., Bottenhorn, K. L., Hill, A. C., Murphy, J. E., Katz, J. S., Salibi, N., Eickhoff, S. B., & Fox, P. T. (2015). Neurofunctional

- topography of the human hippocampus. *Human Brain Mapping*, 36(12), 5018–5037.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22987>
- Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47(1), 3–9.
- Rombaux, P., Huart, C., Deggouj, N., Duprez, T., & Hummel, T. (2012). Prognostic Value of Olfactory Bulb Volume Measurement for Recovery in Postinfectious and Posttraumatic Olfactory Loss. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 147(6), 1136–1141. <https://doi.org/10.1177/0194599812459704>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Retronasal and Orthonasal Olfactory Function in Relation to Olfactory Bulb Volume in Patients With Posttraumatic Loss of Smell. *The Laryngoscope*, 116(6), 901–905.
<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Rozin, P. (1982). “Taste-smell confusions” and the duality of the olfactory sense. *Perception & Psychophysics*, 31(4), 397–401. <https://doi.org/10.3758/BF03202667>
- Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R. A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.-H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M. S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.-M., Rowitch, D. H., & Alvarez-Buylla, A. (2011). Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, 478(7369), 382–386. <https://doi.org/10.1038/nature10487>
- Scott, J. W., Sherrill, L., Jiang, J., & Zhao, K. (2014). Tuning to Odor Solubility and Sorption Pattern in Olfactory Epithelial Responses. *The Journal of Neuroscience*, 34(6), 2025–2036. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3736-13.2014>
- Searleman, A., Hornung, D. E., Stein, E., & Brzuszkiewicz, L. (2005). Nostril dominance: Differences in nasal airflow and preferred handedness. *Laterality*, 10(2), 111–120.
<https://doi.org/10.1080/13576500342000329>
- Servít, Z., Kristof, M., & Strejcková, A. (1981). Activating effect of nasal and oral hyperventilation on epileptic electrographic phenomena: Reflex mechanisms of nasal origin. *Epilepsia*, 22(3), 321–329. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb04116.x>

- Seubert, J., Freiherr, J., Djordjevic, J., & Lundström, J. N. (2013). Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66, 333–342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.030>
- Shannahoff-Khalsa, D. (1991). Lateralized rhythms of the central and autonomic nervous systems. *International Journal of Psychophysiology*, 11(3), 225–251. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(91\)90017-R](https://doi.org/10.1016/0167-8760(91)90017-R)
- Shaw Stewart, P. D. (2016). Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections. *Medical Hypotheses*, 86, 104–119. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.11.005>
- Shepherd, G. M. (2004). The Human Sense of Smell: Are We Better Than We Think? *PLoS Biology*, 2(5), e146. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020146>
- Smith, T. D., & Bhatnagar, K. P. (2019). Anatomy of the olfactory system. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 17–28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2>
- Smitka, M., Abolmaali, N., Witt, M., Gerber, J. C., Neuhuber, W., Buschhueter, D., Puschmann, S., & Hummel, T. (2009). Olfactory bulb ventricles as a frequent finding in magnetic resonance imaging studies of the olfactory system. *Neuroscience*, 162(2), 482–485. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.058>
- Smitka, M., Puschmann, S., Buschhueter, D., Gerber, J. C., Witt, M., Honeycutt, N., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2012). Is there a correlation between hippocampus and amygdala volume and olfactory function in healthy subjects? *NeuroImage*, 59(2), 1052–1057. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.024>
- Soane, R. J., Carney, A. S., Jones, N. S., Frier, M., Perkins, A. C., Davis, S. S., & Illum, L. (2001). The effect of the nasal cycle on mucociliary clearance. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 26(1), 9–15. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2001.00423.x>
- Sobel, N., Khan, R. M., Saltman, A., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. (1999). The world smells different to each nostril. *Nature*, 402(6757), 35. <https://doi.org/10.1038/46944>

- Sommer, J. U., Maboshe, W., Griebe, M., Heiser, C., Hörmann, K., Stuck, B. A., & Hummel, T. (2012). A mobile olfactometer for fMRI-studies. *Journal of Neuroscience Methods*, 209(1), 189–194. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.05.026>
- Soubeyrand, L. (1964). [ACTION OF VASOMOTOR DRUGS ON THE NASAL CYCLE AND CILIARY FUNCTION. (RHINOMETRIC AND BIOLOGICAL STUDY)]. *Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie*, 85, 49–113.
- Spence, C. (2022). Odour hedonics and the ubiquitous appeal of vanilla. *Nature Food*, 3(10), 837–846. <https://doi.org/10.1038/s43016-022-00611-x>
- Sperandio, M., & Brandes, R. (2019). Mikrozirkulation. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Hrsg.), *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (S. 241–256). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_20
- Stanić, Ž., Pribisalić, A., Bošković, M., Bućan Cvitanić, J., Boban, K., Bašković, G., Bartulić, A., Demo, S., Polašek, O., & Kolčić, I. (2021). Does Each Menstrual Cycle Elicit a Distinct Effect on Olfactory and Gustatory Perception? *Nutrients*, 13(8), 2509. <https://doi.org/10.3390/nu13082509>
- Stöcker, T., & Shah, N. J. (2007). Grundlagen der MR-Bildgebung. In F. Schneider & G. R. Fink (Hrsg.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 61–78). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68558-6_3
- Stoksted, P. (1953a). Rhinometric Measurements for Determination of the Nasal Cycle. *Acta Oto-Laryngologica*, 43(sup109), 159–175. <https://doi.org/10.3109/00016485309132516>
- Stoksted, P. (1953b). *Rhinometric measurements for determination of the nasal cycle*.
- Sullivan, R. M., Wilson, D. A., Ravel, N., & Mouly, A.-M. (2015). Olfactory memory networks: From emotional learning to social behaviors. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00036>
- Szucs, E., Kaufman, L., & Clement, P. A. (1995). Nasal resistance—A reliable assessment of nasal patency? *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 20(5), 390–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1995.tb00068.x>

- Tremblay, C., & Frasnelli, J. (2018). Olfactory and Trigeminal Systems Interact in the Periphery. *Chemical Senses*, 43(8), 611–616.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjy049>
- Vogt, K., Jalowayski, A. A., Althaus, W., Cao, C., Han, D., Hasse, W., Hoffrichter, H., Mösges, R., Pallanch, J., Shah-Hosseini, K., Peksis, K., Wernecke, K. D., Zhang, L., & Zaporoshenko, P. (2010). 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)—Basics and practice 2010. *Rhinology. Supplement*, 21, 1–50.
- Wallis, J. D. (2012). Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nature Neuroscience*, 15(1), 13–19. <https://doi.org/10.1038/nn.2956>
- Wang, C., Liu, F., Liu, Y.-Y., Zhao, C.-H., You, Y., Wang, L., Zhang, J., Wei, B., Ma, T., Zhang, Q., Zhang, Y., Chen, R., Song, H., & Yang, Z. (2011). Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Research*, 21(11), 1534–1550.
<https://doi.org/10.1038/cr.2011.83>
- Weishaupt, D. (2014). Spins und das Magnetresonanz-Phänomen. In D. Weishaupt, V. D. Köchli, & B. Marincek (Hrsg.), *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (S. 1–5). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-41616-3_1
- Welge-Luessen, A., & Hummel, T. (Hrsg.). (2014). *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians* (S. b-002-89586). Georg Thieme Verlag.
<https://doi.org/10.1055/b-002-89586>
- Werntz, D. A., Bickford, R. G., Bloom, F. E., & Shannahoff-Khalsa, D. S. (1983). Alternating cerebral hemispheric activity and the lateralization of autonomic nervous function. *Human Neurobiology*, 2(1), 39–43.
- White, D. E., Bartley, J., & Nates, R. J. (2015). Model demonstrates functional purpose of the nasal cycle. *BioMedical Engineering OnLine*, 14(1), 38.
<https://doi.org/10.1186/s12938-015-0034-4>

- Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2009). Adult neurogenesis and the olfactory system. *Progress in Neurobiology*, 89(2), 162–175.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2009.07.003>
- Williams, M., & Eccles, R. (2016). A model for the central control of airflow patterns within the human nasal cycle. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(1), 82–88.
<https://doi.org/10.1017/S0022215115002881>
- Yan, X., Joshi, A., Zang, Y., Assunção, F., Fernandes, H. M., & Hummel, T. (2022). The Shape of the Olfactory Bulb Predicts Olfactory Function. *Brain Sciences*, 12(2), 128.
<https://doi.org/10.3390/brainsci12020128>
- 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. B., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 17(6), 1171–1179.
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Doty, R. L., & Bilker, W. B. (1997). Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Academic Radiology*, 4(4), 264–269. [https://doi.org/10.1016/S1076-6332\(97\)80027-X](https://doi.org/10.1016/S1076-6332(97)80027-X)
- Zatorre, R. J., Jones-Gotman, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1992). Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402), 339–340.
<https://doi.org/10.1038/360339a0>
- Zelano, C., & Sobel, N. (2005). Humans as an Animal Model for Systems-Level Organization of Olfaction. *Neuron*, 48(3), 431–454.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.009>
- Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2012). Ableitung des EEG. In S. Zschocke & H.-C. Hansen (Hrsg.), *Klinische Elektroenzephalographie* (S. 31–67). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-19943-1_2

10 Zusammenfassung

Ziel:

Als Nasenzyklus wird das alternierende An- und Abschwellen der Schleimhaut anhand eines festen Musters bezeichnet. Dabei kommt es zu unterschiedlicher Belüftung beider Nasenseiten. Seine funktionelle Rolle wird diskutiert. In dieser Arbeit wird die Rolle des Nasenzyklus im Riechsystem strukturell und funktionell betrachtet.

Methoden:

In dieser fMRT-Studie wurde der Einfluss des Nasenzyklus auf das Volumen des BO und die Gehirnaktivität betrachtet. Die dabei erhobenen Werte wurden jeweils in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus betrachtet und die Aktivität bzw. das Volumen im Seitenvergleich betrachtet.

Insgesamt wurden 35 Proband:innen mit einem mittleren Alter von 26 ± 3 in die Studie eingeschlossen. Der Hauptuntersuchung im MRT gingen zwei separate Messungen des Nasenzyklus mittels portablen Rhinomanometers, dem Nasal Holter, für 8 bzw. 24 Stunden voran. Die Daten des Nasal Holters wurden mittels der App Nasal Cycle Tracker ausgewertet, und basierend darauf der Verlauf des Nasenzyklus über die Zeit grafisch dargestellt. Die Kohorte, die an den 24-stündigen Messungen teilnahm, wurde für eine funktionelle MRT-Bildgebung einbestellt, die gemäß einem standardisierten Protokoll durchgeführt wurde.

In den MRT-Bildern wurde das Volumen des BO jeweils seitengetrennt mittels der BF - Methode vermessen. Beim Vergleich der Ergebnisse der Volumina sind die Methoden als gleichwertig zu betrachten, wobei die BF-Methode einen zeitlichen Vorteil aufweist. In den fMRT-Aufnahmen wurden Aktivitätsmuster in Form von Voxelclustern in den für die olfaktorische Verarbeitung relevanten Strukturen im Seitenvergleich betrachtet. Währenddessen erfolgte eine olfaktorische Stimulation mit dem Geruchsstoff Vanillin. Alle Ergebnisse wurden jeweils in Relation zur Dominanz des Nasenzyklus der jeweiligen Proband:innen betrachtet.

Ergebnisse:

1. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Volumen des linken bzw. rechten BO und der Dominanz des Nasenzyklus feststellen.
2. Wir konnten kein lateralisierendes funktionelles Aktivitätsmuster in Abhängigkeit der Dominanz des Nasenzyklus im zentralen Riechsystem im fMRT feststellen.

Schlussfolgerung:

Die Dominanz des Nasenzyklus führt weder zu einer signifikanten strukturellen noch einer funktionellen Lateralisierung des Riechsystems.

11 Abstract / English Version

Aim:

The nasal cycle is the alternating swelling and decongestion of the mucous membrane based on a fixed pattern. This results in different ventilations on both sides of the nose. Its functional role is controversial. In this paper, the role of the nasal cycle in the olfactory system is considered structurally and functionally.

Methods:

In this fMRI study, the influence of the nasal cycle on the volume of the olfactory bulb and brain activity was investigated. The values recorded were considered in relation to the dominance of the nasal cycle, and the activity and volume were compared laterally.

A total of 35 subjects with a mean age of 26 ± 3 were included in the study.

The main MRI examination was preceded by two separate measurements of the nasal cycle using a portable rhinomanometry device, the Nasal Holter, for 8 and 24 hours. The data from the Nasal Holter was analyzed using the Nasal Cycle Tracker app, and the course of the nasal cycle over time was displayed graphically based on this. The cohort that participated in the 24-hour measurements was called in for functional MRI imaging, which was performed according to a standardized protocol. In the MRI images, the volume of the olfactory bulb was measured side-separated using the BF method. When comparing the volumetric results, the methods are considered equivalent, with the BF method having a time advantage.

In the fMRI images, activity patterns in the form of voxel clusters in the structures relevant for olfactory processing were observed in side-by-side comparison. At the same time, olfactory stimulation was performed with the odorant vanillin. All results were considered in relation to the dominance of the nasal cycle of the respective test person.

Results:

1. We could not find a correlation between the volume of the left or right olfactory bulb and the dominance of the nasal cycle.
2. We could not detect a lateralizing pattern of activity depending on the dominance of the nasal cycle in olfactory relevant structures in fMRI.

Conclusion:

The dominance of the nasal cycle does not lead to significant structural or functional lateralization of the olfactory system.