

中枢性性早熟女童嗅球体积的磁共振成像研究

陈 垒^{1*}, 张欣贤², 夏丹丹³, 李德春^{1,3#}

¹蚌埠医学院研究生院, 安徽 蚌埠

²徐州市儿童医院, 江苏 徐州

³徐州市中心医院, 江苏 徐州

收稿日期: 2022年4月6日; 录用日期: 2022年4月29日; 发布日期: 2022年5月9日

摘 要

目的: 采用磁共振成像探究中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)女童与健康女童左右侧及总嗅球体积大小之间有无差异。方法: 选取2020年1月~2021年12月在徐州市中心医院及徐州市儿童医院临床诊断为CPP女童30例的MRI嗅球图像资料、收集相关临床资料, 并选取同期健康女童40例的MRI嗅球图像资料。图像的采集均使用GE DISCOVERY MR750 3.0T磁共振, 在冠状位T2加权FSE序列对嗅球进行扫描; 得到的嗅球图像应用手工勾勒每层嗅球面积相加后乘以层厚得到总嗅球体积, 并采用体表面积对嗅球体积进行校正。结果: CPP女童左侧嗅球体积为(27.95 ± 3.42) mm³、右侧嗅球体积为(27.61 ± 3.57) mm³、总嗅球体积为(55.56 ± 6.83) mm³; 健康女童左侧嗅球体积为(24.27 ± 4.83) mm³、右侧嗅球体积为(23.70 ± 4.53) mm³、总嗅球体积为(47.97 ± 8.98) mm³, CPP女童与健康女童左侧、右侧及总嗅球体积的差异具有统计学意义($p < 0.05$)。结论: CPP女童嗅球体积大于健康女童嗅球体积。

关键词

磁共振成像, 嗅球, 嗅球体积, 中枢性性早熟

Magnetic Resonance Imaging Study of Olfactory Bulb Volume in Girls with Central Precocious Puberty

Lei Chen^{1*}, Xinxian Zhang², Dandan Xia³, Dechun Li^{1,3#}

¹Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

²Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Jiangsu

³Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jiangsu

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 陈垒, 张欣贤, 夏丹丹, 李德春. 中枢性性早熟女童嗅球体积的磁共振成像研究[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3762-3769. DOI: 10.12677/acm.2022.125543

Abstract

Objective: To investigate whether there is any difference between the left and right side and total olfactory bulb volume size of girls with central precocious puberty (CPP) and healthy girls using magnetic resonance imaging. **Methods:** The MRI olfactory bulb image data of 30 girls clinically diagnosed with CPP in Xuzhou Central Hospital and Xuzhou Children's Hospital from January 2020 to December 2021 were selected, and the MRI olfactory bulb images of 40 healthy girls in the same period were collected. The images were acquired using GE DISCOVERY MR750 3.0T MRI, and the olfactory bulb was scanned in the coronal T2-weighted FSE sequence along with the conventional pituitary scan. The obtained olfactory bulb images were summed by applying manual outlining of the area of each layer of the olfactory bulb and multiplied by the layer thickness to obtain the total olfactory bulb volume. Body surface area was used to correct the olfactory bulb volume. **Results:** The left olfactory bulb volume was (27.95 ± 3.42) mm³, the right olfactory bulb volume was (27.61 ± 3.57) mm³ and the total olfactory bulb volume was (55.56 ± 6.83) mm³ in CPP girls; The left olfactory bulb volume was (24.27 ± 4.83) mm³, the right olfactory bulb volume was (23.70 ± 4.53) mm³ and the total olfactory bulb volume was (47.97 ± 8.98) mm³ in healthy girls. The difference between the left side, right side and total olfactory bulb volume of CPP girls and healthy girls was statistically significant ($p < 0.05$). **Conclusion:** The olfactory bulb volume in girls with CPP is larger than that in healthy girls.

Keywords

Magnetic Resonance Imaging, Olfactory Bulb, Olfactory Bulb Volume, Central Precocious Puberty

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国对于性早熟的定义是指女童在 8 岁前、男童在 9 岁前出现第二性征，中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)又称为促性腺激素释放激素依赖性性早熟，是指由于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能提前启动而导致 GnRH 的释放进而引起儿童生理变化、导致第二性征的提前出现[1]，性早熟发病率近年来呈上升趋势，其发病率约 1/5000~1/10,000，其中女童发病率约为男童的 5~10 倍[2]。嗅球是大脑处理嗅觉信息的第一个部位[3]，由卡米尔 - 高尔基于 1875 年描述[4]。嗅球与生殖之间的关系在日常生活中很容易被人们忽视，它和生殖的关系应该被得到重视。人类的生殖功能主要由 1200~1500 个 GnRH 神经元控制，在胚胎发育过程中，未成熟的 GnRH 神经元从嗅上皮通过筛板进入发育中的嗅球，然后通过前脑到达下丘脑[5]。最近一项首次关于 CPP 女童嗅球相关的研究由 Karaoglan M.等[6]进行，并且在研究中发现 CPP 女童嗅球体积(olfactory bulb volume, OBV)较正常女童嗅球体积来说增大，嗅球在对生殖的影响应该受到人们的关注。

目前对 CPP 的诊断是通过患儿多次静脉采血进行性激素水平检测，患儿身体上会存在疼痛、心理上亦会产生抵触、恐惧，如反复抽血还会增加感染的机会。由于国内尚未对 CPP 女童嗅球体积进行相关研究，通过磁共振对嗅球进行成像已经被实现[7]，因此本研究在采用 3.0T 磁共振冠状位 T2 加权 FSE 序

列对临床诊断为对 CPP 女童和健康女童进行嗅球扫描并初步研究 CPP 女童与健康女童嗅球体积的关系,发现 CPP 女童的影像学线索。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

选取 2020 年 1 月~2021 年 12 月在徐州市中心医院及徐州市儿童医院资料完整被临床诊断为 CPP 女童 30 例,年龄 5.6~8.1 岁,平均年龄(7.19 ± 0.66)岁。CPP 女童的诊断标准按照我国《CPP 诊断与治疗指南》标准纳入[1],目前我国诊断 CPP 的金标准为 GnRH 激发试验,GnRH 激发试验的具体步骤为:在安静、清晨、空腹状态下注射曲普瑞林,剂量为:0.5mg/kg,在注射 0 分钟、30 分钟、60 分钟、90 分钟及 120 分钟抽取静脉血 2 ml,诊断 CPP 标准为:LH 峰值 ≥ 5.0 IU/L、LH 峰/FSH 峰 ≥ 0.6 。健康体检儿童 40 例,年龄 4.6~8.2 岁,平均年龄(6.81 ± 1.10)岁。本研究经徐州市中心医院及徐州市儿童医院伦理委员会同意。

2.2. 纳入及排除标准

CPP 女童(病例组)纳入标准遵照 2015 年我国制定的《CPP 诊断与治疗指南》[1],纳入标准:1) 第二性征提前出现:女孩 8 岁前出现第二性征,如乳房发育、阴毛出现等;2) HPGA 功能启动,GnRH 激发试验阳性;3) 性腺发育:盆腔 B 超显示卵巢容积 > 1 ml,并可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡;4) 线性生长加速,年增长率超过正常女童;5) 骨龄超前:超过实际患儿年龄 1 岁或以上。

排除标准:1) 器质性脑或垂体病变;2) 慢性及系统性疾病的儿童;3) 可能影响嗅球体积测量的疾病,如抑郁症、癫痫、鼻窦炎等;4) 近期上呼吸道感染。

2.3. 图像采集

CPP 女童及健康对照组女童均使用 GE DISCOVERY MR750 3.0T 磁共振对嗅球图像进行采集,线圈采用的是 8 通道颅脑线圈,常规垂体扫描情况下,在矢状位对嗅球进行定位,嗅球扫描序列为:冠状位快速自旋回波(fast spin echo, FSE)T2 加权像,扫描参数:TR: 5108 ms;视野(FOV): 200 mm \times 200 mm,每层层厚: 2 mm;层间距: 0 mm,激励次数(NEX): 1;扫描方位为斜轴状位,层面方向平行于前颅窝底,扫描范围包括扫描从额窦前缘到下丘脑水平。

2.4. 嗅球体积测量方法及标准化

扫描图像完成后传至 PACS 工作站,选择 PACS 工具栏不规则面积测量工具,采用手工勾勒每层嗅球边界,计算机自动计算出选中区域的面积即为该层嗅球面积,然后再乘以每层层厚 2mm 得出该层体积,各层体积相加然后得到嗅球的总体积,这种方法已经被证实可行[7],并且该方法已被证明具有较高的可靠性和准确性。为了将测量嗅球体积出现误差的可能性降到最低,测量时在保证图像能被测量且清晰的情况下尽可能放大,测量工作分别由两位医生进行,每位分别测量 3 次,最后的数据取两位测量结果的平均值。根据相关研究,儿童嗅球体积随着年龄的增长会有所改变[8],为了排除这种影响,本研究采用相对嗅球体积作为最后嗅球体积比较的最终结果,并参照 Karaoglan M 等[6]应用体表面积(Body surface area, BSA)进行校正,当体重小于 30kg 时,计算公式为 $BSA = (\text{体重} \times 0.035) + 0.1$,当体重大于或等于 30 kg 时,计算公式为 $BSA = [(\text{体重} - 30) \times 0.02] + 1.05$;用测量得到的嗅球体积除以体表面积得到最终校正值,即相对嗅球体积。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)统计软件进行统计分析,计量资料以均数(\pm)标准差($\bar{x} \pm s$)

表示。用 Kolmogorov-Smirnov、Shapiro-Wilk 检验左右侧嗅球体积及总嗅球体积符合正态分布，独立样本 t 检验用于 CPP 女童左右侧、总嗅球体积与健康对照组女童左右侧，设定以 $p < 0.05$ 视为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. CPP 女童、健康对照组女童的一般资料比较

CPP 女童平均年龄为(7.19 ± 0.66)岁，健康对照组女童平均年龄为(6.81 ± 1.10)岁，两者在年龄上差异不具有统计学意义($p > 0.05$)；CPP 女童平均身高为(134.20 ± 10.91) cm、平均体重为(30.47 ± 4.48) kg、平均体表面积为(1.06 ± 0.97) m²，健康对照组女童平均身高为(120.22 ± 9.98) cm、平均体重为(24.16 ± 4.73) kg、平均体表面积为(0.94 ± 0.15) m²，CPP 女童身高、体重及体表面积上均大于健康对照组女童，差异具有统计学意义($p < 0.05$)；CPP 女童的身体质量指数(Body mass index, BMI): (17.08 ± 1.87)，健康对照组女童 BMI: (16.67 ± 2.12)，两组在 BMI 上差异不具有统计学意义($p > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Comparison of general information of girls with CPP and healthy control group
表 1. CPP 女童与健康对照组女童一般资料对比

	CPP	HC	<i>p</i> -value
Age, year	7.19 ± 0.66	6.81 ± 1.10	0.098
Height, cm	134.20 ± 10.91	120.22 ± 9.98	0.000
Weight, kg	30.47 ± 4.48	24.16 ± 4.73	0.000
BMI	17.08 ± 1.87	16.67 ± 2.12	0.403
BSA, m ²	1.06 ± 0.97	0.94 ± 0.15	0.000

CPP (central precocious pubert, 中枢性早熟女童组), HC(Healthy control, 健康对照组); BMI (Body mass index, 身体质量指数); BSA (Body surface area, 体表面积, 平方米)。

3.2. CPP 女童、健康对照组女童嗅球体积的比较

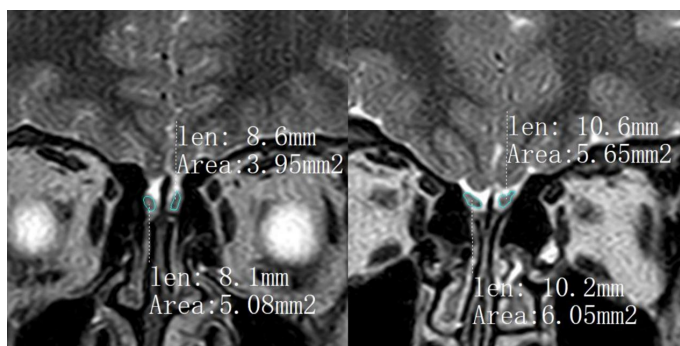
CPP 女童左侧嗅球体积为(27.95 ± 3.42) mm³、右侧嗅球体积为(27.61 ± 3.57) mm³、总嗅球体积为(55.56 ± 6.83) mm³，健康对照组女童左侧嗅球体积为(24.27 ± 4.83) mm³、右侧嗅球体积为(23.70 ± 4.53) mm³、总嗅球体积为(47.97 ± 8.98) mm³，CPP 女童左、右侧嗅球体积及总嗅球体积大于健康对照组女童，差异具有统计学意义($p < 0.05$) (表 2)。

CPP 女童、健康对照组女童嗅球图像及嗅球体积测量方法示意图(图 1)。

Table 2. Comparison of right and left side and total olfactory bulb volume in girls with CPP, healthy control group
表 2. CPP、健康对照组女童左右侧及总嗅球体积的对比

	CPP	HC	<i>p</i> -value
LOBV, mm ³	27.95 ± 3.42	24.27 ± 4.83	0.001
ROBV, mm ³	27.61 ± 3.57	23.70 ± 4.53	0.000
TOBV, mm ³	55.56 ± 6.83	47.97 ± 8.98	0.000

LOBV、ROBV、TOBV, mm³ (左、右、总嗅球体积, 立方毫米)。



(不规则形状所勾勒围成的区域即为该层左侧、右侧嗅球的面积，逐层计算出每层的嗅球面积并相加后，乘以层厚 2 mm 即得到左侧、右侧嗅球体积，左右侧嗅球体积相加得到总嗅球体积)。

Figure 1. Images of the olfactory bulb in healthy control girls (left), CPP girls (right)

图 1. 健康对照组女童(左)、CPP 女童嗅球图像(右)

3.3. 总嗅球体积在 CPP 女童的诊断价值

针对此研究而言，总嗅球体积的曲线下面积为 0.745 (表 3)；总嗅球体积的截断值为 50.13 mm^3 (灵敏度为 83.3%；特异度为 62.5%)，截断值的敏感性和特异性(AUC = 0.745, 95% CI: 0.632~0.858, $p < 0.05$)具有统计学意义(图 2)。

Table 3. ROC curve analysis of TOBV in the diagnosis of CPP

表 3. TOBV 在诊断 CPP 的 ROC 曲线分析

	AUC	阈值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TOBV (mm^3)	0.745 (0.632, 0.858)	50.13	83.3%	62.5%	0.46

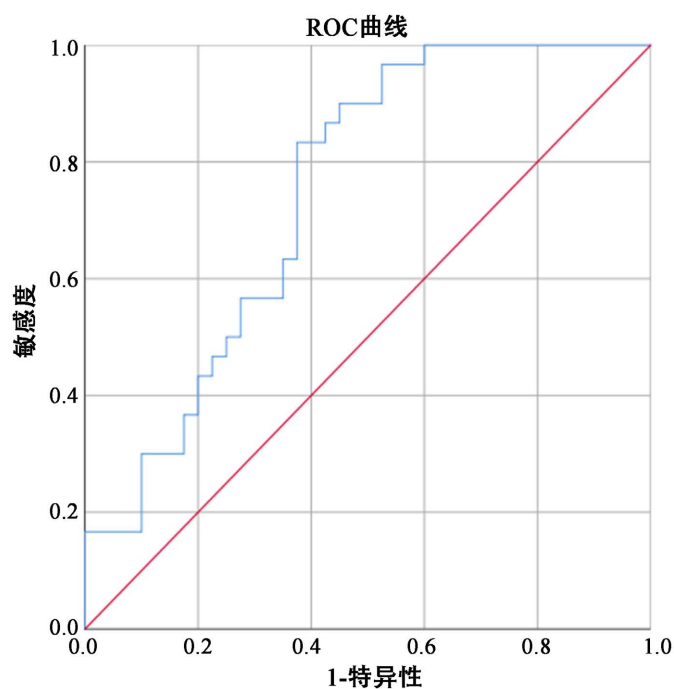


Figure 2. ROC curve of total olfactory bulb volume

图 2. 总嗅球体积的 ROC 曲线

4. 讨论

相关动物实验中发现,在胚胎生长发育过程中,未成熟的 GnRH 细胞从嗅上皮通过筛板进入发育中的嗅球,然后通过前脑到达下丘脑,一旦进入大脑,这些细胞就成为下丘脑-垂体-性腺轴的组成部分,对生殖功能至关重要[5]。在 GnRH 迁移过程中,当对母体进行脂多糖诱导的炎症下,其可能会扰乱鼻室中 GnRH 神经元迁移的早期路径,从而导致发育后期 GnRH 神经元的合成减少[9],在对斑马鱼的研究中,嗅球末端神经元的激活增加了大脑中的 GnRH 信号,并且能够触发其交配行为[10]。嗅觉结构在神经内分泌控制腺垂体方面发挥作用的直接证据是在对主嗅球和副嗅球进行电化学刺激后,控制腺垂体释放的促性腺激素可以发生改变[11]。有研究表明,暴露在男性气味中的雌鼠会刺激黄体生成素(LH)的释放[12],事实上,青春期的开始是由 GnRH 神经元的神经分泌活动的增强驱动的,并转化为搏动性 LH 分泌的增加,这是青春期开始的最初神经内分泌表现之一[13]。促黄体激素释放激素的产生细胞和纤维已被确定沿着中央嗅觉途径到下丘脑[14],当雄性小鼠接触雌性小鼠时会释放促 LH,说明在异性小鼠共处的情况下,嗅觉刺激可以诱导小鼠 LH 的释放[15]。相反,通过去除嗅球来抑制嗅觉信号的情况下则会导致性成熟的延迟[16],并且在嗅觉功能缺失的情况下,GnRH 神经元活动和交配行为的化学感觉调节被显著削弱,Yoon 等[17]通过 GnRH 神经元的逆行感染,发现主要的嗅觉系统,包括边缘系统和初级嗅皮质的所有主要分支,是 GnRH 神经元的主要传入路径。在此值得一提的是,嗅球似乎直接投射到视上核,视上核是一个内分泌器官,含有促黄体激素释放激素[18]。此外,与男性相比,女性比男性更善于识别气味[19],这也从一方面解释为什么女童性早熟患病率要明显大于男童性早熟患病率。

卡尔曼综合征(Kallmann syndrome, KS)是一种罕见的遗传性疾病,临床特征为性腺功能减退、低/无精子症及嗅觉的减退和丧失,这种综合征首次于 1944 年由 Kallmann 等[20]发现并进行报道。由于在正常情况下胚胎在发育的过程中未成熟的 GnRH 细胞从嗅上皮通过筛状板迁移到嗅球,然后通过前脑迁移到下丘脑[21],而导致 KS 的原因正是由于该系统的破坏会使得 GnRH 神经元迁移缺陷,并导致性腺功能减退[22],首次在对 KS 的嗅球磁共振评估研究是由 1993 年 Truwit CL 等[23]进行,其在研究中发现,KS 患者的嗅球萎缩、发育不良,这也揭开了 KS 的嗅球影像的序幕,为后续相关研究奠定了基础。也进一步证实嗅球与生殖直接的关系。

有研究表明,不断变化的环境效应,包括早期生活暴露于内分泌干扰因素,如雌激素和抗雄激素化学物质,可以影响青春期的开始和节奏[24]。移民过程中容易出现性早熟最初是在瑞典被收养的印度女孩中首次描述,在从发展中国家被收养到西欧的外国儿童中性早熟的发生亦被认为是一种特殊形式的性早熟,并且分析可能是由于环境变化的情况下发生的[25]。

目前关于 CPP 女童嗅球体积的相关的临床研究仅有 Karaoglan M 等[6]进行报道,他在对 CPP 女童和健康对照组女童的回顾性研究中发现, CPP 女童左侧嗅球体积($36.6 \pm 8.65\text{mm}^3$)、右侧嗅球体积($37.05 \pm 8.71\text{mm}^3$)及总嗅球体积($73.41 \pm 17.21\text{mm}^3$)相对于健康对照组女童左侧嗅球体积($21.69 \pm 5.22\text{mm}^3$)、右侧嗅球体积($22.20 \pm 5.56\text{mm}^3$)及总嗅球体积($43.89 \pm 10.63\text{mm}^3$)而言,中枢性性早熟女童的嗅球体积大于健康对照组女童,差异具有统计学意义($p < 0.05$)。值得注意的是,本研究所测得的 CPP 女童的嗅球体积并不如 Karaoglan M 等[6]研究测量得到的嗅球体积大,如 Karaoglan M 等[6]测得的总嗅球体积达到了($73.41 \pm 17.21\text{mm}^3$),而本研究中测得的 CPP 组女童的总嗅球体积为($55.56 \pm 6.83\text{mm}^3$);不过对于健康对照组女童来说, Karaoglan M 等[6]测得的健康对照组女童总嗅球体积为($43.89 \pm 10.63\text{mm}^3$),而本研究测得的健康对照组女童总嗅球体积为($47.97 \pm 8.98\text{mm}^3$),两者亦有少许差距;而且就其单侧嗅球体积差异而言, Karaoglan M [6]在研究中发现 CPP 女童和健康对照组女童单侧嗅球体积相差达到约 15mm^3 左右,而本研究中却只有 4mm^3 左右,并没有达到如此大的差异,综上所述,笔者分析与 Karaoglan M.等[6]的

差异是否由于种族不同、嗅球体积校正公式等所导致,这仍然需要进一步的研究;本研究发现其特异度不是很高,有可能是由于年龄因素所导致。不过有一点可以肯定的是,在研究中发现 CPP 女童的嗅球体积要大于健康对照组。CPP 女童总嗅球体积的增大是否能够成为提示 CPP 女童的影像学线索仍需要进一步的考证。

因此笔者推测,就嗅球而言在 CPP 的女童相对于健康女童来说,是否因为随着社会的发展和生活条件的不断改善,使得女童暴露于各种更多的内分泌干扰的环境中从而不断刺激女童的嗅觉并进一步刺激嗅球适应环境的变化、进而使得 GnRH 的提前释放从而导致 CPP,这仍需要进一步的深入研究。

5. 结论

综上所述,在与健康女童相比,中枢性性早熟女童嗅球体积增大。但本研究病例数相对较少且没有研究嗅球与嗅觉的相关性,后期将扩大样本深入研究并优化方案。

基金项目

蚌埠医学院研究生科研创新计划(Byycxz20055)。

参考文献

- [1] 梁雁, 杜敏联, 罗小平. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015) [J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [2] Tirumuru, S.S., Arya, P., Lathe, P., et al. (2012) Understanding Precocious Puberty in Girls. *The Obstetrician & Gynaecologist*, **14**, 121-129. <https://doi.org/10.1111/j.1744-4667.2012.00094.x>
- [3] Mori, K. (1999) The Olfactory Bulb: Coding and Processing of Odor Molecule Information. *Science*, **86**, 711-715. <https://doi.org/10.1126/science.286.5440.711>
- [4] Sarnat, H.B. and Flores-Sarnat, L. (2019) Development of the Human Olfactory System. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 164, Elsevier, Amsterdam, 29-45. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00003-4>
- [5] Wu, A., Yu, B. and Komiyama, T. (2020) Plasticity in Olfactory Bulb Circuits. *Current Opinion in Neurobiology*, **64**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.007>
- [6] Karaoglan, M. and Çolakoğlu Er, H. (2019) The Relationship between the Olfactory Bulb and Precocious Puberty: From the Nose to the Pituitary. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **32**, 1013-1021. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0534>
- [7] Yousem, D.M., Geckle, R.J., Bilker, W.B., et al. (1998) Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes. Normative Data across Decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **855**, 546-555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>
- [8] Güney, B., Çullu, N. and Özdemir, M.Y. (2021) Evaluation of Olfactory Bulbus Volume and Olfactory Sulcus Depth Development with 3 Tesla MRI in Childhood. *Folia Morphologica (Warsz)*, **42**, 1113-1118. <https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0022>
- [9] Schwanzel-Fukuda, M., Bick, D. and Pfaff, D.W. (1989) Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Expressing Cells Do Not Migrate Normally in an Inherited Hypogonadal (Kallmann) Syndrome. *Brain Research. Molecular Brain Research*, **6**, 311-326. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(89\)90076-4](https://doi.org/10.1016/0169-328X(89)90076-4)
- [10] Li, L., Wojtowicz, J.L., Malin, J.H., et al. (2017) GnRH-Mediated Olfactory and Visual Inputs Promote Mating-Like Behaviors in Male Zebrafish. *PLoS ONE*, **12**, e0174143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174143>
- [11] Beltramino, C. and Taleisnik, S. (1979) Effect of Electrochemical Stimulation in the Olfactory Bulbs on the Release of Gonadotropin Hormones in Rats. *Neuroendocrinology*, **28**, 320-328. <https://doi.org/10.1159/000122879>
- [12] Doty, R.L., Snyder, P.J., Huggins, G.R., et al. (1981) Endocrine, Cardiovascular, and Psychological Correlated of Olfactory Sensitivity Changes during the Human Menstrual Cycle. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **95**, 45-60. <https://doi.org/10.1037/h0077755>
- [13] Lomniczi, A. and Ojeda, S.R. (2016) The Emerging Role of Epigenetics in the Regulation of Female Puberty. *Endocrine Development*, **29**, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000438840>
- [14] Schwanzel-Fukuda, M. and Silverman, A.J. (1980) The Nervus Terminalis of the Guinea Pig: A New Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Neuronal System. *Journal of Comparative Neurology*, **191**, 213-225. <https://doi.org/10.1002/cne.901910205>

-
- [15] Coquelin, A. and Bronson, F.H. (1979) Release of Luteinizing Hormone in Male Mice during Exposure to Females: Habituation of the Response. *Science*, **206**, 1099-1101. <https://doi.org/10.1126/science.573924>
- [16] Kling, A. (1964) Effects of Rhinencephalic Lesions on Endocrine and Somatic Development in the Rat. *American Journal of Physiology*, **206**, 1395-1400. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1964.206.6.1395>
- [17] Yoon, H., Enquist, L.W. and Dulac, C. (2005) Olfactory Inputs to Hypothalamic Neurons Controlling Reproduction and Fertility. *Cell*, **123**, 669-682. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.08.039>
- [18] Turner, B.H. and Mishkin, M. (1978) A Reassessment of the Direct Projections of the Olfactory Bulb. *Brain Research*, **151**, 375-380. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)90892-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)90892-2)
- [19] Mackenzie, J.N. (1884) Article IV. Irritation of the Sexual Apparatus as an Etiological Factor in the Production of Nasal Disease. 1. *American Journal of the Medical Sciences*, **87**, 360-365. <https://doi.org/10.1097/00000441-188404000-00004>
- [20] Kallmann, F.J., Schoenfeld, W.A. and Barrera, S.E. (1944) The Genetic Aspects of Primary Eunuchoidism. *American Journal of Mental Deficiency*, **48**, 203-236.
- [21] Wray, S., Grant, P. and Gainer, H. (1989) Evidence That Cells Expressing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone mRNA in the Mouse Are Derived from Progenitor Cells in the Olfactory Placode. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **86**, 8132-8136. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.8132>
- [22] Stamou, M.I. and Georgopoulos, N.A. (2018) Kallmann Syndrome: Phenotype and Genotype of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Metabolism*, **86**, 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.012>
- [23] Truwit, C.L., Barkovich, A.J., Grumbach, M.M., *et al.* (1993) MR Imaging of Kallmann Syndrome, a Genetic Disorder of Neuronal migration Affecting the Olfactory and Genital Systems. *American Journal of Neuroradiology*, **14**, 827-838.
- [24] Mouritsen, A., Aksglaede, L., Sørensen, K., *et al.* (2010) Hypothesis: Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals May Interfere with Timing of Puberty. *International Journal of Andrology*, **33**, 346-359. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01051.x>
- [25] Proos, L.A., Hofvander, Y. and Tuvemo, T. (1991) Menarcheal Age and Growth Pattern of Indian Girls Adopted in Sweden. I. Menarcheal Age. *Acta Paediatrica Scandinavica*, **80**, 852-858. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11960.x>