Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik
Carl Gustav Carus Dresden
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert

Riechfunktion bei Adipositas

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

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Clemens Roitzsch

aus Dresden

Dresden 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
2. Theoretische Grundlagen 6
2.1. Adipositas 6
2.1.1. Definition 6
2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie 7
2.1.3. Das Metabolische Syndrom 8
2.1.4. Komorbiditäten und Komplikationen 8
2.1.5. Prävention und Therapie 10
2.2. Nahrungsreize und Adipositas 12
2.3. Olfaktorisches System 14
2.3.1. Anatomie und Physiologie des Riechens 14
2.3.2. Neuronale Verarbeitung olfaktorischer Sinnesreize 15
2.3.3. Riechstörungen 17
2.3.4. Bulbus-Volumetrie 19
2.4. Elektrophysische Verfahren 21
2.4.1. Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale 21
2.5. Bildgebende Verfahren 23
2.5.1. Grundlagen MRT 23
2.5.2. Grundlagen fMRT 24
3. Fragestellung der Arbeit 25
4. Material und Methoden 27
4.1. Ethik 27
4.2. Probandenrekrutierung 27
4.3. Studiendesign 28
4.4. Anamnese und Fragebögen 29
4.5. Psychophysische Untersuchungen 30
4.5.1. Testung des Riechvermögens 30
4.5.2. Testung des Schmeckvermögens 33
4.6. Elektrophysiologische Untersuchung 34

4.6.1. Das Olfaktometer ... 34
4.6.2. Ableitung und Aufzeichnung olfaktorisch-ereigniskorrelierter Potentiale ... 36
4.6.3. Verwendete Düfte ... 37
4.6.4. Versuchsablauf ... 37
4.7. Bildgebende Verfahren ... 38
4.8. Auswertung ... 39
4.8.1. Aufzeichnung und Aufbereitung OEP ... 40
4.8.2. Vermessung des Bulbus olfactorius ... 40
4.8.3. fMRT ... 42
4.8.4. Statistische Analyse ... 43
5. Ergebnisse ... 44
5.1. Fragebögen ... 44
5.1.1. Fragebogen zum Essverhalten (FEV) ... 44
5.1.2. FCQ-T ... 46
5.1.3. FCQ-T Schokolade ... 47
5.1.4. Fragebogen Bedeutung der Geruchswahrnehmung ... 48
5.2. Riech- und Schmeckfunktion ... 49
5.3. OEP ... 51
5.3.1. Latenzzeiten der OEP ... 51
5.3.2. Amplituden der OEP ... 52
5.4. Bulbus-Volumetrie ... 53
5.5. fMRT ... 56
6. Diskussion ... 61
6.1. Fragebögen ... 61
6.2. Psychophysische Testung ... 62
6.3. OEP ... 64
6.4. Bulbus-Volumen ... 66
6.5. fMRT ... 68
6.6. Schlussfolgerungen und Ausblick ... 71
7. Zusammenfassung ... 73

8. Summary 75

7 Abbildungsverzeichnis 76

8 Tabellenverzeichnis 79

9 Abkürzungsverzeichnis 80

10 Literaturverzeichnis 81

11. Anhang ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

11.1. Fragebogen ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

11.2. OEP Latenzzeiten 94

11.3. OEP Amplituden 95

12. Wissenschaftliche Veröffentlichung 97

13. Erklärung ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

13.1. Selbstständigkeitserklärung ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

13.2. Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

13.3. Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

1. Einleitung

„Gut ist der Vorsatz, aber die Erfüllung ist schwer“. Dieses Zitat von Johann Wolfgang von Goethe hat auch fast 200 Jahre nach seinem Tod in vielerlei Hinsicht nicht an Relevanz eingebüßt. Jedes Jahr stoßen unzählige Menschen auf der ganzen Welt am Silvesterabend an, feiern, wünschen sich ein gutes neues Jahr und setzen sich persönliche Ziele. Laut einer Umfrage aus dem Jahr 2019 haben über 20 Prozent der Deutschen gute Vorsätze für das neue Jahr (Nier, 2019a). Hierbei spielt vor allem ein gesünderer Lebensstil eine hervorgehobene Rolle. Über 50 Prozent der Menschen nehmen sich an Silvester vor, im neuen Jahr mehr Sport zu treiben, fast 40 Prozent wollen sich gesünder ernähren und 15 Prozent formulieren das klare Ziel, Gewicht zu verlieren (Nier, 2019a). Diese Vorsätze aber auch zu verwirklichen und am besten dauerhaft in Alltag und Leben zu integrieren, stellt die meisten Menschen vor große Herausforderungen. Nur jeder Fünfte schafft es, seine Vorsätze für das nächste Jahr zu realisieren, bei 15 Prozent halten sie nicht einmal eine Woche (Nier, 2019b).

Das Vorhaben vieler Menschen, Gewicht zu verlieren, steht im Kontrast zu immer mehr Patienten mit Adipositas. Adipositas ist eine chronische Krankheit, die durch einen Body Mass Index (BMI) größer 30 kg/m² gekennzeichnet ist und von der eine rasant wachsende Anzahl an Menschen betroffen ist. Die Prävalenz hat vor allem in den vergangenen Jahrzehnten stark zugenommen und beträgt mittlerweile über eine halbe Milliarde Erwachsene weltweit (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017). Adipositas ist ein Risikofaktor für viele andere chronische Krankheiten (siehe 2.1.4.) und stellt eine große Belastung für jeden Einzelnen sowie das gesamte Gesundheitssystem dar (Korda et al., 2015).

Die Pathophysiologie von Adipositas ist multifaktoriellen Ursprungs, allerdings wird sie vor allem durch die Aufnahme von hochkalorischer Nahrung hervorgerufen (Hooper et al., 2012; Malik et al., 2013). Begünstigt wird dies ebenfalls dadurch, dass Nahrungsreize, wie Bilder, Geschmack oder Essensdüfte nahezu allgegenwertig in unserer Umgebung sind (Berthoud, 2012). Da das olfaktorische System eine direkte Verbindung zum limbischen System hat (Devanand, 2016), sind Gerüche oft mit Emotionen oder Erinnerungen verknüpft und können entscheidend auf die Nahrungsaufnahme einwirken. Allerdings gibt es noch viele Fragen, die ungeklärt sind. Dazu gehört, ob es Unterschiede in der elektrophysiologischen Verarbeitung von Düften bei Adipositas und Normalgewicht gibt, oder ob hochkalorische Düfte eine andere Reizantwort im Gehirn auslösen als Niedrigkalorische.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang von Essverhalten, Geruchswahrnehmung sowie hirnanatomischen und -funktionellen Besonderheiten bei Adipositas.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. Adipositas

Adipositas ist ein vielschichtiges und multifaktorielles Krankheitsbild, welches mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht (Kolotkin und Andersen, 2017). Vor allem durch Begleit- und Folgeerkrankungen ergibt sich ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, welche eine langfristige medizinische Betreuung erforderlich machen (WHO, 2000).

Die Prävalenz von Adipositas stieg in den vergangenen Jahren stark an und hat sich seit 1980 in über 70 Ländern verdoppelt. 2015 waren weltweit ca. 607 Millionen Erwachsene und 108 Millionen Kinder von Adipositas betroffen (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Stevens et al., 2012). Bis 2030 könnten diese Zahlen sogar auf über eine Milliarde ansteigen (Kelly et al., 2008). Auch in Deutschland steigt die Prävalenz von Adipositas kontinuierlich an. Bei der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 ergaben sich Prävalenzwerte von 18,9 % für Männer und 22,5 % für Frauen (Bellbach, 1999). Ergebnissen der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ vom Robert-Koch-Institut aus den Jahren 2008-2011 im gleichen Probandenkollektiv zufolge, hatten Männer eine Prävalenz von 23,3 % und Frauen von 23,9% (Kurth, 2012.). Die Zahlen für Übergewicht (siehe 2.1.1.) lagen bei 67,1 % für Männer und 53 % für Frauen.

Verbunden mit den steigenden Fallzahlen, wächst auch die Belastung für die Gesundheitssysteme durch Adipositas (Korda et al., 2015). Schon im Jahr 2003 lagen die Kosten des Gesundheitswesens für die Behandlung von Adipositas und deren Folgeerkrankungen in Deutschland bei 13 Milliarden, von 239 Milliarden Euro Gesamtausgaben (Statistisches Bundesamt, 2005) und dürften seitdem weiter gestiegen sein (Knoll und Hauner, 2008).

2.1.1. Definition

Adipositas ist definiert als Vermehrung des Körperfetts, die über das Normalmaß hinausgeht. Die Beurteilung und Einteilung in Gewichtsklassen erfolgt anhand des Body Mass Index (BMI). Der BMI errechnet sich aus dem Quotienten von Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m²). Übergewicht ist definiert als BMI von 25-29,9 kg/m², Adipositas als BMI ≥ 30 kg/m² (siehe Tabelle 1). Der BMI erfasst das Ausmaß des Übergewichtes, allerdings spielt in der Risikobewertung auch das Fettverteilungsmuster eine entscheidende Rolle. Després und Kollegen stellten 2001 die Korrelation von viszeraler Fettmasse und dem kardiovaskulären Risikoprofil sowie Komplikationen in den Vordergrund. Zur Beurteilung des viszeralen Fettdepots eignet sich die schnelle und einfache Messung des Taillenumfangs (Lean et al., 1995).

Kategorie	BMI in kg/m²	Risiko für Folgeerkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	durchschnittlich
Übergewicht	25-29,9	gering erhöht
Adipositas Grad I	30-34,9	erhöht
Adipositas Grad II	35-39,9	hoch
Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Tabelle 1: Klassifikation von Adipositas bei Erwachsenen anhand des BMI und des damit verbundenen Risikos für Folgeerkrankungen (modifiziert nach WHO, 2000).

2.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Mit der starken Zunahme von Adipositas in der Weltbevölkerung und ihrer Rolle als Risikofaktor für zahlreiche Komorbiditäten und Krankheiten (siehe 2.1.4.) wuchs auch das wissenschaftliche Interesse an deren Ätiologie und Pathophysiologie. Vor allem das Zusammenspiel aus genetischer Determination, Lebensstil und Umweltfaktoren hat eine entscheidende Bedeutung bei der Regulation des Körpergewichts (Bray und Gray, 1988; Heymsfield und Wadden, 2017).

Grundsätzlich ist die individuelle Energiebilanz von großer Relevanz. Die Zufuhr von Kalorien in Form von Nahrung sollte den täglichen Verbrauch nicht übersteigen. Andernfalls beginnt der Körper damit, die zusätzliche Energie in Form von (Fett-)Reserven zu speichern. Begünstigt wird dieser Prozess, vor allem in Industrieländern, durch die Veränderung von Essgewohnheiten. Speziell Lebensmittel mit hoher Energiedichte, oftmals durch einen hohen Anteil von Zucker oder Fett, sind jederzeit verfügbar und omnipräsent geworden (Lopez-Gonzalez et al., 2020). Besonders über Werbung werden vermehrt energiereiche, ungesunde Lebensmittel, wie Chips oder Süßigkeiten, anstatt gesünderer, energieärmerer Nahrung vermarktet. Dabei hilft den Werbemachern, dass Nahrungsreize optischer oder olfaktorischer Art, Hypothalamus, Amygdala sowie das limbische System und damit das menschliche Belohnungszentrum ansteuern (Berthoud, 2012). Dieser Umstand führt dazu, dass der Körper mehr Energie aufnimmt, als er verbrauchen kann oder dass das Sättigungsgefühl ausgesetzt oder übergangen wird (Amin und Mercer, 2016). Paart sich diese Konstellation mit einem Lebensstil aus zusätzlich mangelnder Bewegung, besteht ein sehr hohes Risikoprofil für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas.

Wie bereits erwähnt spielen auch genetische Ursachen sowie familiäre Disposition eine wichtige Rolle in der Ursachenforschung. Mittlerweile wurden zahlreiche Gene identifiziert, die an der Entstehung von Adipositas beteiligt sind (Doche et al., 2012; Holder et al., 2000; Pearce et al., 2013; Pigeyre et at., 2016; Speakman, 2013). Epigenetische Veränderungen können bei mütterlicher Adipositas beispielsweise schon pränatal sowie in der Stillzeit postnatal hervorgerufen werden (Bolten und Bilbo, 2014; Plagemann et al., 2010). Besonders das von den Eltern vorgelebte

Essverhalten als Lernumgebung für Kinder hat sowohl in positiver (gesunde Ernährung), als auch negativer (ungesunde Ernährung) Hinsicht eine herausgehobene Bedeutung für spätere Ernährungsgewohnheiten (Dallacker et al., 2018a; Dallacker et al., 2019).
Weiterhin zählen Essstörungen, wie die Binge-Eating-Disorder, Stress oder durch Medikamente induzierte Gewichtszunahme zu den Ursachen von Adipositas.

2.1.3. Das Metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom gibt Hinweise zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesundheitsrisikos. Es besteht aus den Risikofaktoren stammbetonte Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertriglyceridämie und Dyslipoproteinämie. Zur Klassifikation werden international vor allem die Definitionen der International Diabetes Federation (IDF) und der American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) verwendet, wonach für die Diagnosestellung des metabolischen Syndroms drei von fünf beteiligten Komponenten vorliegen müssen (Alberti et al., 2009).
Bei Vorliegen des metabolischen Syndroms sind das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko sowie die Gesamtmortalität deutlich erhöht (Galassi et al., 2006). Außerdem ist das metabolische Syndrom mit weiteren Komorbiditäten, wie Störungen der Hämostase, Hyperurikämie oder chronischer Inflammation, assoziiert (Liberopoulos et al., 2005).
Die Pathophysiologie des metabolischen Syndroms ist multikausal (Kahn et al., 2005). Vor allem Bewegungsmangel und hyperkalorische Ernährung sind bei der Entstehung von großer Bedeutung. Deshalb spielt in der Therapie neben der medikamentösen Behandlung der einzelnen Komponenten durch Antihypertensiva, Antidiabetika und Lipidsenker vor allem eine Lebensstilveränderung die wichtigste Rolle (siehe 2.1.5.)

2.1.4. Komorbiditäten und Komplikationen

Schon aus der Definition des metabolischen Syndroms ist ersichtlich, dass Adipositas mit zahlreichen weiteren chronischen Erkrankungen assoziiert und auch mit einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden ist (siehe 2.1.3.). Dabei erhöht Übergewicht auch das Risiko für die Entstehung weiterer Komponenten des metabolischen Syndroms, wie eine gestörte Glukosetoleranz, beziehungsweise eine Diabetes Mellitus Typ 2 (Guh et al., 2009). Schulte und Kollegen konnten in der Deutschen PROCAM Studie 1999 außerdem einen Zusammenhang von erhöhtem BMI, erhöhten Triglyceriden und Bluthochdruck nachweisen (Schulte et al., 1999).
Adipositas geht außerdem mit chronischen Entzündungsprozessen einher, auch oxidativer Stress spielt dabei eine Rolle (Monteiro und Azevedo, 2010). Die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wiederum, führt zu epigenetischen Veränderungen sowie dauerhafter Modifikation von Genexpression und Steuerung der Immunantwort. Christ und Kollegen konnten

2018 zeigen, dass sich nach dem Absetzen einer „Western Diet“ mit fettreicher Ernährung die Entzündungsprozesse zwar wieder normalisierten, die epigenetischen Veränderungen jedoch erhalten blieben (Christ et al., 2018). Damit könnte Adipositas möglicherweise selbst nach einer Lebensstiländerung mit Diät und Gewichtsreduktion dauerhafte Veränderungen in Stoffwechselprozessen induzieren.

Aufgrund chronischer Entzündungsprozesse sind die Komorbiditäten von Übergewicht und Adipositas vielfältig und können nahezu jedes Organsystem des Körpers betreffen. In Tabelle wird das Risiko für einige Komorbiditäten bei Adipositas dargestellt.

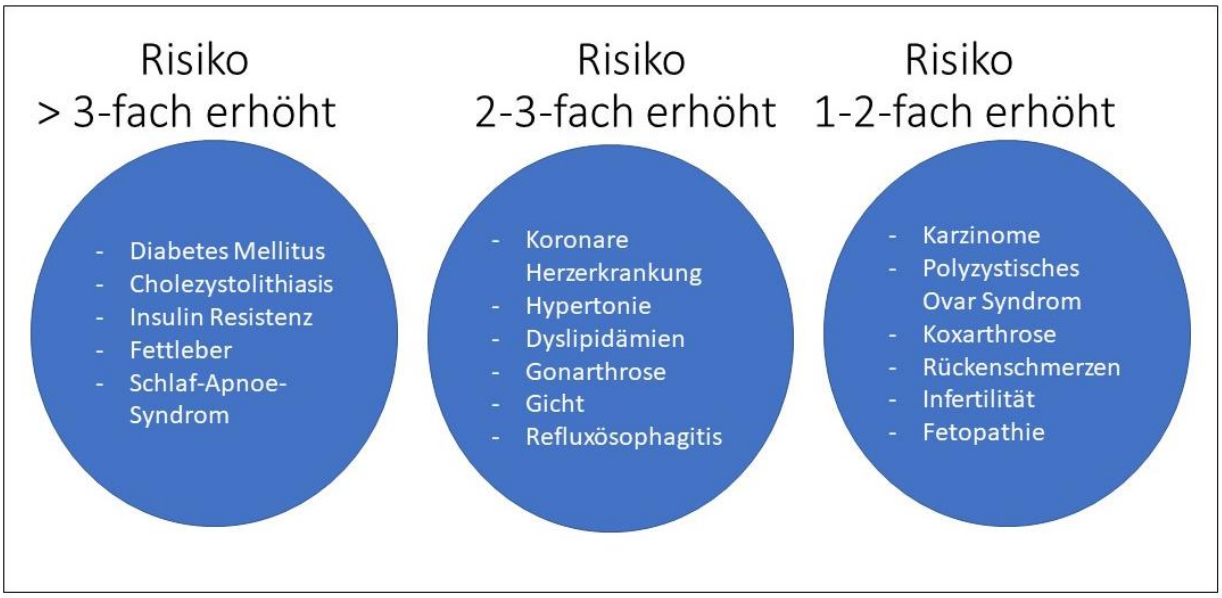


Abbildung 1: Risiko für Morbiditäten bei Adipositas, modifiziert nach WHO 2000.

Von großer Bedeutung für die Risikoabschätzung ist der Grad der Adipositas, denn mit steigendem BMI erhöht sich auch das Risiko für kardiale und metabolische Begleiterkrankungen. Während sich bei Übergewicht das Risiko für kardiometabolische Multimorbidität, im Vergleich zu Normalgewicht, verdoppelt, verfünffacht es sich bei Adipositas Grad 1, und ist bei Adipositas Grad 2 und 3 sogar fast 15-mal höher als bei normalgewichtigen Vergleichsprobanden (Kivimäki et at., 2017). Neben dem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Koronare Herzkrankheit und Schlaganfälle, (Kachur et al., 2017) hat Adipositas auch Auswirkungen auf die Entstehung von Krebs. Als maligne Entartungen, die mit Übergewicht assoziiert sind, sind unter anderem Endometrium, Ösophagus, Kolorektal, Brust, Prostata und Nieren-Karzinome sowie Erkrankungen der blutbildenden Zellen wie Leukämie, Multiples Myelom oder Non-Hodgkin Lymphome, bekannt (De Pergola und Silvestris, 2013; Wolin et al., 2010). Auch das Risiko, an Demenz zu erkranken, ist bei Adipositas erhöht (Anstey et al.,2011). Durch das erhöhte Körpergewicht ergibt sich auch eine Mehrbelastung für das Bewegungssystem und die Gelenke, so dass Adipositas mit Arthrose, vor allem des Hüftgelenks, zusammenhängt (Lievense et al., 2002). Außerdem besteht aufgrund der Arthrose ein höheres Risiko für die Implantation künstlicher Gelenke (Guh et al., 2009). Des

Weiteren ist Adipositas mit häufigerem krankheitsbedingten Arbeitsausfall als bei normalgewichtigen Arbeitnehmern assoziiert (Van Dujivenbode et al., 2009).
Auch zu psychischen Symptomen kann Adipositas führen. Da in der öffentlichen Wahrnehmung oft die Gründe und Verantwortung für Adipositas hauptsächlich den Betroffenen selbst und deren (Fehl-)Verhalten zugeschrieben werden (Mata und Hertwig, 2018), ist Adipositas häufig mit Stigmatisierung vergesellschaftet. Stigmatisierung und soziale Ausgrenzung finden schon im Kindheitsalter statt und haben sich sogar in den letzten 40 Jahren weiter verstärkt (Latner und Stunkard, 2003). Dies führt dazu, dass Kinder mit Adipositas eine ähnlich niedrige subjektive Lebensqualität empfinden wie Kinder, die an Krebs erkrankt sind (Schwimmer et al., 2003). Aber auch adipöse Erwachsene erleben Benachteiligungen, sogar im Arbeitsbereich in Form von niedrigeren Löhnen und erschwerten Berufsaussichten (Puhl und Heuer, 2009). So verwundert es nicht, dass Übergewicht und Adipositas mit einer höheren Prävalenz komorbider psychischer Störungen zusammenhängen und einen Risikofaktor für die Entwicklung von depressiven Störungen und Dysthymien darstellen (Baumeister und Härter, 2007; McElroy et al., 2004).

2.1.5. Prävention und Therapie

Durch die Reduktion des Körpergewichts kann das Risiko für Komorbiditäten wie Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression effektiv gesenkt werden (Aucott et al., 2005; Faulconbridge et al., 2009; Tuomilehto et al., 2001). Auch das Mortalitätsrisiko kann durch die Behandlung von Adipositas verringert werden (Harrington et al., 2009).
Die Therapie von Adipositas klingt simpel, doch Abnehmen und vor allem das dauerhafte Halten des reduzierten Gewichtes stellt die Betroffenen oft vor große Probleme. Obwohl viele Menschen im Verlauf ihres Lebens versuchen, ihr Gewicht zu reduzieren (Santos et al., 2017), haben viele Probleme damit, beständig ihr Gewicht zu halten. Besonders bei steigendem BMI und damit verbundener wachsender Adipositas wird es immer schwieriger und unwahrscheinlicher, Normalgewicht zu erreichen (Fildes et al., 2015). Dabei hat auch die Anzahl der Versuche abzunehmen, einen negativen Einfluss auf den letztendlichen Erfolg der Intervention (Teixeira et al., 2005). Folgt man der Definition von Wing und Hill aus dem Jahr 2001, die für eine erfolgreich beibehaltene Gewichtsreduktion einen Verlust von 10% des initialen Körpergewichtes und das Halten dessen für mindestens ein Jahr voraussetzt (Wing und Hill, 2001), erreichen dieses Ziel nur etwa 21 Prozent der von Adipositas Betroffenen (McGuire et al., 1999).
Diese Zahlen verdeutlichen, dass die Bereitschaft zur Gewichtsabnahme bei Übergewicht zwar durchaus vorhanden ist, aber die Strategie und das Abnehmverhalten noch optimiert werden müssen, vor allem um dauerhaft erfolgreich zu sein.
Brownell und Kollegen prägten 1986 erstmals den Begriff des „Jo-Jo Effekts“ und beschrieben damit, dass man zwar effektiv und bewusst Gewicht verlieren kann, es danach allerdings nicht schafft dieses Gewicht erfolgreich zu halten und unwillentlich wieder zunimmt (Brownell et al.,

1986). Dieser Prozess, den Brownell auch als „weight cycling“ bezeichnet, führt nicht nur dazu, dass man nach anfänglich erfolgreichem Abnehmen wieder an Gewicht zulegt, sondern oftmals auch mehr wiegt als noch vor der Intervention. Weiterhin zeigt sich nach mehreren dieser Zyklen, dass die Geschwindigkeit des Gewichtsverlustes abnimmt, das Ursprungsgewicht allerdings deutlich schneller wieder erreicht wird. Auch wenn die Studienlage zum Teil widersprüchlich ist, spricht viel dafür, dass der Wechsel von Ab- und Zunehmen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre und metabolische Risikoprofil nehmen kann (Rhee, 2017). Insbesondere die allgegenwärtige Verfügbarkeit von Essen und dessen Stimuli (siehe 2.1.2.) sorgt dafür, dass in einer Umgebung mit vielen appetitanregenden Essenreizen die Intention abzunehmen unterdrückt wird und stattdessen die Freunde und der Genuss am Essen überwiegt (Stroebe et al., 2013).

Aufgrund der Komplexität und Vielfältigkeit der Ursachen von Adipositas ist ein multimodaler Therapieansatz von entscheidender Bedeutung (Södlerlund et al., 2009). Die Kombination aus Energiedefizit, vor allem durch eine reduzierte Fett-Zufuhr, Selbstkontrolle und regelmäßige Bewegung ist dabei von herausragender Bedeutung (Ramage et al., 2014). Natürlich spielen die Ernährung und deren Umstellung eine große Rolle, wenn man eine dauerhafte Gewichtsreduktion erzielen und den Jo-Jo Effekt vermeiden will. Dazu gehören neben der Reduzierung der Zufuhr von Kalorien und Fetten eine stärkere Zuwendung zu Gemüse und Ballaststoffen. Eine Essroutine ist ebenfalls notwendig, da ein ausgewogenes Frühstück und regelmäßige Nahrung, am besten in festen Intervallen und ohne weitere Zwischenmahlzeiten, bei der Gewichtsreduktion helfen (Wing und Phelan, 2005). Allerdings müssen diese Essgewohnheiten dauerhaft umgestellt werden, damit sie erfolgreich und langfristig funktionieren. Shick und Kollegen publizierten 1998, dass Frauen, die nach Diäten eine dauerhafte Gewichtsreduktion erzielten, auch weiterhin im Schnitt ca. 1300 kcal zu sich nahmen und Männer ca. 1700 kcal pro Tag (Shick et al., 1998). Außerdem führten beide ihre Energie nur zu einem geringen Teil durch Fette zu. Es geht also nicht um eine Diät, sondern um die dauerhafte Umstellung von Ess- und Ernährungsgewohnheiten.

Eindeutige Evidenz gibt es dafür, dass regelmäßige körperliche Bewegung sowohl einen präventiven als auch einen therapeutischen Nutzen hat (Kay und Singh, 2006; Wu et al., 2009). Hierbei nutzt es schon, Bewegung in den Alltag zu integrieren und Treppen steigt, anstatt den Fahrstuhl zu nehmen, denn bereits moderate Mehrbewegung kann positive Auswirkungen hervorrufen (Lee et al., 2012). Empfohlen werden 45 bis 60 Minuten moderate körperliche Aktivität pro Tag als Prävention gegen Adipositas und Übergewicht (Saris et al., 2003). Eine medikamentöse Therapie kommt in der Regel nur adjuvant zum Einsatz, wenn Änderungen von Ernährung und vermehrte körperliche Aktivität das Körpergewicht nicht ausreichend reduzieren, jedoch nicht als primäre Behandlung. Verwendung findet hierbei fast ausschließlich Orlistat, das zu einer Hemmung der Lipasen im Gastrointestinalbereich führt, damit die Absorption von Fetten wirksam blockiert und einen Gewichtsverlust herbeiführt (Rucker et al., 2007). Dadurch ergibt sich allerdings die naheliegende und häufige unerwünschte Nebenwirkung von gastrointestinalen Beschwerden wie Steatorrhoe, Flatulenzen oder vermehrter Stuhlgang.

Führen jedoch konservative Maßnahmen nicht zum gewünschten Therapieerfolg und besteht gleichzeitig massive Adipositas (Grad III oder Grad II mit Komorbiditäten), kann ein chirurgischer Eingriff erwogen werden. Verwendete Verfahren sind vor allem Magenband, Magenteilresektionen und Magenbypass. Abhängig vom Verfahren beträgt die Gewichtsreduktion zwischen 21 bis zu 38 kg nach einem Jahr und nach 10 Jahren noch 15 bis 28 kg (Sjödström et al., 2004).

2.2. Nahrungsreize und Adipositas

Trotz der vielschichtigen Pathophysiologie von Adipositas liegt ihr in der Regel ein Ungleichgewicht aus einer hochkalorischen Nahrungsaufnahme mit einem zu hohen Anteil von gesättigten Fettsäuren und kurzkettigen Kohlenhydraten wie Zucker (Hooper et al., 2012; Malik et al., 2013) zugrunde. Erschwerend kommt hinzu, dass Essen mittlerweile allgegenwärtig ist. Überall in unserer Umgebung, sei es durch Werbung im Fernsehen, Bilder, Plakate oder Essensgerüche, befinden sich Nahrungsreize als potenzielle Stimuli, die zur Nahrungsaufnahme anregen sollen und dies auch tun. Besonders Gerüche haben die Möglichkeit, starken Einfluss auf unsere Ernährung zu nehmen. Da das olfaktorische System eine direkte Verbindung zum limbischen System hat (Devanand, 2016), sind Düfte oft mit Emotionen oder Erinnerungen verknüpft und können damit oft unbewusst aber entscheidend auf die Nahrungsaufnahme einwirken.
Dafür spricht auch, dass im Bulbus olfactorius (BO), dem Sitz des zweiten Neurons der Riechbahn, Rezeptoren für Ghrelin, Leptin und Insulin gefunden wurden (Palouzier-Paulignan et al., 2012). Diese Hormone beeinflussen die Homöostase von Prozessen der Nahrungsaufnahme durch Indizierung von Hunger oder Sättigungsgefühl. Nahrungsreize haben einen großen Einfluss auf die menschliche Physiologie, Hormonaktivität und die Regulation des Energiehaushaltes, bei Adipositas sogar noch verstärkt im Gegensatz zu Normalgewicht (Belfort-DeAguiar und Seo, 2018). An der kortikalen Verarbeitung von Düften sind insbesondere Regionen des Belohnungssystems wie der mediale und ventromediale präfrontale Kortex und das ventrale Striatum (Bragulat et al., 2010; Eiler et al., 2012; Sun et al., 2016) sowie der orbitofrontale Kortex und gedächtnisrelevante Bereiche wie Hippocampus und Amygdala (Eiler et al., 2012) beteiligt. Die Verarbeitung und die aktivierten Gehirnareale scheinen auch vom Duft selbst abhängig zu sein. Ergebnisse von Iannilli und Kollegen sprechen dafür, dass essensassoziierte Düfte im Vergleich zu nicht-essensassoziierten Düften zu einer Aktivierung von Belohnungsregionen (posteriorer orbitofrontaler Cortex, Gyrus frontalis superior) im Gehirn führen (Iannilli et al., 2015). Ob es auch Unterschiede zwischen essensassoziierten Düften, zum Beispiel hochkalorischen (ungesunden) und niedrigkalorischen (gesunden) Gerüchen, gibt, ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht worden. Gezeigt werden konnte, dass sich essensassoziierte Gerüche auf die Nahrungsmenge, die nach Duftexposition gegessen wird, auswirken (Proserpio et al., 2019). Außerdem ist der Appetit auf dem Essensduft entsprechende Nahrung nach Duftexposition verstärkt (Boesveldt und de Graaf, 2017; Larsen et al., 2012; Zoon et al., 2016). Zudem können Gerüche Informationen über

den Energiegehalt der Nahrung liefern. Anhand von Düften ist es zum Beispiel möglich, den Fettgehalt von Nahrungsmitteln zu unterscheiden (Boesveldt und Lundstrom, 2014).

In funktionellen Magnetresonanzuntersuchungen (fMRT) zeigten adipöse Probanden auch ohne Duftexposition eine verstärkte Gehirnaktivität in Belohnungs- und Aufmerksamkeitsregionen wie dem Striatum, dem orbitofrontalen Kortex, dem medialen prefrontalen Kortex, der Insel, der Amygdala und dem Hippocampus (Devoto et al., 2018; Kennedy und Dimitropoulos, 2013; Pursey et al., 2014). Moreno-Padilla und Kollegen konnten eine erhöhte Hirnaktivität in motivations- und emotionsassoziierten Regionen während der Nahrungswahl bei adipösen Probanden nachweisen (Moreno-Padilla et al., 2018). Außerdem kann die Reaktion des Belohnungszentrums im Gehirn auf Essensstimuli als Biomarker für die Entwicklung von Adipositas fungieren (Stice und Burger, 2019). In fMRT Untersuchungen von normalgewichtigen Probanden zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen einer stärkeren Hirnaktivität während der Präsentation von Bildern, auf denen ungesunde Nahrung abgebildet wurde sowie dem anschließenden Essverhalten (Mehta et al., 2012). Diese Ergebnisse lassen einen Zusammenhang zwischen Essensreizen, Hirnaktivität und der Entscheidung über Menge und Art des Essens, damit in letzter Konsequenz auch die Gewichtszunahme, vermuten. Allerdings nutzten die meisten Studien visuelle Essenstrigger. Über den Zusammenhang von Übergewicht und olfaktorischen, essensassoziierten Reizen ist bisher deutlich weniger bekannt, ebenso wie über die Rolle des Geruchssinns und der beteiligten olfaktorischen Strukturen bei Adipositas.

Auch wenn die Wechselwirkungen von Adipositas und dem olfaktorischen System noch nicht genau verstanden sind, gibt es Hinweise, dass sich die Riechfunktion bei Übergewicht verändert. Ein Großteil bisheriger Studien ergab, dass steigender BMI mit einer Verschlechterung der Riechleistung einhergeht und adipöse Patienten verringerte Ergebnisse bei der Riechschwelle, Diskriminierung und Duftidentifikation aufweisen (Fernandez-Garcia et al., 2017; Patel et al., 2015; Richardson et al., 2004; Skrandies und Zschieschang, 2015). Für eine negative Korrelation von BMI und viszeralem Fett mit dem Riechvermögen spricht auch, dass sich die Riechfunktion nach bariatrischen Operationen bei adipösen Patienten verbessert (Holinski et al., 2015; Peng et al., 2019). Interessanterweise zeigten Stafford und Whittle 2015, dass adipöse Probanden im Vergleich zu Normalgewichtigen eine erhöhte Sensitivität und Präferenz für einen Schokoladenduft aufwiesen. Adipöse Probanden konnten einen Schokoladenduft bereits bei Konzentrationen wahrnehmen, bei denen Normalgewichtige nicht im Stande waren etwas zu riechen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass sich Adipositas nicht nur in negativer Hinsicht auf die Riechleistung auswirkt, sondern womöglich auch eine weitere Zuwendung zu hochkalorischer Nahrung, wie zum Beispiel Schokolade, durch Veränderungen in der Geruchswahrnehmung und -verarbeitung bewirken könnte. Dafür spricht auch, dass Menschen mit Riecheinschränkungen ihr Essen stärker mit ungesunden, hochkalorischen Zutaten, wie Zucker, Mayonnaise oder Sour Creme würzen als Kontrollprobanden (Manesse et al., 2017).

2.3. Olfaktorisches System

2.3.1. Anatomie und Physiologie des Riechens

Das menschliche Auge ist im Stande, 2,3 bis 7,5 Millionen Farben (Nickerson und Newhall, 1943; Pointer und Attridge, 1998) und das menschliche Ohr etwa 340.000 unterschiedliche Töne (Stevens und Davis, 1938) zu unterscheiden. Laut neusten Studien ist das olfaktorische System jedoch zu einer weitaus größeren Diskrimination von Reizen in der Lage als andere Sinnesorgane des Menschen. Bushdid und Kollegen kamen 2014 auf mindestens eine Billion Gerüche, die der menschliche Geruchssinn im Stande ist, zu erkennen (Bushdid et al., 2014). Allerdings wurde bereits Kritik an den Methoden und mathematischen Berechnung von Bushdid und Kollegen laut und die eigentliche Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen ist noch immer ungeklärt (Gerkin und Castro, 2015; Meister 2015).

Gerüche können entweder orthonasal als Luftstrom durch eine der beiden Nasenöffnungen, oder retronasal durch den Mund eingeatmet und über den Rachen weitergeleitet bis in die Nasenhöhle gelangen. In der Nase erfolgt die weitere Aufnahme und Verarbeitung der Düfte durch die Rezeptorneurone des olfaktorischen Epithels.

Getrennt durch das Septum teilt sich die Nase in eine linke und eine rechte Nasenhöhle. An der lateralen Nasenwand befinden sich die drei Nasenmuscheln (Conchae nasales superior, medialis et inferior) sowie die drei Nasengänge (Meati nasi), die zwischen ihnen sind. Der größte Abschnitt der Nasenschleimhaut wird von respiratorischem Epithel, einem mehrreihigen hochprismatischen Flimmerepithel, das sich auch in weiten Teilen der Atemwege befindet, bedeckt. Der Nasenvorhof dagegen ist mit einem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel (Epidermis) ausgekleidet. Den dritten Zelltypus stellt das olfaktorische Epithel (oder auch Riechepithel) der Regio olfactoria dar und ist in der Riechspalte im Bereich des oberen Nasenganges lokalisiert. Von dort reicht es weiter bis an den Ansatz der mittleren Nasenmuschel und überzieht ebenfalls einen kleinen Abschnitt des gegenüberliegenden Nasenseptums (Lane et al., 2002; Leopold et al., 2000). Bei erwachsenen Menschen hat die Riechschleimhaut eine Größe von ca. 500mm² und besteht aus dem hohen mehrreihigen Epithel sowie der darunter liegenden Lamina propria. Die in der Lamina propria befindlichen Bowman-Drüsen sezernieren eine dünne Schicht Riechschleim, der das gesamte olfaktorische Epithel bedeckt und vor allem eine Schutzfunktion einnimmt. Das Riechepithel selbst enthält vier verschiedene Zelltypen: die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN), Stützzellen, Basalzellen sowie Mikrovillizellen (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Aufbau des Riechepithels, entnommen aus Lüllmann, Rauch und Paulsen, 2015.

Die olfaktorischen Rezeptorneurone, oder auch Riechsinneszellen, sind bipolare Nervenzellen. Ihre Zellkörper befinden sich in der basalen Hälfte des Epithels. Auf der einen Seite ragen ihre dendritischen Fortsätze, die sich zu dendritischen Kolben verdicken und Ausgangspunkt unbeweglicher Zilien sind, bis in die Schleimschicht der Nasenhöhle. Auf der basalen Seite gehen aus ihnen dünne Axone hervor, die in Bündeln zusammengefasst die Fila olfactoria bilden.
Die Zellmembran der olfaktorischen Zilien ist der Ort, an dem die Bindung von Gerüchen an die entsprechenden Rezeptoren stattfindet, denn sie enthält die G-Protein-gekoppelte olfaktorischen Rezeptoren. Die Gene für die Codierung der olfaktorischen Rezeptorproteine, von denen Menschen wahrscheinlich zwischen 200 und 400 haben (Witt und Hansen, 2008), stammen aus einer der größten Genfamilien des menschlichen Genoms (Buck und Axel, 1991). Obwohl es in der Zellmembran der Zilien einer jeden Riechsinneszelle nur einen bestimmten Rezeptortypen gibt (Malnic et al., 1999), können wir deutlich mehr als nur 200-400 verschiedene Düfte unterscheiden. Dies liegt daran, dass ein Duftmolekül nicht nur einen Rezeptortyp, sondern eine große Menge verschiedener Rezeptoren in unterschiedlicher Affinität aktivieren kann. Auch umgekehrt kann ein und derselbe Rezeptor von verschiedenen Duftstoffen aktiviert werden. Daraus ergibt sich die beschriebene Vielfalt der Diskrimination von Gerüchen. Die Duftmoleküle binden an verschiedene Rezeptorproteine und induzieren damit eine G-Protein-gekoppelte Signaltransduktionskaskade. Durch die daraus resultierende Bildung des Second Messenger zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) werden Kationenkanäle geöffnet, das Membranpotential verändert sich und ab einer gewissen Schwelle entsteht ein Aktionspotential (Albrecht und Wiesmann, 2006). Als Fila olfactoria gebündelt ziehen die Axone der ORN durch die Lamina cribrosa und enden als Nervus olfactorius im paarig angelegten Riechkolben, dem Bulbus olfactorius, (Hatt, 2006).
Umhüllt werden die Dendriten der ORN von den Stützzellen, die durch die Bildung von Tight junctions für deren Isolation voneinander und damit eine suffiziente Reizweiterleitung sorgen.
Die Lebensdauer der ORN liegt wohl bei etwa 60 Tagen (Witt und Hansen, 2008). Durch asymmetrische Teilung der Basalzellen, undifferenzierter Stammzellen, können sich sowohl Stützzellen als auch die Riechsinneszellen lebenslang regenerieren. Die Funktion der Mikrovilli, die sich im apikalen Teil des Epithels befinden, ist bisher noch unklar (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2015).

2.3.2. Neuronale Verarbeitung olfaktorischer Sinnesreize

Über 1000 Gene und damit etwa drei Prozent unseres Genoms kodieren für Duftstoff-Rezeptoren (Behrends et al., 2016). Die Grundlage der großen Vielfalt und Diskriminierungsfähigkeit unseres Geruchssinns wird durch die Tatsache gelegt, dass ein Geruch gleich an mehrere G-Protein-gekoppelte Duftstoffrezeptoren mit unterschiedlich starker Intensität bindet und sich daraus ein charakteristisches Aktivierungsmuster ergibt (Malnic et al., 1999). Die Axone der Sinneszellen ziehen, gebündelt als 10 bis 15 Fila olfactoria, die wiederum in ihrer Gesamtheit den ersten

Hirnnerven, Nervus olfactorius, bilden, in den ipsilateralen Bulbus olfactorius und damit direkt in das Gehirn. Erst hier findet die Übertragung auf das zweite Neuron der Riechbahn, die Mitralzellen des Bulbus olfactorius, statt. Außerdem findet im BO auch eine erste Aufarbeitung der Reize statt. Er befindet sich paarig als Ausstülpung des Gehirns unterhalb des Frontallappens. Die beiden Bulbi sind über die Commissura anterior miteinander verbunden, kreuzen aber mit den meisten Fasern nicht, sondern bleiben in der Regel streng ipsilateral.

Von großer Bedeutung ist die im BO stattfindende Konvergenz der Reize. Die Axone von 12 bis 30 Millionen olfaktorischen Rezeptorneuronen projizieren in den Bulbus Olfactorius und werden hier auf gerade einmal 5000 bis 8000 Glomeruli verschaltet (Witt und Hansen, 2008). Ein Glomerulus ist die synaptische Einheit aus den Dendriten einer oder weniger Mitralzelle und den Axonen von ORN des gleichen Rezeptortyps. Diese Informationsreduktion und -konzentration ist für das Erkennen von Düften sehr wichtig und ermöglicht es, auch niedrig konzentrierte Gerüche wahrzunehmen.

Wie schon in den ORN, lösen Duftstoffe im BO ein für den entsprechenden Geruch spezifisches Aktivitätsmuster aus. Anhand der topographischen Analyse dieser Muster findet hier eine erste Einordnung beziehungsweise Identifikation von Düften statt (Vassar et al., 1994). Durch die periglomerulären Zellen und Körnerzellen des BO können Signale inhibiert werden und es kommt zu negativen Rückkopplungsmechanismen, ähnlich wie die Renshaw-Inhibition der a-Motoneurone, (Behrends et al., 2016). Auf diese Weise kann die Reizweiterleitung und Verarbeitung moduliert und kontrastiert werden (Witt und Hansen, 2008). Vom Bulbus olfactorius werden die Informationen über den Tractus olfactorius an andere Gehirnareale weitergeleitet (siehe Abbildung 3). In ihrer Gesamtheit werden diese Strukturen als olfaktorischer Kortex bezeichnet und bestehen aus dem Nucleus olfactorius anterior, dem piriformen Kortex, der Area entorhinalis, dem ventralen Striatum sowie Teilen des Corpus amygdalouideum (Witt und Hansen, 2008). Diese Regionen gehören zum entwicklungsgeschichtlich ältesten Anteil des Gehirns, dem Paläokortex. Aus diesen Rindenarealen erfolgt die Weiterleitung der Riechinformationen zur Inselrinde und dem orbitofrontalen Kortex. Die Gehirnareale der Amygdala nehmen vor allem in der Funktion der emotionalen Bewertung eine hervorgehobene Stellung ein. Der mit ihr eng verknüpfte Hippocampus spielt eine wichtige Rolle für das menschliche Gedächtnis. Dies erklärt, wieso Gerüche stark mit Erinnerungen verknüpft sein und in den Menschen spezielle Emotionen hervorrufen können.

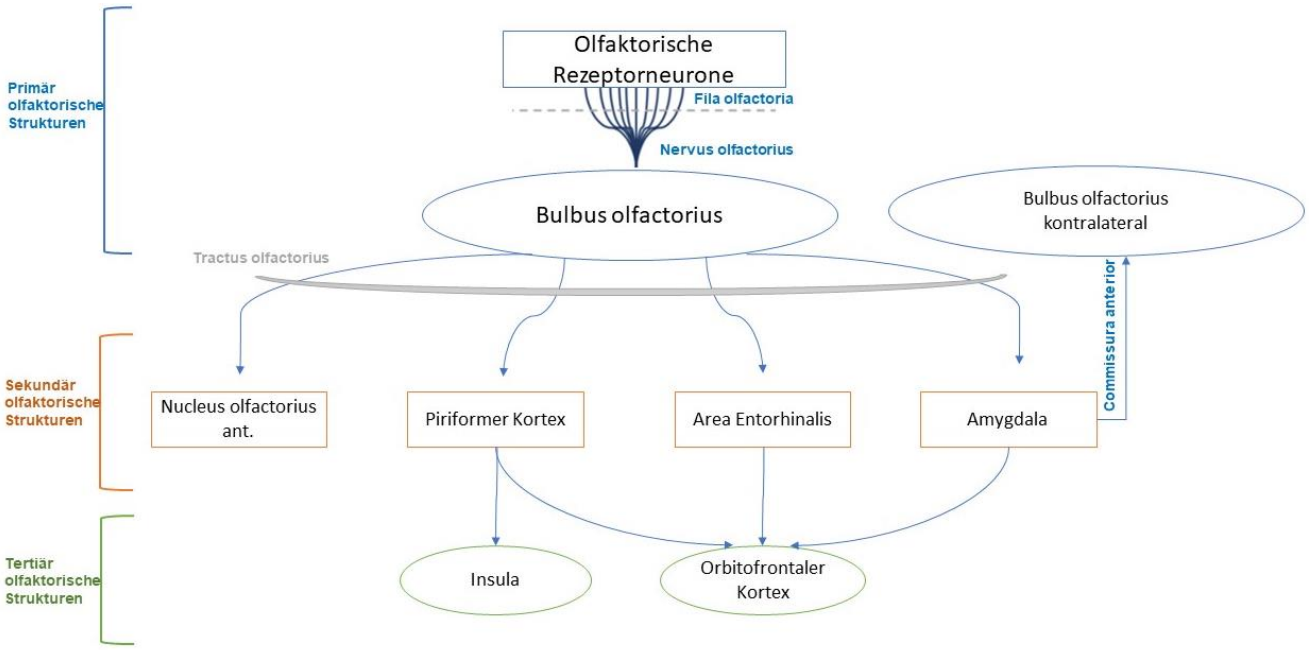


Abbildung 3: schematische Darstellung der Riechbahn

2.3.3. Riechstörungen

Riechstörungen stellen einen sehr häufigen Konsultationsgrund für Patienten im HNO-ärztlichen Alltag dar (Brämerson et al., 2004; Landis et al., 2004). Laut einer Umfrage aus dem Jahr 2000 werden mehr als 79000 Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz pro Jahr wegen Riechstörungen stationär behandelt (Damm et al., 2004). In Abbildung 4 ist die Häufigkeitsverteilung von Ursachen von Riechstörungen, anhand der von Damm und Kollegen erhobenen Daten, dargestellt. Vor allem mit steigendem Alter wächst die Bedeutung von Einschränkungen der Riechfähigkeit. Ungefähr ab dem 60. Lebensjahr sinkt die Riechleistung im Mittel bis zu einem möglichen vollständigen Verlust der Riechfunktion (Anosmie, Doty und Kamath, 2014). Mehr als drei Viertel der über 80-jährigen zeigen starke Einschränkungen in ihrer Geruchswahrnehmung (Doty et al., 1984). Patienten, die über eine reduzierte Riechleistung klagen, weisen eine deutlich verringerte Lebensqualität auf (Brämerson et al., 2007).

Prinzipiell kann der Messung des Volumens des BO (siehe 2.2.3.) vor allem hinsichtlich der intraindividuellen Bedeutung für die Abschätzung der Prognose von Riechstörungen eine hervorgehobene Bedeutung beigemessen (Hummel und Welge-Lüssen, 2008) werden.

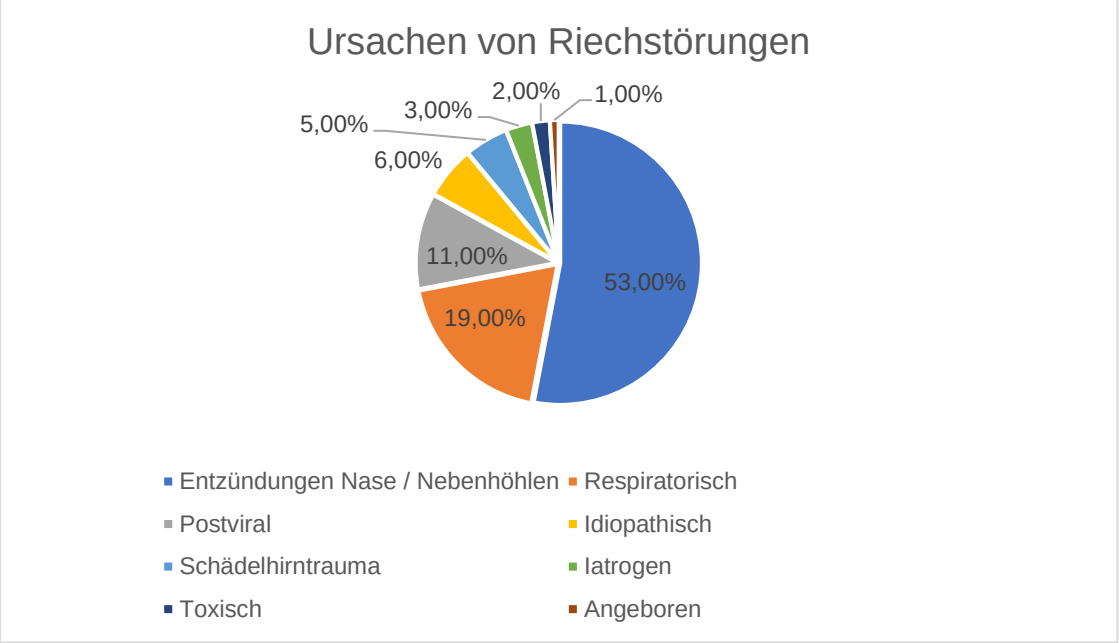


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Riechstörungen, nach Damm et al., 2004.

2.3.3.1. Sinunasale Riechstörungen

Wie aus Abbildung 4 zu entnehmen, haben über 70 Prozent der behandlungspflichtigen Riechstörungen ihre Ursache in einer sinunasalen Pathologie. Eine weitere Einteilung erfolgt in entzündliche und nicht-entzündliche Ursachen.

Entzündungsbedingte sinunasale Riechstörungen wiederum werden nach ihrer Infektiosität unterschieden. Im Rahmen einer chronischen oder rezidivierenden Rhinitis oder Rhinosinusitis können die Infektionen zu temporärem oder dauerhaftem Riechverlust führen. Davon abzugrenzen sind die nicht-infektiösen, entzündlichen sinunasalen Riechstörungen. Sie können durch Nasenpolypen mit einer daraus resultierenden hyperplastischen Rhinosinusitis, als Konsequenz einer allergischen Rhinitis, oder idiopathisch entstehen.

Nicht-entzündliche sinunasalen Riechstörungen liegen oft anatomische Ursachen zugrunde, wie Stenosen durch Synechien oder eine Septumdeviation. Nicht-anatomisch bedingt kann die Riechfunktion durch neurogene oder endokrine Dysregulation und damit verbundenen Schwellungszuständen der Nasenschleimhaut eingeschränkt sein. Pathophysiologisch beruht das Defizit der Riechleistung bei sinunasalen Pathologien auf einem verminderten nasalen Luftstrom und daraus resultierender Minderbelüftung der Nase sowie eine Behinderung des Duftstromtransportes zur Riechschleimhaut oder einer Funktionsstörung beziehungsweise Destruktion des Riechepithels.

2.3.3.2. Nicht-sinunasale Riechstörungen

Liegt die Ursache einer Riechstörung nicht in der Nase und den Nasennebenhöhlen selbst, gibt es noch zahlreiche weitere Möglichkeiten, aus denen eine relevante Pathologie der Riechfunktion resultieren kann. Diese werden als nicht-sinunasale Riechstörungen zusammengefasst und beinhalten postinfektiöse beziehungsweise postvirale, posttraumatische, kongenitale und idiopathische Riechstörungen (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Medikamente und Toxine können genauso wie verschiedene Erkrankungen zu einer Einschränkung des Riechvermögens führen. Speziell bei neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Parkinson oder der Alzheimer Erkrankungen tritt ein Riechverlust als Frühsymptom auf und gewinnt in der Zusatzdiagnostik dieser Krankheiten einen immer größeren Stellenwert (Fullard et al., 2017; Marin et al., 2018). Auch Diabetes mellitus, Hypothyreose oder psychische Erkrankungen, wie Depressionen können sich negativ auf die Riechfunktion auswirken (Günbey et al., 2015; Naka et al., 2010; Negoias et al., 2010). Die Auswirkungen von Adipositas auf das Riechvermögen wurden bereits in Kapitel 2.2. beschrieben.

2.3.3.3. Qualitative und quantitative Riechstörungen

Weiterhin können sie neben ihrer Ursachenverteilung auch in quantitative und qualitative Riechstörungen unterschieden werden. Quantitativ kann das Riechen in Normosmie, eine normale, Hyposmie, eine verminderte, oder Anosmie, eine fehlende Riechfunktion, eingeteilt werden. Patienten, die an einer Hyposmie leiden, können Gerüche nur in höheren Konzentrationen wahrnehmen. Anosmien werden wiederum in komplette Anosmien mit einem vollständigen Verlust der Duftwahrnehmung, partielle Anosmien mit Störung der Wahrnehmung von bestimmten Gerüchen und funktionelle Anosmien mit einer geringen Restwahrnehmung unterteilt. Deutlich seltener, aber auch den quantitativen Riechstörungen zugehörig, ist die Hyperosmie, eine pathologisch gesteigerte Geruchswahrnehmung. Quantitative Riechstörungen sind mit ausführlichen psychophysischen Tests diagnostizierbar. Im klinischen Alltag haben sich hierzu vor allem der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test, Doty et al., 1984a; Doty et al.,1984b) und Sniffin‘ Sticks (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996, siehe 4.5.1.) etabliert.
Im Gegensatz zu den quantitativen stehen die qualitativen Riechstörungen, bei denen der Betroffene Düfte anders wahrnimmt als die Normalbevölkerung. Aktuell erfolgt die Diagnose von qualitativen Riechstörungen nur aus der Eigenanamnese, da sie mit objektivierenden Methoden schlecht feststellbar sind (Leopold, 2002). Bei der Parosmie hat der Patient eine veränderte Wahrnehmung für einen Duftstoff. Statt des zum Beispiel vertrauten Kaffeedufts nehmen Patienten einen anderen, oft unangenehmen Duft wie Buttersäure wahr. Die Phantosmie beschreibt eine andere qualitative Riechstörung, bei der der Patient Düfte ohne eine vorhandene Reizquelle riecht.

2.3.4. Bulbus-Volumetrie

Das menschliche Riechsystem und insbesondere der Bulbus olfactorius weisen eine hohe Plastizität auf. Als Plastizität bezeichnet man strukturelle und funktionelle Umbauvorgänge von Strukturen im menschlichen Gehirn als Reaktion auf eine erhöhte oder verringerte Aktivität von Nervenzellen oder ganzer Hirnareale.

Ursächlich dafür ist zum einen der einzigartige Fakt, dass sich die ORN lebenslang regenerieren und erneuern können. Andererseits konnte auch gezeigt werden, dass Vorläuferzellen aus der subventrikulären Zone zwischen Striatum und Seitenventrikeln in den BO wandern und sich dort ausdifferenzieren (Curtis et al., 2007). Dies ist die Grundlage dafür, dass sich, in Abhängigkeit der Verwendung und Beanspruchung, der BO dynamisch verändern und umbauen kann. Sowohl Größe und Volumen, aber auch Apoptoserate oder Neurogenese sind dabei wandelbare Parameter. Durch olfaktorisches Training beispielsweise kann das Volumen des BO signifikant gesteigert werden (Negoias et al., 2017), genauso wie bei Berufen, in denen der Geruchssinn vergleichsweise stark beansprucht ist. Das Mittel der Wahl, um die Größe und gegebenenfalls plastische Änderungen des BO messbar zu machen, ist die strukturelle Magnetresonanztomographie (siehe 2.3.1., Abolmaali et al., 2008).

Studien konnten zeigen, dass Sommeliers und Parfumeure vergrößerte Riechareale wie den entorhinalen Cortex, Insel oder den orbitofrontalen Cortex aufweisen (Banks et al., 2016; Delon-Martin et al., 2013). Andererseits führt eine unilaterale olfaktorische Deprivation zu einer Verringerung der Bulbusgröße auf der entsprechenden Seite (Maruniak et al., 1989).

Generell kann der Bulbus olfactorius als Indikator für Riechleistung angesehen werden. Es gibt zahlreiche Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Volumen des Riechkolbens und der Riechfunktion zeigen konnten (Buschhüter et al., 2008; Negoias et al., 2017; Rombaux et al., 2009a). Buschhüter und Kollegen stellten 2008 auch eine Korrelation zwischen Bulbusvolumen und dem via Sniffin‘ Sticks ermittelten Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert (SDI-Wert) fest. Andere Studien fanden bei Hyposmikern eine Verringerung der Größe des BO. Es zeigten sich kleinere Bulbi sowohl bei kongenitaler Hyposmie oder Anosmie (Yousem et al., 1996), als auch bei postinfektiösem Riechverlust (Rombaux et al., 2006a) und posttraumatischen olfaktorischen Defiziten (Rombaux et al., 2006b). Auch Erkrankungen, die mit einer schlechteren Riechleistung einhergehen, können zu einer Verringerung des Bulbusvolumens führen. Mehrere Studien beschrieben eine verminderte Bulbusgröße bei Depressionen, Morbus Alzheimer und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (Müller et al., 2005; Negoias et al., 2010; Rottstädt et al., 2018; Thomann et al., 2009). Schriever und Kollegen fanden auch bei Rauchern einen kleinen BO, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessanterweise war die Riechfunktion der Raucher jedoch nicht eingeschränkt (Schriever et al., 2013). Diese Tatsache legt nahe, dass das verminderte Bulbusvolumen einen frühen Negativeffekt des Rauchens anzeigt und noch vor dem Auftreten von relevanten Riecheinschränkungen die Größe des BO bereits abnimmt. Neben der allgemeinen Riechfunktion ist das Volumen des BO auch vom Lebensalter abhängig. Bis in das vierte Lebensjahrzehnt steigt das Volumen an und sinkt daraufhin mit steigendem Alter immer weiter ab

(Bhatnagar et al., 1987; Buschhüter et al., 2008). Dieser Fakt lässt sich gut damit vereinbaren, dass auch die Riechleistung mit steigendem Alter schlechter wird und sich in niedrigeren SDI-Werten äußert (Hummel et al., 2007).

2.4. Elektrophysische Verfahren

Zur klinischen Testung des Riechvermögens können subjektive und objektive Verfahren verwendet werden. Die psychophysische Testung (siehe 4.5.) ist ein subjektives, also von der Kooperation und intellektuellen Ausstattung des Probanden abhängige Untersuchung. Im Gegensatz dazu bieten elektrophysische Messtechniken als objektive Untersuchungen die Möglichkeit, weitestgehend unabhängig von der Mitarbeit des Probanden die Riechfunktion zu evaluieren.

2.4.1. Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale

Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale (OEP) können aus einem Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden und spiegeln die Aktivierung kortikaler Neurone nach einer olfaktorischen Reizung wider. Ein Elektroenzephalogramm erfasst und visualisiert die elektrische Aktivität des Gehirns durch Anbringen von Elektroden auf der Kopfhaut. Im EEG werden aufsummierte Potentialschwankungen von kortikalen Neuronen dargestellt. Jede Nervenzelle erzeugt und überträgt elektrische Potentiale und baut damit ein elektromagnetisches Feld auf (Picton, 1988). Abhängig von Aktivität, exzitatorischer und inhibierender Modulation schwanken diese Potentiale. Mit Hilfe von Elektroden an der Kopfhaut lassen sich diese natürlichen Schwankungen, die als Spontanaktivität bezeichnet werden, aufnehmen und graphisch darstellen.
Der Spontanaktivität gegenüber stehen ereigniskorrelierte Potentiale, die eine elektrische Reaktion des Gehirns auf endogene oder exogene Stimuli sind. Olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale sind im EEG dargestellte polyphasische Signale des Gehirns als Antwort auf eine spezifische olfaktorische Reizung.
1929 legte Berger den Grundstein für die moderne Elektroenzephalographie und damit auch für die OEP-Gewinnung, indem er kortikale elektrische Aktivität in Form von Potentialen im menschlichen EEG vermutete (Berger, 1929). 5 Jahre später griffen Adrian und Mathews seine Arbeit auf und wiesen kortikale Potentiale im Menschen nach (Adrian und Mathews, 1934). Finkenzeller war der Erste, der ereigniskorrelierte Potentiale nach einer olfaktorischen Stimulation nachweisen konnte, ihm folgten danach Allison und Goff (Allison und Goff, 1967; Finkenzeller, 1966). Durch ein von Kobal und Plattig entwickeltes Olfaktometer wurden die Düfte zum einen direkt intranasal appliziert und andererseits in einen konstanten, angefeuchteten und körperwarmen Luftstrom eingebettet (Kobal, 1981; Kobal und Plattig, 1978). Dadurch konnte sowohl eine thermische Reizung der Nasenschleimhaut als auch eine zusätzliche trigeminale Aktivierung und damit verbunden eine Verfälschung der OEP weitgehend verhindert werden.

Aufgrund der angesprochenen Spontanaktivität der Neurone ist das EEG-Signal jedoch auch ohne thermisch und trigeminale Reizung zu verrauscht, um OEP direkt daraus zu identifizieren. Für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis sollten die Signale von mindestens acht Messungen je Duftstoff gemittelt werden (Hummel et al., 2000; Kobal, 1981). Durch die Mittelung entfällt das Rauschen der Spontanaktivität, die eigentlichen Potentiale summieren sich auf und können herausgefiltert werden. Je mehr Neurone aktiviert oder synchronisiert werden, desto stärker ist das Summenpotential und damit verbunden die Amplitude im EEG (Hummel und Kobal, 2001). Ausschlaggebend dafür ist eine schnelle Anstiegszeit des Stimulus von unter 20 ms (Kobal, 1981) und die konstante Aufmerksamkeit des Probanden zum Beispiel durch das Spielen eines simplen Computerspiels während der Messung.

Aufbau und Beschriftung von OEP haben eine festgelegte Nomenklatur. Die Spannungsamplitude, die sich auf der Y-Achse befindet, weist ihre negative Polarität nach oben und ihre positive Polarität nach unten aus (Evans et al., 1993). Positive Peaks werden der Reihenfolge nach mit P1 und P2 bezeichnet, der erste negative Peak nach Reizung als N1 (siehe Abbildung 5). N1 tritt mit einer Latenz von 200 bis 700 ms nach Reizung auf und wird, genauso wie P1, von der Intensität, Charakteristik und Dauer des Duftreizes, also exogenen Komponenten, beeinflusst (Pause et al., 1996). P2 kann ab einer Latenz von 300 bis 800 ms aufgenommen werden und spiegelt eher endogene Prozesse, die Verarbeitung höherer Riechprozesse wie der Vertrautheit des Duftes, wider (Hummel et al., 2000; Picton, 1988). Da die abgeleiteten Potentiale erst kortikal in der Nähe der Elektroden entstehen, werden OEP als späte Nahfeldpotentiale bezeichnet (Hummel et al., 2000; Kettenmann et al., 1997).

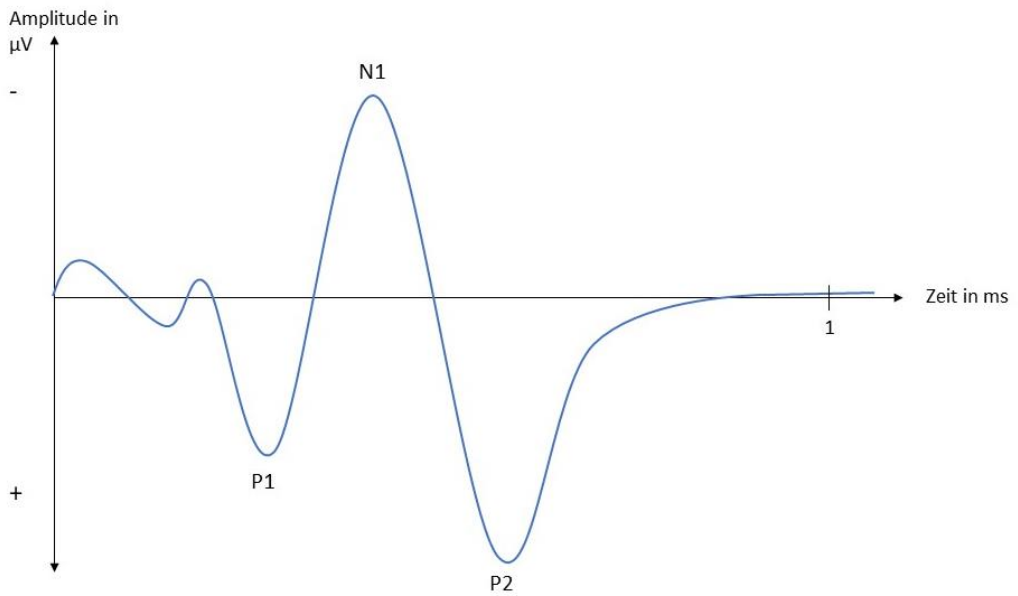


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines OEPs. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. P1 ist der erste positive (Ausschlag nach unten) Peak, N1 bezeichnet den negativen (Ausschlag nach oben) Peak nach Reizung und P2 den zweiten positiven Peak

2.5. Bildgebende Verfahren

2.5.1. Grundlagen MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie) ist ein bewährtes bildgebendes Verfahren, das einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag einnimmt. Dies liegt neben der guten Weichteildarstellung mit hohem Kontrast vor allem daran, dass die Schnittbildgebung mit Hilfe von Magnetfeldern und Hochfrequenzimpulsen erzeugt wird und nicht durch ionisierende Strahlung, wie bei Röntgen und Computertomographie (CT)-Aufnahmen. Die Anwendungsgebiete sind vielfältig, vor allem bei der Darstellung von inneren Organen und Weichgeweben wie Gehirn oder Rückenmark ist die MRT das Mittel der Wahl.

Trotz dieser Vorteile wird die MRT eher als elektive Bildgebung genutzt und hat vor allem in der Notfalldiagnostik eine eher untergeordnete Stellung im Vergleich zur CT. Dies liegt daran, dass ein MRT zwar strahlungsfrei, aber durch eine deutlich längere Messzeit mit einem hohen Zeitaufwand verbunden ist. Außerdem ist eine CT-Untersuchung günstiger und stellt vor allem Knochen präziser dar. Weiterhin ergeben sich durch das starke Magnetfeld Kontraindikationen für Patienten mit Metallimplantaten, Schrauben, Herzschrittmachern, Cochlea-Implantaten oder anderen Metallteilen im Körper.

Das Prinzip der Kernspinresonanz stellt die physikalische Grundlage der MRT dar. Es beruht darauf, dass Atomkerne mit einer ungeraden Protonenanzahl über einen Eigendrehimpuls verfügen. Aufgrund seiner hohen Verfügbarkeit im menschlichen Körper, als Bestandteil des Wassermoleküls, macht man sich diese Eigenschaft anhand des Wasserstoffprotons (H^+) zu Nutze. Durch den Eigendrehimpuls (Spin) entsteht ein eigenes kleines Magnetfeld, das magnetische Moment. Diese Magnetfelder der Protonen liegen eigentlich ungerichtet vor, allerdings richten sie sich bei Anlage eines starken äußeren Magnetfeldes parallel, beziehungsweise ein kleiner Anteil antiparallel in Richtung der Feldlinien aus. Aus dem Eigendrehimpuls und der Drehimpulserhaltung resultiert eine Präzessionsbewegung. Diese kann man sich vorstellen wie eine rotierende Kreiselbewegung um die Längsachse des Magnetfeldes herum. Dabei ist die Frequenz dieser Präzessionsbewegung von der Stärke des Magnetfeldes abhängig. Ein kurzzeitiges hochfrequentes Zusatzfeld (Radiowellen), ein sogenannter Hochfrequenzimpuls, sorgt dafür, dass alle Kerne phasensynchron aus dem Magnetfeld ausgelenkt werden und aus der Längs- eine Transversalmagnetisierung entsteht. Nach Ende des Impulses stellt sich der Ursprungszustand ein und alle Kernspins richten sich wieder parallel entlang des äußeren Magnetfeldes aus. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet. Die aufgenommene Energie wird in Form von magnetischen Impulsen wieder abgegeben. Sie kann von einer Empfänger-Spule aufgefangen und für die Bildgebung genutzt werden. Es laufen zwei Mechanismen parallel ab: der Wiederaufbau der

Längsmagnetisierung wird Longitudinalrelaxation genannt und hat die Zeitkonstante T1, diese beträgt zwischen 300 und 2000 ms. Als Transversalrelaxation wird die Desynchronisierung der Präzessionsbewegung der Protonen bezeichnet und hat die Zeitkonstante T2, mit einer Dauer von 30 bis 150 ms. Aufgrund der veränderten Zeiten von T1 und T2 kann man Rückschlüsse auf Gewebearten und -eigenschaften ziehen, da sich auch die Signalstärke verändert. Weitere wichtige Parameter sind die Repetitionszeit (TR), der Abstand zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen, und die Echozeit (TE), die den Zeitraum zwischen Impuls und eigentlichem Signaleingang angibt. Neben T1 und T2 haben TR und TE eine große Bedeutung bei der Entstehung von unterschiedlichen Bildkontrasten und Helligkeitsstufen. In T1 Sequenzen sind TR und TE kurz, Gewebe mit einer ebenso kurzen T1-Zeit erscheint hell (hyperintens, z.B. Fett) und Gewebe mit langer T1 dunkel (hypointens, z.B. Muskel). T1-Gewichtungen sind vor allem hilfreich bei der Beurteilung von Organstrukturen und nach Kontrastmittelgabe zur Abgrenzung unklarer Raumforderungen. Bei T2 Sequenzen sind TR und TE länger, das Gewebe mit kurzer T2-Zeit erscheint hier dunkel (z.B. Muskel) und Gewebe mit langer T2 hell (z.B. Wasser). Deshalb eignen sich T2-Gewichtungen zur Darstellung der Liquorräume oder von Ergüssen und Ödemen (Reiser et al., 2017, Stöcker und Shah, 2013).

2.5.2. Grundlagen fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein Verfahren zur indirekten Darstellung von aktivierten Hirnarealen mit einer hohen räumlichen Auflösung. Dabei fungiert der zerebrale Blutfluss, beziehungsweise die Veränderungen in der lokalen Durchblutung aktiver Areale, als eine Art körpereigenes Kontrastmittel.

Ein Stimulus, wie zum Beispiel ein in dieser Arbeit genutzter olfaktorischer Reiz, wird wahrgenommen und im Gehirn verarbeitet. In den entsprechenden Arealen, die in die Weiterverarbeitung und Einordnung des Duftreizes involviert sind, erhöht sich durch den erhöhten Sauerstoffbedarf die lokale Durchblutung. Hämoglobin, der Träger von Sauerstoff im Blut, enthält ein Eisenatom. Dieses bestimmt zusammen mit dem Sauerstoff die magnetischen Eigenschaften des Blutes. Die Tatsache, ob Sauerstoff an Hämoglobin gebunden ist oder nicht, spielt also eine Rolle für die magnetische Wirkung des Blutes. Oxyhämoglobin, also oxygeniertes und mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin, wirkt diamagnetisch und hat ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe. Hämoglobin ohne angelagerten Sauerstoff, Desoxyhämoglobin, hingegen wirkt paramagnetisch und führt zu einer Verkürzung der Transversalrelaxationszeit T2. Werden Hirnareale aktiviert und in Folge dessen stärker durchblutet, überwiegt in diesen Regionen der Anteil des oxygenierten Hämoglobins. Daraus resultiert eine Vergrößerung von T2 und damit auch eine Signalverstärkung in T2 gewichteten MR-Sequenzen.

Dieses Phänomen wird als BOLD-Effekt (Blood oxygen level dependency Effekt, Ogawa et al., 1990; Stöcker und Shah, 2013) bezeichnet. Erhöhter Sauerstoffbedarf, Mehrdurchblutung und das resultierende BOLD-Signal lassen sich mit einer zeitlichen Verzögerung von ca. vier Sekunden zur eigentlichen neuronalen Aktivität nachweisen (siehe Abbildung 6).

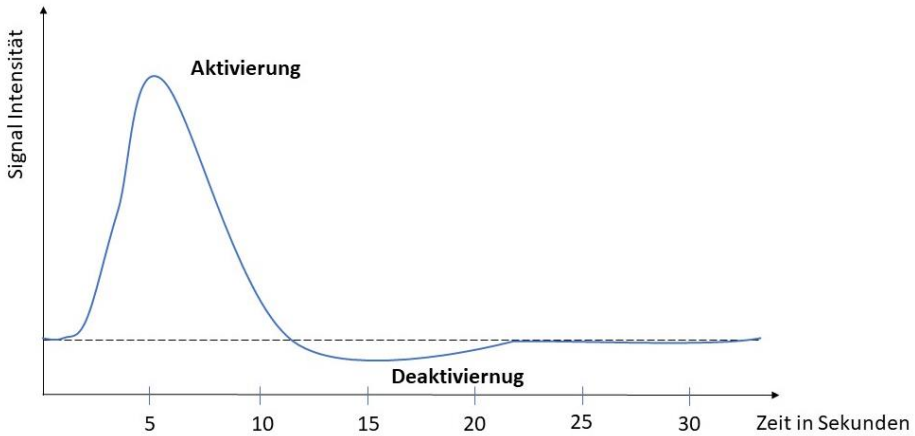


Abbildung 6: zeitlicher Ablauf des BOLD-Effekts. Mit einer Verzögerung von ca. vier Sekunden führt die neuronale Aktivierung zu Veränderungen des MR-Signals. Nach der Aktivierung fällt das Signal rasch wieder ab. Modifiziert nach Stöcker und Shah, 2013.

3. Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, inwieweit sich Adipositas auf das Essverhalten, die Geruchswahrnehmung und -verarbeitung auswirkt. Zahlreiche Studien ergaben, dass die Riechleistung von adipösen Menschen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden eingeschränkt ist (Fernandez-Garcia et al., 2017; Holinski et al., 2015; Patel et al., 2015; Peng et al., 2019; Richardson et al., 2004; Skrandies und Zschieschang, 2015). Viele Mechanismen der Wahrnehmung und Verarbeitung von Essensreizen, wie zum Beispiel Gerüchen, sind jedoch bisher nur unzureichend verstanden. Weiterhin ist unklar, ob die vermutlich reduzierte Riechfunktion auch mit einer Verkleinerung des Bulbus olfactorius einhergeht. Aufgrund der Plastizität des BO spiegelt sich die Riechleistung in seiner Größe wider (Rombaux et al., 2009a). Außerdem führen verschiedene Erkrankungen, die mit eingeschränkter Riechleistung einhergehen, wie Depression oder Parkinson, zu einem geringeren Volumen des BO (Müller et al., 2005; Negioas et al., 2010). Um die Pathophysiologie von Adipositas und die Rolle von Appetit und Nahrungsaufnahme besser zu verstehen, ist die Frage nach der Verarbeitung von Essensdüften von großer Bedeutung. Bisher ist zwar bekannt, dass Regionen des Belohnungssystems, wie der mediale und ventromediale präfrontale Kortex und das ventrale Striatum (Bragulat et al., 2010; Eiler et al., 2012; Sun et al., 2016) sowie der orbitofrontale Kortex und gedächtnisrelevante Bereiche wie Hippocampus und Amygdala (Eiler et al., 2012), an der Duftverarbeitung beteiligt sind. Unklar ist allerdings, ob essensassoziierte Düfte bei Adipositas anders verarbeitet werden, speziell der Vergleich von

hochkalorischen (ungesunden) und niedrigkalorischen (gesunde) Gerüchen steht dabei im Vordergrund.

Daraus ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

- Haben adipöse Patienten eine reduzierte Riech- und Schmeckfunktion?
- Haben adipöse Patienten ein verringertes Volumen des Bulbus olfactorius?
- Gibt es Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von essensassoziierten Düften bei Adipositas?
- Lösen hochkalorische Essensdüfte bei Adipositas eine veränderte Hirnaktivität aus als kalorienärmere Düfte?
- Welche Unterschiede existieren im Essverhalten von adipösen Patienten?

4. Material und Methoden

4.1. Ethik

Die Probanden wurden nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 2) und vor Beginn des ersten Untersuchungstages ausführlich über Ablauf, Inhalt und anzuwendende Testverfahren aufgeklärt und gaben ihr mündliches sowie schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Probanden hatten die Möglichkeit, die Untersuchungen jederzeit und ohne Angaben von Gründen vorzeitig zu beenden. Für die Teilnahme an der Studie erhielten sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 Euro.
Die Studie erfüllte alle Vorgaben der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität in Dresden prüfte und bewilligte den entsprechenden Ethikantrag (EK 235072018).

4.2. Probandenrekrutierung

Die Probanden wurden über Aushänge an der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden, aus Gruppentherapiesitzungen des städtischen Klinikums Dresden Neustadt und öffentlichen Aufrufen via Ebay-Kleinanzeigen rekrutiert. Insgesamt bestand die Stichprobe aus 44 Teilnehmern, davon 28 Frauen und 16 Männer zwischen 22 und 55 Jahren, um den Einfluss des Alters auf die olfaktorische Leistungsfähigkeit möglichst gering zu halten (Hummel et al., 2007).
Das adipöse Probandenkollektiv (BMI > 30 kg/m²) bestand aus 22 Teilnehmern. Davon waren 7 männlich und 15 weiblich, die abgesehen von ihrem Übergewicht gesund waren. Das Durchschnittsalter lag bei 36,5 Jahren (Standartabweichung (SD) ± 8,3 Jahre).
Die Kontrollgruppe setzte sich aus 22 normosmischen, normalgewichtigen (BMI 18-25 kg/m²), gesunden Probanden zusammen und wurde aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert. Davon waren 9 männlich und 13 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 34,7 (SD ± 10,1 Jahre).
Zur Teilnahme an der Studie mussten verschiedene Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien erfüllt sein (siehe Tabelle 2). Ausschlusskriterien waren vor allem Faktoren, die die Riechleistung beeinträchtigen (Erkrankungen, Operationen Rauchen) und die Durchführung von MRT Scans verhindern (Klaustrophobie, Metall Implantate). Aber auch Schwangere wurden aufgrund der veränderten Riechfunktion während Schwangerschaft und Stillzeit (Ochsenbein-Kölble et al., 2007) von der Studie ausgeschlossen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Alter 18-55 Jahre - Subjektiv normales Riechvermögen - Physische und psychische Gesundheit - BMI 18-25 kg/m² beziehungsweise > 30 kg/m²	- aktuelle oder kürzliche (Abstinenz < 3 Jahre) Raucheranamnese - dekompensierte Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus oder Schilddrüsenerkrankungen) - Operationen an der Nase oder den Nasennebenhöhlen - Akute oder chronische Rhinosinusitis - Allergien - psychiatrische und neurologische Störungen - Klaustrophobie - Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, Metallimplantate - Andere MRT spezifische Kontraindikationen - Schwangerschaft und Stillzeit

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie.

4.3. Studiendesign

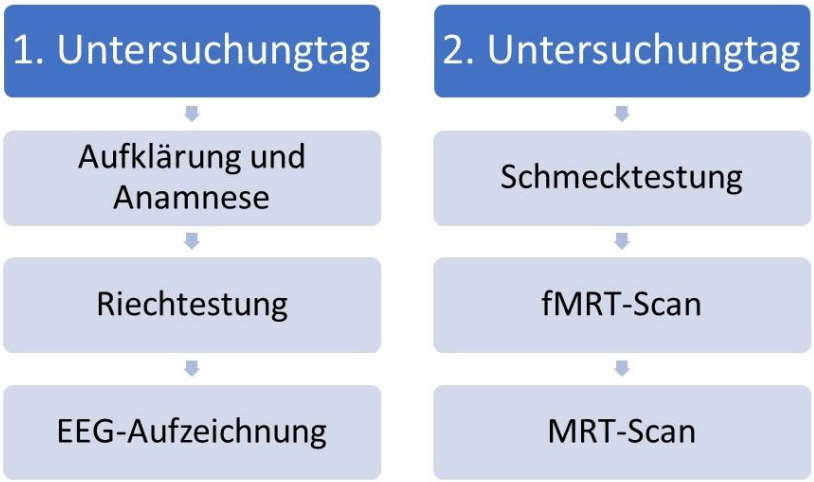


Abbildung 7: schematischer Studienablauf

Der Studienablauf teilte sich in zwei Untersuchungstage auf, die bei den adipösen Studienteilnehmern und der Kontrollgruppe identisch waren.

Zu Beginn der ersten Sitzung erfolgte die Aufklärung über die Studie und eine ausführliche Anamnese. Außerdem wurden bei allen Studienteilnehmern Größe und Gewicht bestimmt.

Nachdem sich hierbei bei keinem Probanden Auffälligkeiten fanden, wurde die Riechfunktion mit Hilfe der Sniffin‘ Sticks getestet. Im Anschluss fand eine elektrophysiologische Untersuchung statt. Es wurde ein EEG aufgezeichnet, während den Probanden drei verschiedene Düfte über die Nase dargeboten wurden, um die zentrale Verarbeitung der Düfte anhand von Potentialänderungen analysieren zu können. Am Ende der ersten Sitzung erhielten die Probanden verschiedene Fragebögen, die sie bis zum nächsten Termin ausfüllen sollten.
Der zweite Termin begann mit einer Untersuchung des Geschmackssinns. Hierfür wurden Schmeckstreifen verwendet. Danach erfolgte die MRT-Untersuchung, bei der neben der Darstellung des BO auch funktionelle MRT Aufnahmen durchgeführt wurden. Dazu wurden den Probanden im MRT zwei verschiedene Düfte in die Nase gegeben.

4.4. Anamnese und Fragebögen

Zu Beginn der ersten Sitzung erfolgten die Aufklärung über die Studie und eine ausführliche Anamnese. Dabei wurde der Fokus auf das Riechvermögen der Probanden sowie das Vorhandensein möglicher Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme (siehe Tabelle 2) gelegt. Dies beinhaltete unter anderem Vor- und Begleiterkrankungen im HNO-Bereich, vorangegangene Operationen und eine eventuelle, subjektive Beeinträchtigung des Riechvermögens.
Am ersten Untersuchungstag erhielten die Probanden außerdem verschiedene Fragebögen, die Anamnese, Essverhalten und Geruchssinn betrafen (siehe Anhang 11.1.). Diese sollten ausgefüllt zur zweiten Sitzung mitgebracht werden. Anwendung fanden der Fragebogen zum Essverhalten (FEV) (Pudel und Westenhöfer, 1989), die deutsche Version (Meule et al., 2012) des Food Craving Questionaire– Trait (FCQ-T) (Cepeda-Benito et al., 2000) sowie der FCQ-T Chocolate (Meule und Hormes, 2015) und der Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung (Croy et al., 2010).
Der FEV ist die modifizierte und deutsche Version des Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (Stunkard und Messick, 1985). Er besteht aus 60 Items und erfasst neben den Fragen zum Essverhalten auch anthropometrische und soziodemographische Fragen wie Körpergröße und -gewicht, Schulbildung und familiäre Situation. Die Fragen zum Essverhalten werden in drei Skalen unterteilt: kognitive Kontrolle, Störbarkeit des Essverhaltens und Hungergefühle. Kognitive Kontrolle bezieht sich auf die Erfassung eines gezügelten Essverhaltens, mit damit einhergehend reduzierter Nahrungsaufnahme. Der Einfluss von situativen Reizkonstellationen, wie Essensdüfte oder der Anblick und Verzehr von Nahrung, wird über die Störbarkeit des Essverhaltens erhoben.
Anhand von 39 Items, aufgeteilt in 6 Subskalen, wird das Verlangen nach Essen im FCQ-T bestimmt. Intentions/Lack of control beschreiben Verlangen und mangelnde Beherrschung bei der Nahrungsaufnahme. Positive und negative Folgen und Begleiterscheinungen beim Essen werden unter dem Punkt Reinforcement erhoben. Die Subskala Thoughts/Guilt deckt Schuldgefühle und generelles Denken an Essen ab. Emotions charaktersiert, ob die Nahrungsaufnahme verschiedene Emotionszustände und Gefühle auslösen kann. Die beiden verbliebenen Subskalen decken

Nahrungsreize (Cues) und Hunger ab. Der vom FCQ-T abgeleitete FCQ-T Chocolate fragt mit 15 Items die Bedeutung von Schokolade und deren Auswirkungen auf das Essverhalten ab. Subskalen sind Thoughts und Selfcontrol.
Zur Erfassung der individuellen Bedeutung von Gerüchen wurde der Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung verwendet. Er besteht aus 20 Fragen, die sich in drei Subskalen untergliedern. Die Assoziationsskala erhebt die unterbewusste Bedeutung von Gerüchen in Form von Erinnerungen, Gefühlen und Bewertungen. In den Fragen der Anwendungsskala wird die Bedeutung von Gerüchen in Alltagssituationen abgefragt. Inwieweit Gerüche für die alltägliche Entscheidungsfindung eine Rolle spielen, beschreibt die Konsequenzskala.

4.5. Psychophysische Untersuchungen

Die psychophysischen Untersuchungen dienten zur Einschätzung der Riechfunktion und des Schmeckvermögens. Die Einschätzung der Riechfunktion erfolgte mit Hilfe der „Sniffin‘ Sticks“ (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996) und beinhaltet die Identifizierung, Diskriminierung und Schwellentestung des Riechens. Die orientierende Testung des Geschmackssinnes wird mit Schmeckstreifen durchgeführt. Die Patienten bekommen mit Geschmackslösungen getränktes Filterpapier auf die Zunge gelegt und müssen die jeweilige Geschmacksqualität identifizieren (Müller et al., 2003).

4.5.1. Testung des Riechvermögens

Für die Testung der Riechleistung haben sich die von Hummel und Kobal entwickelten Sniffin‘ Sticks (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996) (siehe Abbildung 8) im klinischen Alltag etabliert. Der Test ist schnell durchführbar, standardisiert und erlaubt eine Einschätzung der Riechleistung sowie Unterscheidung von Norm- zu Hyp- oder Anosmikern, setzt als psychophysisches Testverfahren jedoch mit Mitarbeit des Probanden voraus. Sniffin‘ Sticks (Firma Burghart, Wedel) sind ca. 14 cm lange Filzstifte, die mit einem duftstoffgetränkten Tampon gefüllt sind. Nimmt man die Verschlusskappe ab, strömt der jeweilige Duft heraus. Der Test besteht aus drei Teilen: zuerst wird die Riechschwelle bestimmt, danach die Diskriminierung von Riechstoffen und deren Identifikation (SDI-Test). Die Summe der einzelnen Testergebnisse ergibt dann einen SDI-Wert.

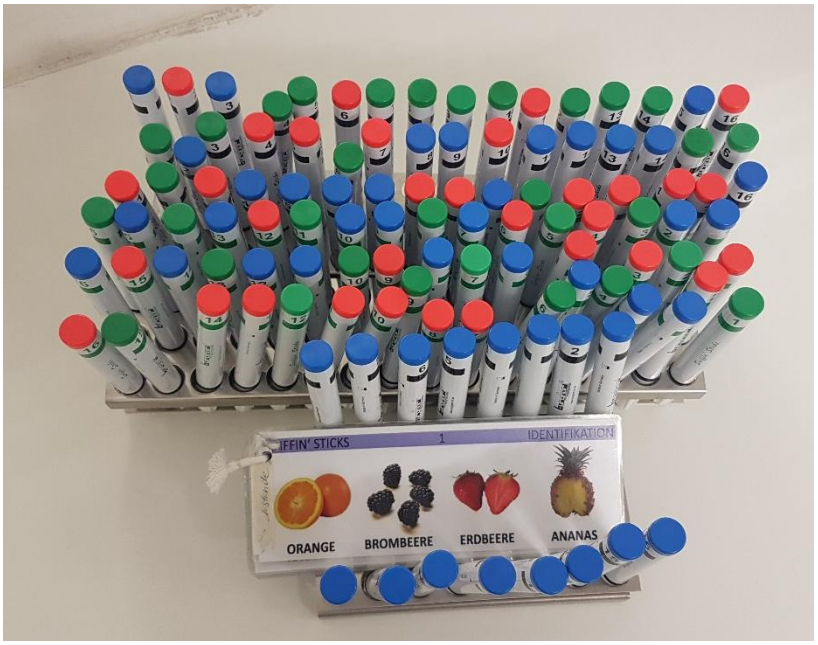


Abbildung 8: Testbatterie Sniffin‘ Sticks. Der dreiteilige Test wird verwendet, um die Riechfunktion zu untersuchen. Für Riechschwelle und Diskriminierung gibt es jeweils 48 Stifte. Die Duftidentifikation erfolgt anhand von 16 Stiften und ihrer Zuordnung zu einem von vier auf der Karte vorgegebenen Gerüchen

Zur Testung wird den Probanden vom Versuchsleiter, de Handschuhe trägt, ein geöffneter Stift im Abstand von ca. 2 cm unter der Nase präsentiert.

Ziel des Schwellentestes ist es, die minimale Konzentration des Duftstoffes Phenylethylalkohol (PEA, „Rosenduft“), die der Proband noch wahrnehmen kann, zu bestimmen. Zur Objektivierung werden dem zu Testenden während Schwellen- und Diskriminationsbestimmung die Augen mit einer Schlafbrille verbunden. Es werden immer drei Stifte nacheinander präsentiert, von denen jedoch nur einer Rosenduft (PEA) enthält und die beiden anderen Propylenglykol, ein geruchloses Lösungsmittel. Der Proband muss sich für den der drei Stifte entscheiden, der seiner Meinung entsprechend nach Rose riecht (Forced-Choice Prinzip). Die Testbatterie beinhaltet 16 verschiedene Konzentrationen PEA und insgesamt 48 Stifte. Am Anfang wird dem Probanden die höchste Konzentration PEA präsentiert, um ihn mit dem Geruch vertraut zu machen. Danach werden die Sniffin‘ Sticks Tripletts, beginnend mit der niedrigsten Konzentration, dargeboten und die Konzentration schrittweise erhöht, bis der Proband zweimal hintereinander die gleiche Verdünnungsstufe korrekt identifiziert. Dies stellt den Startpunkt dar. Anschließend wird die nächstniedrige PEA Konzentration verwendet, bis die falsche Auswahl getroffen wird. Die Verdünnung, bei der der Proband nicht mehr richtig liegt, ist der erste Wendepunkt. Nach diesem Wendepunkt wird die Konzentration wieder erhöht, bis der Proband abermals zweimal dasselbe Triplett korrekt erkennt. Daraufhin wird wieder die nächstniedrige Verdünnung vorgehalten und somit der zweite Wendepunkt bestimmt. Der Test endet nach insgesamt sieben Wendepunkten, wobei sich die Schwelle als Mittelwert der letzten vier errechnet (siehe Abbildung 9).

1							

2							
3							
4							
5							XX
6			XX		XX		X-
7	XX		X-	-		X-	
8	-	X-					
9	-						
10	X-						
11							
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						

Abbildung 9: Schwellentestung mittels Sniffin‘ Sticks. Die Zahlen entsprechen den Verdünnungen. Entscheidet sich der Proband für den falschen Duft wird ein – gezeichnet, ein „X“ bei der richtigen Wahl. Nach Falschauswahl wird die nächsthöhere Konzentration dargeboten. Liegt der Proband bei einer Konzentrationsstufe zweimal richtig (in der Abbildung als „XX“ dargestellt), wird mit der nächstniedrigeren Duftkonzentration fortgefahren. Der Gesamtwert ergibt sich aus dem Mittelwert der letzten vier Felder (in diesem Fall 6,25)

Auch bei der Testung der Diskrimination von Gerüchen werden Sniffin‘ Sticks Tripletts verwendet. Dem verblindeten Probanden werden wieder drei Stifte präsentiert, diesmal jedoch nicht mit starker Verdünnung, sondern alle drei mit überschwelligen Konzentrationen. Zwei Riechstifte enthalten den gleichen Duft, der dritte allerdings einen anderen. Ziel ist, den Stift zu identifizieren, der einen abweichenden Geruch hat.

Der dritte Test dient der Identifikation von Gerüchen und deren Zuordnung zu Bildern und Worten. Der diesmal unverblindete Proband erhält keine Tripletts, sondern 16 einzelne Riechstifte nacheinander. Die Sniffin‘ Sticks enthalten bei der Identifikationstestung gängige Alltagsgerüche (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminze, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis und Fisch). Wie auch bei der Testung der Diskrimination sind die Düfte diesmal überschwellig. Nach jeder Duftpräsentation muss sich der Proband zwischen vier Wort- und zugehörigen Bildmöglichkeiten entscheiden, wonach der dargebotene Duft am ehesten gerochen hat.

Alle drei Teiltests funktionieren nach dem Forced-Choice Prinzip, der Proband muss sich zwangsläufig immer auf einen Stift festlegen. Insgesamt kann man in jedem der drei Tests einen Punktwert von maximal 16 erhalten, in Summe einen maximalen SDI Wert von 48.

Hummel und Kollegen ermittelten 2007 an einer großen Kohorte von 3000 Probanden altersabhängige Normwerte für eine differenzierte Auswertung des SDI Wertes (Hummel et al., 2007). Diese Einteilung wurde 2019 noch einmal anhand von über 9000 Probandendaten aktualisiert, so dass sich die in Tabelle 3 dargestellten, altersabhängigen Normwerte ergeben (Oleszkiewicz et al., 2019). Eine funktionelle Anosmie liegt altersunabhängig bei einem SDI Wert

≤16 vor (Kobal et al., 2000). Die Ergebnisse von Diskriminations- und Identifikationstest geben Hinweise auf die zentrale olfaktorische Verarbeitung von Düften, wohingegen bei der Schwellentestung eher die periphere olfaktorische Funktion eine Rolle spielt (Hedner et al., 2010).

	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Normosmie	>30,75	>30,5	>28,15	>27,25	>24,9
Hyposmie	>16-30,75	>16-30,5	>16-28,15	>16-27,25	>16-24,9
Anosmie	≤16	≤16	≤16	≤16	≤16

Tabelle 3: alterabhängige Auswertung des SDI Wertes (nach Oleszkiewicz et al., 2019).

4.5.2. Testung des Schmeckvermögens

Zur Testung der Geschmackswahrnehmung, sowohl in qualitativer als auch quantitativer Hinsicht, wurden Taste Strips verwendet (Müller et al., 2003). Diese ca. 8 cm langen Filterpapierstreifen enthalten an ihrem Ende ein 2 mal 1 cm großes Areal, auf dem sich die jeweilige Schmeckstofflösung befindet. Für jede der vier Geschmacksqualitäten (süß, sauer, salzig und bitter) gibt es vier unterschiedliche Konzentrationen, so dass der Test aus insgesamt 16 Schmeckstreifen besteht.

Die Streifen werden nacheinander, in festgelegter, aber für den Probanden in scheinbar randomisierter Reihenfolge und aufsteigender Konzentration präsentiert. Die Testteilnehmer legen sich den Streifen selbstständig in die Mitte der Zunge, streichen ihn hin und her und schließen den Mund. Im Anschluss muss der Proband sich für eine der oben genannten Geschmacksqualitäten entscheiden (Forced-Choice Prinzip). Nach jedem Streifen wird ein Schluck Wasser getrunken und damit der Mund ausgespült, um vor dem nächsten Streifen wieder eine Geschmacksneutralität herzustellen.

4.6. Elektrophysiologische Untersuchung

4.6.1. Das Olfaktometer

Um OEP (siehe 2.3.1.) ableiten zu können, müssen bestimmte Voraussetzungen an die olfaktorische Reizdarbietung erfüllt sein. Wichtig ist, dass eine alleinige Reizung der olfaktorischen Rezeptorneurone ohne weitere trigeminale Stimulation erfolgt. Dies beinhaltet weder mechanische noch thermische Reizung von Rezeptoren in der Nase. Dafür muss ein konstanter, gleichmäßiger und vor allem geruchloser Luftstrom in die Nase fließen, in den die entsprechenden Düfte zur Auslösung der OEP eingebettet sind (Kobal, 1981). Außerdem sollten die Reize rechteckig sein und einen steilen Anstieg haben (< 20 ms, Hummel und Kobal, 2001). Diese Voraussetzungen können durch die Verwendung eines Olfaktometers geschaffen werden.

Das Olfaktometer ist ein via Computer steuerbares Gerät zur reproduzierbaren Einstellung und Darbietung von Duftreizen in definierten Konzentrationen. In dieser Studie wurde das Modell OM6b der Firma Burghart Messtechnik GmbH verwendet (siehe Abbildung 10), das sich an den Ideen und Prinzipien aus Kobals Habilitationsschrift orientiert (Kobal, 1981). Mit Hilfe des Olfaktometers kann der Duftreiz hinsichtlich Dauer, Konzentration, Flussgeschwindigkeit sowie Temperatur und Luftfeuchtigkeit analysiert und modifiziert werden. Durch das Olfaktometer strömt während der gesamten Messung und Aufzeichnung des EEGs ein konstanter, geruchloser Luftstrom in die Nase des Probanden. Dieser Luftstrom ist gereinigt, angewärmt und befeuchtet und damit auf das Milieu der Nase angepasst. Auf diese Weise wird, trotz nasaler Applikation von Luft und Düften, die oben thematisierte mechanische und thermische Reizung und damit die trigeminale Aktivierung verhindert. Die verwendeten Duftstoffe, deren Verarbeitung über das EEG als olfaktorisch-ereigniskorreliertes Potential aufgenommen werden soll, werden lediglich für einen kurzen, definierten Zeitraum der Reizdarbietung in den vorhandenen Luftstrom eingespeist, die Flussrate bleibt dabei jedoch gleich.

Das Olfaktometer ist sowohl an die Druckluft als an Vakuum angeschlossen. Durch einen Kompressor werden zwei Luftströmungen mit identischer Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Flussrate erzeugt. Diese zwei Strömungen teilen sich auf verschiedene Leitungen auf. Zum einen die Kontrollluft, auf der anderen Seite die Leitungen der Duftstoffe sowie der Verdünnungen. Durch Aktivkohlefilter in den Teflonschläuchen der Leitungen erfolgt die Reinigung der Luft. Ebenfalls in den Schläuchen befindliche Massenflussregler messen und verändern gegebenenfalls Flussrate oder andere am Computer vorher eingestellte Parameter.

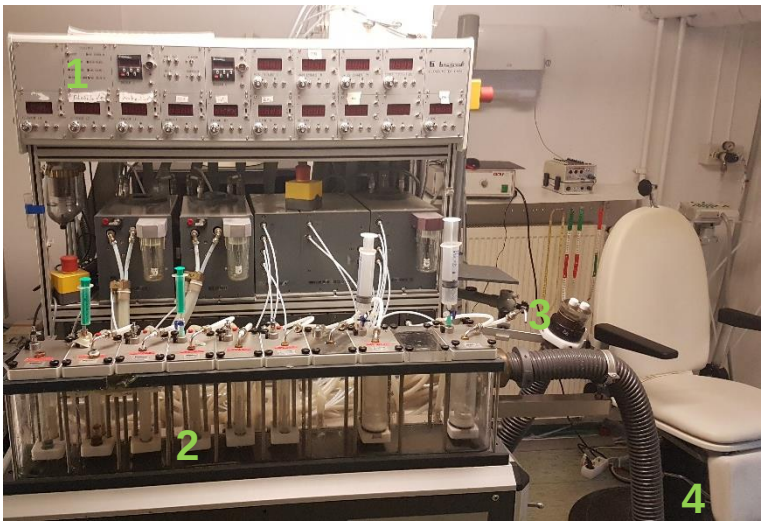
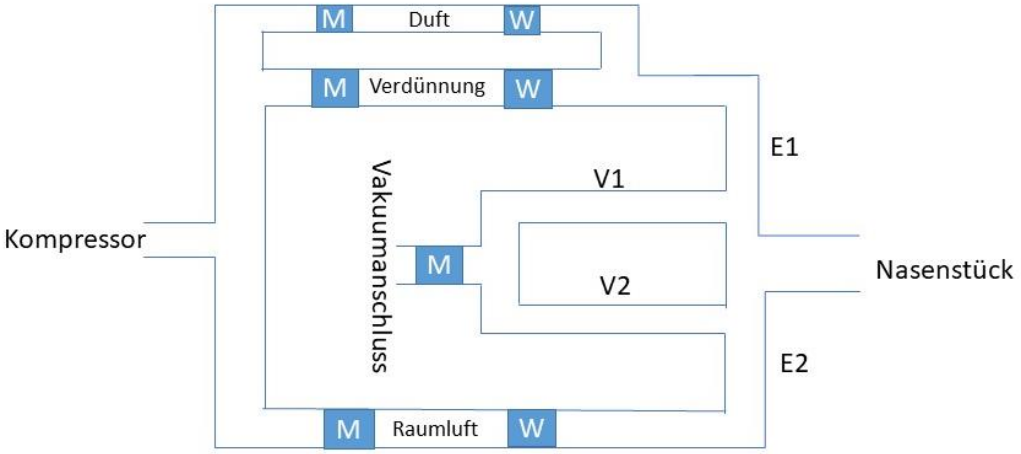


Abbildung 10: Olfaktometer OMb6.
1: Steuereinheit,
2: Kammern zur Befeuchtung und Erwärmung von Luft und Düften
3: Olfaktometer-Ausgang
4: Patientensitzplatz

Der nun korrekt eingestellte Luftstrom gelangt in mit destilliertem Wasser gefüllte Waschflaschen aus Glas, die für Anwärmen und Befeuchtung auf ca. 36,5° Celsius und 80% Luftfeuchte sorgen. Die Luft in den Duftschläuchen wurde jeweils mit einem der drei verwendeten Düfte angereichert (siehe 4.6.3.). Jeder Duft wird entsprechend der Voreinstellungen verdünnt und bildet einen Auslassschenkel. Alle Auslassschenkel vereinigen sich zu einem Schlauch, der zur Nase des Probanden führt und die intranasale Applikation von Kontrollluft, beziehungsweise der entsprechenden Duftkonzentrationen ermöglicht (siehe Abbildung 11).

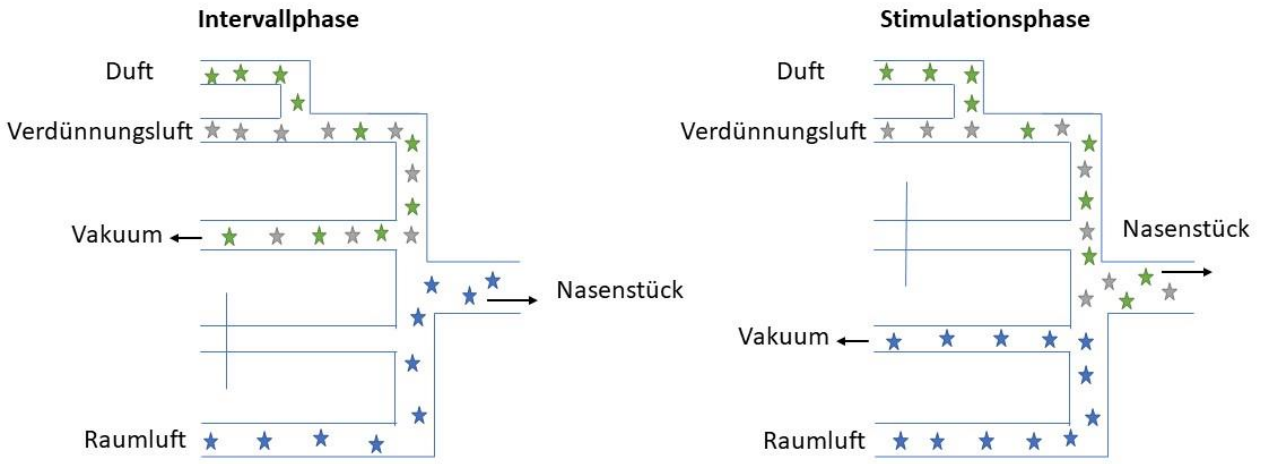
Abbildung 11: Funktionsprinzip eines Olfaktometers, modifiziert nach Hummel und Kobal 2001. Der Kompressor am Eingang gibt einen konstanten Luftstrom in die drei Leitungen (Duft, Verdünnung und



Raumluft) ab. Die Massenflussregler (M) regulieren den Luftstrom. Über die Wasserflaschen (W) wird die Luft kontinuierlich mit Wasserdampf gesättigt und bei konstanter Temperatur gehalten. Ist Exitschenkel 1 (E1) aktiv, wird über den Vakuumschenkel V2 die Raumluft abgesaugt und E1 gelangt über das Nasenstück zum Patienten. Analog ist V1 aktiv und saugt das Duft-Verdünnungsgemisch ab, wenn E2 angesteuert wird.

Die Luftströme während des Interstimulationsintervalls (ISI) und der Duftstimulation unterscheiden sich zwar nicht in Flussstärke, Temperatur und Feuchtigkeit, allerdings in der Zusammensetzung. Der ISI besteht einzig aus dem geruchlosen Kontrollduft, der Schenkel der Duftstimulation ist eine Mischung aus einem der jeweiligen Düfte und ein entsprechend voreingestellter Fluss der Verdünnungsluft, so dass bei einer definierten Konzentration des Duftstoffes die Flussstärke in beiden Phasen identisch ist. Beide Schenkel haben außerdem eine eigene Vakuumabsaugung. Während des ISI strömt die Kontrollluft durch die Schläuche und im Schenkel von Duftstoff und Verdünnung ist die Vakuumabsaugung aktiv, so dass der Proband nur einen geruchlosen Fluss wahrnimmt. Während der Duftreizphase arbeitet das Olfaktometer genau gegensätzlich. Duftstoff und Verdünnung werden intranasal appliziert und die Kontrollluft wird vom Vakuum abgesaugt. Dadurch können beide Luftströme in unter 20ms gewechselt werden und ein stets aktiver, gleichmäßiger Luftstrom kann gewährleistet werden (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12: Schematische Darstellung der Luftströme während der Intervallphase und der Reizdarbietung.



In der Intervallphase fließt nur Raumluft, durch einen Vakuumsog wird der verdünnte Duft abgesaugt. Während der Stimulation erfolgt der umgekehrte Mechanismus. Die Raumluft wird abgesaugt und das Duft-Verdünnungsgemisch gelangt über das Nasenstück in die Nase des Probanden. Modifiziert nach Hummel und Kobal, 2001.

4.6.2. Ableitung und Aufzeichnung olfaktorisch-ereigniskorrelierter Potentiale

Als Antwort auf die olfaktorischen Reize, die durch das Olfaktometer präsentiert werden, lassen sich die olfaktorisch-ereigniskorrelierten Potentiale aus dem EEG ableiten. Diese zentralen Potentialänderungen des Gehirns erlauben Rückschlüsse auf die Verarbeitung von unterschiedlichen Gerüchen sowie auf kortikale, neuronale Aktivierungsprozesse. Große Vorteile dieser elektrophysiologischen Testung sind neben der extrem hohen zeitlichen Auflösung auch, dass sie relativ unabhängig von der Mitarbeit der Testpersonen sind.

Zur Aufzeichnung nahm der Proband eine möglichst bequeme, sitzende Haltung im Untersuchungsstuhl ein. Mit Hilfe eines Lochmaßbandes wurden die individuellen Ableitpositionen für die Elektroden gemessen. Diese nach dem standardisierten 10/20 Schema ermittelten

Positionen (Klem et al., 1999) wurden mit einem Stift markiert. Verwendet wurden die Positionen frontal (Fz), zentral (Cz), occipital (Pz) sowie die beiden seitlichen Elektronen C3 und C4. Zur besseren Leitfähigkeit und Verringerung von Artefakten wurden die Markierungen an der Kopfhaut mit Wattestäbchen und einem Reinigungsmittel (Skin Pure, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) gesäubert und anschließend mit Elektrodenpaste (EC2™, Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) bestrichen. Auf die beschichteten Napfelektroden (Grass Instruments Division, Astro Med Inc., Warwick, RI, USA) wurde eine etwa erbsengroße Menge der Paste gegeben und auf die vorbehandelten Kopfpartien gedrückt. Zusätzlich zu den eigentlichen Messelektroden wurden noch fünf weitere angebracht: Fp2 befindet sich über der rechten Augenbraue und nimmt vertikale Augenbewegungen wie Blinzeln auf. Diese treten im EEG als Artefakte auf und können durch Aufzeichnung in der späteren Analyse eliminiert werden. Außerdem wurden zwei Referenzelektroden A1 und A2 jeweils am linken und rechten Ohrläppchen sowie die Erdungselektroden an beiden Mastoiden platziert. Mit Hilfe eines 14-Kanal-Verstärkers (Neurofax, Nihon Kohden, Japan) wurden die EEG-Signale aufgenommen.

4.6.3. Verwendete Düfte

Ziel dieser Arbeit ist es, hirnanatomische und -funktionelle Besonderheiten bei Adipositas, im Vergleich zu Normalgewicht, dezidiert zu betrachten. Vor diesem Hintergrund stellte sich auch die Frage, ob gesunde oder ungesunde, beziehungsweise niedrig- oder hochkalorische Essensdüfte, von den Probanden unterschiedlich verarbeitet werden.
Deshalb wurden in dieser Studie ein Schokoladen-Duft (Systema Natura Kakao II) als ungesunder Duft und Gurke-Limette (Pure Flavour Gurke und Limette im Verhältnis 3:1) als gesünderer Gegenpol verwendet. Die Düfte wurden sowohl für die Messung der olfaktorisch-ereigniskorrelierten Potentiale (hierbei fungierte Phenylethylalkohol zusätzlich als Kontrollduft), als auch der funktionellen MRT Scans via Olfaktometer intranasal appliziert.

4.6.4. Versuchsablauf

Ausgehend von den drei verwendeten Düften (Schokolade, Gurke-Limette, PEA) ergeben sich 3 Reizklassen. Bei jeder der drei Reizklassen wurden jeweils 40 Stimuli gesetzt, also insgesamt 120. Es wurden immer 4 Stimuli der gleichen Duftstoffklasse hintereinander verwendet und die Duftstoffklassen in ihrer Reihenfolge randomisiert. Jeder Stimulus hatte eine definierte Länge von 300ms. Die Länge des ISI war ebenfalls randomisiert und betrug 17 bis 23 Sekunden. Die Abtastfrequenz lag bei 125 Hz und der Bandpass Filter zwischen 0,01-15 Hz. Die Flussstärke des Olfaktometers betrug 6,2 l/min, die Luftfeuchte wurde auf 80% und die Temperatur auf etwa 36,5° Celsius eingestellt. Zur Abschirmung vor äußeren akustischen und visuellen Reizen, die potenzielle Störfaktoren für die Potentialaufzeichnung sein könnten, wurden den Probanden Kopf

hörer mit weißem Rauschen (white noise) aufgesetzt. Außerdem spielten sie während der gesamten Messung ein Computerspiel, bei dem man ein sich zufällig bewegendes blaues Quadrat auf dem Bildschirm mit der Computermaus verfolgen muss.
Die Gesamtdauer der EEG-Aufzeichnung betrug etwa 40 Minuten.

4.7. Bildgebende Verfahren

Für die MRT-Untersuchung wurde ein 3 Tesla Scanner (Siemens Prisma, Erlangen) der Abteilung Neuroradiologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden mit einer 8 Kanal Kopfspule verwendet. Die Geräteeinstellungen am Magnetresonanztomographen für die jeweiligen Aufnahmen sind aus Tabelle 4 zu entnehmen.

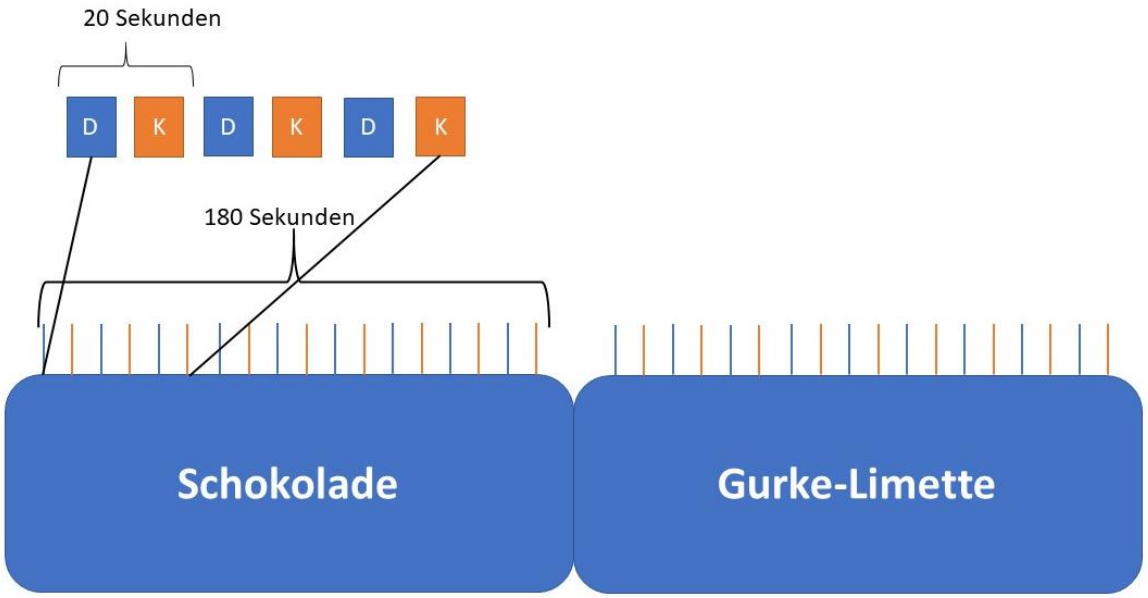
	Funktionelles MRT	Strukturelles MRT	Bulbus olfactorius Aufnahmen
Sequenz	EPI	T1	T2
Schichtdicke	3mm	1mm	1mm
Repetitionszeit	2500ms	2530ms	6330ms
Echozeit	30ms	2,34ms	126ms
Anregungswinkel	90°		136°
Untersuchungsfeld	*192x192mm*	*256x256mm*	*256x256mm*

Tabelle 4: Scanner Einstellung für die funktionellen sowie Bulbus olfactorius Aufnahmen.

Die Probanden waren angehalten, eine Stunde vor der MRT-Messung nichts zu essen oder zu trinken. Nachdem die Probanden alle metallischen Gegenstände ablegt hatten wurden sie korrekt im MRT-Scanner gelagert und ihr Kopf zusätzlich mit Platzhaltern fixiert. Außerdem erhielten sie eine Notfallklingel und Ohrstöpsel zur Lärmreduktion. Am Naseneingang wurde ein Teflonröhrchen platziert, das durch ein Schlauchsystem mit einem portablem Olfaktometer verbunden war und für die Duftstoffpräsentation sorgte.
Nach der genauen Geräteeinstellung und Kalibrierung des Magnetfeldes (Shimming), begann die MRT-Sitzung mit den zwei funktionellen Messungen, während der den Probanden im ersten Durchgang ein Schokoladenduft und im zweiten ein Gurke-Limette-Geruch präsentiert wurden. Durch die verwendete EPI Sequenz (Echo-Planar-Imaging, siehe Tabelle 4) kann ein MRT-Bild in weniger als 100ms erzeugt werden. Diese sehr hohe zeitliche Auflösung ist die Grundlage für die Aufnahme von funktionellen Daten zur Messung der Hirnaktivitäten.

Die Düfte und Konzentrationen waren identisch zu den verwendeten Düften aus der EEG-Messung (siehe 4.6.3.). Über das im Nebenraum befindliche portable Olfaktometer (Sommer et al., 2012) wurde entweder reine Raumluft oder mit Duftstoff angereicherte Luft mit einer Stromstärke von 2 Liter/min über Schläuche bis in die Nase des Probanden geleitet. Die Funktionsweise des portablen Olfaktometers entspricht grundsätzlich der des Geräts zur Aufnahme der OEP (siehe 4.6.1.). Es wurde ein Blockdesign mit 9 Blöcken á 20 Sekunden je Duft verwendet. Jeder Block begann mit einer 10 Sekunden langen Phase der Duftstoffpräsentation, gefolgt von 10 Sekunden, in welchen Raumluft in die Nase des Probanden floss - insgesamt 3 Minuten pro Duft (siehe Abbildung 13). Die Reihenfolge der Düfte war bei allen Probanden identisch, es wurde mit Schokolade begonnen und im zweiten Durchgang wurde Gurke-Limette verwendet. Die Probanden sollten während der Aufnahme der funktionellen Bilder die Augen geschlossen halten, um eine zusätzliche visuelle Aktivität des Gehirns zu verhindern. Insgesamt entstanden pro Proband 70 Datensätze je Duft.

Abbildung 13: schematische Darstellung des Ablaufes der Duftpräsentation und des Block Designs. D= Duft, K= Kontrollluft. Insgesamt gab es 18 Blöcke, neun je Duft. Die Blöcke waren jeweils 20 Sekunden lang und



begannen mit 10 Sekunden Duftstoffpräsentation (D), gefolgt von 10 Sekunden geruchlosem Luftfluss als Kontrolle (K). Beispielhaft vergrößert sind die ersten drei Blöcke für Schokolade. Dargeboten wurden Raumluft und Düfte mit einem portablen Olfaktometer, dessen Schläuche in die Nase des Probanden im MRT führen.

Im Anschluss an die funktionellen Aufnahmen folgten T1-gewichtete strukturelle Aufnahmen, die die Referenz für die funktionellen Bilder darstellen sollten. Die T1 Bilder hatten eine hohe räumliche Auflösung (siehe Tabelle 4) und wurden in der Datenauswertung als Vergleich über die funktionellen Bilder gelegt. Abschließend folgte eine T2 Darstellung des BO. Die hierbei erzeugten Bilder waren der Ausgangspunkt für die Volumenbestimmung der Bulbi der Probanden.

4.8. Auswertung

4.8.1. Aufzeichnung und Aufbereitung OEP

Die Auswertung der EEG-Elektroden-Daten wurde mit Hilfe des Programmes Epevaluate (Version 4.2.2., Kobal, Erlangen) durchgeführt. Es wurde ein Tiefenbandpass von 15 Herz als untere Grenze festgelegt. Danach wurden für jeden Probanden alle 120 EEG-Aufnahmen, 40 pro Duft, auf Artefakte, zum Beispiel durch Zwinkern oder Bewegungen, durchsucht und die entsprechenden Messungen aussortiert. Es mussten mindestens acht artefaktfreie Potentiale bei jedem Duft und Probanden verbleiben (Kobal, 1981). Anschließend wurden die verbliebenen Messungen für jeden Duftstoff (PEA, Schokolade, Gurke-Limette) gemittelt. Daraus entstanden für jeden Duftstoff die graphischen Mittelungen der Elektroden FZ, CZ, PZ, C3 und C4. Für jede Elektrode wurden P1 als Beginn der Reizantwort, N1 als negativer Wendepunkt und P2 als darauffolgender positiver Wendepunkt eingetragen. War keine Reizantwort auslesbar, wurde dies festgehalten.
Die ermittelten Koordinaten jeder Elektrode für die drei Düfte wurden abgespeichert, mittels des Programmes Labum (Hummel, Dresden) in ein anderes Dateiformat umgewandelt und in Excel (Office Excel 2019, Microsoft, Redmond, WA, USA) zu einer Tabelle zusammengefasst. Erfasst wurden die Amplituden für P1, N1 und P2 sowie deren Latenzen im Verhältnis zum Reizbeginn und untereinander.

4.8.2. Vermessung des Bulbus olfactorius

Zur Auswertung der T2-gewichteten Sequenzen des Bulbus olfactorius wurde die 3-D Segmentierungs- und Visualisierungssoftware ITK Snap, entwickelt an der University of North Carolina, genutzt (Yushkevich et al., 2006). Dafür wurden die MRT-Daten in das erforderliche Format NIFTI umgewandelt.
Zur Messung des BO Volumens werden die Koronarschnittbilder verwendet. Bei ausreichender Vergrößerung werden die einzelnen Bilder Schicht für Schicht von anterior nach posterior durchsucht, bis der Bulbus das erste Mal in Erscheinung tritt. Er stellt sich aus hypointense (dunkle) Struktur dar (siehe Abbildung 14) Als nächstes erfolgt in jeder Schicht, in der der Bulbus dargestellt ist, die manuelle Vermessung. Dabei wird jedes einzelne Voxel, das zum BO gehört, mit dem Cursor markiert, sodass jeweils eine Fläche in mm^2 entsteht. (siehe Abbildungen 14 und 15). Die dorsale Grenze des BO ist der Übergang zwischen Bulbus und dem Tractus olfactorius. Dieser kann entweder gut abgrenzbar oder schleichend dargestellt sein. Der Beginn des Tractus äußert sich im MRT als Umkehr von vertikalem und horizontalem Durchmesser (Rombaux et al., 2009b) oder durch einen großen Flächenunterschied zwischen zwei Schichten. Zur Unterscheidung des linken und rechten Bulbus erfolgte eine farbliche Trennung (links rot, rechts grün).

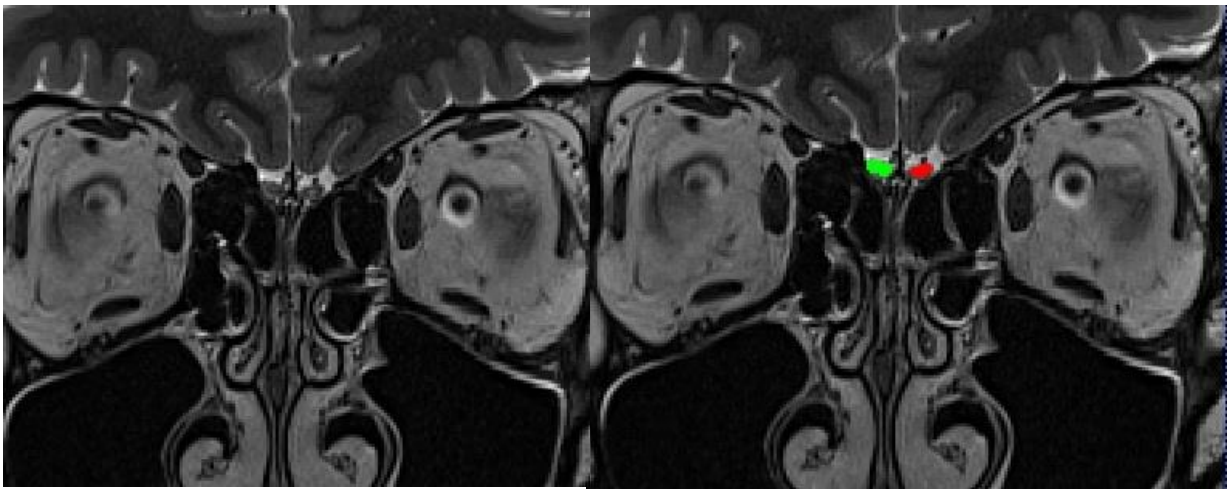


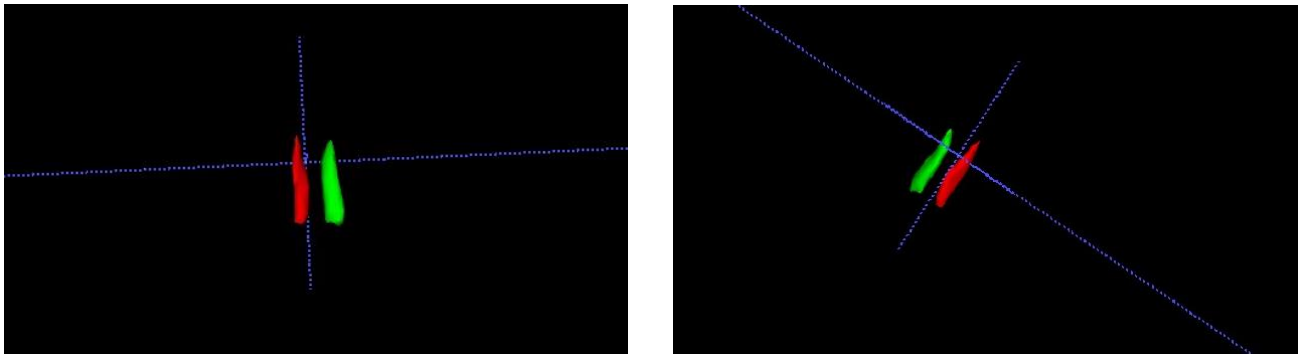
Abbildung 14: natives Koronarschnittbild der vorderen Schädelbasis (links), Abbildung 15: Vermessen des BO durch schichtweise manuelle Voxelmarkierung, rechter BO: rot, linker BO: grün (rechts)

Da die Schichtdicke im vorliegenden Fall 1mm betrug (siehe Tabelle 4), errechnet sich das Volumen durch Addition der markierten Voxel jeder Schicht und bildet in seiner Gesamtheit den BO (siehe Abbildung 16).

Die Vermessung der Volumina erfolgte von zwei Untersuchern unabhängig voneinander. Zusätzlich fand eine automatisierte Messung der Bulbusgröße statt. Der Mittelwert für jeden Probanden setzte sich aus den beiden Messwerten zusammen, die am nächsten beieinander lagen.

Abbildung 16: die summierten Voxel ergeben zusammengesetzt den Bulbus olfactorius (Darstellung von zwei Ebenen)

Grundlage für die automatisierte Messung war ein Datensatz von ca. 150 manuell mit ITK Snap



ausgemessenen Bulbi nach dem oben beschriebenen Schema durch zwei unabhängige, erfahrene Untersucher. Ausgehend von diesen Daten wurde der Mittelpunkt der Messungen (Center of Gravity) ermittelt und als MNI Koordinaten bestimmt. Die Übertragung des Mittelpunktes in MNI Koordinaten in den T2 Original-Space erfolgte durch Koregistrierungen. Danach wurde ein Rahmen (Bounding Box) um diesen Mittelpunkt gesetzt. Anhand der Koordinaten des Center of Gravity und der Bounding Box darum wurde die automatisierte Messung des Bulbusvolumens für die vorliegende Studie durchgeführt.

4.8.3. fMRT

Für die Aufbereitung und Auswertung der fMRT-Daten wurde das Programm SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) auf der Oberfläche MATLAB (Version 2013a, Math Works, MA, USA) verwendet. Die bereits in das NIFTI-Format umgewandelten Dateien wurden anhand einer standardisierten Abfolge ausgewertet. Nach der Nullpunktadjustierung, für die die Commissura anterior als Referenz Anwendung fand, erfolgte das Preprocessing, die Verarbeitung der Daten als Vorbereitung für die sich daran anschließende statistische Auswertung. Während des ersten Schrittes, dem Realignment, wurden Artefakte durch Kopfbewegungen während der Messung in allen drei Rotationsachsen korrigiert. An das Realignment schloss sich die Coregistrierung an. Dabei wurden die individuellen T1-gewichteten strukturellen Daten auf die zugehörigen funktionellen Daten angepasst und während der Segmentierung in graue und weiße Substanz unterschieden. Im nächsten Schritt, der Normalisierung, erfolgte die Angleichung der Daten an die Normdaten des Montreal Neurological Institute (MNI). Durch die Normierung an das globale Referenzsystem des MNI konnten die Daten der Studie untereinander sowie in Relation zu anderen Studienergebnissen objektivier- und vergleichbarer gemacht werden. Abschließend erfolgte das Smooting, das Glätten von Übergängen, und die Entfernung von Artefakten durch Kopfbewegungen mit Hilfe des Programmes ArtRepair (Version 4, Stanford University). Die Artefakte mussten eliminiert werden, da schon geringe Änderungen der Kopfhaltung in Signalveränderungen und damit einer fehlerhaften Auswertung resultieren können. Die Daten von vier Probanden wurden bereinigt, kein Proband musste ausgeschlossen werden.

Die vorverarbeiteten Daten wurden daraufhin statistisch ausgewertet. Auf individueller Ebene erfolgte für jeden Probanden der Vergleich zwischen der Raumluft-Periode (Off) und der Duft-Periode (On), sowohl für Schokolade als auch Gurke-Limette. Neben der individuellen Analyse wurden mittels mehrfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auch die Probandengruppen (Kontrolle, Adipositas) und Düfte (Schokolade als hochkalorischen Duft, Gurke-Limette als niedrigkalorischen Duft) einzeln sowie deren Kombination analysiert.

Die Aktivierung von Gehirnarealen zeigt sich in Form von Voxeln, zusammenhängende Voxel werden in Cluster zusammengefasst. Die statistische Analyse umfasste das gesamte Gehirn der Probanden. Aktivierungen wurden für $p < 0{,}05$ als signifikant angesehen mit einer initialen Signifikanzschwelle von $p < 0{,}005$.

Mithilfe der Automated Anatomical Labeling (AAL) Toolbox konnten die signifikanten Gehirnregionen aus den Clustern zugeordnet werden (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

4.8.4. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmont, Washington, USA) und der Statistiksoftware SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) Version 25 (IMB, Armonk, NY, USA).

5. Ergebnisse

Für die Studie wurden 44 Probanden rekrutiert, von denen 22 normalgewichtig, mit BMI zwischen 19 und 25 kg/m², und 22 adipös, mit einem BMI zwischen 30 und 45 kg/m², waren. Die Probanden verteilten sich auf 16 Männer (36%) und 28 Frauen (64%). Die Altersspanne reichte von 22 bis 55 Jahren.

	Adipös	Normalgewichtig
Anzahl	22	22
Alter (±SD)	36,5 ± 8,3	34,8 ± 10,1
BMI (±SD) in kg/m²	38 ± 4,4	21,7 ± 2
Geschlecht (M/W)	7/15	9/13
Altersspanne	24-53	22-55
BMI-Spanne in kg/m²	30,37-44,79	18,96-24,9

Tabelle 5: Verteilung der Probanden in Patienten- und Kontrollgruppe mit Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung.

Der BMI der beiden Vergleichsgruppen war signifikant unterschiedlich ($F(1,42)=12,7$; $p<0,001$), das Alter der Probanden der Gruppen jedoch nicht ($F(1,42)=1,26$; $p=0,55$).

5.1. Fragebögen

5.1.1. Fragebogen zum Essverhalten (FEV)

Im FEV werden neben Fragen zum Essverhalten auch soziodemographische Daten erhoben. Lebenssituation und Schulbildung von insgesamt 36 Probanden beider Gruppen sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Lebenssituation	adipös	normal
allein	50% (9/18)	27,8% (5/18)
mit Kind/Kindern	5,6% (1/18)	16,7% (3/18)
mit Partner	17,7% (3/18)	27,8% (5/18)
mit Partner und Kind/Kindern	27,8% (5/18)	27,8% (5/18)

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Daten bezüglich der Lebenssituation beider Gruppen.

Schulbildung	adipös	normal
Hauptschule	16,7% (3/18)	0% (0/18)
Realschule	55,6% (10/18)	38,9% (7/18)
Abitur	27,8% (5/18)	61,1% (11/18)

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Daten bezüglich Schulbildung beider Gruppen.

Bei der Subskala „kognitive Kontrolle“ erreichten die adipösen Probanden einen durchschnittlichen Score von 8,94 ± 4,7, der Wert für die Störbarkeit (Disinhibition) lag im Mittel bei 6,39 ± 3,9 und der Hungerscore bei 4,0 ± 2,8.

Demgegenüber betrug der Wert der kognitiven Kontrolle bei der normalgewichtigen Probandengruppe durchschnittlich 4,44 ± 2,9, die Störbarkeit bei 4,28 ± 2,1 und der mittlere Hungerscore 3,33 ± 2,2 (siehe Abbildung 17). Dabei zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der kognitiven Kontrolle zwischen beiden Gruppen (F(1,34)=3,49; p=0,002) und eine Tendenz bezüglich der Störbarkeit (F(1,34)=8,21; p=0,05). Die kognitive Störbarkeit korrelierte signifikant positiv mit dem BMI (p=0,01) und signifikant negativ mit der Riechfunktion (p=0,03). Auch die Störbarkeit korreliert signifikant positiv mit dem BMI (p=0,008).

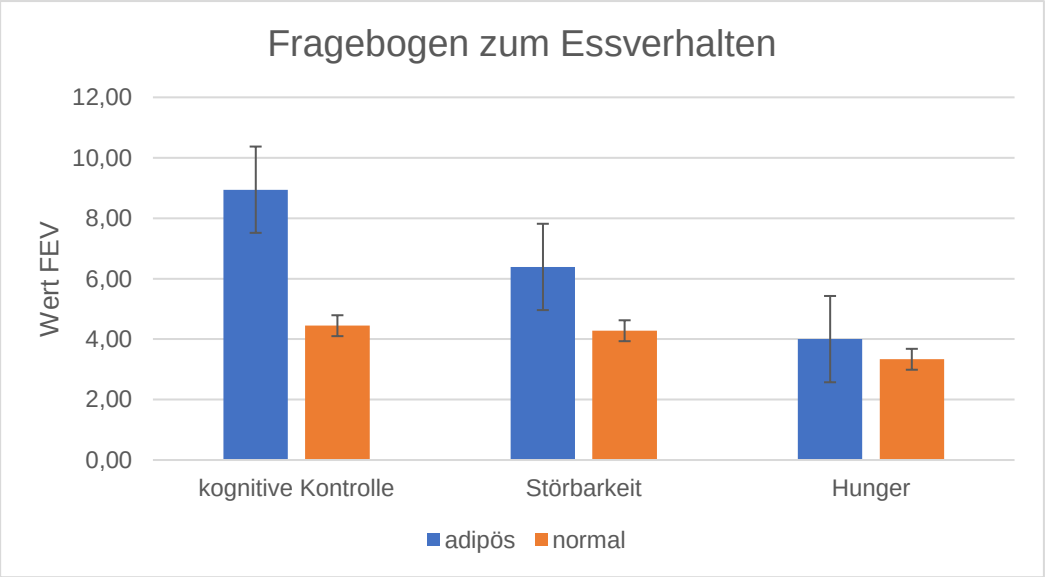


Abbildung 17: Ergebnisse der drei Subskalen für beide Gruppen im Vergleich. Die Subskala kognitive Kontrolle hatte bei der adipösen Gruppe einen signifikant höheren Score (p=0,002).

Weiterhin werden im FEV Schwierigkeiten beim Essverhalten mit einer möglichen Mehrfachauswahl aus vorgegebenen Antwortmöglichkeiten erhoben. Die Ergebnisse dieser Erhebung sind in Abbildung 18 zusammengefasst. Die Hälfte der normalgewichtigen Probanden gab an, keine Probleme mit ihrem Essverhalten zu haben.

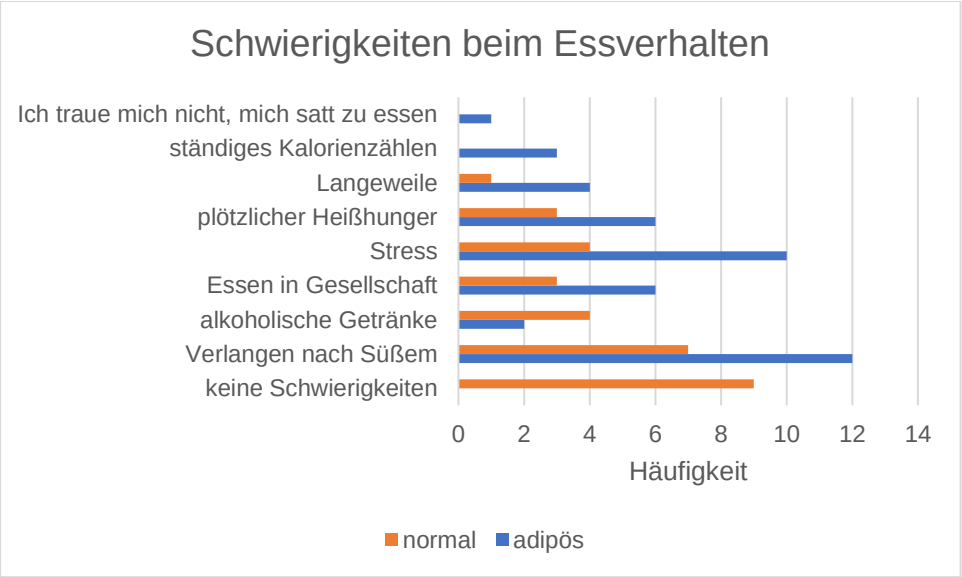


Abbildung 18: Schwierigkeiten beim Essverhalten von adipöser und normalgewichtiger Gruppe im Vergleich.

5.1.2. FCQ-T

Die Einschätzung zum Verlangen nach Essen wurde mit Hilfe des FCQ-T bei 36 Probanden, jeweils 18 davon adipös und 18 normalgewichtig, erhoben. Der aus sechs Subskalen addierte Gesamtscore betrug in der adipösen Gruppe im Mittel 92,28 und in der normalgewichtigen Vergleichsgruppe 74,06 (siehe Abbildung 19). Es bestand ein signifikanter Unterschied ($F(1,34)=4,22$; $p=0,04$).

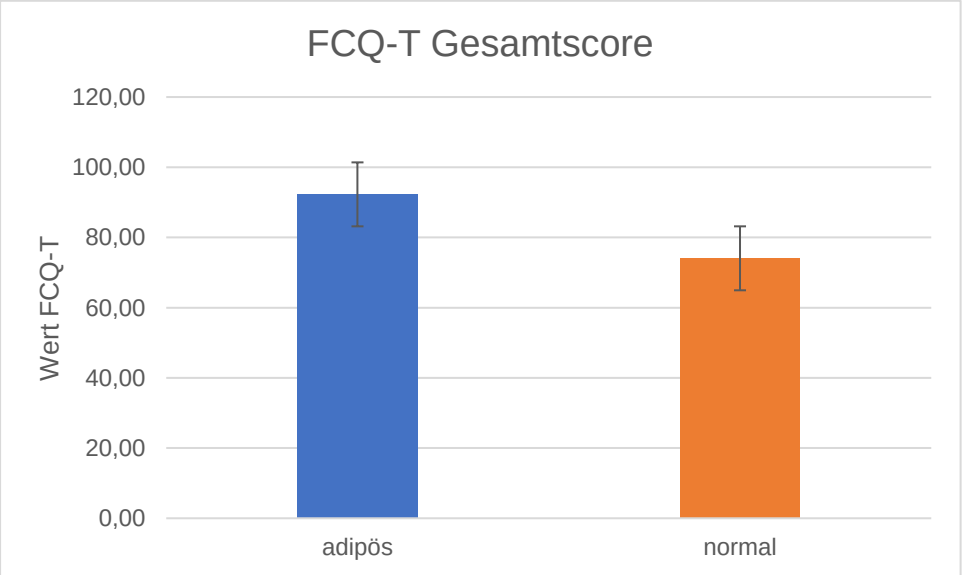


Abbildung 19: FCQ-T Gesamtscore bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand ein signifikanter Unterschied (p=0,04).

In Abbildung 20 sind die Ergebnisse der einzelnen Unterskalen des FCQ-T für beide Probandenkollektive im Vergleich dargestellt. Die adipösen Probanden erzielten in ausnahmslos jeder Kategorie einen höheren Durchschnittsscore. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Subskalen Emotions (F(1,34)=3,55; p=0,005) und Thoughts, guilt (F(1,34)=2,61; p=0,01) sowie eine Tendenz bei Reinforcement (F(1,34)=3,42; p=0,05). Sowohl Gesamtwert (p=0,003) als auch die Subskalen Thoughts, Guilt (p<0,001), Emotions (p=0,003) und Reinforcement (p=0,01) korrelieren signifikant positiv mit dem BMI.

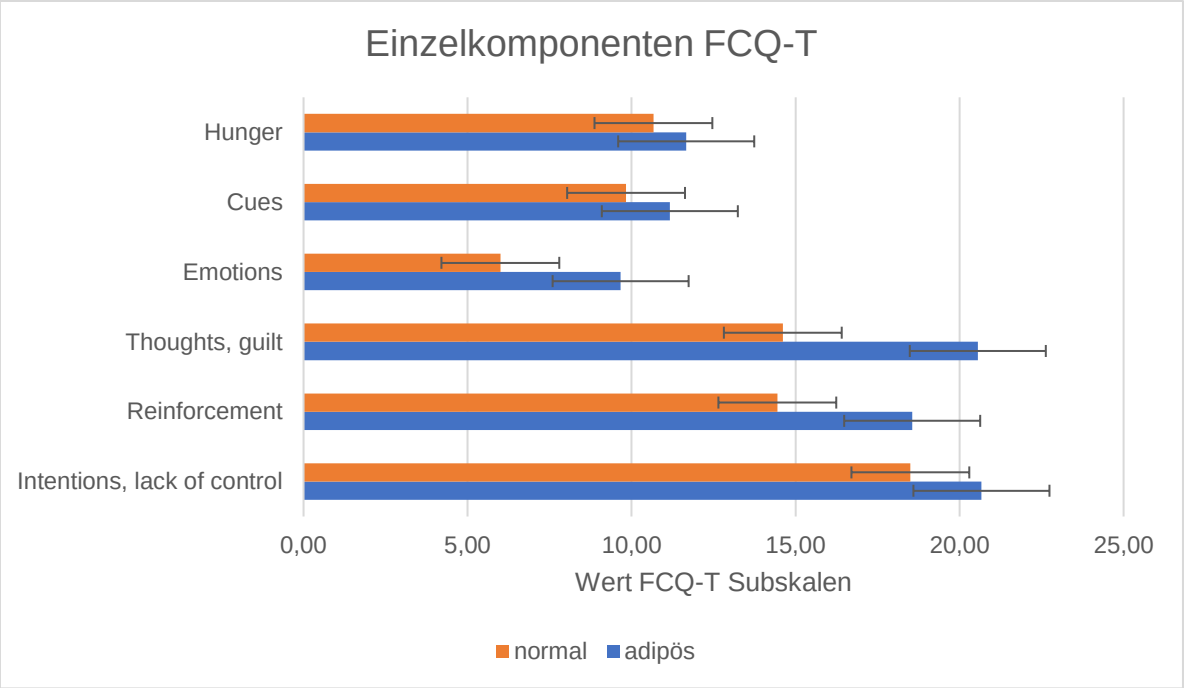


Abbildung 20: Ergebnisse der Subskalen des FCQ-T für beide Probandengruppen im Vergleich. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Skalen für Emotions (p=0,005) und Thoughts, Guilt (p=0,01).

5.1.3. FCQ-T Schokolade

Der FCQ-T Schokolade ist eine verkürzte Abwandlung des FCQ-T und liefert eine Einschätzung zum Verlangen nach Schokolade. Er ist aus den zwei Subskalen Thoughts und Selfcontrol zusammengesetzt und wurde bei 18 adipösen und 18 normalgewichtigen Probanden erhoben. Der Gesamtscore betrug im adipösen Probandenkollektiv 29.22 und in der normalgewichtigen Vergleichsgruppe 25,11 (siehe Abbildung 21). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Subskalen oder dem Gesamtscore zwischen beiden Gruppen. Allerdings bestand zwischen dem Gesamtwert und der Riechschwelle eine signifikante, positive Korrelation (p=0,003).

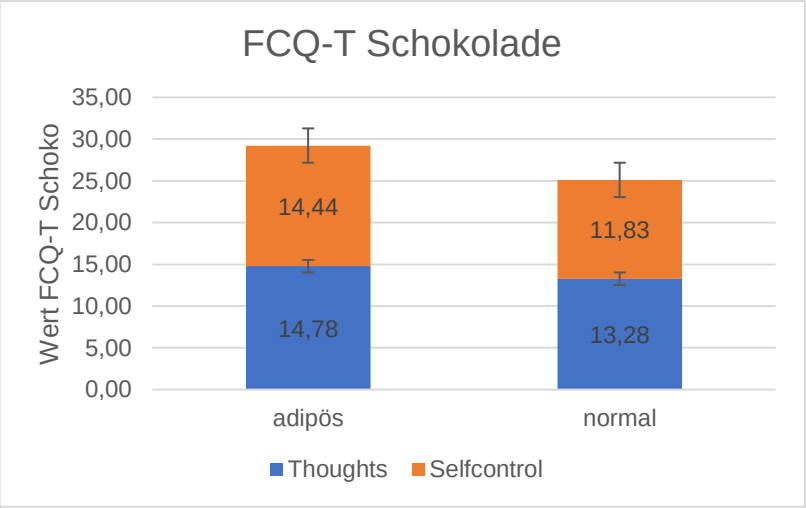


Abbildung 21: Ergebnisse des FCQ-T Schokolade für beide Probandengruppen im Vergleich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede.

5.1.4. Fragebogen Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Für die Auswertung des Fragebogens zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung wurden die Ergebnisse von 36 Probanden, jeweils 18 adipös und 18 normalgewichtig, verwendet. Die adipöse Gruppe erzielte einen durchschnittlichen Gesamtscore von 41,17. Bei der normalgewichtigen Kontrollgruppe betrug der Gesamtwert im Mittel 37,17. Die Verteilung der Punkte auf die drei Subskalen ist Abbildung 22 zu entnehmen.

Hinsichtlich des Gesamtwertes sowie der Unterskalen „Assoziation“ und „Anwendung“ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In der Subskala Konsequenz war der Unterschied jedoch signifikant (F(1,34)=1,37; p=0,03).

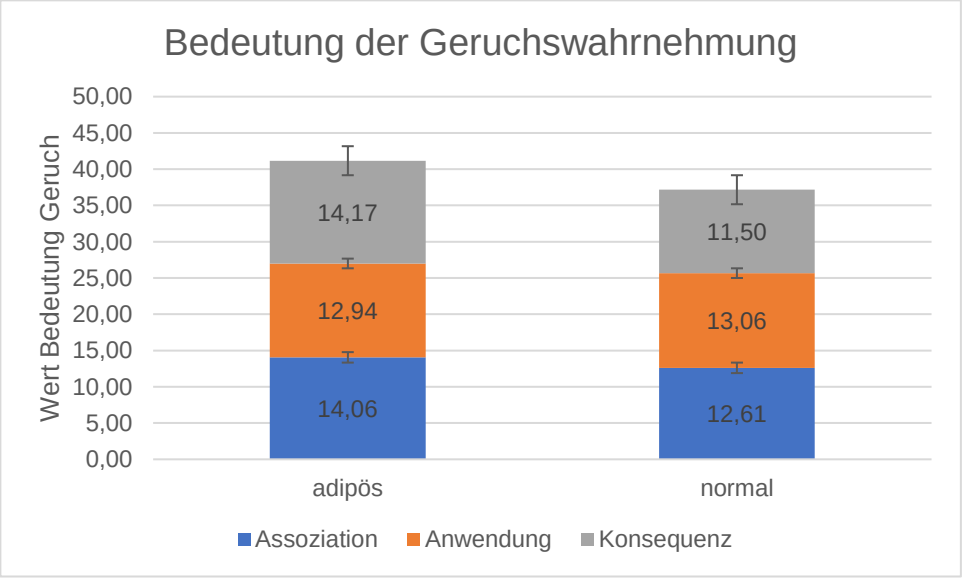


Abbildung 22: Ergebnisse Bedeutung der Geruchswahrnehmung im Vergleich. Der Unterschied im Gesamtscore der beiden Gruppen ist nicht signifikant.

5.2. Riech- und Schmeckfunktion

Bei allen 44 Studienteilnehmern wurde zur Messung der Riechfunktion der SDI-Wert mittels Sniffin‘ Sticks Testung erhoben.

Der SDI-Mittelwert unter den adipösen Probanden betrug 31,25 ±4,4, der Schwellenwert lag im Mittel bei 6,8 ± 2,1, die Geruchsdiskriminierung bei 11,6 ± 2,3 und die Duftidentifikation bei 13 ± 2,4. In der normalgewichtigen Gruppe war der SDI-Mittelwert 35,3 ± 2,9, die Riechschwelle 8,5 ± 1,9, die Geruchsdiskriminierung 12,8 ± 2,1 und die Duftidentifikation 14 ± 1,2 (siehe Abbildung 23). Anhand der altersabhängigen Normwerte nach Oleszkiewicz et al., 2019 (siehe 4.5.1.) waren 9 von 22 adipösen Probanden hyposmisch (40,9%). In der normalgewichtigen Kontrollgruppe wurde der SDI-Wert bei 2 von 22 Probanden als hyposmisch eingestuft (9,1%).

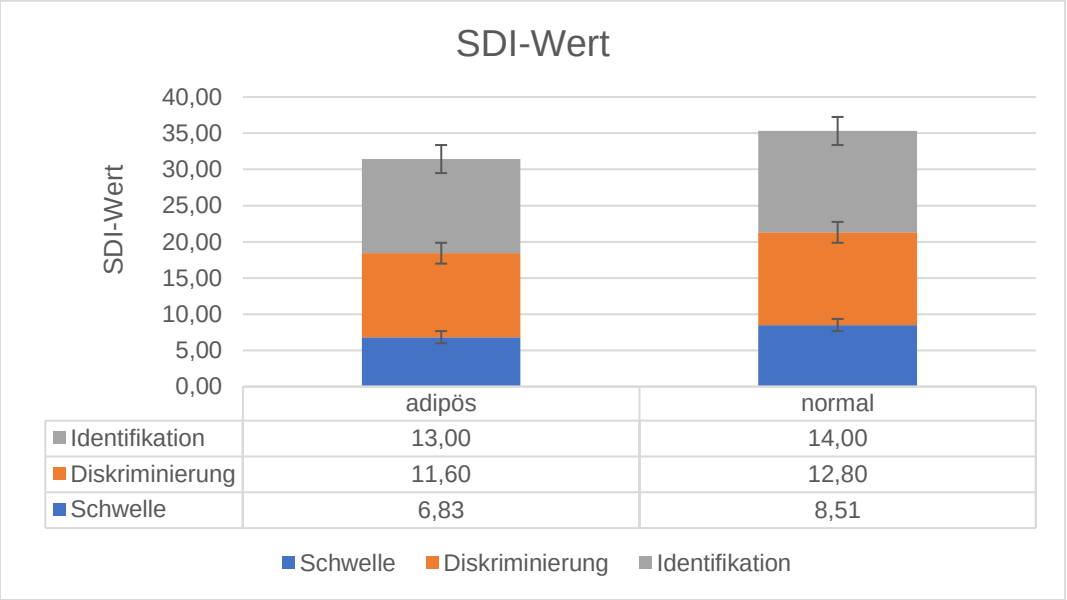


Abbildung 23: Vergleich des mittleren SDI-Wertes sowie der einzelnen Untertests zwischen Adipositas und Normalgewicht. Riechschwelle und SDI-Wert waren signifikant geringer in der adipösen Gruppe.

Das adipöse Probandenkollektiv zeigte im Vergleich zur normalgewichtigen Vergleichsgruppe eine signifikant niedrigere Sensitivität bei der Riechschwelle ($F(1,42)=0,61$; $p=0,01$) sowie Tendenzen hinsichtlich der Diskriminierung ($F(1,42)=0,34$; $p=0,08$) und Identifikation ($F(1,42)=9,78$; $p=0,06$). Auch der SDI-Wert war in der adipösen Gruppe signifikant niedriger ($F(1,42)=1,95$; $p=0,001$). Insgesamt bestand eine negative Korrelation zwischen dem BMI und der Riechfunktion ($p=0,005$), die auch graphisch in Abbildung 24 dargestellt ist.

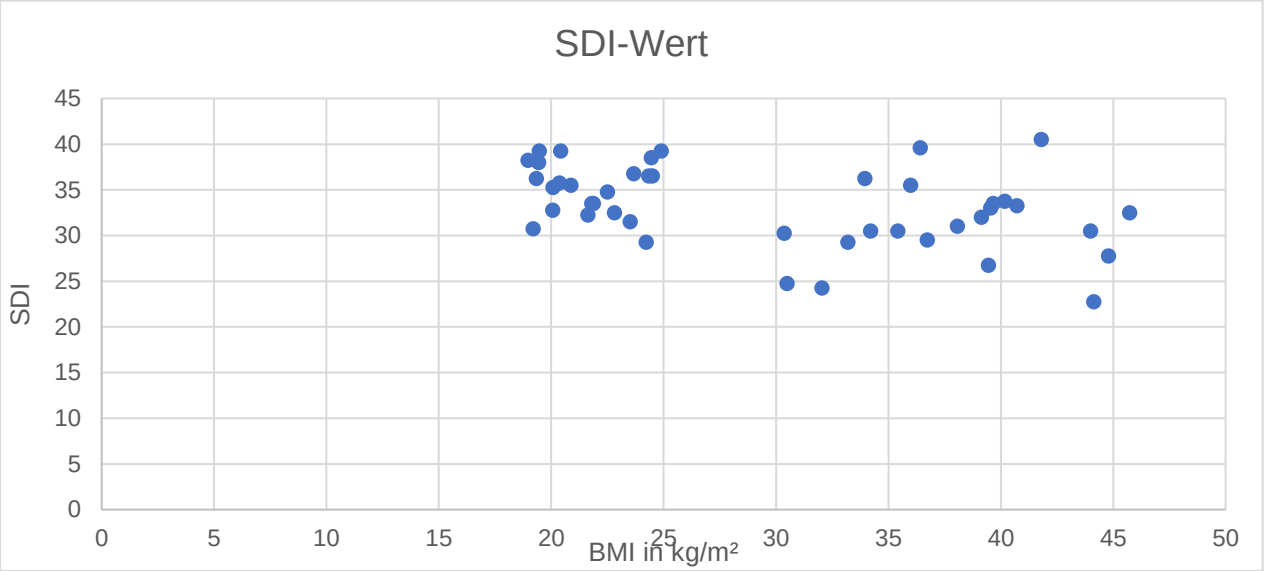


Abbildung 24: graphischer Zusammenhang zwischen dem BMI und dem SDI-Wert der Probanden. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und SDI-Wert (p=0,005).

Die Untersuchung der Schmeckfunktion erfolgte bei 39 Probanden und wurde mit Hilfe von Schmeckstreifen durchgeführt. Das adipöse Probandenkollektiv hatte einen durchschnittlichen Gesamtscore von 12,17 ± 1,74 von 16 möglichen Punkten. Bei der normalgewichtigen Kontrollgruppe belief sich die Gesamtpunktzahl im Mittel auf 11,95 ± 2,1. Die Ergebnisse der einzelnen Geschmacksqualitäten beider Gruppen im Vergleich sind Abbildung 25 zu entnehmen. Sowohl hinsichtlich der einzelnen Geschmacksqualitäten, als auch des Gesamtwertes, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmeckfunktion der beiden Gruppen.

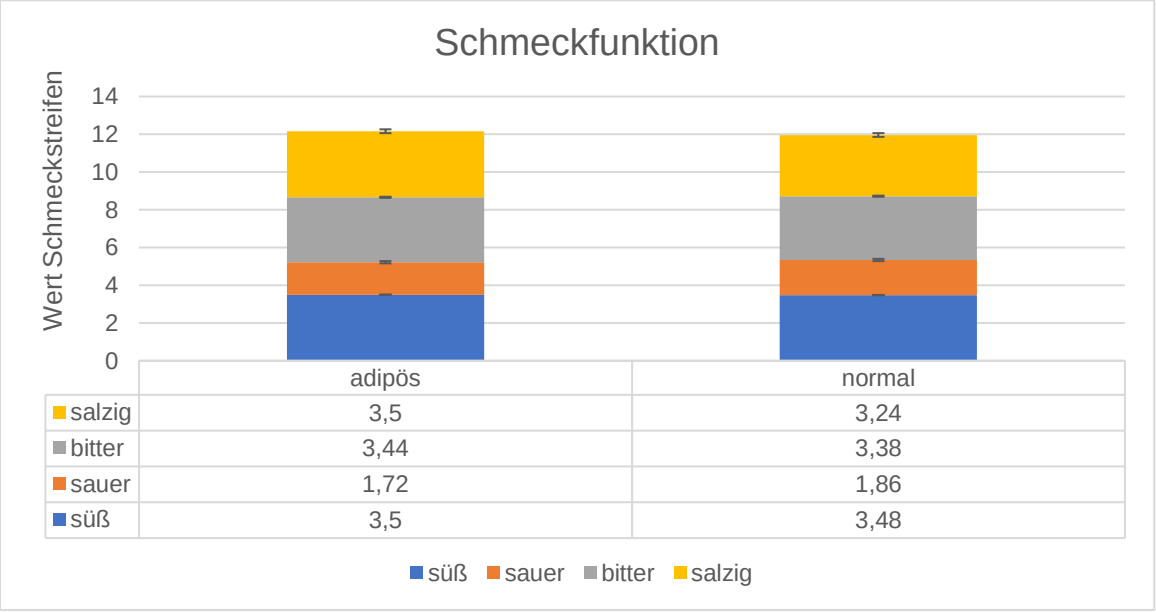


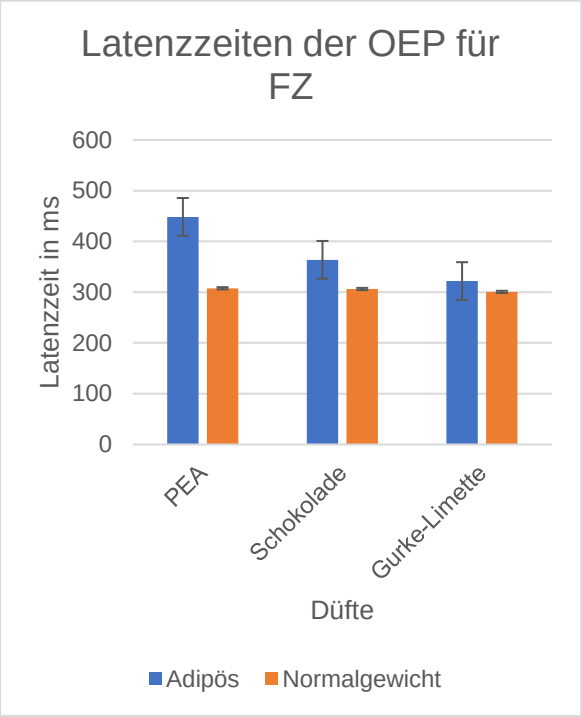
Abbildung 25: Vergleich der Schmeckfunktion für beide Probandengruppen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

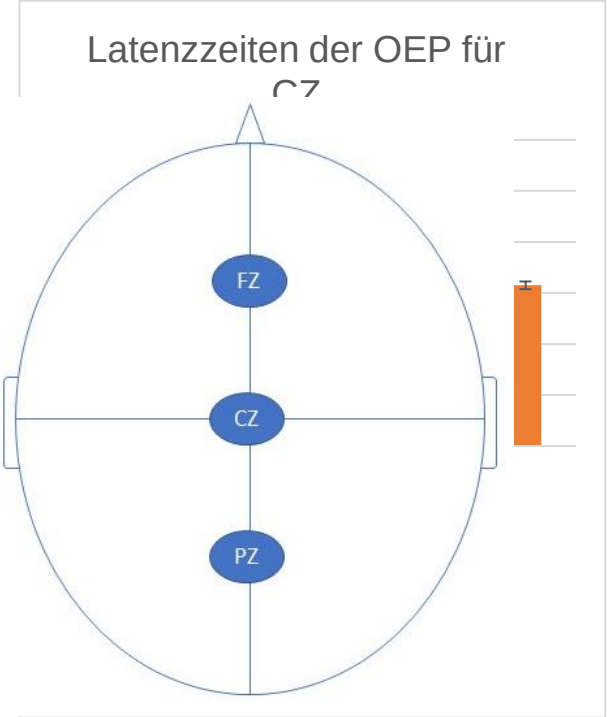
5.3. OEP

Insgesamt 41 Probanden, 20 normalgewichtig und 21 adipös, wurden mit Hilfe eines Olfaktometers Düfte präsentiert und in Abhängigkeit davon ein EEG aufgezeichnet. Aufgrund von Artefakten und teilweise nicht-typischen OEP-Antworten wurden nicht alle Testpersonen in die Auswertung einbezogen. Zur Auswertung für die Elektrode FZ konnten die OEP von 14 Kontrollpersonen und 13 adipösen Patienten verwendet werden. Bei der Elektrode CZ waren es 13 Personen aus der Kontrollgruppe und 14 adipöse, bei PZ 15 normalgewichtige und 12 adipöse Probanden.
Zur genaueren Charakterisierung der OEP im EEG werden im Folgenden Latenzzeiten und Amplituden genauer betrachtet.

5.3.1. Latenzzeiten der OEP

In der Abbildung 26 sind die Latenzzeiten bis zu dem Kurvenpunkt P1 (siehe 2.4.1.) für die Ableitelektroden FZ, CZ und PZ sowie deren Position auf dem Kopf dargestellt (weitere Latenzzeiten siehe Anhang 11.2.).
In der Ableitung CZ bestand eine negative Korrelation zwischen dem SDI-Wert und der Latenzzeit N1 (Korrelationskoeffizient=-0,48; p=0,005) und P2 (Korrelationskoeffizient= -0,44; p=0,01) bei PEA-Darbietung sowie bei Schokoladenduft für die Latenzzeiten N1 (Korrelationskoeffizient=-0,37; p=0,036) beziehungsweise P2 (Korrelationskoeffizient=-0,53; p=0,002). Eine längere Latenzzeit bis zum ersten EEG-Signal ging folglich mit einer geringeren Riechfunktion einher. Weiterhin korrelierten der BMI und die Latenzzeit bis N1 in der Ableitung CZ und Rosenduft positiv miteinander (p=0,038). Über alle drei verwendeten Düfte und Ableitpositionen hinweg gab es für die Latenzzeit P1 Tendenzen für einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Adipositas und der Kontrollgruppe (p=0,08).
Für die Latenzzeit P1 an der Position FZ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (F=5,4; p=0,028). An Ableitposition PZ war die Latenzzeit bis P1 zwischen Normalgewicht und Adipositas signifikant unterschiedlich (F=4,3; p=0,049). An Position CZ wiesen die adipösen Studienteilnehmer zwar auch längere Latenzzeiten auf als die normalgewichtige Kontrollgruppe, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (siehe Abbildung 26).





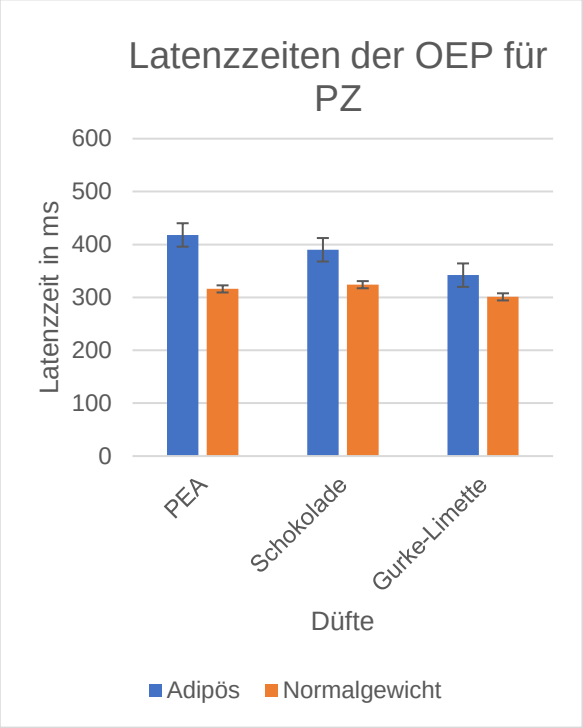


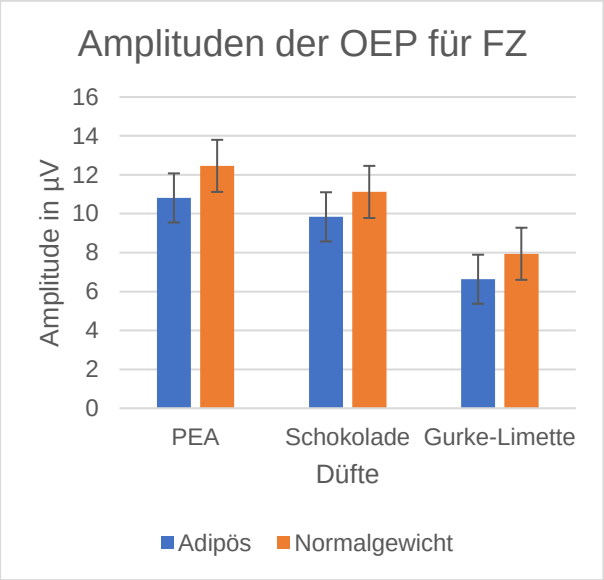
Abbildung 26: Latenzzeit P1 in ms an den Ableitpositionen FZ (oben links), CZ (oben rechts) und PZ (unten links) für die Düfte PEA, Schokolade und Gurke-Limette bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen an den Positionen FZ (p=0,028) sowie PZ (p=0,049). Rechts unten: schematische Darstellung der Ableitpositionen der Elektroden FZ, CZ und PZ.

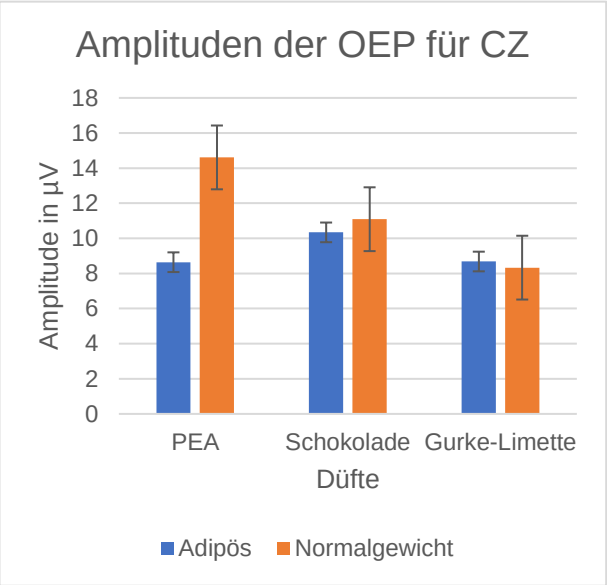
5.3.2. Amplituden der OEP

Die Abbildung 27 stellt die durchschnittlichen Amplitudenwerte N1-P2 für die Elektrodenposition FZ, CZ und PZ graphisch dar (weitere Amplituden siehe Anhang 11.3.).

Es fanden sich zwar erhöhte Amplituden bei Normalgewicht, sie waren jedoch an den drei Elektrodenposition nicht statistisch signifikant verschieden von den Amplituden der adipösen Gruppe. Unterschiede gab es allerdings in den Amplituden der verschiedenen Düfte. Duftdarbietung mit Gurke-Limette führte in der Ableitung FZ zu einer statistisch signifikant geringeren Amplitude als Schokolade (p=0,008) und PEA (p=0,05). Auch für die Elektrodenposition PZ hatte die

Amplitude bei Gurke-Limette einen signifikant niedrigeren Wert als bei PEA (p=0,037, siehe Abbildung 27).





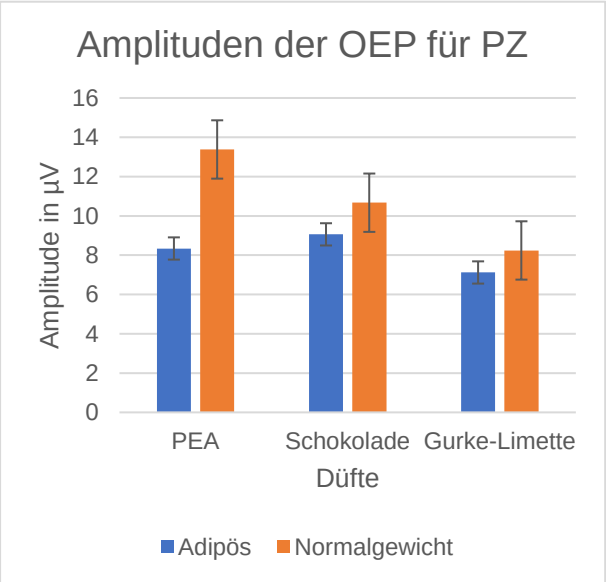


Abbildung 27: Amplituden N1-P2 in µV an den Ableitpositionen FZ (oben links), CZ (oben rechts) und PZ (unten links) für die Düfte PEA, Schokolade und Gurke-Limette bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand bei allen drei Elektrodenpositionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

5.4. Bulbus-Volumetrie

Die MRT-Untersuchung und damit auch die Bulbusvolumetrie erfolgten bei 38 der 44 Studienprobanden. Es nahmen nicht alle Probanden den zweiten Testtag wahr. Die 38 Probanden teilten sich in 17 adipöse und 21 Kontrollpersonen auf. Der Frauenanteil betrug 66 Prozent (25 von 38), der Männeranteil lag bei 34 (13 von 38). Es gab einen weiteren Dropout, aufgrund einer nicht auswertbaren MRT Messung.

Der linke BO hatte in der adipösen Gruppe ein durchschnittliches Volumen von 50,6 ± 14,6 mm³. In der Kontrollgruppe betrug das Volumen des linken BO im Mittel 49,0 ± 12,6 mm³. Es konnte somit

kein signifikanter Unterschied im Volumen des linken BO zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

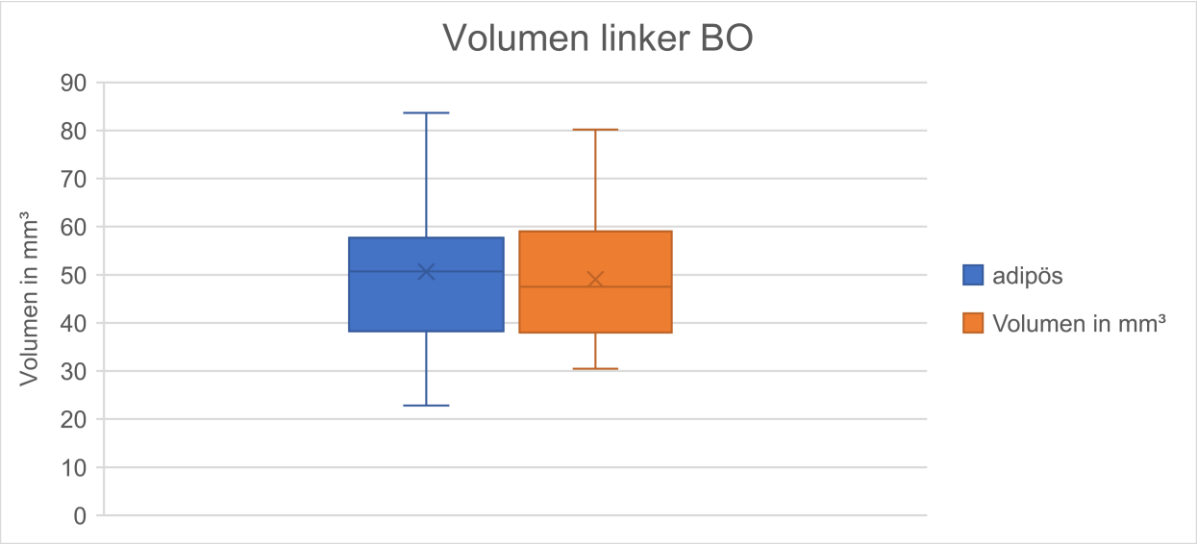


Abbildung 28: Boxplot-Verteilung des Volumens des linken BO. Der obere und untere Rand der Box zeigen das erste und dritte Quartil an. Der Strich innerhalb der Box gibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel, an. Die vertikalen Linien außerhalb der Box sind die Whisker. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Das Volumen des rechten BO betrug in der adipösen Gruppe 52,1 ± 13,7 mm³ und in der Vergleichsgruppe 50,4 ± 13,3 mm³. Damit lag auch beim Volumen des rechten BO kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

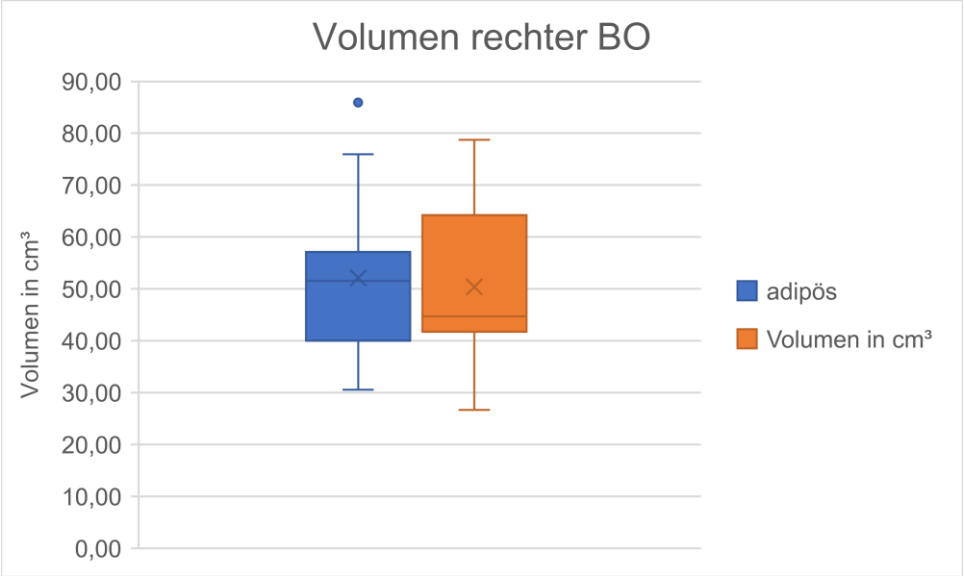


Abbildung 29: Boxplot-Verteilung des Volumens des rechter BO. Der obere und untere Rand der Box zeigen das erste und dritte Quartil an. Der Strich innerhalb der Box gibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel an. Die vertikalen Linien außerhalb der Box sind die Whisker. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Entgegen der Hypothese konnte im Vergleich beider Gruppen für das Volumen des BO kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (F(1,35)=0,01; p=0,72; F(1,35)=0,35; p=0,71). Das Bulbusvolumen korreliert signifikant mit der Duftidentifikation (p=0,008), aber nicht mit der Riechschwelle oder der Diskriminierung. Auch zwischen Volumen und Patientenalter sowie Volumen und BMI besteht kein signifikanter Zusammenhang.

	Volumen links		**Volumen rechts**	
	adipös	**normal**	**adipös**	**normal**
Min	22,79	30,49	30,59	26,69
Q1	38,24	38,01	39,99	41,76
Median	50,71	47,48	51,54	44,71
Mittelwert	50,67	49,02	52,12	50,38
Q3	57,70	59,00	57,13	64,24
Max	83,67	80,18	85,93	78,74

Tabelle 8: Volumen in mm³ im Vergleich zwischen den Gruppen, dargestellt sind Minimum (Min), 1. Quartil (Q1), Median, arithmetisches Mittel, 3. Quartil (Q3) und Maximum (Max).

5.5. fMRT

Für die fMRT Ergebnisse wurden Daten von 38 Probanden, 17 übergewichtig und 21 normalgewichtig, erhoben und ausgewertet.

Es wurden beide Düfte einzeln analysiert und ausgewertet, als Referenz diente dabei der jeweils andere Duft. Außerdem erfolgte eine Analyse aus der Kombination beider Düfte in Gegenüberstellung zur Darbietung geruchloser Luft.

Bei der Kombination beider Düfte im Kontrast zu geruchloser Luft ergaben sich bei der normalgewichtigen Probandengruppe keine signifikant stärker aktivierten Gehirnareale im Vergleich zu Adipositas. Andererseits ergab die Kombination beider Düfte gegenüber Raumluft unter den adipösen Studienteilnehmern eine signifikante Mehraktivität im Vergleich zu Normalgewicht in der linken Inselregion, dem rechten Gyrus präcentralis sowie dem rechten und linken mittleren occipitalen Cortex (siehe Tabelle 9).

Weiterhin untersucht wurde die neuronale Reaktion der Probanden im Vergleich auf den Schokolade-Duft (hochkalorisch) und den Gurke-Limette-Duft (niedrigkalorisch). Es zeigten sich signifikant stärkere Aktivierungsmuster im Gehirn bei Schokolade versus Gurke-Limette in der adipösen Gruppe, verglichen mit Normalgewicht. Diese Regionen beinhalteten den linken superioren temporalen Kortex, das rechte Cerebellum, das linke inferiore frontale Operculum, den linken mittleren Gyrus temporalis, das rechte rolandische Operculum, Putamen und Insula rechts sowie den rechten inferioren Parietallappen (siehe Tabelle 9). Alle dargestellten Ergebnisse waren signifikant für $p < 0,005$.

Bei verstärkter Gehirn-Antwort auf die Stimulation mit Schokolade gegenüber des Gurke-Limette Duftes zeigte sich, dass der individuelle Riechschwellenwert aus dem SDI-Test signifikant negativ mit der Aktivität im linken mittleren temporalen Kortex (MNI Koordinaten -60/-36/6; T= 4,33; k= 76 Voxel; $p < 0,05$) und der linken Insel (MNI Koordinaten -46/4/12; T=4,04; k= 48 Voxel; $p < 0,05$) korrelierte. Positiv war hingegen die Korrelation zwischen Schwellenwert und Aktivität im rechten inferioren Gyrus parietalis (MNI Koordinaten 50/-56/42; T= 3,57; k= 53 Voxel; $p < 0,05$). Es fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen Duftdiskriminierung oder Identifikation und Gehirnantwort bei Schokolade > Gurke-Limette.

	k	Peak T	x	y	z	Region (AAL)
beide Düfte N > A	-	-	-	-	-	-
beide Düfte A > N	77	4,33	-18	28	20	Insula links
	152	4,14	22	20	28	Gyrus präcentralis rechts
	93	3,52	-30	-68	20	Mittlerer occipitaler Cortex links
	143	3,47	34	-70	20	Mittlerer occipitaler Cortex rechts
A(S>G-L) > N(S>G-L)	79	4,47	40	-38	2	Superior temporaler Cortex links
	114	3,88	8	-58	-16	Cerebellum rechts
	87	3,75	-52	16	0	Inferior frontales Operculum links
	101	3,54	-58	-40	6	Mittlerer Gyrus temporalis links
	73	3,45	50	4	16	Rolandisches Operculum rechts
	57	3,45	32	6	-12	Putamen/Insula rechts
	48	3,42	42	-38	30	Inferiorer Partietallappen rechts

Tabelle 9: signifikante Gehirn-Aktivität auf hochkalorischen Duft (Schokolade, S) versus niedrigkalorischen Duft (Gurke-Limette, G-L) und beide Düfte kombiniert gegen Raumluft bei Adipositas (A) und Normalgewicht (N).

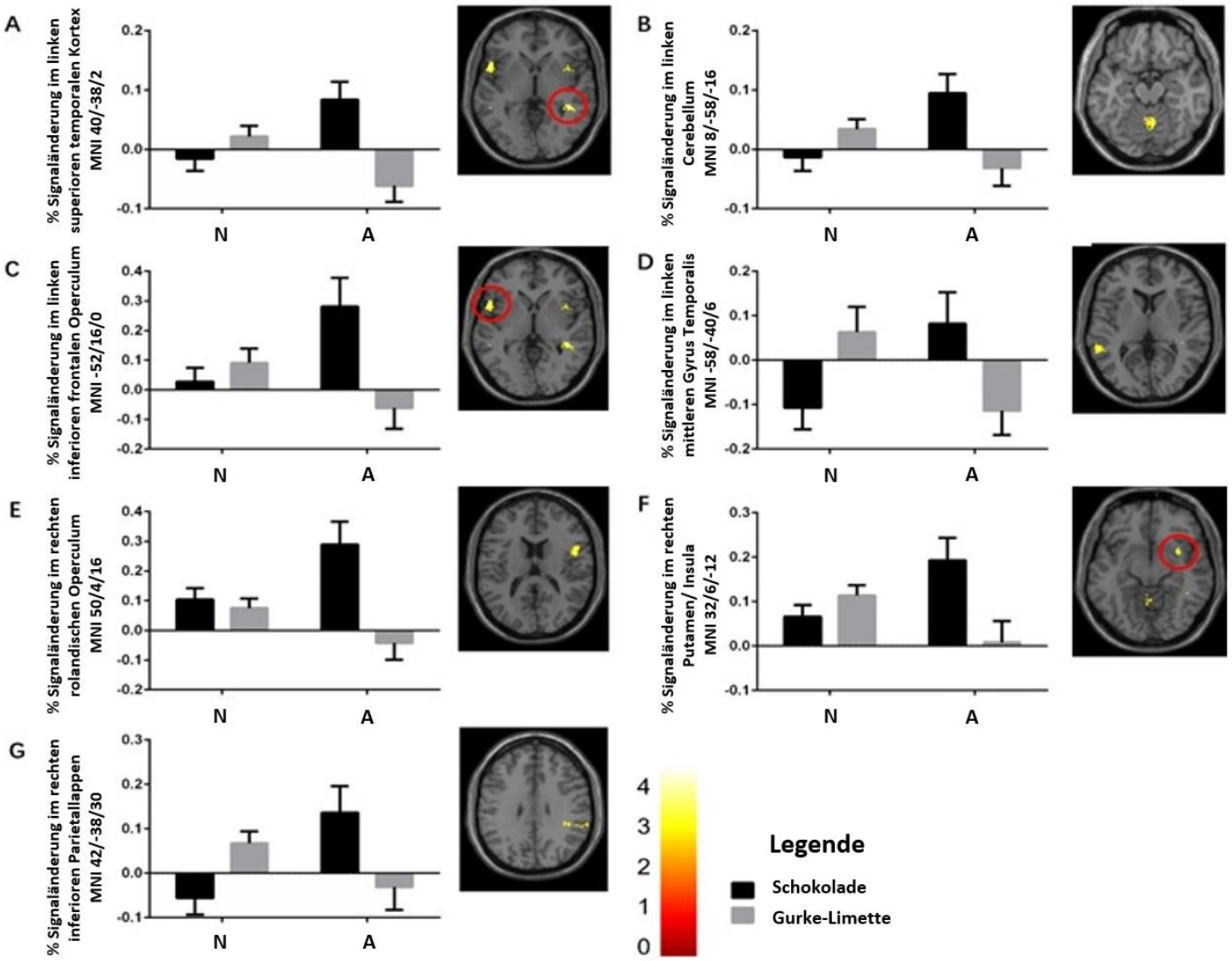


Abbildung 30: Dargestellt sind Hirnareale mit stärkerer Aktivität nach Stimulation durch Schokolade versus Gurke-Limette Düfte bei Adipositas (A) im Vergleich zu Normalgewicht (N). A: linker superiorer temporaler Kortex, B: rechtes Cerebellum, C: linkes inferiores frontales Operculum, D: linker mittlerer Gyrus temporalis, E: rechtes rolandisches Operculum, F: rechtes Putamen/Insel, G: rechter inferiorer Parietallappen.

Abbildung 31 zeigt verstärkte kortikale Mehraktivität in der Kontrollgruppe auf Schokolade im Vergleich zu Gurke-Limette, Abbildung 32 von Gurke-Limette gegenüber Schokolade in der Kontrollgruppe. Der Schokoladenduft führte in der Kontrollgruppe zu einer verstärkten Hirnaktivität im rechten superior temporalen Kortex (siehe Abbildung 31). Bei Gurke-Limette im Vergleich zu Schokolade zeigte sich in der Kontrollgruppe eine Mehraktivität im Bereich des rechten Gyrus supramarginalis und angularis sowie im linken, mittleren, temporalen Kortex (siehe Abbildung 32).

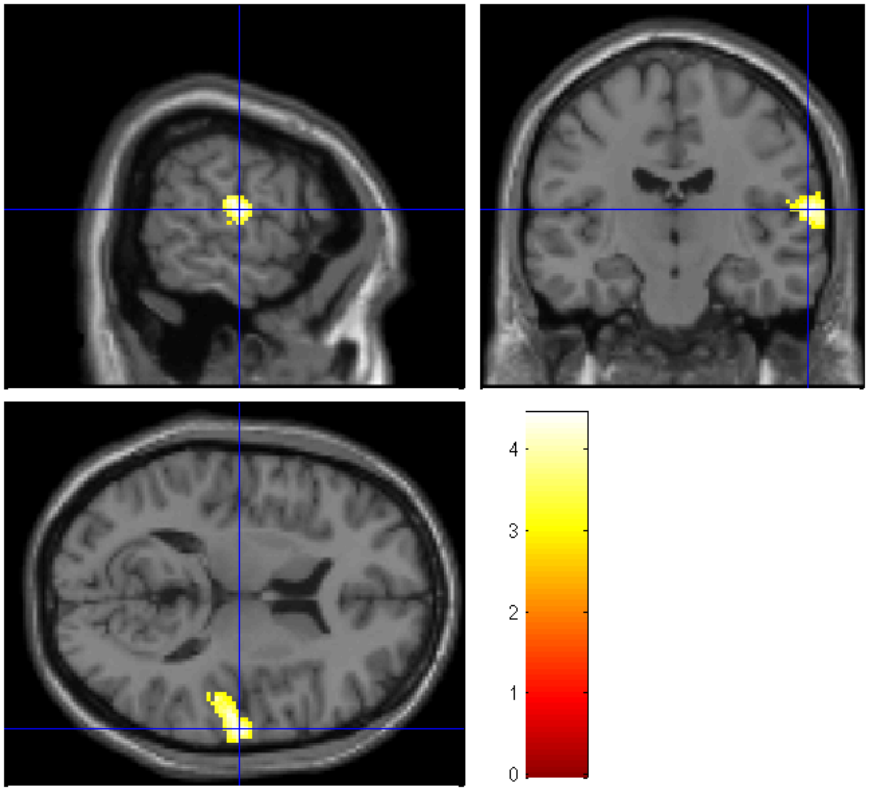


Abbildung 31: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei der Kontrollgruppe auf Schokolade > Gurke-Limette im superior temporaler Kortex rechts.

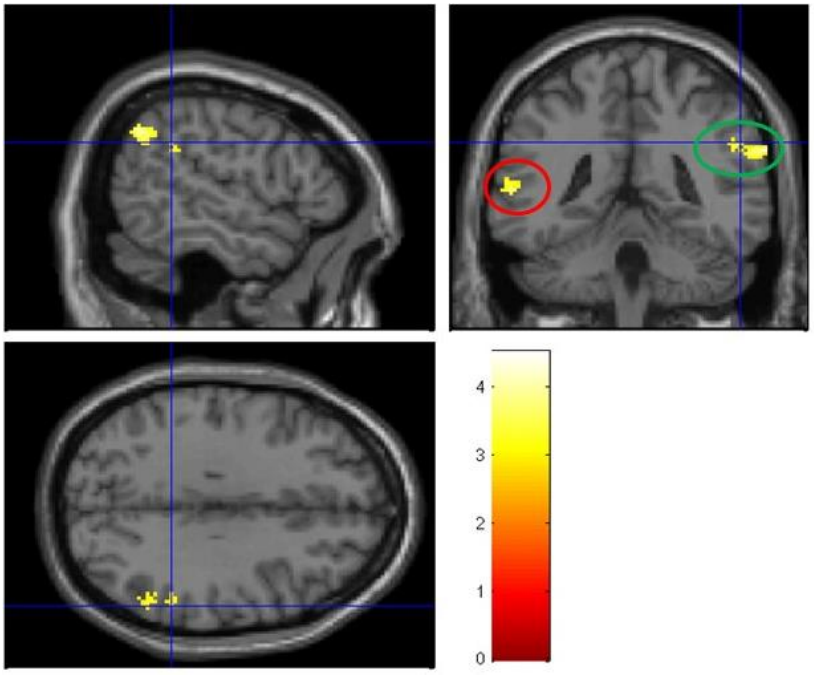


Abbildung 32: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei der Kontrollgruppe auf Gurke-Limette > Schokolade im Gyrus supramarginalis rechts (grün), Gyrus angularis rechts (grün), mittlerer temporaler Kortex links (rot).

Die Abbildungen 33 und 34 zeigen Areale verstärkter Hirnaktivität in der adipösen Probandgruppe auf Schokolade im Vergleich zu Gurke-Limette. Cluster verstärkter

Aktivität waren im rechten Putamen und rolandischen Operculum sowie im rechten und linken frontal inferioren Operculum nachweisbar.

Es fanden sich keine Areale mit Mehraktivität bei Gurke-Limette > Schokolade im adipösen Probandenkollektiv.

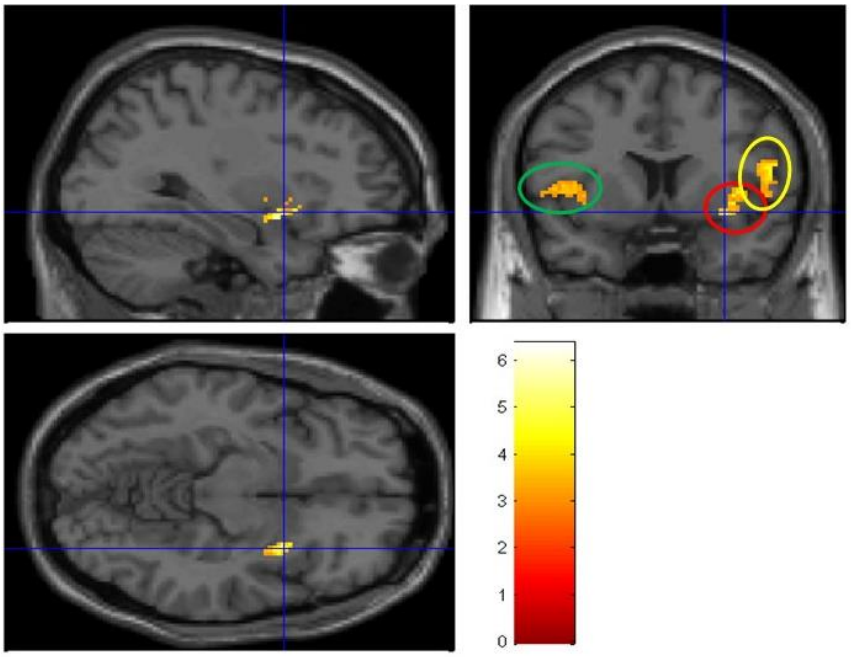


Abbildung 33: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei Adipositas auf Schokolade > Gurke-Limette im Putamen rechts (rot), frontal inferioren Operculum rechts (gelb), frontal inferioren Operculum links (grün).

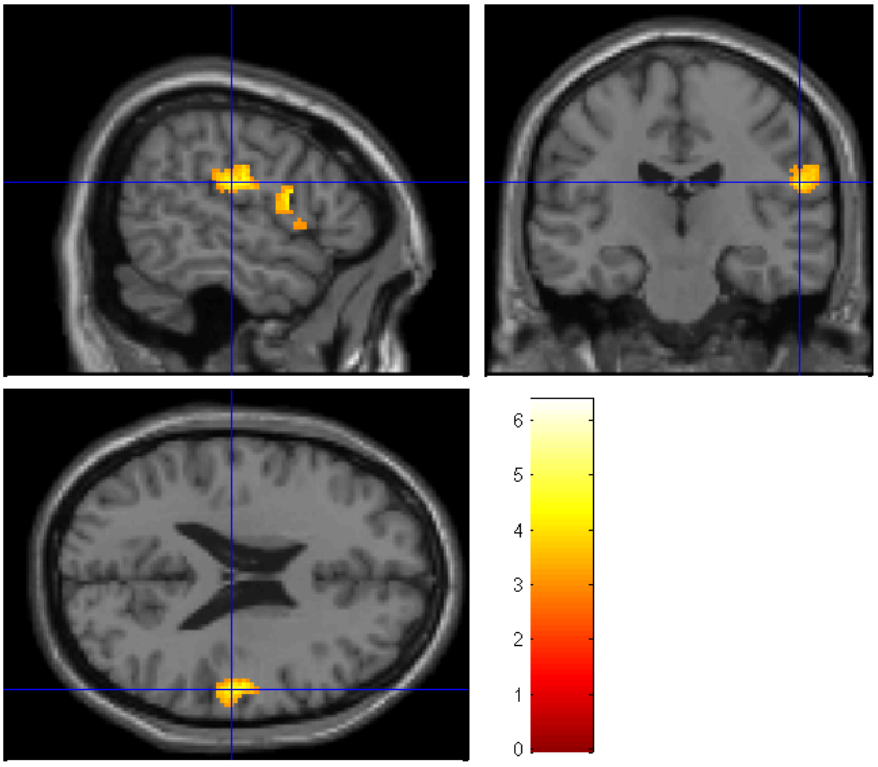


Abbildung 34: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei Adipositas auf Schokolade > Gurke-Limette im rolandischen Operculum rechts.

6. Diskussion

6.1. Fragebögen

In der vorliegenden Studie wurden für die Bewertung von Ernährungsgewohnheiten der Fragebogen zum Essverhalten, der FCQ-T und der FCQ-T Schokolade verwendet. Außerdem genutzt wurde der Fragebogen zur Bedeutung der Geruchswahrnehmung. Der FEV und sein australischer Ursprung der TFEQ sind oft genutzte und verlässliche Fragebögen, um das Essverhalten einzuschätzen (Lindroos et al., 1997; Löffler et al., 2015a; Löffler et al., 2015b). In allen drei Subkategorien des FEV hatten adipöse Probanden höhere Werte. Bezüglich der Ergebnisse der Kategorien Störbarkeit und Hunger stehen diese Ergebnisse im Einklang mit der Literatur (Löffler et al., 2015b; Pudel und Westenhöfer, 1989). Eine erhöhte Störbarkeit und ein verstärktes Hungergefühl sind Faktoren, die mit einer größeren Nahrungsaufnahme und dementsprechend einem höheren Körpergewicht und BMI einhergehen. Sowohl bei Löffler und Kollegen als auch bei Pudel und Westenhöfer findet sich jedoch eine negative Korrelation zwischen kognitiver Kontrolle und BMI. Hohe Werte in dieser Skala charakterisieren ein gezügeltes Essverhalten und damit in der Regel auch eine verringerte Nahrungszufuhr. In der vorliegenden Arbeit weist das adipöse Probandenkollektiv allerdings auch in dieser Skala höhere Werte als die normalgewichtige Kontrollgruppe auf. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Probandenrekrutierung. Ein Großteil der adipösen Studienteilnehmer wurde über Gruppentherapiesitzungen adipöser Patienten für die Studie rekrutiert. Auch Pudel und Westenhöfer argumentieren, dass bei Übergewichtigen, die an Interventionsprogrammen zur Gewichtsreduktion teilnehmen, ein Anstieg dieser Subskala erwartbar ist.

Der FCQ-T und seine hier verwendete deutsche Version sind ebenfalls klinisch oft genutzte und valide Fragebögen zur Einschätzung des Verlangens nach Essen (Meule, 2020). Sein Gesamtscore korreliert mit dem BMI (Meule et al., 2012). Außerdem sind hohe FCQ-T mit Essstörungen, wie Binge Eating und Bulimia Nervosa, und Adipositas assoziiert (Abilés et al., 2010; Leslie et al., 2018; van den Eynde et al., 2012). Erhöhte FCQ-T Scores führen auch zu stärkerer Gehirnaktivität in Belohnungszentren als Reaktion auf hochkalorische versus niedrigkalorische Essensstimuli (Ulrich et al., 2016). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die gegenwärtig vorhandene Literatur. Sowohl der Gesamtscore als auch mehrere Subskalen unterscheiden sich signifikant zwischen den beiden Teilnehmergruppen und korrelieren positiv mit dem BMI.

Der FCQ-T Schokolade ist eine Erweiterung, die das Verlangen nach Schokolade in den Vordergrund stellt. Zum einen werden Gedanken, andererseits die mangelnde Kontrolle über den Konsum von Schokolade, erfragt. Hohe Scores in diesem Fragebogen gehen mit einem erhöhten Konsum von Schokolade einher (Meule und Hormes, 2015). In der vorliegenden Studie zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Verlangen oder Gedanken an Schokolade

zwischen Adipositas und Normalgewicht. Es ist möglich, dass dies ebenso mit der angesprochenen Rekrutierung aus einem Interventionsprogramm gegen Adipositas zusammenhängt.
Der individuelle Stellenwert des Riechvermögens wurde anhand des Fragebogens zur Bedeutung des Geruchssinns erhoben. Ein möglicher Zusammenhang von Adipositas und einem erhöhten oder verringerten Score im Fragebogen konnte bisher nicht gezeigt werden (Besser et al., 2020). Hinsichtlich der Bedeutung des Geruchssinns bei olfaktorischer Dysfunktion gibt es zum Teil widersprüchliche Daten (Besser et al., 2020; Murr et al., 2018). Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich, trotz deutlicher Unterschiede in der Riechfunktion, kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.
In Summe unterstützen die Ergebnisse in den erhobenen Fragebögen zu weiten Teilen die bisherige Literatur. Es fanden sich deutliche Unterschiede im Essverhalten und im Verlangen nach Nahrung. Interessanterweise ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung von Schokolade. Auch dem Geruchssinn wurde eine ähnliche Bedeutung beigemessen.

6.2. Psychophysische Testung

Bei der psychophysischen Testung wurden mittels Sniffin‘ Stix die Riechfunktion und mittels Schmeckstreifen die Schmeckfunktion bewertet. Der SDI-Wert fiel bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht mit 31,25 zu 35,3 signifikant niedriger aus. 40,9% der adipösen Studienteilnehmer waren hyposmisch, gegenüber 9,1% in der normalgewichtigen Kontrollgruppe. Auch der Unterschied der Riechschwelle war signifikant, die Ergebnisse der Identifikation und Diskriminierung zeigten dahingehend zumindest Tendenzen. Es lag eine signifikante Korrelation zwischen steigendem BMI und einer verminderten Riechfunktion, charakterisiert durch den SDI-Wert, vor. Die Schmeckfunktion hingegen war bei beiden Gruppen nahezu identisch und im adipösen Probandenkollektiv sogar geringfügig besser (12,17 vs. 11,95 von 16 möglichen Punkten). Damit bestätigt sich die Annahme, dass Adipositas mit einem verminderten SDI-Score, als Ausdruck einer reduzierten Riechleistung, einhergeht. Festzuhalten ist allerdings auch, dass sich keine etwaigen Unterschiede in der Schmeckfunktion, sowohl im Hinblick auf das Gesamtergebnis des Schmecktests als auch der Werte für die Geschmacksqualitäten süß, sauer, salzig und bitter, bei Adipositas finden ließen. Die Ergebnisse der Riechtestung bestätigen die Mehrheit der Studien zum Thema Adipositas und Riechleistung. Fernandez-Garcia und Kollegen untersuchten den Zusammenhang von Gewicht und Körperfettmasse mit Riech- und Schmeckfunktion an 179 weiblichen Probanden unterschiedlichen BMIs (von <18 bis > 45 kg/m²). Dabei wiesen adipöse Probanden einen signifikant niedrigeren SDI-Wert auf als bei Normalgewicht. Sowohl Schwelle als auch Identifikation und Diskriminierung korrelierten negativ mit dem BMI und der viszeralen Fettmasse. Anders als in der vorliegenden Studie hatten normalgewichtige Probanden jedoch einen höheren Score hinsichtlich der Schmeckfunktion, im Vergleich zu Adipositas (Fernandez-Garcia et al., 2017). Die Korrelation von BMI und verminderter Riechleistung wurde ebenfalls in einer Studie

von Skrandies und Zschieschang gezeigt. Sie testeten bei 66 Probanden mit BMI Werten von 18 bis über 30 kg/m² die Riechfunktion mittels Sniffin‘ Stix und die Schmeckfunktion via Schmeckstreifen. Es zeigte sich ein signifikanter negativer Einfluss des BMI auf die Riechschwelle, nicht jedoch auf Diskriminierung und Identifikation. Außerdem hatte der BMI zwar, wie auch in der vorliegenden Studie, keine Auswirkungen auf den Gesamtscore des Schmecktests, allerdings wirkte er sich negativ auf die Schwelle für salzig aus (Skrandies und Zschieschang, 2015). Dass mit steigendem Grad der Adipositas auch die Verminderung der Riechleistung weiter zunimmt, zeigten auch Richardson und Kollegen. Sie untersuchten 101 Probanden mit einem durchschnittlichen BMI von 42,5 kg/m² und zeigten, dass bei morbider Adipositas das Riechvermögen stärker beeinträchtigt ist als bei moderaterem Übergewicht (Richardson et al., 2004). Limitierend ist hierbei jedoch zu erwähnen, dass einzig der Cross-Cultural Smell Identification Test und keine Schwellentestung oder Duftdiskriminierung erhoben wurden. Holinski und Kollegen fanden signifikant niedrigere SDI-Scores und reduzierte Werte für Duftdiskrimination und-Identifikation bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht (Holinski et al., 2015). Die adipösen Probanden wurden operiert und mit Magenbypass, Schlauchmagen oder Magenband versorgt. 6 Monate später erfolgte abermals eine Testung der Riechfähigkeit. Interessanterweise bestand zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied mehr zwischen operierten Probanden und der Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer olfaktorischen Funktion. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Peng und Kollegen. Die Auswertung von 38 Datensätzen und über 1400 Probanden ergab einen starken negativen Zusammenhang zwischen Übergewicht und olfaktorischer Funktion, auf welchen die bariatrische Chirurgie jedoch einen positiven Einfluss auszuüben scheint (Peng et al., 2019).

Limitierungen an der vorliegenden Studie finden sich zum einen im verhältnismäßig niedrigen Stichprobenumfang von 44 Probanden (zu gleichen Teilen adipös und normalgewichtig). Andererseits muss kritisch festgehalten werden, dass in der vorliegenden Studie einzig der BMI als Messinstrument für Adipositas und deren Korrelation mit der Riechfunktion erhoben und verwendet wurde. Trotz eines identischen BMI-Wertes können sich die körperliche Konstitution und das Fettverteilungsmuster von Menschen stark unterscheiden. Die deutsche Leitlinie für Adipositas empfiehlt deshalb bei allen Personen mit einem BMI ≥ 25 kg/m² die zusätzliche Messung des Taillenumfangs zur Bestimmung der viszeralen Fettmasse (S3 Leitlinie Adipositas). Die viszerale Fettmasse korreliert vor allem sehr eng mit dem kardiovaskulären Risikoprofil (Després et al., 2001), aber auch mit der Ausbildung einer Insulin Resistenz, Diabetes Mellitus oder Dyslipidämie (Gasteyger und Tremblay, 2002). Die bereits thematisierte Arbeit von Fernandez-Garcia und Kollegen beschreibt die Möglichkeit, dass Zytokine und Adipokine, die durch das viszerale Fett freigesetzt werden, sich womöglich auf das olfaktorische System und dessen Funktion auswirken könnten (Fernandez-Garcia et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie die Mehrheit anderer Arbeiten unterstützt, wonach sich Adipositas negativ auf die Riechfunktion auswirkt. Unterschiede in den

Ergebnissen der Studien sind wohl in erster Linie mit unterschiedlichen Stichprobengrößen und verschiedenen Tests zur Messung der olfaktorischen Funktion zu erklären. Das Schmeckvermögen zeigt sich in den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht durch Adipositas beeinträchtigt, wobei auch hier weitere Untersuchungen an größeren Stichproben sinnvoll erscheinen und die gegenwertige Studienlage zum Teil widersprüchliche Ergebnisse bietet.

6.3. OEP

Die Gewinnung der olfaktorisch ereignis-korrelierten Potentiale erfolgte mit Hilfe eines Olfaktometers und der Darbietung der Düfte PEA, Schokolade und Gurke-Limette. Aufgrund ihrer hohen zeitlichen Auflösung und der direkten Korrelation mit neuronaler Aktivität haben sich OEP vor allem in der Forschung als nützliche Untersuchungstechniken erwiesen (Hummel und Kobal, 2001; Livermore et al., 1992).

Hauptaspekt der Untersuchung von OEP in der vorliegenden Arbeit waren die Unterschiede in der Latenzzeit P1 zwischen den adipösen Studienteilnehmern und der normalgewichtigen Kontrollgruppe. Verlängerte Latenzzeiten bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht konnten an den Positionen FZ und PZ nachgewiesen werden. Außerdem korrelierten die Latenzzeiten N1 und P2 an der Ableitposition CZ negativ mit dem SDI-Wert. Benötigt das Gehirn eine längere Zeit für die Verarbeitung der ankommenden Duftinformationen ist das ein Indikator für eine verringerte Riechleistung. Tateyama und Kollegen konnten zeigen, dass steigende Duftstoffkonzentrationen zu vergrößerten Amplituden und verkürzten Latenzzeiten im EEG führen und fanden einen Zusammenhang zwischen Latenzzeiten und Riechschwelle der Probanden (Tateyama et al., 1998). Den Zusammenhang von (fehlender) Riechleistung und OEP zeigten auch Kobal und Hummel 1998. Sie führten elektrophysiologische Untersuchungen mit Anosmikern durch und konnten keine ereigniskorrelierten Potentiale nach olfaktorischer Stimulation nachweisen (Kobal und Hummel, 1998). Einhergehend mit einer verringerten Riechfunktion (Doty und Kamath, 2014; Hummel et al., 2007) wirkt sich fortschreitendes Lebensalter auch auf die Aufnahme von OEP aus. Hummel und Kollegen stellten fest, dass es altersbedingte Veränderung im Sinne von verlängerten Latenzzeiten und kleineren Amplitudenpeaks bei OEP gibt (Hummel et al., 1998). Auch für Erkrankungen, die mit einer reduzierten Riechleistung vergesellschaftet sind, konnten verringerte Amplituden und/oder verlängerte Latenzzeiten im EEG nachgewiesen werden. Barz und Kollegen untersuchten Riechfunktion und OEP bei Parkinson Patienten und Kontrollpersonen und fanden neben einer eingeschränkten Duftidentifikation verlängerte Latenzzeiten im EEG bei Parkinson. Die in der vorliegenden Studie gezeigten Einschränkungen im Riechvermögen bei Adipositas lassen sich daher gut mit den verlängerten Latenzen der OEP vereinbaren. Die Korrelation von BMI und N1 an der Position CZ bei Stimulation mit PEA spricht ebenso für die Auswirkungen von Übergewicht auf die zentrale Verarbeitung des Riechvermögens. Zwar kleiner als bei Normalgewicht, aber nicht statistisch signifikant geringer waren die OEP-Amplituden der adipösen Studienteilnehmer. Andere

Studien zeigen jedoch, dass die Korrelation von Riechfunktion und Latenzzeiten stärker ausfällt als von Riechfunktion und Amplituden im OEP (Hummel et al., 1998).
In früheren Studien waren die Amplituden an den Positionen PZ und CZ nach Duftstoffstimulation am größten, am kleinsten fielen sie an FZ aus (Hummel et al., 1992; Livermore et al., 1992). Position PZ repräsentiert vorrangig parietale Rindenareale, CZ die Scheitelregion und FZ frontale Bereiche. Diese Ergebnisse ließen sich in der vorliegenden Studie nicht reproduzieren, die Amplituden waren an allen Positionen ähnlich groß. Interessant ist dabei, dass die Unterschiede in den Latenzzeiten zwischen den Gruppen neben PZ auch an der Position FZ gefunden worden. Dies überrascht insoweit, dass die frontalen Areale in der Regel die geringsten OEP-Amplituden aufweisen. Mögliche Gründe könnten in neurophysiologischen Veränderungen, hervorgerufen durch Adipositas, liegen. Denkbar wäre allerdings auch, dass essensassoziierte Düfte wie Schokolade und Gurke-Limette das neuronale Aktivierungsmuster beeinflussen.
Generell gibt es bisher wenige Studien über OEP im Bezug auf Nahrungsdüfte. Iannilli und Kollegen zeigten bei Aufzeichnung von OEP mit 128 Elektroden, dass Essensdüfte, im Gegensatz zu nicht-essensassoziierten Gerüchen Aktivitäten in Belohnungsregionen auslösen (Iannilli et al., 2015). Die Studienlage mit speziellem Fokus auf hochkalorische Düfte, wie Schokolade, ist noch dünner. In einer Untersuchung wiesen Personen mit gezügeltem Essverhalten kleinere N1-P2 Amplituden auf, verglichen mit der Kontrollgruppe (Kemmotsu und Murphy, 2006). Diese Daten lassen vermuten, dass Essensdüfte andere OEP erzeugen als nicht-essensassozierte Gerüche. Auch die vorliegende Arbeit stützt diese These zum Teil. Die Duftdarbietung mit Gurke-Limette führte in Ableitung FZ zu signifikant niedrigeren Amplituden verglichen mit Schokolade und PEA, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Auch für die Elektrodenposition PZ hatte die Amplitude bei Gurke-Limette niedrigere Werte als bei PEA. Wieso diese Unterschiede sich jedoch nur für Gurke-Limette und nicht beide Nahrungsdüfte zeigen lassen, ist nicht abschließend geklärt. Möglich ist eine unterschiedliche Bewertung der Düfte oder Auswirkungen des Kaloriengehalts auf die Amplituden. Weitere Forschung mit Fokus auf Nahrungsdüfte unterschiedlicher Kalorienanzahl und dem Vergleich von Adipositas und Normalgewicht ist jedoch nötig, um die hier gezeigten Ergebnisse zu bestätigen.
Limitationen der vorliegenden Erhebung von OEP bei Adipositas und Normalgewicht ergeben sich einerseits an der relativ niedrigen Probandenanzahl. Umso größer und repräsentativer die Stichprobe ist, die untersucht wird, desto aussagekräftiger sind die Ergebnisse. Andererseits spielt auch die Anzahl der Stimuli pro Duft, im Fall dieser Studie 40 Stimuli pro Duft und Proband, eine wesentliche Rolle. Wie bereits beschrieben müssen aus den Rohdaten Artefakte, zum Beispiel verursacht durch Bewegungen oder Blinzeln, eliminiert werden. Gleichzeitig müssen aber auch mindestens acht Messungen verbleiben, um diese zu Mitteln und sinnvolle Ergebnisse zu erhalten. Daraus resultiert die geringe Anzahl an tatsächlich auswertbaren OEP-Daten. Mehr Stimuli würden zwar helfen, diese Problematik zu verbessern, sorgen aber auch für eine längere Messzeit. Durch die Verwendung von drei Düften und 40 Stimuli pro Duft betrug die Messzeit im vorliegenden Fall

bereits 40 Minuten. Längere Messzeiten wirken sich auf die Compliance der Probanden aus, sie werden unruhig und können sich nicht mehr konzentrieren. Speziell die adipösen Studienteilnehmer klagten zum Ende der Messung über Problem bei langem Sitzen. Eine weitere Limitation ist, dass nur von 5 Elektrodenpositionen, FZ, CZ, PZ, C3 und C4, OEP abgeleitet wurden. In zukünftigen Studien sollte eine Aufzeichnung mit 128 Kanälen erwogen werden, um genauere Aussagen über Position und Lage von aktivierten Strukturen treffen zu können.

6.4. Bulbus-Volumen

Der BO ist die erste Umschaltstation in der neuronalen Weiterleitung olfaktorischer Signale und verfügt über eine äußerst plastische Struktur. Das Ziel der MRT-Untersuchung war es, neben der Aufzeichnung von fMRT-Aufnahmen, das Volumen des BO der Probanden zu bestimmen und zu untersuchen, ob sich Adipositas auf die Größe des BO und damit die Riechanatomie auswirkt. Die Messung des BO-Volumens ist eine gut untersuchte und in der Forschung oft praktizierte Methode. Mehrere Studien konnten dabei eine positive Korrelation zwischen der Riechleistung der Probanden und dem Bulbusvolumen zeigen (Buschhüter et al., 2008; Negoias et al., 2017; Rombaux et al., 2009a). Da die Mehrheit der Studien, die die Riechleistung bei Adipositas untersuchten, eine verminderte Riechfunktion festgestellt haben (siehe 2.2.), war die Frage zu klären, ob der BO bei Adipositas ein verringertes Volumen aufweist.

In der vorliegenden Studie konnte jedoch kein signifikanter Volumenunterschied zwischen adipösen Studienteilnehmern und normalgewichtiger Kontrollgruppe festgestellt werden. Für den linken Bulbus betrug das Volumen 50,6 mm^3 in der adipösen Gruppe und 49,0 mm^3 bei Normalgewicht. Beim rechten Bulbus lag das Volumen für Adipositas bei 52,1 mm^3 und 50,4 mm^3 in der Kontrollgruppe. Das Volumen war damit in der adipösen Gruppe im Durchschnitt sogar etwas größer als in der Kontrollgruppe, wenn auch nicht statistisch signifikant. Es konnte zwar die bereits in anderen Studien nachgewiesene schlechtere Riechleistung bei Adipositas gezeigt werden, aber kein Zusammenhang zwischen dem SDI-Wert, der als Maß für die Riechfunktion verwendet wurde, und dem Bulbusvolumen. Allerdings konnte eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem Volumen des BO und dem Ergebnis des Duftidentifikationstest nachgewiesen werden.

Buschhüter und Kollegen stellten Zusammenhänge zwischen Riechvermögen und Bulbusvolumen in ihrer Studie an 125 normosmischen Probanden fest. Dabei zeigten sie eine Korrelation des Bulbusvolumens mit dem SDI-Wert sowie dessen Unterskalen „Identifikation“ und „Riechschwelle“. Weiterhin zeigte sich eine altersabhängige Abnahme des Volumens für beide Geschlechter gleichermaßen (Buschhüter et al., 2008). Auch die Auswirkungen auf Veränderungen des Riechvermögens auf das Volumen des BO sind gut erforscht. Gudziol und Kollegen wiesen eine Zunahme von Riechfunktion und Bulbusvolumen nach operativer und medikamentöser Behandlung von chronischer Rhinosinusitis nach (Gudziol et al., 2009). Außerdem konnten Hummel und Kollegen 2015 an einem großen Probandenkollektiv zeigen, dass auch bei Patienten mit

Riechstörungen unterschiedlicher Genese (chronische Rhinosinusitis, Kopf Trauma, akute Infektion) das Bulbusvolumen mit der Riechleistung korreliert (Hummel et al., 2015). Auch Erkrankungen, die mit einer schlechteren Riechleistung einhergehen, können von einer Verringerung des Bulbusvolumens begleitet sein. Studien beschreiben eine verminderte Bulbusgröße bei Depressionen (Negoias et al., 2010; Rottstädt et al., 2018), Morbus Alzheimer (Thomann et al., 2009) und neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (Müller et al., 2005).

Wie bereits in Kapitel 2.3.4. thematisiert, verfügt der BO über eine hohe Plastizität, durch die sich seine Funktion und Größe auf Reize und Informationen anpassen können. Es gibt zwei gegenläufige Mechanismen, die das Volumen des BO maßgeblich beeinflussen. Der Bottom-Up Effekt beschreibt die Auswirkungen ORN auf das Bulbusvolumen. Durch den Input „von unten nach oben“ als Düfte über das Riechepithel bis zum BO spiegelt sich die Menge der ankommenden Signale im Volumen wider. Vermehrter Input führt zu einer Steigerung, verminderte periphere Signale zur Verringerung des Bulbusvolumen (Rombaux et al., 2009a). Schädigungen des Riechepithels und der ORN, zum Beispiel durch eine Infektion der oberen Atemwege, reduzieren oder verhindern die Weiterleitung von Duftinformationen zum BO und können zur Reduktion seines Volumens beitragen. Die Größe des BO ist demnach, abhängig von der Geruchsfunktion, wandelbar (Huart et al., 2013). Darüber hinaus wird das Volumen des BO durch den Top-Down Effekt beeinflusst. Auch Signale aus dem ZNS, speziell den olfaktorischen Zentren im Gehirn, nehmen retrograd Einfluss auf die Bulbusplastizität, wie Studien von Mainland und Kollegen und Negoias und Kollegen bei Studien zum lateralen Riechtraining sowie Hummel und Kollegen bei Untersuchungen an Patienten mit Temporallappenepilepsie zeigen konnten (Hummel et al., 2013; Negoias et al., 2017; Mainland et al., 2002).

Offen bleibt, wieso in der vorliegenden Studie zwar die Riechleistung der adipösen Studienteilnehmer signifikant schlechter war als in der Gruppe der Normalgewichtigen, dies aber nicht mit Unterschieden im Volumen des BO einherging. Die vergleichsweise geringe Zahl an Probanden in der vorliegenden Studie ist eine mögliche Ursache. Es wurden MRT-Untersuchungen an 38 Probanden, 17 adipös und 21 normalgewichtig, durchgeführt. Je kleiner die Stichprobengröße, desto geringer sind die Teststärke und Aussagekraft (Urban und Mayerl, 2018). Großangelegte Vergleichsarbeiten zu Bulbusvolumina, wie von Buschhüter und Kollegen sowie Hummel und Kollegen, wurden an 125 beziehungsweise 378 Probanden durchgeführt (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2015). Eine weitere denkbare Erklärung ist eine fehlerhafte Datenerhebung. Es ist nicht auszuschließen, dass es bei der Bestimmung des Bulbusvolumens mittels ITK Snap sowie der automatisierten Methode zu Messfehlern kam. Bei der Messung mit ITK Snap werden in den T2-gewichteten, koronaren MRT-Datensätzen in jeder Schicht, auf der der Bulbus sichtbar ist, alle entsprechenden Voxel manuell durch zwei unabhängige Untersucher markiert (siehe 4.8.2.). Das automatisierte Verfahren weist durchschnittlich eine ca. 20-prozentige Abweichung zu manuellen Messungen auf. Um die Fehlerquelle zu reduzieren, wurde jeweils der

Mittelwert der zwei Messungen mit den geringsten Abweichungen zueinander als definitives Bulbusvolumen errechnet. Weiterhin ist festzuhalten, dass auch andere Studien nicht ausschließlich einen linearen Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechleistung zeigen konnten. Negoias und Kollegen untersuchten die Auswirkungen von lateralem Riechtraining auf die Größe des BO bei gesunden Probanden. Vor Beginn sowie nach vier Monaten täglichem Training wurden ein MRT und eine Riechtestung mittels Sniffin Stix durchgeführt. Nach vier Monaten war das Volumen des BO zwar signifikant größer als vorher, allerdings hatte das Riechtraining keinen positiven Einfluss auf die Riechfunktion. Im Gegenteil, während die Duftidentifikation gleich blieb, verschlechterte sich die PEA Riechschwelle signifikant (Negoias et al., 2017). Dies überrascht insofern, als dass zahlreiche Studien die positiven Wirkungen von Riechtraining auf die Riechfunktion zeigen konnten (Hummel et al., 2009; Damm et all 2014; Altundag et al., 2015). In einer anderen Studie fanden Schriever und Kollegen beim Vergleich von Rauchern und Nicht-Rauchern zwar ein geringeres Volumen des BO in der rauchenden Probandengruppe, allerdings unterschieden sich beide Gruppen nicht in ihrer Riechleistung in der Sniffin‘ Stix Testung (Schriever et al., 2013). Dabei hing der Volumenunterschied jedoch nicht von der Dauer des Zigarettenabusus ab. Aufgrund dieser Unterschiede in der Bulbusgröße wurde Rauchen als Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie festgelegt. Ein Übersichtsartikel von Mazal und Kollegen, der 20 verschiedenen Studien zu Bulbusvolumen und Riechfunktion analysiert, verdeutlicht, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen Riechfunktion und BO Volumen gibt. Allerdings sind die Ergebnisse über eine Korrelation von Subtests, wie Riechschwelle oder Identifikation, mit dem Bulbusvolumen widersprüchlich (Mazal et al., 2016).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich das Volumen der beiden Probandengruppen, adipös und normalgewichtig, in der vorliegenden Studie nicht relevant unterscheidet. Die Fragestellung, ob adipöse Studienteilnehmer ein verringertes Bulbusvolumen haben, muss deshalb mit Nein beantwortet werden. Es findet sich zwar keine Korrelation zwischen Bulbusvolumen und Riechleistung in Form des SDI-Wertes, allerdings legt die vorhandene signifikante Korrelation zwischen dem Subtest Identifikation und dem Volumen des BO einen Zusammenhang zwischen Riechvermögen und Bulbusgröße nahe.

6.5. fMRT

Die Aufnahme von MRT und fMRT Sequenzen erfolgte am zweiten Studientag. Für beide Düfte, Schokolade und Gurke-Limette, wurde ein Blockdesign aus 9 Blöcken a 20 Sekunden verwendet. Begonnen wurde mit 10 Sekunden Duftstoffexposition, gefolgt von 10 Sekunden Raumluft. Nach 9 Blöcken Schokoladenduft wurde in identischer Weise der Gurke-Limette Duft präsentiert. Dabei zeigte sich eine signifikant verstärkte Gehirnantwort auf Schokolade im Kontrast zu Gurke-Limette bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht.

Die in der vorliegenden Studie verwendeten Düfte wurden ausgewählt, um Nahrungsgerüche mit unterschiedlichem, kalorischem Profil abzubilden. Der Schokoladen Duft repräsentiert einen hochkalorischen, der Gurke-Limette Duft steht stellvertretend für einen niedrigkalorischen Nahrungsduft. Somit veranschaulichen die Ergebnisse der fMRT Untersuchung eine verstärkte Gehirnantwort auf einen hochkalorischen versus einen niedrigkalorischen essensassoziierten Duft bei Adipositas, verglichen mit Normalgewicht. Die Auswirkungen von Nahrungseinflüssen auf die Gehirnaktivität bei Adipositas und Normalgewicht wurden in einer Studie von Stoeckel und Kollegen näher betrachtet. Sie führten fMRT Scans bei 12 adipösen und 12 normalgewichtigen Frauen durch und präsentierten ihnen währenddessen Bilder von hochkalorischem (vor allem mit hohem Fettanteil) und niedrigkalorischem (vornämlich „gesunde“ Lebensmittel wie Gemüse) Essen. Die adipösen Studienteilnehmer reagierten, verglichen mit der normalgewichtigen Kontrollgruppe, mit einer verstärkten Aktivität in mehreren Gehirnarealen, als Antwort auf die Bilder hochkalorischer Nahrung. Zu diesen Regionen zählten vor allem Belohnungszentren wie das Striatum, Putamen oder die Insel (Stoeckel et al., 2008). Vergleichbare Studien über den Einfluss von Nahrungsdüften auf Gehirnaktivität bei Adipositas sind jedoch eher rar. Bragulat und Kollegen machten fMRT Aufnahmen von fünf adipösen und fünf normalgewichtigen Probanden und verglichen die neuronale Antwort auf einen nahrungsassoziierten Geruch versus einen nicht nahrungsbezogenen Duft (Bragulat et al., 2010). Bei Adipositas fanden sich verstärkte Aktivierungsmuster im Hippocampus und Gyrus Parahippocampalis. Diese Bereiche gehören zum limbischen System und sind maßgeblich für die Gedächtnisbildung und emotionale Bewertung verantwortlich. Außerdem zeigten Eiler und Kollegen, dass normalgewichtige Probanden bei Stimulation mit essensassoziierten versus nicht-essensassoziierten Gerüchen eine verstärkte kortikale Aktivität im Bereich des ventromedialen präfrontalen Kortex aufweisen, wohingegen bei adipösen Probanden und identischer Duftpräsentation keine Unterschiede hinsichtlich der Aktivität gefunden werden konnten (Eiler et al., 2014). Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass bei Adipositas die Belohnungsaktivität und damit auch der Belohnungswert für verschiedene Gerüche verändert sein könnten. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen für eine veränderte Belohnungsaktivität bei Adipositas. Die bisher erwähnten Studien untersuchten jedoch unterschiedliche Aktivierungsmuster zwischen Adipositas und Normalgewicht anhand von Bildern oder Nahrungs- versus Nicht-Nahrungsdüften. Im Gegensatz dazu wurden in der vorliegenden Arbeit gezielt zwei Nahrungsdüfte miteinander verglichen, um zu untersuchen, ob hoch- und niedrigkalorische Düfte bei Adipositas mit einer unterschiedlichen kortikalen Aktivität einhergehen.
Es konnten mehrere Hirnareale gefunden werden, bei denen Schokoladen-Duft im Kontrast zu Gurke-Limette zu einer verstärkten Gehirnaktivierung bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht geführt haben. Diese Regionen beinhalteten unter anderem das Cerebellum, das Operculum, Insel und Putamen sowie der Gyrus Temporalis und der inferiore Parietallappen. Zu den Aufgaben des Cerebellum gehören in erster Linie die Gleichgewichtskontrolle und die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen. Allerdings konnte auch eine erhöhte Aktivität im Cerebellum bei

unkontrolliertem Essverhalten, hedonischem Hunger und Esssucht nachgewiesen werden (Vainik et al., 2019). In einer Untersuchung an gesunden, normalgewichtigen Probanden fanden Killgore und Kollegen ebenso eine verstärkte cerebelläre Aktivierung als Reaktion auf Bilder hochkalorischer Nahrung verglichen mit Niedrigkalorischer (Killgore et al., 2003). Andere Studien zeigten bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht eine verstärkte Aktivität im Cerebellum (Martin et al., 2010), beziehungsweise eine stärkere funktionelle Verbindung zwischen der Area tegmentalis ventralis und dem Cerebellum (Carnell et al., 2014) als Antwort auf Nahrungs- versus Nicht-Nahrungsreize. Damit erweitern die Ergebnisse der vorliegenden Studie die Vermutung bestehender Literatur über die Rolle des Cerebellums im Hinblick auf das Essverhalten. Das Cerebellum selbst spielt eine Rolle in der kortikalen Riechverarbeitung und kann durch aktives Riechen oder Schnüffeln aktiviert werden (Sobel et al., 1998). Um dies zu umgehen, wurden die Patienten gebeten, während der fMRT Sitzung nicht aktiv an den Düften zu riechen. Zu diskutieren ist hierbei jedoch die Möglichkeit, dass die adipösen Studienteilnehmer bewusst oder unbewusst stärker aktiv den Schokoladenduft als den Gurke-Limette Duft gerochen haben.

Das Operculum ist ein Rindenareal, das dem Sulcus lateralis anliegt und die Insel bedeckt. Der Bereich zu beiden Seiten des Sulcus centralis (oder rolandische Fissur) auf dem Gyrus precentralis und postcentralis wird als rolandisches Operculum bezeichnet. Ihm wird eine Rolle bei Sprachverständnis und -produktion zugesprochen (Zarnhofer et a., 2012). Auch olfaktorische Stimulation führt zu einer Aktivierung des rolandischen Operculums bei gesunden Probanden (Bitter et al., 2010). Außerdem ist es Teil des neuronalen Netzwerkes, das für die Prozessierung von Aromen und Geschmacksrichtungen verantwortlich ist (Small und Prescott, 2005). Stice und Kollegen wiesen bei adipösen Jugendlichen, im Vergleich zu normalgewichtigen Heranwachsenden, eine verstärkte kortikale Antwort im rolandischen Operculum als Reaktion auf erwarteten und tatsächlichen Milchshake Konsum nach (Stice et al., 2008). Eine vermehrte Aktivität im rolandischen Operculum als Reaktion auf Bilder von appetitlicher Nahrung zeigte sich auch als moderater Prädiktor für ein zukünftiges BMI-Wachstum.

In der vorliegenden Arbeit fand sich außerdem ein Cluster erhöhter Aktivität in der Insel und erstreckte sich bis zum Putamen. Diese Gehirnareale spielen speziell bei Belohnungsprozessen für Nahrungsdüfte und -aromen eine hervorgehobene Rolle (de Araujo et al., 2020; Han et al., 2018). In diesen Belohnungszentren konnte eine verstärkte Aktivität als Reaktion auf Bilder hochkalorischer versus niedrigkalorischer Nahrung bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht gefunden werden (Rothemund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008). Auch der superiore temporale Gyrus wies eine erhöhte Aktivität als Reaktion auf appetitliche oder hochkalorische Nahrungsreize auf (Charbonnier et al., 2015; Killgore et al.,2003; Rapuano et al., 2015; Wang et al., 2004).

Limitierungen der vorliegenden Studie bestehen zum einen darin, dass nur jeweils ein Duft für die Kategorien „hochkalorisch“ und „niedrigkalorisch“ genutzt wurden. Dies lag vor allem daran, dass mehr Düfte technisch anspruchsvoller in der Umsetzung gewesen wären und dementsprechend zu einer längeren Zeit im Scanner geführt hätten. Da in der gleichen Sitzung ebenfalls ein

anatomischer Scan zur Bulbusvolumetrie erfolgte, wäre bei einer noch längeren Messzeit ruhiges Liegen der Probanden, und damit der Messerfolg, nicht mehr sicher gewährleistet. Insbesondere die adipösen Studienteilnehmer empfanden die Messung zum Teil als unbequem und einengend. Andererseits wurde nicht erhoben, wie die Präferenzen der Probanden bezüglich der Düfte waren. Daher kann auch nicht abgeleitet werden, inwieweit dies einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Weiterhin kritisch zu betrachten ist die Auswahl von Schokolade als einziger hochkalorischer Duft. Schokolade spielt besonders bei Esssucht eine große Rolle (Richard et al., 2017; Weingarten und Elston, 1991), genauso wie in der Aktivierung von Belohnungsarealen (Asmaro und Liotti, 2014). Die Ergebnisse des FCQ-T Schokolade (siehe Abbildung 21), die keine signifikanten Unterschiede im Verlangen nach Schokolade zwischen den Gruppen zeigten, sprechen allerdings dafür, dass Schokolade keinen erhöhten Stellenwert bei Adipositas hat. Es sollte in weiterführenden Studien evaluiert werden, dass sich die hier gefundenen Ergebnisse auch auf andere hochkalorische Düfte oder Reize übertragen lassen, und nicht nur für Schokolade gelten. Als Fazit lässt sich formulieren, dass die verstärkte kortikale Antwort auf Schokoladen-Duft gegenüber Gurke-Limette-Duft dafürspricht, dass bei Adipositas eine belohnungsbezogene erhöhte Ansprechbarkeit auf hochkalorische versus niedrigkalorische Nahrungsreize ein wesentlicher Pathomechanismus sein könnte.

6.6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben Hinweise darauf, dass die Riechfunktion und kortikale Verarbeitung von Düften bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht verändert sind. Die erhobenen Ergebnisse bestätigen die bestehende Literatur, dass sich Übergewicht und Adipositas negativ auf die Riechfunktion auswirken (Fernandez-Garcia et al., 2017; Patel et al., 2015; Richardson et al., 2004; Skrandies und Zschieschang, 2015). Adipöse Studienteilnehmer schnitten signifikant schlechter bei der Riechschwelle sowie beim SDI-Wert ab. Auch der Anteil an Hyposmien ist bei Adipositas verglichen mit Normalgewicht deutlich erhöht. Ein mit der schlechteren Riechleistung einhergehend verringertes Volumen des BO bei Adipositas konnte jedoch nicht bestätigt werden, genauso wie der in der Literatur beschriebene Zusammenhang von Riechleistung und Bulbusvolumen (Buschhütter et al., 2008).

Elektrophysiologisch fanden sich besonders bei den Latenzzeiten der OEP Unterschiede zwischen Adipositas und Normalgewicht, die auch mit der verringerten Riechfunktion plausibel erklärbar sind. Die Untersuchung mit Hilfe des fMRT unterstützt die Hypothese, dass es Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von essensassoziierten Düften bei Adipositas gibt und speziell Belohnungszentren vermehrt aktiviert werden. Interessant ist hierbei auch der Vergleich, dass Schokolade als hochkalorischer Duft diesen Effekt stärker herausstellt als der niedrigkalorische Gurke-Limette Duft.

Es kann den Ergebnissen dieser Arbeit, unter Rücksichtnahme der experimentellen Limitationen, geschlussfolgert werden, dass Adipositas einerseits mit einer verringerten Riechleistung einhergeht. Andererseits ist Adipositas assoziiert mit einer verstärkten Gehirnantwort in Belohnungszentren, als Reaktion auf Stimulation mit hochkalorischen Düften (Schokolade).
Die vorliegende Arbeit stellt neben dem Vergleich von Adipositas und Normalgewicht die Bewertung und Verarbeitung von Düften mit unterschiedlichem energetischen Profil in den Vordergrund. Zukünftige Studien sollten diesen Ansatz weiterverfolgen und mehr Düfte unterschiedlichen Energiegehalts einschließen, um eine höhere Aussagekraft beim Vergleich von niedrigkalorischen und hochkalorischen Gerüchen zu erreichen. Damit kann die weitere Grundlage gelegt werden, den Zusammenhang von Geruchsinn mit Essverhalten und Adipositas sowie deren Bedeutung für Nahrungsaufnahme, unbewusstes Essen oder Heißhungerattacken noch besser zu analysieren. Oberste Priorität haben dabei sowohl die Prävention als auch Behandlung von Adipositas. Weiterführende Untersuchungen sollten ebenfalls in Erfahrung bringen, inwieweit ein olfaktorisches Training für adipöse Patienten die Nahrungsaufnahme beeinflussen und durch eine Zuwendung zu gesunden Nahrungsmitteln effektiv zur Gewichtsreduktion und -kontrolle beitragen kann.

7. Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Adipositas ist ein vielschichtiges und multifaktorielles Krankheitsbild, das mit starken Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht (Kolotkin und Andersen, 2017) und einen Risikofaktor für viele andere chronische Erkrankungen darstellt. Deshalb ist eine langfristige medizinische Betreuung der Patienten erforderlich. Innerhalb der letzten 40 Jahren hat sich die Prävalenz von Adipositas in über 70 Ländern weltweit verdoppelt und wird voraussichtlich auch in den kommenden Jahren weiter ansteigen (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Stevens et al., 2012). Die Aufnahme hochkalorischer Nahrung ist maßgeblich an der Entstehung von Adipositas beteiligt (Hooper et al., 2012). Hinsichtlich der Rolle von Gerüchen und Riechverhalten bei Adipositas sind noch viele Fragen ungeklärt.
Diese Arbeit thematisierte den Zusammenhang von Essverhalten, Geruchswahrnehmung sowie hirnanatomischen und -funktionellen Besonderheiten bei Adipositas.

Material und Methoden: 44 Probanden, davon 28 Frauen und 16 Männer, im Alter von 22 und 55 Jahren nahmen an der Studie teil. Jeweils 22 Teilnehmer waren adipös (Body-Mass-Index, BMI > 30 kg/m²) und 22 normalgewichtig (BMI 18-25 kg/m²). Die Riechfunktion der Probanden wurde mit Hilfe von Sniffin‘ Stix getestet. Im Anschluss fand eine elektrophysiologische Untersuchung statt. Mittels eines Olfaktometers wurden drei Düfte, Phenylethylalkohol (PEA), Schokolade und Gurke-Limette, präsentiert, simultan ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet und olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale (OEP) aufgezeichnet. An einem zweiten Untersuchungstag wurden anatomische und funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen angefertigt sowie ein Schmecktest mittels Schmeckstreifen durchgeführt. Während der funktionellen Aufnahmen wurden den Studienteilnehmern mit Hilfe eines portablen Olfaktometers die drei bekannten Düfte präsentiert.

Ergebnisse: Adipöse Probanden wiesen eine signifikant niedrigere Riechfunktion, charakterisiert durch den SDI-Wert, als die normalgewichtige Kontrollgruppe auf. Die Latenzzeiten der OEP waren bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht verlängert. Hinsichtlich der Amplituden konnte jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen ausgemacht werden. Die funktionelle MRT-Untersuchung zeigte eine verstärkte Aktivierung von Belohnungszentren des Gehirns bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht für den hochkalorischen Duftstoff (Schokolade) im Gegensatz zum Niedrigkalorischen (Gurke-Limette). Die Auswertung der anatomischen Scans ergab keine Unterschiede bezüglich der Größe des Bulbus Olfactorius (BO) zwischen den Gruppen, genauso wie die Untersuchung des Geschmackssinns.

Schlussfolgerungen: Es kann den Ergebnissen dieser Arbeit, unter Rücksichtnahme der experimentellen Limitationen, geschlussfolgert werden, dass die Riechfunktion und kortikale

Verarbeitung von Düften bei Adipositas im Vergleich zu Normalgewicht verändert sind. Die verstärkte Aktivität von Belohnungsregionen bei Stimulation mit Schokolade im Vergleich zu Gurke-Limette kann möglicherweise in einer verstärkten Bedeutung höherkalorischer Düfte bei Adipositas begründet sein.

8. Summary

Background and Aim: Obesity is a complex and multifactorial disease, associated with a negative impact on the quality of life (Kolotkin and Andersen, 2017) and constituting a risk factor for other chronical ailments. As a consequence thereof, a long-term medical treatment of the patients is crucial. The prevalence of obesity has been doubled in more than 70 countries worldwide over the last four decades and is expected to continue increasing (GBD 2015 Obesity Collaborators, 2017; Stevens et al., 2012). The intake of high energy density food essential for the etiology and development of obesity (Hooper et al., 2012). However, there is only limited knowledge concerning the role of odors and olfaction in obesity and many questions remain unsolved.
Thus, the aim of this study was to investigate the connection of eating behaviour, odor perception as well as neuroanatomical and -functional peculiarities in obesity.

Material and Methods: In this study 44 participants, 28 females and 16 males at the age of 22 to 55 years were included. 22 of them were obese (body mass index, BMI > 30 kg/m²) and 22 volunteers of normal weight (BMI 18-25 kg/m²). Olfactory function was assessed by the “Sniffin Sticks”. Afterwards the participants underwent an electrophysiological examination. Using an olfactometer three odors were presented (phenylethyl alcohol (PEA), chocolate and cucumber-lime) while an electroencephalogram (EEG) and olfactory event-related potentials (OEP) were recorded. During a second examination day anatomical as well as functional magnetic resonance imaging (MRI) scans were gathered and gustatory function assessed by “Taste Strips”. Using a portable olfactometer the three odors were presented while recording the functional scans.

Results: Obese participants had a significantly lower odor sensitivity and decreased odor discrimination ability, compared with normal-weight controls. The latency period of OEP in obesity was prolonged in comparison with normal weight. There was no significant difference concerning the amplitudes between the groups. Obese participants showed a greater brain activation in reward brain areas in response to chocolate (high energy density) compared with cucumber-lime (low energy density) odor in fMRI scans. Anatomic MRI scans revealed no distinction concerning the size of the olfactory bulb between the groups as well as in gustatory function.

Conclusion: Within the current setup and taking the experimental limitations into consideration, the results of the study imply that olfactory function and cortical processing of odors are altered in obesity. The increased brain activity in reward areas after stimulation with chocolate compared to cucumber-lime could possible be explained by a reinforcing value of higher energy density odors in obesity.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Risiko für Morbiditäten bei Adipositas, modifiziert nach WHO 2000. 9
Abbildung 2: Aufbau des Riechepithels, entnommen aus Lüllmann, Rauch und Paulsen, 2015. 14
Abbildung 3: schematische Darstellung der Riechbahn 17
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Riechstörungen, nach Damm et al., 2004. 18
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines OEPs. Die Spannung wird mit dem negativen Pol nach oben angegeben. P1 ist der erste positive (Ausschlag nach unten) Peak, N1 bezeichnet den negativen (Ausschlag nach oben) Peak nach Reizung und P2 den zweiten positiven Peak 22
Abbildung 6: zeitlicher Ablauf des BOLD-Effekts. Mit einer Verzögerung von ca. vier Sekunden führt die neuronale Aktivierung zu Veränderungen des MR-Signals. Nach der Aktivierung fällt das Signal rasch wieder ab. Modifiziert nach Stöcker und Shah, 2013. 25
Abbildung 7: schematischer Studienablauf 28
Abbildung 8: Testbatterie Sniffin‘ Sticks. Der dreiteilige Test wird verwendet, um die Riechfunktion zu untersuchen. Für Riechschwelle und Diskriminierung gibt es jeweils 48 Stifte. Die Duftidentifikation erfolgt anhand von 16 Stiften und ihrer Zuordnung zu einem von vier auf der Karte vorgegebenen Gerüchen31
Abbildung 9: Schwellentestung mittels Sniffin‘ Sticks. Die Zahlen entsprechen den Verdünnungen. Entscheidet sich der Proband für den falschen Duft wird ein – gezeichnet, ein „X“ bei der richtigen Wahl. Nach Falschauswahl wird die nächsthöhere Konzentration dargeboten. Liegt der Proband bei einer Konzentrationsstufe zweimal richtig (in der Abbildung als „XX“ dargestellt), wird mit der nächstniedrigeren Duftkonzentration fortgefahren. Der Gesamtwert ergibt sich aus dem Mittelwert der letzten vier Felder (in diesem Fall 6,25) 32
Abbildung 10: Olfaktometer OMb6. 1: Steuereinheit, 2: Kammern zur Befeuchtung und Erwärmung von Luft und Düften 3: Olfaktometer-Ausgang 4: Patientensitzplatz 35
Abbildung 11: Funktionsprinzip eines Olfaktometers, modifiziert nach Hummel und Kobal 2001. Der Kompressor am Eingang gibt einen konstanten Luftstrom in die drei Leitungen (Duft, Verdünnung und Raumluft) ab. Die Massenflussregler (M) regulieren den Luftstrom. Über die Wasserflaschen (W) wird die Luft kontinuierlich mit Wasserdampf gesättigt und bei konstanter Temperatur gehalten. Ist Exitschenkel 1 (E1) aktiv, wird über den Vakuumschenkel V2 die Raumluft abgesaugt und E1 gelangt über das Nasenstück zum Patienten. Analog ist V1 aktiv und saugt das Duft-Verdünnungsgemisch ab, wenn E2 angesteuert wird. 35
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Luftströme während der Intervallphase und der Reizdarbietung. In der Intervallphase fließt nur Raumluft, durch einen Vakuumsog wird der verdünnte Duft abgesaugt. Während der Stimulation erfolgt der umgekehrte Mechanismus. Die Raumluft wird abgesaugt und das Duft-Verdünnungsgemisch gelangt über das Nasenstück in die Nase des Probanden. Modifiziert nach Hummel und Kobal, 2001. 36
Abbildung 13: schematische Darstellung des Ablaufes der Duftpräsentation und des Block Designs. D= Duft, K= Kontrollluft. Insgesamt gab es 18 Blöcke, neun je Duft. Die Blöcke waren jeweils 20 Sekunden lang und begannen mit 10 Sekunden Duftstoffpräsentation (D), gefolgt von 10 Sekunden geruchlosem Luftfluss als Kontrolle (K). Beispielhaft vergrößert sind die ersten drei Blöcke für Schokolade. Dargeboten wurden Raumluft und Düfte mit einem portablen Olfaktometer, dessen Schläuche in die Nase des Probanden im MRT führen. 39

Abbildung 14: natives Koronarschnittbild der vorderen Schädelbasis (links), Abbildung 15: Vermessen des BO durch schichtweise manuelle Voxelmarkierung, rechter BO: rot, linker BO: grün (rechts)..... 41
Abbildung 16: die summierten Voxel ergeben zusammengesetzt den Bulbus olfactorius (Darstellung von zwei Ebenen) 41
Abbildung 17: Ergebnisse der drei Subskalen für beide Gruppen im Vergleich. Die Subskala kognitive Kontrolle hatte bei der adipösen Gruppe einen signifikant höheren Score (p=0,002). 45
Abbildung 18: Schwierigkeiten beim Essverhalten von adipöser und normalgewichtiger Gruppe im Vergleich. 46
Abbildung 19: FCQ-T Gesamtscore bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand ein signifikanter Unterschied (p=0,04). 46
Abbildung 20: Ergebnisse der Subskalen des FCQ-T für beide Probandengruppen im Vergleich. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Skalen für Emotions (p=0,005) und Thoughts, Guilt (p=0,01)..... 47
Abbildung 21: Ergebnisse des FCQ-T Schokolade für beide Probandengruppen im Vergleich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede..... 48
Abbildung 22: Ergebnisse Bedeutung der Geruchswahrnehmung im Vergleich. Der Unterschied im Gesamtscore der beiden Gruppen ist nicht signifikant..... 48
Abbildung 23: Vergleich des mittleren SDI-Wertes sowie der einzelnen Untertests zwischen Adipositas und Normalgewicht. Riechschwelle und SDI-Wert waren signifikant geringer in der adipösen Gruppe..... 49
Abbildung 24: graphischer Zusammenhang zwischen dem BMI und dem SDI-Wert der Probanden. Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und SDI-Wert (p=0,005)..... 50
Abbildung 25: Vergleich der Schmeckfunktion für beide Probandengruppen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. 50
Abbildung 26: Latenzzeit P1 in ms an den Ableitpositionen FZ (oben links), CZ (oben rechts) und PZ (unten links) für die Düfte PEA, Schokolade und Gurke-Limette bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen an den Positionen FZ (p=0,028) sowie PZ (p=0,049). Rechts unten: schematische Darstellung der Ableitpositionen der Elektroden FZ, CZ und PZ. 52
Abbildung 27: Amplituden N1-P2 in µV an den Ableitpositionen FZ (oben links), CZ (oben rechts) und PZ (unten links) für die Düfte PEA, Schokolade und Gurke-Limette bei Adipositas und Normalgewicht im Vergleich. Es bestand bei allen drei Elektrodenpositionen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen..... 53
Abbildung 28: Boxplot-Verteilung des Volumens des linken BO. Der obere und untere Rand der Box zeigen das erste und dritte Quartil an. Der Strich innerhalb der Box gibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel an. Die vertikalen Linien außerhalb der Box sind die Whisker. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen..... 54
Abbildung 29: Boxplot-Verteilung des Volumens des rechter BO. Der obere und untere Rand der Box zeigen das erste und dritte Quartil an. Der Strich innerhalb der Box gibt den Median, das Kreuz das arithmetische Mittel an. Die vertikalen Linien außerhalb der Box sind die Whisker. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen..... 55
Abbildung 30: Dargestellt sind Hirnareale mit stärkerer Aktivität nach Stimulation durch Schokolade versus Gurke-Limette Düfte bei Adipositas (A) im Vergleich zu Normalgewicht (N). A: linker superiorer temporaler

Kortex, B: rechtes Cerebellum, C: linkes inferiores frontales Operculum, D: linker mittlerer Gyrus temporalis, E: rechtes rolandisches Operculum, F: rechtes Putamen/Insel, G: rechter inferiorer Parietallappen .. 58
Abbildung 31: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei der Kontrollgruppe auf Schokolade > Gurke-Limette im superior temporaler Kortex rechts 59
Abbildung 32: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei der Kontrollgruppe auf Gurke-Limette > Schokolade im Gyrus supramarginalis rechts (grün), Gyrus angularis rechts (grün), mittlerer temporaler Kortex links (rot) 59
Abbildung 33: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei Adipositas auf Schokolade > Gurke-Limette im Putamen rechts (rot), frontal inferioren Operculum rechts (gelb), frontal inferioren Operculum links (grün) 60
Abbildung 34: Cluster verstärkter Hirnaktivität bei Adipositas auf Schokolade > Gurke-Limette im rolandischen Operculum rechts..... 60

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Adipositas bei Erwachsenen anhand des BMI und des damit verbundenen Risikos für Folgeerkrankungen (modifiziert nach WHO, 2000). *7*
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie. *28*
Tabelle 3: alterabhängige Auswertung des SDI Wertes (nach Oleszkiewicz et al., 2019). *33*
Tabelle 4: Scanner Einstellung für die funktionellen sowie Bulbus olfactorius Aufnahmen. *38*
Tabelle 5: Verteilung der Probanden in Patienten- und Kontrollgruppe mit Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung. *44*
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Daten bezüglich der Lebenssituation beider Gruppen. *44*
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Daten bezüglich Schuldbildung beider Gruppen. *45*
Tabelle 8: Volumen in mm³ im Vergleich zwischen den Gruppen, dargestellt sind Minimum (Min), 1. Quartil (Q1), Median, arithmetisches Mittel, 3. Quartil (Q3) und Maximum (Max). *55*
Tabelle 9: signifikante Gehirn-Aktivität auf hochkalorischen Duft (Schokolade, S) versus niedrigkalorischen Duft (Gurke-Limette, G-L) und beide Düfte kombiniert gegen Raumluft bei Adipositas (A) und Normalgewicht (N). *57*

9 Abkürzungsverzeichnis

BMI	–	*Body mass Index*
BO	–	*Bulbus olfactorius*
CT	–	*Computertomographie*
EEG	–	*Elektroenzephalogramm*
FCQ-T	–	*Food craving questionnaire Trait*
FEV	–	*Fragebogen zum Essverhalten*
ISI	–	*Interstimulationsintervall*
fMRT	–	*funktionelle Magnetresonanztomographie*
MNI	–	*Montreal Neurological Institute*
MRT	–	*Magnetresonanztomographie*
OEP	–	*olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale*
ORN	–	*Olfaktorische Rezeptorneurone*
PEA	–	*Phenylethylalkohol*
SD	–	*Standartabweichung*
SDI	–	*Schwelle, Diskriminierung, Identifikation*
TE	–	*Echozeit*
TR	–	*Repetitionszeit*

10 Literaturverzeichnis

Abilés, V., Rodríguez-Ruiz, S., Abilés, J., Mellado, C., García, A., Pérez de la Cruz, A., & Fernández-Santaella, M. C. (2010). Psychological characteristics of morbidly obese candidates for bariatric surgery. *Obesity surgery*, *20*(2), 161–167. https://doi.org/10.1007/s11695-008-9726-1

Abolmaali, N., Gudziol, V., & Hummel, T. (2008). Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging clinics of North America*, *18*(2), 233–x. https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.10.002

Adrian, E.D., Mathews B.H.C. (1934). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57, 355-384.

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C., Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, Hational Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, & International Association for the Study of Obesity (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

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

Allison, T., & Goff, W. R. (1967). Human cerebral evoked responses to odorous stimuli. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *23*(6), 558–560. https://doi.org/10.1016/0013-4694(67)90022-3

Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *125*(8), 1763–1766. https://doi.org/10.1002/lary.25245

Amin, T., & Mercer, J. G. (2016). Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake. *Current obesity reports*, *5*(1), 106–112. https://doi.org/10.1007/s13679-015-0184-5

Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, *12*(5), e426–e437. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x

Asmaro, D., & Liotti, M. (2014). High-caloric and chocolate stimuli processing in healthy humans: an integration of functional imaging and electrophysiological findings. *Nutrients*, *6*(1), 319–341. https://doi.org/10.3390/nu6010319

Aucott, L., Poobalan, A., Smith, W. C., Avenell, A., Jung, R., & Broom, J. (2005). Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*, *45*(6), 1035–1041. https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165680.59733.d4

Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Majer, M., Lang, C. J., & Kobal, G. (1997). Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, *49*(5), 1424–1431. https://doi.org/10.1212/wnl.49.5.1424

Baumeister, H., & Härter, M. (2007). Mental disorders in patients with obesity in comparison with healthy probands. *International journal of obesity*, *31*(7), 1155–1164. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803556

Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, M., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C., Wischmeyer, E. (2016). Duale Reihe Physiologie. 3. voll-ständig überarbeitete Auflage. *Thieme*, Stuttgart.

Belfort-DeAguiar, R., & Seo, D. (2018). Food Cues and Obesity: Overpowering Hormones and Energy Balance Regulation. *Current obesity reports*, *7*(2), 122–129. https://doi.org/10.1007/s13679-018-0303-1

Bellbach, BM. (1999). Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Das Gesundheitswesen*, 61(S2), 115-120.

Berger, H. (1929). Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 40, 160-179.

Berthoud H. R. (2012). The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *71*(4), 478–487. https://doi.org/10.1017/S0029665112000602

Berthoud, H. R., & Zheng, H. (2012). Modulation of taste responsiveness and food preference by obesity and weight loss. *Physiology & behavior*, *107*(4), 527–532. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.004

Besser, G., Erlacher, B., Aydinkoc-Tuzcu, K., Liu, D. T., Pablik, E., Niebauer, V., Koenighofer, M., Renner, B., & Mueller, C. A. (2020). Body-Mass-Index Associated Differences in Ortho- and Retronasal Olfactory Function and the Individual Significance of Olfaction in Health and Disease. *Journal of clinical medicine*, *9*(2), 366. https://doi.org/10.3390/jcm9020366

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

Bitter, T., Gudziol, H., Burmeister, H. P., Mentzel, H. J., Guntinas-Lichius, O., & Gaser, C. (2010). Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chemical senses*, *35*(5), 407–415. https://doi.org/10.1093/chemse/bjq028

Boesveldt, S., & de Graaf, K. (2017). The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception*, *46*(3-4), 307–319. https://doi.org/10.1177/0301006616685576

Boesveldt, S., & Lundström, J. N. (2014). Detecting fat content of food from a distance: olfactory-based fat discrimination in humans. *PloS one*, *9*(1), e85977. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085977

Bolton, J. L., & Bilbo, S. D. (2014). Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues in clinical neuroscience*, *16*(3), 307–320. https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.3/jbolton

Bragulat, V., Dzemidzic, M., Bruno, C., Cox, C. A., Talavage, T., Considine, R. V., & Kareken, D. A. (2010). Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: a pilot FMRI study. *Obesity*, *18*(8), 1566–1571. https://doi.org/10.1038/oby.2010.57

Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope*, *114*(4), 733–737. https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026

Brämerson, A., Nordin, S., & Bende, M. (2007). Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta oto-laryngologica*, *127*(2), 167–174. https://doi.org/10.1080/00016480600801357

Bray, G. A., & Gray, D. S. (1988). Obesity. Part I--Pathogenesis. *The Western journal of medicine*, *149*(4), 429–441.

Brownell, K. D., Greenwood, M. R., Stellar, E., & Shrager, E. E. (1986). The effects of repeated cycles of weight loss and regain in rats. *Physiology & behavior*, *38*(4), 459–464. https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90411-7

Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, *65*(1), 175–187. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x

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

Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B., & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science (New York, N.Y.)*, *343*(6177), 1370–1372. https://doi.org/10.1126/science.1249168

Buxton RB (2009) Introduction to functional magnetic resonance imaging: principles and techniques. *Cambridge Univ Press*, Cambridge

Carnell, S., Benson, L., Pantazatos, S. P., Hirsch, J., & Geliebter, A. (2014). Amodal brain activation and functional connectivity in response to high-energy-density food cues in obesity. *Obesity*, *22*(11), 2370–2378. https://doi.org/10.1002/oby.20859

Cepeda-Benito, A., Gleaves, D. H., Williams, T. L., & Erath, S. A. (2000). The development and validation of the State and Trait Food-Cravings Questionnaires. *Behavior Therapy, 31*(1), 151–173. https://doi.org/10.1016/S0005-7894(00)80009-X

Charbonnier, L., van der Laan, L. N., Viergever, M. A., & Smeets, P. A. (2015). Functional MRI of Challenging Food Choices: Forced Choice between Equally Liked High- and Low-Calorie Foods in the Absence of Hunger. *PloS one*, *10*(7), e0131727. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131727

Christ, A., Günther, P., Lauterbach, M., Duewell, P., Biswas, D., Pelka, K., Scholz, C. J., Oosting, M., Haendler, K., Baßler, K., Klee, K., Schulte-Schrepping, J., Ulas, T., Moorlag, S., Kumar, V., Park, M. H.,

Joosten, L., Groh, L. A., Riksen, N. P., Espevik, T., … Latz, E. (2018). Western Diet Triggers NLRP3-Dependent Innate Immune Reprogramming. *Cell*, *172*(1-2), 162–175.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.013

Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *European archives of oto-rhino-laryngology*, *267*(1), 67–71. https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0

Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L., & Eriksson, P. S. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, N.Y.)*, *315*(5816), 1243–1249. https://doi.org/10.1126/science.1136281

Dallacker, M., Hertwig, R., & Mata, J. (2018). The frequency of family meals and nutritional health in children: a meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(5), 638–653. https://doi.org/10.1111/obr.12659

Dallacker, M., Hertwig, R., & Mata, J. (2019). Quality matters: A meta-analysis on components of healthy family meals. *Health psychology*, *38*(12), 1137–1149. https://doi.org/10.1037/hea0000801

Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K. B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, *124*(4), 826–831. https://doi.org/10.1002/lary.24340

Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M. P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Osterreich und der Schweiz. *HNO*, *52*(2), 112–120. https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z

de Araujo, I. E., Schatzker, M., & Small, D. M. (2020). Rethinking Food Reward. *Annual review of psychology*, 71, 139–164. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011643

De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity*, *2013*, 291546. https://doi.org/10.1155/2013/291546

Després, J. P., Lemieux, I., & Prud'homme, D. (2001). Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*, *322*(7288), 716–720. https://doi.org/10.1136/bmj.322.7288.716

Deutsche Adipositas-Gesellschaft e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas. 2014-2019. AWMF-Leitlinie-Registernummer 050/001. Verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/050-001.html (Zugriff 3.3.2021).

Devanand D. P. (2016). Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *The American journal of geriatric psychiatry*, *24*(12), 1151–1157. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010

Devoto, F., Zapparoli, L., Bonandrini, R., Berlingeri, M., Ferrulli, A., Luzi, L., Banfi, G., & Paulesu, E. (2018). Hungry brains: A meta-analytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *94*, 271–285. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.017

Doche, M. E., Bochukova, E. G., Su, H. W., Pearce, L. R., Keogh, J. M., Henning, E., Cline, J. M., Saeed, S., Dale, A., Cheetham, T., Barroso, I., Argetsinger, L. S., O'Rahilly, S., Rui, L., Carter-Su, C., & Farooqi, I. S. (2012). Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *The Journal of clinical investigation*, *122*(12), 4732–4736. https://doi.org/10.1172/JCI62696

Doty, R. L., & Kamath, V. (2014). The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in psychology*, *5*, 20. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00020

Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, *226*(4681), 1441–1443. https://doi.org/10.1126/science.6505700

Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984a). Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*, *32*(3), 489–502. https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5

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 Pt 1), 176–178. https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004

Eiler, W. J., 2nd, Dzemidzic, M., Case, K. R., Armstrong, C. L., Mattes, R. D., Cyders, M. A., Considine, R. V., & Kareken, D. A. (2014). Ventral frontal satiation-mediated responses to food aromas in obese and normal-

weight women. *The American journal of clinical nutrition*, *99*(6), 1309–1318. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080788

Eiler, W. J., 2nd, Dzemidzic, M., Case, K. R., Considine, R. V., & Kareken, D. A. (2012). Correlation between Ventromedial Prefrontal Cortex Activation to Food Aromas and Cue-driven Eating: An fMRI Study. *Chemosensory perception*, *5*(1), 27–36. https://doi.org/10.1007/s12078-011-9112-6

Evans, WJ., Kobal, G., Lorig, TS., Prah, JD. (1993). Suggestions for collection and reporting of chemosensory (olfactory) event-related potentials. *Chemical Senses*, 18(6), 751-756.

Faulconbridge, L. F., Wadden, T. A., Berkowitz, R. I., Sarwer, D. B., Womble, L. G., Hesson, L. A., Stunkard, A. J., & Fabricatore, A. N. (2009). Changes in symptoms of depression with weight loss: results of a randomized trial. *Obesity*, *17*(5), 1009–1016. https://doi.org/10.1038/oby.2008.647

Fernandez-Garcia, J. C., Alcaide, J., Santiago-Fernandez, C., Roca-Rodriguez, M. M., Aguera, Z., Baños, R., Botella, C., de la Torre, R., Fernandez-Real, J. M., Fruhbeck, G., Gomez-Ambrosi, J., Jimenez-Murcia, S., Menchon, J. M., Casanueva, F. F., Fernandez-Aranda, F., Tinahones, F. J., & Garrido-Sanchez, L. (2017). An increase in visceral fat is associated with a decrease in the taste and olfactory capacity. *PloS one*, *12*(2), e0171204. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171204

Fildes, A., Charlton, J., Rudisill, C., Littlejohns, P., Prevost, A. T., & Gulliford, M. C. (2015). Probability of an Obese Person Attaining Normal Body Weight: Cohort Study Using Electronic Health Records. *American journal of public health*, *105*(9), e54–e59. https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302773

Finkenzeller P. (1966). Gemittelte EEG-Potentiale bei olfactorischer Reizung. *Pflugers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, *292*(1), 76–80.

Fullard, M. E., Morley, J. F., & Duda, J. E. (2017). Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neuroscience bulletin*, *33*(5), 515–525. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0170-x

Galassi, A., Reynolds, K., & He, J. (2006). Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *The American journal of medicine*, *119*(10), 812–819. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.02.031

Gasteyger, C., & Tremblay, A. (2002). Metabolic impact of body fat distribution. *Journal of endocrinological investigation*, *25*(10), 876–883. https://doi.org/10.1007/BF03344051

GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R., Amare, A. T., … Murray, C. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*, *377*(1), 13–27. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362

Gerkin, R. C., & Castro, J. B. (2015). The number of olfactory stimuli that humans can discriminate is still unknown. *eLife*, *4*, e08127. https://doi.org/10.7554/eLife.08127

Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*, *132*(Pt 11), 3096–3101. https://doi.org/10.1093/brain/awp243

Guh, D. P., Zhang, W., Bansback, N., Amarsi, Z., Birmingham, C. L., & Anis, A. H. (2009). The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC public health*, *9*, 88. https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88

Günbey, E., Karlı, R., Gökosmanoğlu, F., Düzgün, B., Ayhan, E., Atmaca, H., & Ünal, R. (2015). Evaluation of olfactory function in adults with primary hypothyroidism. *International forum of allergy & rhinology*, *5*(10), 919–922. https://doi.org/10.1002/alr.21565

Han, J. E., Frasnelli, J., Zeighami, Y., Larcher, K., Boyle, J., McConnell, T., Malik, S., Jones-Gotman, M., & Dagher, A. (2018). Ghrelin Enhances Food Odor Conditioning in Healthy Humans: An fMRI Study. *Cell reports*, *25*(10), 2643–2652.e4. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.026

Harrington, M., Gibson, S., & Cottrell, R. C. (2009). A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutrition research reviews*, *22*(1), 93–108. https://doi.org/10.1017/S0954422409990035

Hatt, H. (2006). Geruch. In: Schmidt RF, Schaible H-G, Birbaumer N-P (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie. *Springer Medizin*, Heidelberg, S. 340–351.

Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*, *376*(15), 1492. https://doi.org/10.1056/NEJMc1701944

Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *32*(10), 1062–1067. https://doi.org/10.1080/13803391003683070

Holder, J. L., Jr, Butte, N. F., & Zinn, A. R. (2000). Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human molecular genetics*, *9*(1), 101–108. https://doi.org/10.1093/hmg/9.1.101

Holinski, F., Menenakos, C., Haber, G., Olze, H., & Ordemann, J. (2015). Olfactory and Gustatory Function After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*, *25*(12), 2314–2320. https://doi.org/10.1007/s11695-015-1683-x

Hooper, L., Abdelhamid, A., Moore, H. J., Douthwaite, W., Skeaff, C. M., & Summerbell, C. D. (2012). Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ*, *345*, e7666. https://doi.org/10.1136/bmj.e7666

Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, *18*(9), 11586–11600. https://doi.org/10.3390/molecules180911586

Hummel T. (2013) .BedienungsanleitungSniffin'Sticks. Verfügbar unter: https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf. (Zugriff 3.3.2021)

Hummel, T., Barz, S., Pauli, E., & Kobal, G. (1998). Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *108*(2), 208–217. https://doi.org/10.1016/s0168-5597(97)00074-9

Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R., Bogdanov, V., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Gerber, J., Reuner, U., & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology*, *260*(4), 1004–1008. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x

Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner, B., & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*, *48*(6), 481–485. https://doi.org/10.1007/s001060050602

Hummel, T., & Kobal, G. (1992). Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *84*(1), 84–89. https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90070-r

Hummel T, Kobal G (2001) Olfactory event-related potentials. In: Simon SA, Nicolelis MAL (eds) Methods and frontiers in chemosensory research. *CRC press*, Boca Raton, Florida, S. 429-464

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., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, *119*(3), 496–499. https://doi.org/10.1002/lary.20101

Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, *22*(1), 39–52. https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39

Hummel, T., Urbig, A., Huart, C., Duprez, T., & Rombaux, P. (2015). Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *Journal of neurology*, *262*(4), 1046–1051. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7691-x

Hummel, T., Welge-Lüssen, A., Czesnik, D., Damm, M., Gudziol, H. (2008). Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. *Thieme,* Stuttgart; New York

Iannilli, E., Sorokowska, A., Zhigang, Z., Hahner, A., Warr, J., & Hummel, T. (2015). Source localization of event-related brain activity elicited by food and nonfood odors. *Neuroscience*, 289, 99-105.

Kachur, S., Lavie, C. J., de Schutter, A., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2017). Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva medica*, *108*(3), 212–228. https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4

Kahn, R., Buse, J., Ferrannini, E., Stern, M., American Diabetes Association, & European Association for the Study of Diabetes (2005). The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, *28*(9), 2289–2304. https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2289

Kay, S. J., & Fiatarone Singh, M. A. (2006). The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obesity reviews*, *7*(2), 183–200. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00250.x

Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity (2005)*, *32*(9), 1431–1437. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.102

Kemmotsu, N., & Murphy, C. (2006). Restrained eaters show altered brain response to food odor. *Physiology & behavior*, *87*(2), 323–329. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.10.008

Kennedy, J., & Dimitropoulos, A. (2014). Influence of feeding state on neurofunctional differences between individuals who are obese and normal weight: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Appetite*, *75*, 103–109. https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.12.017

Kettenmann, B., Hummel, C., Stefan, H., & Kobal, G. (1997). Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chemical senses*, *22*(5), 493–502. https://doi.org/10.1093/chemse/22.5.493

Killgore, W. D., Young, A. D., Femia, L. A., Bogorodzki, P., Rogowska, J., & Yurgelun-Todd, D. A. (2003). Cortical and limbic activation during viewing of high- versus low-calorie foods. *NeuroImage*, *19*(4), 1381–1394. https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00191-5

Kivimäki, M., Kuosma, E., Ferrie, J. E., Luukkonen, R., Nyberg, S. T., Alfredsson, L., Batty, G. D., Brunner, E. J., Fransson, E., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Nordin, M., Oksanen, T., Pentti, J., Rugulies, R., Shipley, M. J., Singh-Manoux, A., Steptoe, A., Suominen, S. B., … Jokela, M. (2017). Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *The Lancet. Public health*, *2*(6), e277–e285. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9

Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, *52*, 3–6.

Knoll, KP., Hauner, H. (2008). Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland. Eine aktuelle Krankheitskostenstudie. *Adipositas*, 2, 204-10

Kobal G. (1981). Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns. *Thieme*, Stuttgart; New York

Kobal, G., & Hummel, T. (1998). Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *The Laryngoscope*, *108*(7), 1033–1035. https://doi.org/10.1097/00005537-199807000-00015

Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222–226.

Kobal, G., L. Klimek, M. Wolfensberger, H. Gudziol, A. Temmel, C. M. Owen, H. Seeber, E. Pauli, T.Hummel (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European archives of oto-rhino-laryngology,* 257:205-211.

Kolotkin, R. L., & Andersen, J. R. (2017). A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clinical obesity*, *7*(5), 273–289. https://doi.org/10.1111/cob.12203

Korda, R. J., Joshy, G., Paige, E., Butler, J. R., Jorm, L. R., Liu, B., Bauman, A. E., & Banks, E. (2015). The relationship between body mass index and hospitalisation rates, days in hospital and costs: findings from a large prospective linked data study. *PloS one*, *10*(3), e0118599. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118599

Kurth, BM. (2012). Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55(8), 980-90.

Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, *114*(10), 1764–1769. https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017

Lane, A. P., Gomez, G., Dankulich, T., Wang, H., Bolger, W. E., & Rawson, N. E. (2002). The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *The Laryngoscope*, *112*(7 Pt 1), 1183–1189. https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007

Larsen, J. K., Hermans, R. C., & Engels, R. C. (2012). Food intake in response to food-cue exposure. Examining the influence of duration of the cue exposure and trait impulsivity. *Appetite*, *58*(3), 907–913. https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.02.004

Latner, J. D., & Stunkard, A. J. (2003). Getting worse: the stigmatization of obese children. *Obesity research*, *11*(3), 452–456. https://doi.org/10.1038/oby.2003.61

Lean, M. E., Han, T. S., & Morrison, C. E. (1995). Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*, *311*(6998), 158–161. https://doi.org/10.1136/bmj.311.6998.158

Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working Group (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet (London, England)*, *380*(9838), 219–229. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9

Leopold D. (2002). Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chemical senses*, *27*(7), 611–615. https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611

Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, *110*(3 Pt 1), 417–421. https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016

Leslie, M., Turton, R., Burgess, E., Nazar, B. P., & Treasure, J. (2018). Testing the addictive appetite model of binge eating: The importance of craving, coping, and reward enhancement. *European eating disorders review*, *26*(6), 541–550. https://doi.org/10.1002/erv.2621

Liberopoulos, E. N., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome in obesity. *Obesity reviews*, *6*(4), 283–296. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00221.x

Lievense, A. M., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhagen, A. P., van Baar, M. E., Verhaar, J. A., & Koes, B. W. (2002). Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(10), 1155–1162. https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.10.1155

Lindroos, A. K., Lissner, L., Mathiassen, M. E., Karlsson, J., Sullivan, M., Bengtsson, C., & Sjöström, L. (1997). Dietary intake in relation to restrained eating, disinhibition, and hunger in obese and nonobese Swedish women. *Obesity research*, *5*(3), 175–182. https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00290.x

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

Löffler, A., Luck, T., Then, F. S., Luppa, M., Sikorski, C., Kovacs, P., Tönjes, A., Böttcher, Y., Breitfeld, J., Horstmann, A., Löffler, M., Engel, C., Thiery, J., Stumvoll, M., & Riedel-Heller, S. G. (2015a). Age- and gender-specific norms for the German version of the Three-Factor Eating-Questionnaire (TFEQ). *Appetite*, *91*, 241–247. https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.04.044

Löffler, A., Luck, T., Then, F. S., Sikorski, C., Kovacs, P., Böttcher, Y., Breitfeld, J., Tönjes, A., Horstmann, A., Löffler, M., Engel, C., Thiery, J., Villringer, A., Stumvoll, M., & Riedel-Heller, S. G. (2015b). Eating Behaviour in the General Population: An Analysis of the Factor Structure of the German Version of the Three-Factor-Eating-Questionnaire (TFEQ) and Its Association with the Body Mass Index. *PloS one*, *10*(7), e0133977. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133977

Lopez-Gonzalez, D., Partida-Gaytán, A., Wells, J. C., Reyes-Delpech, P., Avila-Rosano, F., Ortiz-Obregon, M., Gomez-Mendoza, F., Diaz-Escobar, L., & Clark, P. (2020). Obesogenic Lifestyle and Its Influence on Adiposity in Children and Adolescents, Evidence from Mexico. *Nutrients*, *12*(3), 819. https://doi.org/10.3390/nu12030819

Lüllmann-Rauch, R., Paulsen, F. (2015). Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen. 5., vollständig überarb. Aufl. *Thieme*, Stuttgart.

Mainland, J. D., Bremner, E. A., Young, N., Johnson, B. N., Khan, R. M., Bensafi, M., & Sobel, N. (2002). Olfactory plasticity: one nostril knows what the other learns. *Nature*, *419*(6909), 802. https://doi.org/10.1038/419802a

Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80581-4

Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2013). Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, *98*(4), 1084–1102. https://doi.org/10.3945/ajcn.113.058362

Manesse, C., Ferdenzi, C., Sabri, M., Bessy, M., Rouby, C., Faure, F., Bellil, D., Jomain, S., Landis, B. N., Hugentobler, M., Cuevas, M., Hummel, T., & Bensafi, M. (2017). Dysosmia-Associated Changes in Eating Behavior. *Chemosensory Perception*, *10*(4), 104–113. https://doi.org/10.1007/s12078-017-9237-3

Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Haehner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current allergy and asthma reports*, *18*(8), 42. https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4

Martin, L. E., Holsen, L. M., Chambers, R. J., Bruce, A. S., Brooks, W. M., Zarcone, J. R., Butler, M. G., & Savage, C. R. (2010). Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity*, *18*(2), 254–260. https://doi.org/10.1038/oby.2009.220

Maruniak, J. A., Taylor, J. A., Henegar, J. R., & Williams, M. B. (1989). Unilateral naris closure in adult mice: atrophy of the deprived-side olfactory bulbs. *Brain research. Developmental brain research*, *47*(1), 27–33. https://doi.org/10.1016/0165-3806(89)90105-3

Mata, J., & Hertwig, R. (2018). Public beliefs about obesity relative to other major health risks: Representative cross-sectional surveys in the USA, the UK, and Germany. *Annals of Behavioral Medicine*, 52, 273-286. https://doi.org/10.1093/abm/kax003

McElroy, S. L., Kotwal, R., Malhotra, S., Nelson, E. B., Keck, P. E., & Nemeroff, C. B. (2004). Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *The Journal of clinical psychiatry*, *65*(5), 634–730. https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0507

McGuire, M. T., Wing, R. R., & Hill, J. O. (1999). The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *International journal of obesity and related metabolic disorders*, *23*(12), 1314–1319. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801075

Mehta, S., Melhorn, S. J., Smeraglio, A., Tyagi, V., Grabowski, T., Schwartz, M. W., & Schur, E. A. (2012). Regional brain response to visual food cues is a marker of satiety that predicts food choice. *The American journal of clinical nutrition*, *96*(5), 989–999. https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042341

Meister M. (2015). On the dimensionality of odor space. *eLife*, *4*, e07865. https://doi.org/10.7554/eLife.07865

Meule, Adrian. (2020). Twenty Years of the Food Cravings Questionnaires: a Comprehensive Review. *Current Addiction Reports*. 7. 10.1007/s40429-020-00294-z.

Meule, A., & Hormes, J. M. (2015). Chocolate versions of the Food Cravings Questionnaires. Associations with chocolate exposure-induced salivary flow and ad libitum chocolate consumption. *Appetite*, *91*, 256–265. https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.04.054

Meule, A., Lutz, A., Vögele, C., & Kübler, A. (2012). Food cravings discriminate differentially between successful and unsuccessful dieters and non-dieters. Validation of the Food Cravings Questionnaires in German. *Appetite*, *58*(1), 88–97. https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.09.010

Monteiro, R., & Azevedo, I. (2010). Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*, *2010*, 289645. https://doi.org/10.1155/2010/289645

Moreno-Padilla, M., Verdejo-Román, J., Fernández-Serrano, M. J., Reyes Del Paso, G. A., & Verdejo-García, A. (2018). Increased food choice-evoked brain activation in adolescents with excess weight: Relationship with subjective craving and behavior. *Appetite*, *131*, 7–13. https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.08.031

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

Müller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, Kobal G (2003) Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated »taste strips«. *Rhinology*, 41:2–6.

Murr, J., Hummel, T., Ritschel, G., & Croy, I. (2018). Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics*, *59*(3), 283–292. https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.11.009

Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA (2010) Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *European archives of oto-rhino-laryngology,* 267:547-50

Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, *169*(1), 415–421. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012

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

Nickerson, D., Newhall, SM. (1943). A psychological color solid. *Journal of the Optical Society of America*, 33, 419–422.

Nier, H. (2019a). Die guten Vorsätze für 2020. Verfügbar unter: https://de.statista.com/infografik/20341/umfrage-beliebteste-vorsaetze-fuer-2020/10.12.2020 (Zugriff am 10.12.2020)

Nier, H. (2019b). Wie lang die guten Vorsätze halten. Verfügbar unter: https://de.statista.com/infografik/20354/zeitraum-den-die-befragten-ihre-guten-vorsaetze-einhalten/ (Zugriff am 10.12.2020)

Ochsenbein-Kölble, N., von Mering, R., Zimmermann, R., & Hummel, T. (2007). Changes in olfactory function in pregnancy and postpartum. *International journal of gynaecology and obstetrics*, *97*(1), 10–14. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.12.009

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868–9872. https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868

Pause, B. M., Sojka, B., Krauel, K., & Ferstl, R. (1996). The nature of the late positive complex within the olfactory event-related potential (OERP). *Psychophysiology*, *33*(4), 376–384. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01062.x

Pearce, L. R., Atanassova, N., Banton, M. C., Bottomley, B., van der Klaauw, A. A., Revelli, J. P., Hendricks, A., Keogh, J. M., Henning, E., Doree, D., Jeter-Jones, S., Garg, S., Bochukova, E. G., Bounds, R., Ashford, S., Gayton, E., Hindmarsh, P. C., Shield, J. P., Crowne, E., Barford, D., Farooqi, I. S. (2013). KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*, *155*(4), 765–777. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.058

Palouzier-Paulignan, B., Lacroix, M. C., Aimé, P., Baly, C., Caillol, M., Congar, P., Julliard, A. K., Tucker, K., & Fadool, D. A. (2012). Olfaction under metabolic influences. *Chemical senses*, *37*(9), 769–797. https://doi.org/10.1093/chemse/bjs059

Patel, Z. M., DelGaudio, J. M., & Wise, S. K. (2015). Higher Body Mass Index Is Associated with Subjective Olfactory Dysfunction. *Behavioural neurology*, *2015*, 675635. https://doi.org/10.1155/2015/675635

Peng, M., Coutts, D., Wang, T., & Cakmak, Y. O. (2019). Systematic review of olfactory shifts related to obesity. *Obesity reviews*, *20*(2), 325–338. https://doi.org/10.1111/obr.12800

Picton, TW. (1988). Endogenous Event-Related Potentials. In: Picton TW. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Revised Series, Vol. 3. *Elsevier*, Amsterdam. S. 361-426

Pigeyre, M., Yazdi, F. T., Kaur, Y., & Meyre, D. (2016). Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science, 130*(12), 943–986. https://doi.org/10.1042/CS20160136

Plagemann, A., Roepke, K., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., WittrockStaar, M., . . . Dudenhausen, J. W. (2010). Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *Journal of Perinatal Medicine*, 38(4), 393–400. https://doi.org/10.1515/JPM.2010.051

Pointer, MR., Attridge, GG. (1998). The number of discernible colours. *Color Research and Application*, 23, 52–54.

Proserpio, C., Invitti, C., Boesveldt, S., Pasqualinotto, L., Laureati, M., Cattaneo, C., & Pagliarini, E. (2019). Ambient Odor Exposure Affects Food Intake and Sensory Specific Appetite in Obese Women. *Frontiers in psychology*, *10*, 7. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00007

Pudel V, Westenhoefer J. (1989). Fragebogen zum Essverhalten: Handanweisung. *Eating Intervention*, Gottingen, Hogrefe.

Puhl, R. M., & Heuer, C. A. (2009). The stigma of obesity: a review and update. *Obesity, 17*(5), 941–964. https://doi.org/10.1038/oby.2008.636

Pursey, K. M., Stanwell, P., Callister, R. J., Brain, K., Collins, C. E., & Burrows, T. L. (2014). Neural responses to visual food cues according to weight status: a systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Frontiers in nutrition*, *1*, 7. https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00007

Ramage, S., Farmer, A., Eccles, K. A., & McCargar, L. (2014). Healthy strategies for successful weight loss and weight maintenance: a systematic review. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, *39*(1), 1–20. https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0026

Rapuano, K. M., Huckins, J. F., Sargent, J. D., Heatherton, T. F., & Kelley, W. M. (2016). Individual Differences in Reward and Somatosensory-Motor Brain Regions Correlate with Adiposity in Adolescents. *Cerebral cortex*, *26*(6), 2602–2611. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv097

Reiser, M., Kuhn, FP., Debus, J., Bartenstein, P. (2017). Duale Reihe Radiologie. 4., voll-ständig überarbeitete Auflage. *Thieme*, Stuttgart

Rhee E. J. (2017). Weight Cycling and Its Cardiometabolic Impact. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, *26*(4), 237–242. https://doi.org/10.7570/jomes.2017.26.4.237

Richard, A., Meule, A., Reichenberger, J., & Blechert, J. (2017). Food cravings in everyday life: An EMA study on snack-related thoughts, cravings, and consumption. *Appetite*, *113*, 215–223. https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.02.037

Richardson, B. E., Vander Woude, E. A., Sudan, R., Thompson, J. S., & Leopold, D. A. (2004). Altered olfactory acuity in the morbidly obese. *Obesity surgery*, *14*(7), 967–969. https://doi.org/10.1381/0960892041719617

Rombaux, P., Duprez, T., & Hummel, T. (2009a). Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, *47*(1), 3–9.

Rombaux P, Grandin C, Duprez T. (2009b). How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT*, 13: S. 53–60.

Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006a). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436–439. https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E

Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006b). 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

Rothemund, Y., Preuschhof, C., Bohner, G., Bauknecht, H. C., Klingebiel, R., Flor, H., & Klapp, B. F. (2007). Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese-individuals. *NeuroImage*, *37*(2),410–421. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.008

Rottstädt, F., Han, P., Weidner, K., Schellong, J., Wolff-Stephan, S., Strauß, T., Kitzler, H., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Reduced olfactory bulb volume in depression-A structural moderator analysis. *Human brain mapping*, *39*(6), 2573–2582. https://doi.org/10.1002/hbm.24024

Rucker, D., Padwal, R., Li, S. K., Curioni, C., & Lau, D. C. (2007). Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*, *335*(7631), 1194–1199. https://doi.org/10.1136/bmj.39385.413113.25

Santos, I., Sniehotta, F. F., Marques, M. M., Carraça, E. V., & Teixeira, P. J. (2017). Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, *18*(1), 32–50. https://doi.org/10.1111/obr.12466

Saris, W. H., Blair, S. N., van Baak, M. A., Eaton, S. B., Davies, P. S., Di Pietro, L., Fogelholm, M., Rissanen, A., Schoeller, D., Swinburn, B., Tremblay, A., Westerterp, K. R., & Wyatt, H. (2003). How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obesity reviews*, *4*(2), 101–114. https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2003.00101.x

Schriever, V. A., Reither, N., Gerber, J., Iannilli, E., & Hummel, T. (2013). Olfactory bulb volume in smokers. *Experimental brain research*, *225*(2), 153–157. https://doi.org/10.1007/s00221-012-3356-5

Schulte, H., Cullen, P., & Assmann, G. (1999). Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Münster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis*, *144*(1), 199–209. https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00055-6

Schwimmer, J. B., Burwinkle, T. M., & Varni, J. W. (2003). Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA*, *289*(14), 1813–1819. https://doi.org/10.1001/jama.289.14.1813

Shick, S. M., Wing, R. R., Klem, M. L., McGuire, M. T., Hill, J. O., & Seagle, H. (1998). Persons successful at long-term weight loss and maintenance continue to consume a low-energy, low-fat diet. *Journal of the American Dietetic Association*, *98*(4), 408–413. https://doi.org/10.1016/S0002-8223(98)00093-5

Sjöström, L., Lindroos, A. K., Peltonen, M., Torgerson, J., Bouchard, C., Carlsson, B., Dahlgren, S., Larsson, B., Narbro, K., Sjöström, C. D., Sullivan, M., Wedel, H., & Swedish Obese Subjects Study Scientific Group (2004). Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *The New England journal of medicine*, *351*(26), 2683–2693. https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622

Skrandies, W., & Zschieschang, R. (2015). Olfactory and gustatory functions and its relation to body weight. *Physiology & behavior*, *142*, 1–4. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.01.024

Small, D. M., & Prescott, J. (2005). Odor/taste integration and the perception of flavor. *Experimental brain research*, *166*(3-4), 345–357. https://doi.org/10.1007/s00221-005-2376-9

Sobel, N., Prabhakaran, V., Hartley, C. A., Desmond, J. E., Zhao, Z., Glover, G. H., Gabrieli, J. D., & Sullivan, E. V. (1998). Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *The Journal of neuroscience*, *18*(21), 8990–9001. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-21-08990.1998

Stöcker, T., Shah, NJ. (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider, F., Fink, G. R. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. *Springer*. 62-77

Södlerlund, A., Fischer, A., & Johansson, T. (2009). Physical activity, diet and behaviour modification in the treatment of overweight and obese adults: a systematic review. *Perspectives in public health*, *129*(3), 132–142. https://doi.org/10.1177/1757913908094805

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

Speakman J. R. (2013). Functional analysis of seven genes linked to body mass index and adiposity by genome-wide association studies: a review. *Human heredity*, *75*(2-4), 57–79. https://doi.org/10.1159/000353585

Stafford, L. D., & Whittle, A. (2015). Obese individuals have higher preference and sensitivity to odor of chocolate. *Chemical senses*, *40*(4), 279–284. https://doi.org/10.1093/chemse/bjv007

Statistisches Bundesamt. (2005). Gesundheit, Ausgaben 1992 bis 2003. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00014245/gesundheit_ausgaben_1992-2003.pdf;jsessionid=3F97E2021C2482ECB353F393AD5B7C1C. (Zugriff am 3.3.21)

Stevens, SS., Davis, H. (1938). Hearing, its psychology and physiology. *John Wiley*; New York.152–154.

Stevens, G. A., Singh, G. M., Lu, Y., Danaei, G., Lin, J. K., Finucane, M. M., Bahalim, A. N., McIntire, R. K., Gutierrez, H. R., Cowan, M., Paciorek, C. J., Farzadfar, F., Riley, L., Ezzati, M., & Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index) (2012). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population health metrics*, *10*(1), 22. https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-22

Stice, E., & Burger, K. (2019). Neural vulnerability factors for obesity. *Clinical psychology review*, *68*, 38–53. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.12.002

Stice, E., Spoor, S., Bohon, C., Veldhuizen, M. G., & Small, D. M. (2008). Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of abnormal psychology*, *117*(4), 924–935. https://doi.org/10.1037/a0013600

Stice, E., & Yokum, S. (2018). Relation of neural response to palatable food tastes and images to future weight gain: Using bootstrap sampling to examine replicability of neuroimaging findings. *NeuroImage*, *183*, 522–531. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.035

Stoeckel, L. E., Weller, R. E., Cook, E. W., 3rd, Twieg, D. B., Knowlton, R. C., & Cox, J. E. (2008). Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage*, *41*(2), 636–647. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.031

Stroebe, W., van Koningsbruggen, G. M., Papies, E. K., & Aarts, H. (2013). Why most dieters fail but some succeed: a goal conflict model of eating behavior. *Psychological review*, *120*(1), 110–138. https://doi.org/10.1037/a0030849

Stunkard, A. J., & Messick, S. (1985). The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *Journal of psychosomatic research*, *29*(1), 71–83. https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90010-8

Sun, X., Veldhuizen, M. G., Babbs, A. E., Sinha, R., & Small, D. M. (2016). Perceptual and Brain Response to Odors Is Associated with Body Mass Index and Postprandial Total Ghrelin Reactivity to a Meal. *Chemical senses*, *41*(3), 233–248. https://doi.org/10.1093/chemse/bjv081

Tateyama, T., Hummel, T., Roscher, S., Post, H., & Kobal, G. (1998). Relation of olfactory event-related potentials to changes in stimulus concentration. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *108*(5), 449–455. https://doi.org/10.1016/s0168-5597(98)00022-7

Teixeira, P. J., Going, S. B., Sardinha, L. B., & Lohman, T. G. (2005). A review of psychosocial pre-treatment predictors of weight control. *Obesity reviews*, *6*(1), 43–65. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2005.00166.x

Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiology of aging*, *30*(5), 838–841. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001

Tuomilehto, J., Lindström, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hämäläinen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., Uusitupa, M., & Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*, *344*(18), 1343–1350. https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, *15*(1), 273–289. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978

Ulrich, M., Steigleder, L., & Grön, G. (2016). Neural signature of the Food Craving Questionnaire (FCQ)-Trait. *Appetite*, *107*, 303–310. https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.08.012

Urban, D., Mayerl, J (Hrsg). (2018). Angewandte Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Praxis. *Springer*, Wiesbaden.,149-151.

Van den Eynde, F., Koskina, A., Syrad, H., Guillaume, S., Broadbent, H., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2012). State and trait food craving in people with bulimic eating disorders. *Eating behaviors*, *13*(4), 414–417. https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2012.07.007

Vainik, U., García-García, I., & Dagher, A. (2019). Uncontrolled eating: a unifying heritable trait linked with obesity, overeating, personality and the brain. *The European journal of neuroscience*, *50*(3), 2430–2445. https://doi.org/10.1111/ejn.14352

van Duijvenbode, D. C., Hoozemans, M. J., van Poppel, M. N., & Proper, K. I. (2009). The relationship between overweight and obesity, and sick leave: a systematic review. *International journal of obesity*, *33*(8), 807–816. https://doi.org/10.1038/ijo.2009.121

Vassar, R., Chao, S. K., Sitcheran, R., Nuñez, J. M., Vosshall, L. B., & Axel, R. (1994). Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, *79*(6), 981–991. https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90029-9

Wang, G. J., Volkow, N. D., Telang, F., Jayne, M., Ma, J., Rao, M., Zhu, W., Wong, C. T., Pappas, N. R., Geliebter, A., & Fowler, J. S. (2004). Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage*, *21*(4), 1790–1797. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.11.026

Weingarten, H. P., & Elston, D. (1991). Food cravings in a college population. *Appetite*, *17*(3), 167–175. https://doi.org/10.1016/0195-6663(91)90019-o

Wing, R. R., & Hill, J. O. (2001). Successful weight loss maintenance. *Annual review of nutrition*, *21*, 323–341. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.323

Wing, R. R., & Phelan, S. (2005). Long-term weight loss maintenance. *The American journal of clinical nutrition*, *82*(1 Suppl), 222S–225S. https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.222S

Witt, M., Hansen, A. (2008). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, Czesnik D (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. *Thieme*, Stuttgart, S. 11–26.

WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*, *894*, i–253.

Wolin, K.Y., Carson, K. and Colditz, G.A. (2010), Obesity and Cancer. The Oncologist, 15: 556-565. doi:10.1634/theoncologist.2009-0285

Wu, T., Gao, X., Chen, M., & van Dam, R. M. (2009). Long-term effectiveness of diet-plus-exercise interventions vs. diet-only interventions for weight loss: a meta-analysis. *Obesity reviews*, *10*(3), 313–323. https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00547.x

Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W., McKeown, D. A., & Doty, R. L. (1996). MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR. American journal of roentgenology*, *166*(2), 439–443. https://doi.org/10.2214/ajr.166.2.8553963

Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, *31*(3), 1116–1128. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015

Zarnhofer, S., Braunstein, V., Ebner, F., Koschutnig, K., Neuper, C., Reishofer, G., & Ischebeck, A. (2012). The Influence of verbalization on the pattern of cortical activation during mental arithmetic. *Behavioral and brain functions*, *8*, 13. https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-13

Zoon, H. F., de Graaf, C., & Boesveldt, S. (2016). Food Odours Direct Specific Appetite. *Foods*, *5*(1), 12. https://doi.org/10.3390/foods5010012

11.1. OEP Latenzzeiten

	Adipös		Normalgewicht	
	Mittelwert in ms	Standardabweichung	Mittelwert in ms	Standardabweichung
CZ_PEA_I-p1	**410,86**	121,40	**324,92**	140,01
CZ_PEA_I-n1	**467,43**	140,51	**379,38**	126,39
CZ_PEA_I-p2	**740,57**	141,58	**727,38**	131,35
CZ_Scho_I-p1	**388,29**	117,29	**340,62**	112,22
CZ_Scho_I-n1	**452,29**	125,18	**379,38**	90,93
CZ_Scho_I-p2	**753,71**	139,04	**666,77**	117,60
CZ_GL_I-p1	**357,71**	94,47	**315,08**	110,82
CZ_GL_I-n1	**402,29**	105,59	**384,31**	112,30
CZ_GL_I-p2	**723,14**	122,43	**717,85**	80,81
FZ_PEA_I-p1	**448,31**	116,01	**307,71**	126,51
FZ_PEA_I-n1	**505,85**	119,93	**375,71**	125,91
FZ_PEA_I-p2	**770,15**	135,42	**700,57**	142,46
FZ_Scho_I-p1	**363,69**	128,36	**306,29**	101,19
FZ_Scho_I-n1	**434,15**	140,65	**369,43**	100,90
FZ_Scho_I-p2	**751,38**	145,28	**673,43**	125,20
FZ_GL_I-p1	**321,85**	94,27	**300,57**	106,56
FZ_GL_I-n1	**389,23**	88,10	**365,43**	111,38
FZ_GL_I-p2	**698,15**	135,83	**698,00**	86,76
PZ_PEA_I-p1	**418,33**	122,51	**316,27**	123,11
PZ_PEA_I-n1	**462,00**	130,14	**383,20**	119,18
PZ_PEA_I-p2	**726,33**	147,54	**711,47**	136,15
PZ_Scho_I-p1	**390,33**	134,92	**323,73**	87,62
PZ_Scho_I-n1	**449,00**	142,24	**380,80**	86,73
PZ_Scho_I-p2	**741,67**	157,81	**679,73**	123,79
PZ_GL_I-p1	**341,67**	99,69	**300,53**	95,96
PZ_GL_I-n1	**398,33**	98,58	**369,33**	103,00
PZ_GL_I-p2	**706,33**	125,38	**688,00**	89,49
C3_PEA_I-p1	**366,59**	182,58	**287,56**	135,53
C3_PEA_I-n1	**416,71**	184,76	**358,22**	121,81
C3_PEA_I-p2	**705,65**	128,13	**704,89**	169,44
C3_Scho_I-p1	**300,94**	154,81	**321,11**	107,01
C3_Scho_I-n1	**357,18**	155,42	**365,78**	96,26
C3_Scho_I-p2	**732,71**	107,50	**665,11**	134,37
C3_GL_I-p1	**294,12**	125,69	**307,56**	113,52
C3_GL_I-n1	**343,29**	126,57	**363,56**	110,66
C3_GL_I-p2	**696,47**	103,64	**689,56**	92,18
C4_PEA_I-p1	**374,35**	171,25	**303,56**	134,65
C4_PEA_I-n1	**423,53**	174,86	**365,56**	120,56
C4_PEA_I-p2	**709,88**	134,76	**702,00**	164,23
C4_Scho_I-p1	**305,50**	161,08	**319,33**	108,24
C4_Scho_I-n1	**360,00**	168,06	**362,44**	94,25
C4_Scho_I-p2	**723,00**	98,50	**671,11**	134,98

C4_GL_I-p1	**300,47**	131,98	**307,11**	117,08
C4_GL_I-n1	**352,71**	133,13	**364,89**	112,62
C4_GL_I-p2	**686,82**	103,00	**688,00**	95,95

11.2. OEP Amplituden

	Adipös		Normalgewicht	
	Mittelwert in µV	Standardabweichung	Mittelwert in µV	Standardabweichung
CZ_PEA_P1	**-2,91**	3,49	**-3,33**	5,08
CZ_PEA_N1	**1,89**	4,18	**4,20**	4,62
CZ_PEA_P2	**-6,75**	5,13	**-10,47**	11,99
CZ_PEA_p1n1	**5,35**	3,43	**7,53**	5,24
CZ_PEA_n1p2	**8,64**	5,28	**14,61**	10,04
CZ_Scho_P1	**-0,49**	2,71	**-3,72**	6,05
CZ_Scho_N1	**3,66**	3,76	**3,03**	5,18
CZ_Scho_P2	**-6,68**	4,32	**-8,05**	8,83
CZ_Scho_p1n1	**5,10**	2,90	**7,72**	6,95
CZ_Scho_n1p2	**10,34**	5,67	**11,09**	9,93
CZ_GL_P1	**-2,21**	3,43	**-0,67**	5,45
CZ_GL_N1	**2,30**	4,44	**4,93**	7,06
CZ_GL_P2	**-6,38**	5,38	**-3,84**	6,35
CZ_GL_p1n1	**4,80**	3,31	**5,60**	2,10
CZ_GL_n1p2	**8,68**	5,86	**8,33**	5,82
FZ_PEA_P1	**-1,74**	3,31	**-0,09**	2,71
FZ_PEA_N1	**4,83**	5,37	**5,78**	3,76
FZ_PEA_P2	**-5,98**	5,08	**-6,96**	7,58
FZ_PEA_p1n1	**6,57**	6,29	**5,87**	4,47
FZ_PEA_n1p2	**10,81**	8,96	**12,46**	8,42
FZ_Scho_P1	**-0,03**	2,05	**-2,27**	7,33
FZ_Scho_N1	**5,99**	4,27	**4,69**	7,54
FZ_Scho_P2	**-3,85**	4,58	**-6,44**	8,81
FZ_Scho_p1n1	**6,02**	3,52	**6,54**	7,85
FZ_Scho_n1p2	**9,84**	7,05	**11,12**	7,41
FZ_GL_P1	**-1,83**	3,14	**0,78**	7,09
FZ_GL_N1	**3,24**	2,50	**6,17**	9,45
FZ_GL_P2	**-3,40**	2,04	**-1,99**	9,23
FZ_GL_p1n1	**5,07**	2,98	**5,39**	2,82
FZ_GL_n1p2	**6,63**	2,76	**7,94**	5,02
PZ_PEA_P1	**-2,15**	4,58	**-1,84**	3,49
PZ_PEA_N1	**1,52**	5,13	**4,04**	3,17
PZ_PEA_P2	**-6,82**	4,76	**-9,46**	8,17
PZ_PEA_p1n1	**4,43**	2,07	**5,88**	4,46
PZ_PEA_n1p2	**8,34**	5,37	**13,38**	8,75
PZ_Scho_P1	**-1,44**	3,55	**-2,41**	4,26
PZ_Scho_N1	**2,80**	2,94	**4,87**	6,65
PZ_Scho_P2	**-6,26**	3,14	**-6,10**	6,53
PZ_Scho_p1n1	**4,69**	3,66	**7,28**	7,81

PZ_Scho_n1p2	**9,06**	5,20	**10,67**	7,97
PZ_GL_P1	**-2,62**	3,44	**-0,85**	4,44
PZ_GL_N1	**1,13**	3,74	**4,12**	6,34
PZ_GL_P2	**-5,98**	6,05	**-4,12**	6,26
PZ_GL_p1n1	**4,38**	3,54	**4,97**	3,66
PZ_GL_n1p2	**7,12**	4,11	**8,24**	6,40
C3_PEA_P1	**-1,61**	3,09	**-1,49**	3,92
C3_PEA_N1	**2,63**	3,51	**2,69**	3,05
C3_PEA_P2	**-3,90**	3,68	**-7,64**	7,67
C3_PEA_p1n1	**4,56**	3,23	**4,18**	3,90
C3_PEA_n1p2	**6,52**	4,37	**10,33**	6,79
C3_Scho_P1	**-1,21**	1,53	**-2,91**	5,85
C3_Scho_N1	**2,88**	3,07	**1,10**	4,21
C3_Scho_P2	**-3,04**	2,26	**-5,09**	8,14
C3_Scho_p1n1	**4,71**	2,50	**4,01**	3,79
C3_Scho_n1p2	**5,92**	3,01	**6,19**	5,58
C3_GL_P1	**-1,43**	2,62	**-0,33**	3,83
C3_GL_N1	**2,51**	3,76	**2,88**	4,08
C3_GL_P2	**-3,21**	2,35	**-2,39**	5,20
C3_GL_p1n1	**4,25**	1,66	**3,21**	1,97
C3_GL_n1p2	**5,72**	4,81	**5,27**	4,52
C4_PEA_P1	**-1,04**	3,04	**-1,00**	3,23
C4_PEA_N1	**3,57**	4,42	**3,55**	3,45
C4_PEA_P2	**-4,99**	5,23	**-5,73**	5,50
C4_PEA_p1n1	**4,85**	5,18	**4,55**	4,15
C4_PEA_n1p2	**8,57**	8,65	**9,28**	6,73
C4_Scho_P1	**-1,10**	3,63	**-2,02**	4,10
C4_Scho_N1	**3,74**	3,74	**2,83**	4,37
C4_Scho_P2	**-3,79**	3,09	**-4,01**	5,08
C4_Scho_p1n1	**5,20**	4,06	**4,85**	5,90
C4_Scho_n1p2	**7,53**	4,72	**6,84**	4,79
C4_GL_P1	**-2,94**	4,68	**-0,35**	4,95
C4_GL_N1	**1,91**	4,05	**3,78**	7,71
C4_GL_P2	**-4,82**	5,84	**-2,16**	6,29
C4_GL_p1n1	**5,24**	3,30	**4,14**	4,82
C4_GL_n1p2	**6,74**	4,21	**5,94**	3,70

12. Wissenschaftliche Veröffentlichung

Han, P., Roitzsch, C., Horstmann, A., Pössel, M., & Hummel, T. (2021). Increased Brain Reward Responsivity to Food-Related Odors in Obesity, *29*(7), 1138–1145. https://doi.org/10.1002/oby.23170