

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

Voxel-basierte Morphometrie:
Veränderte Dichte der grauen Hirnsubstanz bei subjektiv gesteigertem Riechvermögen

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
Franz Paul Stiller-Stut
aus Berlin

Dresden 2019

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Tag der mündlichen Prüfung: _____

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	iii
2	Einleitung.....	1
3	Grundlagen.....	5
3.1	Grundlagen des olfaktorischen Systems.....	5
3.1.1	Der Aufbau der Nase.....	5
3.1.2	Die olfaktorische Perzeption.....	5
3.1.3	Zentrale Verarbeitung von Riechsignalen.....	6
3.2	Die Magnetresonanztomografie.....	9
3.2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomografie.....	9
3.2.2	Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM).....	12
4	Hypothese und Erwartungen.....	13
5	Material und Methoden.....	14
5.1	Ethik.....	14
5.2	Studienteilnehmer.....	14
5.3	Fragebögen.....	15
5.4	MR-Aufnahmen.....	16
5.5	Testung der olfaktorischen Leistung (SDI-Test).....	16
5.5.1	Schwellentest.....	17
5.5.2	Geruchsunterscheidungstest (Diskriminierung).....	18
5.5.3	Identifikationstest.....	18
5.6	Datenauswertung.....	19
6	Ergebnisse.....	22
6.1	Auswertung der Einschätzung des Riechvermögens.....	22
6.2	Auswertung der Riechtestung.....	24
6.3	VBM-Analyse.....	26
6.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	29

7	Diskussion	30
8	Schlussfolgerungen	34
9	Zusammenfassung/ Summary	36
9.1	Abstract (Deutsch).....	36
9.2	Abstract (English)	37
10	Literaturverzeichnis	38
11	Abbildungsverzeichnis	45
12	Tabellenverzeichnis	46
13	Anhang	47
14	Danksagung.....	54
15	Lebenslauf	56

1 Abkürzungsverzeichnis

AAL	Automated anatomical labeling
BO	<i>Bulbus olfactorius</i> / Riechkolben
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CSF	Cerebrospinal fluid/ Zerebrospinalflüssigkeit
GM	Gray matter/ Graue Hirnsubstanz
HF	Hochfrequenz
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomograph(-ie)
MTRA	Medizinisch-technische Radiologieassistentin
OFC	<i>Cortex orbitofrontalis</i> / Orbitofrontaler Cortex
PEA	Phenylethylalkohol
PC	<i>Cortex piriformis</i> / Piriformer Cortex
ROI	Regions of Interest/ Regionen von Interesse
SD	Standard deviation/ Standardabweichung
SDI-Test	Schwellen/ Diskriminierungs/ Identifikations-Test
SNR	Signal to Noise Ratio/ Signal-Rausch-Verhältnis
SPM	Statistical Parametric Mapping
TIV	Totales intracranielles Volumen
TR	Time of repetition/ Repetitionszeit
TE	Time of echo/ Echozeit
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
WM	White matter/ Weiße Hirnsubstanz

2 Einleitung

Wir wissen, wie sich die Liebe anfühlt und können dieses Gefühl von anderen Emotionen trennen. Es genau zu beschreiben, gelingt uns allerdings kaum (Levine, 2005). Ähnlich ist es mit der Verarbeitung von Gerüchen. Wir können sie wahrnehmen und unterscheiden, sie zu identifizieren, fällt uns aber häufig schwer (Yeshurun und Sobel, 2010).

Zur Identifikation eines Geruches müssen wir auf weitaus höher geordnete kognitive Prozesse zugreifen, welches beim reinen Wahrnehmen eines Duftes nicht der Fall ist (Hedner et al., 2010). So ist es nicht verwunderlich, dass Menschen, die mit einem milden kognitiven Defizit diagnostiziert wurden oder gar an der Alzheimer Demenz erkrankt sind, ein geringeres Identifikationspotenzial für Düfte aufweisen als Menschen ohne kognitive Minderung. Hagemeyer et al. (2016) konnten zeigen, dass eine verminderte Identifikation von Gerüchen bei kognitiver Einschränkung mit einer Volumenabnahme im Hippocampus und in der Amygdala in Verbindung stehen. Doch strukturelle Veränderungen der grauen Hirnsubstanz (GM) in Verbindung mit einer Riechminderung können viele Ursachen haben.

Für einen Riechverlust können ätiologisch neben der Alzheimer Demenz weitere neurodegenerative Erkrankungen, wie z.B. die Parkinson-Krankheit oder die multiple Sklerose zählen, aber auch Schädel-Hirn-Traumata, chronische sinunasale Infektionen, Infektionen der oberen Atemwege durch Viren, Noxen und Medikamente, kongenitale oder auch idiopathische Faktoren sind möglich (Croy et al., 2014). Nach einer Meta-Analyse von Koolschijn et al. (2009) mit 2418 Probanden, die unter Depressionen litten, wurde veröffentlicht, dass Volumenreduktionen im orbitofrontalen Cortex (OFC), Hippocampus und weiteren Hirnarealen im Vergleich zu 1974 gesunden Probanden zu beobachten waren.

Wir wissen, dass diese Strukturen zur Verarbeitung von Duftsignalen entscheidend beitragen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass in vielen Studien bei depressiven Patienten eine verminderte Wahrnehmung, Diskriminierung, sowie Identifikation von Duftstoffen im Vergleich zu Gesunden beobachtet werden konnte (Croy und Hummel, 2017), was einen Zusammenhang zwischen einer verminderten GM in den genannten Gebieten und einer eingeschränkten Riechleistung bei diesen Patienten vermuten lässt.

Veränderungen der GM müssen allerdings nicht zwangsläufig mit pathologischen Gründen in Verbindung stehen. So ist u.a. der Prozess des Alterns von wesentlicher Bedeutung und zeigt einen linearen Abfall der GM mit zunehmendem Alter. Dieser Verlauf ist bei Männern

sogar stärker ausgeprägt als bei Frauen (Good et al., 2001). Auch Einflüsse wie das Musizieren (Schlaug et al., 1995) oder unsere sozialen Kontakte sind für die Masse an GM mitverantwortlich. Studien zeigen, dass das Volumen der Amygdala mit der Größe des sozialen Netzwerkes (Bickart et al., 2011; Von Der Heide et al., 2014), welche als Gesamtzahl an Menschen, zu denen die Teilnehmer regelmäßigen Kontakt pflegen, assoziiert ist (Roberts et al., 2008).

Es ist aber auch bekannt, dass selbst durch eine regelmäßige Exposition zu Düften, sogenanntes „Riechtraining“, das olfaktorische System Volumenveränderungen (z.B. des Hippocampus) zeigen kann. Dieses wurde deutlich, als 30 hyposmische Patienten gebeten wurden, über einen Zeitraum von 12 Wochen zwei Mal am Tag an vier verschiedenen ihnen bekannten Düften (Phenylethylalkohol (PEA), Eucalyptol, Zitronella, Eugenol) für jeweils 10 Sekunden aufmerksam zu riechen und man vorher und nachher Magnetresonanz (MR)-Aufnahmen verglich (Gellrich et al., 2017). Die Ergebnisse verdeutlichten, dass das zentrale Nervensystem einer gewissen Neuroplastizität unterliegt (Reichert und Schöpf, 2018). Training bedeutet, dem gewünschten Vorgang verstärkte Aufmerksamkeit zu widmen und wird dadurch bestätigt, dass *Master Sommeliers* eine erhöhte Dicke des entorhinalen Cortex aufweisen und diese mit der Expertise des Weinkenners einhergeht (Banks et al., 2016). Die strukturelle Plastizität der GM konnte in einer kürzlich veröffentlichten Studie erneut gezeigt werden. Die Hirne von 12 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis (CRS), welche vor und drei Monate nach einer chirurgischen CRS Behandlung untersucht wurden, zeigten signifikant erhöhte post-operative GM Volumen sowohl in primären als auch in sekundären olfaktorischen Regionen. Dabei war nach der Operation auch eine deutlich verbesserte Riechfunktion zu verzeichnen (Whitcroft et al., 2018). Doch ebenso Alltagshandlungen, wie z.B. die Arbeit von Taxi-Fahrern in London, können Auswirkungen auf das Volumen des Hippocampus haben. Taxi-Fahrer wiesen ein signifikant größeres Volumen des posterioren Hippocampus – involviert in der räumlichen Navigation - im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Des Weiteren konnte eine positive Korrelation zwischen Volumen und der Summe der verbrachten Zeit als Fahrer beobachtet werden (Maguire et al., 2000). Zusätzlich zu den wenigen soeben genannten Einflüssen hat ebenso das Geschlecht Einfluss (Filipek et al., 1994; Goldstein et al., 2001; Savic und Arver, 2011) auf die Gestaltung der Hirngegebenheiten. Männer zeigten in einer Studie erhöhte GM Volumina in den Temporallappen, im entorhinalen und perirhinalen Cortex, sowie in den anterioren Gebieten des Zerebellums. Frauen hingegen wiesen vergrößerte Volumen der GM im präzentralen Gyrus, im OFC, *Cortex cingularis anterior* und im rechten inferioren Parietalkortex (Good et al., 2001) auf.

Auch der Lebensstil (z.B. Volumenreduzierung des olfaktorischen Gyrus bei Rauchern (Fritz et al., 2014)) spielt für die Beschaffenheit des Gehirns eine wichtige Rolle.

Um zerebrale Alterationen festzustellen, gibt es verschiedenste Verfahren.

Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) ist eine elegante Methode, um das Volumen der GM, weißen Substanz (WM) und zerebrospinalen Flüssigkeit (CSF) zu untersuchen und Unterschiede zwischen zwei Gruppen festzustellen (Ashburner und Friston, 2000). Diese Technik wurde schon in vielen Studien angewandt, u.a. um frühe Stadien der Alzheimer Krankheit zu diagnostizieren (Hirata et al., 2005; Fan et al., 2008) oder Hirnveränderungen bei Schizophrenie-Patienten unter medikamentöser Behandlung zu beobachten (McClure et al., 2006). Allerdings wurden bisher wenige Studien über neuroplastische Veränderungen bzgl. des olfaktorischen Systems unternommen.

Eine VBM-gesteuerte Analyse von Bitter et al. (2010) verglich 17 Patienten, die unter einer idiopathischen, postinfektiösen oder posttraumatischen Anosmie litten, mit 17 gesunden Probanden und zeigte Regionen mit einer signifikanten Atrophie bei Menschen mit einem Riechverlust. Zu den involvierten Arealen gehörten u.a. Teile des präfrontalen Cortex, der *Cortex piriformis* (PC), Inselkortex, OFC, Hippocampus und parahippocampale Strukturen. All diese sind Areale, die an der olfaktorischen Prozessierung stark beteiligt sind (Gottfried, 2006). Auffällig war zudem, dass die Atrophie bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von über zwei Jahren stärker war als bei jenen, die nur weniger als zwei Jahre mit einem Riechverlust lebten.

Ähnliche Muster aber mit geringerer Ausdehnung konnten bei Menschen mit einer Einschränkung der Riechleistung (Hyposmie) gefunden werden. Reduzierungen des GM Volumens waren auch bei diesen Patienten im PC, Inselkortex, OFC, *Cortex cingularis anterior*, *Precuneus* und anderen Arealen zu beobachten (Bitter et al., 2010). Diese Ergebnisse konnten von zwei späteren VBM-Untersuchungen bestätigt werden (Peng et al., 2013; Yao et al., 2014).

Andere Studien untersuchten kortikale Strukturen, um die mögliche Beziehung zwischen objektivem Riechvermögen und einzelnen Hirnregionen zu beobachten.

In Studien an gesunden Probanden konnten beispielsweise Zusammenhänge zwischen der Riechleistung und der kortikalen Dicke des OFC und dem Inselkortex, sowie dem Volumen des rechten OFC mithilfe der VBM-Analyse gefunden werden (Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013). So fanden Frasnelli et al. (2010) heraus, dass die

psychophysisch gemessene Riechfunktion positiv mit der cortikalen Dicke korreliert, stellten jedoch auch Unterschiede zwischen Männern und Frauen fest. Während man bei Frauen eine positive Korrelation zwischen Geruchsidentifikation und der Cortexdicke beobachten konnte, war diese bei Männern negativ.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sehr viele unterschiedliche und vor allem individuelle Faktoren Einfluss auf unsere Hirnstruktur nehmen und kausale Zusammenhänge für Volumenveränderungen nicht zwangsläufig zu finden sein müssen. Bei einer bestehenden olfaktorischen Dysfunktion und Volumenveränderungen in Regionen, welche an der Verarbeitung von Düften beteiligt sind, lassen sich diese als pathologische Ursache für die eingeschränkte Riechfunktion vermuten. Doch wie oben angedeutet, lassen sich auch bei Gesunden Volumenunterschiede feststellen. Wir wollten untersuchen, inwiefern die Funktion des Riechens bei diesen gesunden Menschen Hirnareale, die an der Geruchsverarbeitung beteiligt sind, beeinflusst und Volumenunterschiede aufweisen könnte.

Eine kürzlich veröffentlichte VBM-Studie untersuchte das GM Volumen bei Menschen mit einer objektiv gesteigerten Riechwahrnehmung im Vergleich zu Normalriechenden (Normosmikern). Die präsentierten Ergebnisse zeigten, dass bei den „Supernasen“ ein erhöhtes Volumen der GM in der anterioren Insula und im Hippocampus zu finden waren. Zusätzlich fand man eine positive Korrelation zwischen dem Volumen des Hippocampus und der Riechfähigkeit (Wabnegger et al., 2018). Wie verhält sich das GM Volumen aber bei Menschen, die glauben, dass ihre Riechfähigkeit gegenüber anderen verbessert ist, es sich objektiv aber um keine „Supernase“ handelt?

In einer aktuellen Zusammenarbeit mit Fjaeldstad und Kollegen der Universität in Aarhus, Dänemark, wurden in Dresden die MR-Aufnahmen von folgenden vier Gruppen gemacht: (1) Normosmiker, (2) „subjektive Hyperosmiker“, (3) kongenitale und (4) idiopathische Anosmiker. Das Ziel dieser Arbeit ist es, diese Gruppen zu vergleichen und auf mögliche Unterschiede und Muster der strukturellen Konnektivität mittels einer Methode zur Erkennung des „olfaktorischen Fingerabdrucks“ (Fjaeldstad et al., 2017). Beim Vergleich der Gruppen 1 und 2 zeigten die ersten Ergebnisse eine Lateralisierung der linken Hemisphäre - also eine verstärkte strukturelle Konnektivität - in der Gruppe der „subjektiven Hyperosmiker“ (bisher nicht publiziert). Diese Veränderungen gaben Anlass zur Vermutung, dass auch in der GM Unterschiede zu finden sein könnten. Unter Anwendung der VBM-Methode untersuchten wir diese zwei gesunden Gruppen (1 und 2) auf zerebrale Differenzen der GM bei unterschiedlicher Selbsteinschätzung der Riechfunktion.

3 Grundlagen

3.1 Grundlagen des olfaktorischen Systems

3.1.1 Der Aufbau der Nase

Zum Erscheinungsbild eines Menschen trägt die Nase entscheidend bei.

Die äußere Nase wird gebildet aus Knorpel, welcher mit einem knöchernen Teil verbunden ist. Die Nasenlöcher (*Nares*) bilden den Zugang zur Nasenhöhle (*Cavitas nasi*), die durch das *Septum nasi* (Nasenscheidewand) in der Mitte geteilt wird. Auch dieses besteht aus (vorne) knorpeligen und (hinten) knöchernen Strukturen und endet an der Öffnung (*Choana*) zum Epipharynx. Die seitlichen Wände der Nasenhöhlen werden durch drei untereinanderliegende Nasenmuscheln (*Conchae nasalis inferior, media* und *superior*) gebildet.

Histologisch sind in den Nasenhöhlen drei Teile zu unterscheiden: die *Regio cutanea*, kleidet den Nasenvorhof aus und geht in die äußere Haut über; folgend die hauptsächlich durch Flimmerepithel ausgestattete *Regio respiratoria* und die für das Riechen benötigte *Regio olfactoria* (Aumüller et al., 2014).

3.1.2 Die olfaktorische Perzeption

Die *Regio olfactoria* befindet sich jeweils im oberen Drittel der Nasenhöhlen und kleidet das Dach, anteilig das Septum und die obere Nasenmuschel mit olfaktorischer Mukosa aus. Für die Wahrnehmung von Gerüchen weist das Riechepithel einen speziellen Aufbau aus drei verschiedenen Zelltypen auf. Sogenannte Riechzellen, schlanke bipolare Chemo-rezeptor-Neurone, empfangen an der apikalen Seite mithilfe langer, nicht-motiler Kinozilien Duftmoleküle über ihre olfaktorischen Rezeptoren. Auf der basalen Seite verlässt deren unmyelinisiertes Axon das Epithel und verläuft gruppiert mit weiteren Axonen des Riechepithels durch die *Lamina cribrosa* des *Os ethmoidale* (Siebbein). Diese Bündel von Axonen (*Fila olfactoria*) bilden den *Nervus olfactorius*, den ersten Hirnnerv.

Nach Durchdringen der *Dura mater* sowie der *Arachnoidea mater*, werden diese Nervenbündel schließlich von der *Pia mater* umgeben und münden in der vorderen Schädelgrube in den gepaarten Riechkolben (*Bulbus olfactorius*). Durch traumatische Ereignisse im Kopfbereich sind die *Fila olfactoria* leicht zu schädigen, was folglich die Ursache einer erworbenen Anosmie sein könnte.

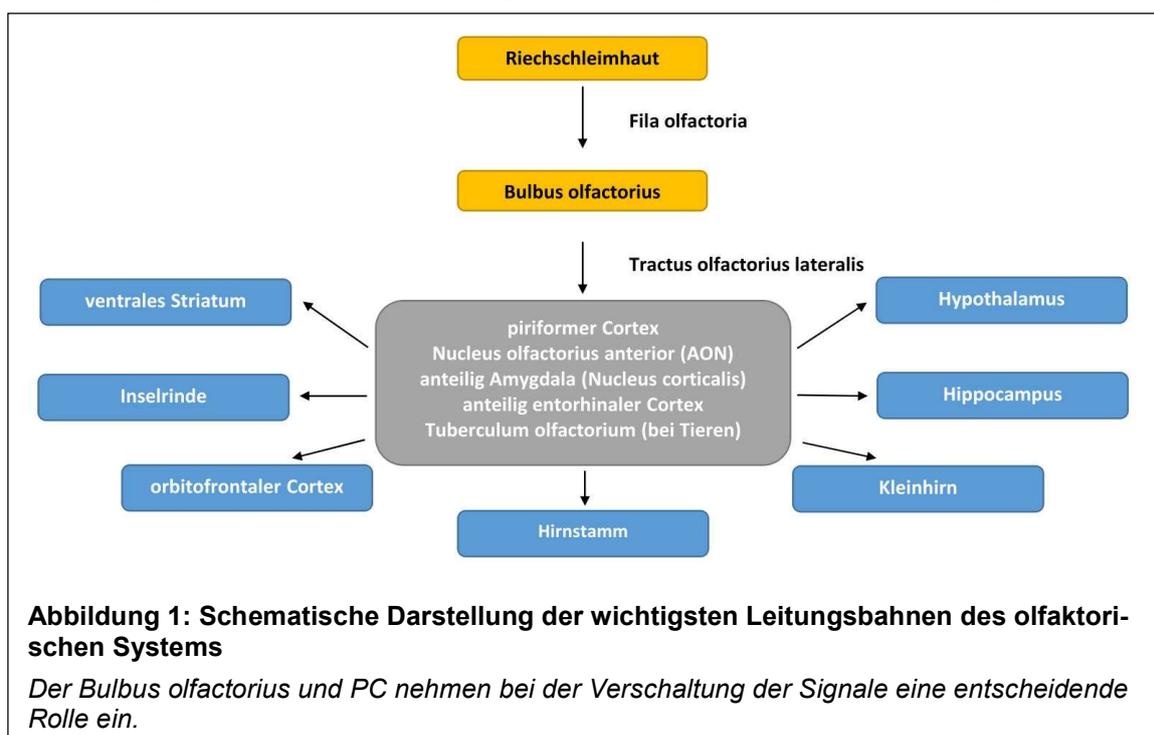
Neben den Riechzellen befinden sich u.a. Stützzellen, die der mechanischen und metabolischen Unterstützung der Riechzellen dienen. Aus den anliegenden Basalzellen können potentiell neue Riechzellen oder Stützzellen entstehen (Ross und Pawlina, 2011, S. 664–670).

Subepithelial befinden sich die Bowmandrüsen. Das Sekret wird über die Drüsengänge in die Nasenhöhle sezerniert und dient als eine Art Lösungsmittel für Duftstoffe, eliminiert entstandene „Abfälle“ dieser und befeuchtet die Riechschleimhaut (Zhang, 1999, S. 168).

Am zentralen Prozess des Riechens ist jedoch nicht nur der Nervus olfactorius beteiligt. Für das stechende und penetrante Gefühl bei einigen Gerüchen spielt z.B. der fünfte Hirnnerv (Nervus trigeminus) eine entscheidende Rolle (Takagi, 1989, S. 103).

3.1.3 Zentrale Verarbeitung von Riechsignalen

In der Regel werden eingehende sensorische Signale zunächst zentral im Thalamus verarbeitet. Das Riechsystem hingegen bildet jedoch eine Ausnahme, da seine afferenten Bahnen primär nicht den Thalamus ansteuern (Smythies, 1997). Dieses hat zum Vorteil, dass Düfte ungefiltert höher geordnete Strukturen erreichen, um beispielsweise plötzliche Veränderungen an Duftkonzentrationen zu bewältigen (Gottfried, 2006). Wie in einer Studie nachgewiesen werden konnte, scheint der Thalamus dennoch für die bewusste Auswertung eines Geruchs wichtig zu sein. Probanden wurden gebeten, ihre



Aufmerksamkeit entweder auf einen Ton oder auf einen Geruch zu lenken. Jene, die zweites taten, zeigten eine verstärkte Konnektivität zwischen medio-dorsalem Thalamus und dem OFC. (Plailly et al., 2008).

So lässt sich aus neuroanatomischer Sicht der *Bulbus olfactorius* (BO) als primärer olfaktorischer Cortex beschreiben (Haberly, 2001). Die von ihm entsendeten Informationen gelangen über den sekundären olfaktorischen Cortex (z.B. PC) zu den Strukturen des tertiären olfaktorischen Cortex (z.B. Hippocampus) (Albrecht und Wiesmann, 2006). Eine aktuelle Definition, auf welche sich auch diese Arbeit bezieht, besteht allerdings darin, primäre olfaktorische Strukturen als jene zu bezeichnen, welche Signale unmittelbar von den bulbären Mitral- und Büschelzellen erhalten (Allison, 1954; de Olmos et al., 1978; Carmichael et al., 1994; Gottfried, 2006).

Im BO werden u.a. zunächst Axone der Mitral- und Büschelzellen in den *Glomeruli olfactorii* relaisartig mit den Dendriten der olfaktorischen Rezeptorneuronen über Synapsen verbunden (Silbernagl und Despopoulos, 2009, S. 346–347). Der Riechkolben kann als Zentrum großer Komplexität angesehen werden, von welchem dann weitere Projektionen für die Geruchsverarbeitung ausgehen. Für die zentrale Weiterleitung der empfangenen Informationen aus dem Riechkolben, zieht sich der *Tractus olfactorius lateralis* seitlich entlang des *Gyrus rectus* durch eine Furche an der Unterseite des Frontallappens (*Sulcus olfactorius*). Dieser erreicht nun nachgeordnete Gebiete, die evolutionsbedingt überwiegend dem Paläocortex zugeschrieben werden. Größtenteils sind der PC, die Amygdala und der entorhinale Cortex die nächsten Anlaufstationen, von denen Verbindungen zu weiteren Rinden- bzw. Kernarealen ausgehen (Abbildung 1).

Als flächenmäßig größte und neokortikal wichtigste Struktur imponiert dabei der dem Orbitadach aufliegende OFC (Hummel et al., 2009, S. 20–26), welcher für die Diskriminierung und Identifikation von Gerüchen (Takagi, 1984) (Kurz- und Langzeit-Geruchswiedererkennung) und das assoziative Lernen eine wichtige Rolle spielt.

Der zuvor genannte PC dient aber beim Prozess des Riechens nicht nur als wichtige sensorische Schaltstelle, sondern ist funktionell heterogen (Geruchsqualität und –struktur) und beteiligt sich am Erlernen und Speichern von Gerüchen (Gottfried, 2006). Die Strukturen Hippocampus und die Amygdala werden zusammen mit weiteren Regionen dem limbischen System zugeordnet. Dieses ringförmig aufgebaute System verbindet jene Hirnregionen, die im Wesentlichen für das Lenken von Emotionen und Gefühlen benötigt werden (Linn et al., 2011, S. 22). Gerüche haben die außergewöhnliche Fähigkeit, bildliche und emotionale autobiografische Erinnerungen hervorzurufen (Gottfried, 2006). Das macht

somit deutlich, wie stark unser Riechsinn durch das limbische System mit unserem Gemütszustand in Verbindung steht. Erworbene Gedächtnisinhalte werden im gepaarten Hippocampus „abgeglichen“, was in der Literatur sogar für das „Menschsein“ verantwortlich gemacht wird (Urbach und Keuler, 2015).

3.2 Die Magnetresonanztomografie

3.2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) gehört zu den wichtigsten Instrumenten der diagnostischen Bildgebung und ist ein Verfahren, das ohne die Anwendung ionisierender Strahlung auskommt. Sie bietet dem Untersuchenden die Möglichkeit, einzelne Schichten des menschlichen Körpers in einem frei gewählten Raum dessen zu betrachten.

Für die Messung sind dabei vor allem die Wassermoleküle mit ihren Wasserstoffprotonen (H^+) von Bedeutung. Die Protonen der Wasserstoffatome besitzen einen Eigendrehimpuls um ihren Schwerpunkt und haben durch ihre positive Ladung ein magnetisches Moment, was ein magnetisches Feld entstehen lässt. Der Prozess des um die Achse des Magnetfelds kreisenden Protons wird häufig auch als Kern-Spin bezeichnet, woraus sich im allgemeinen Sprachgebrauch der Begriff Kernspintomografie abgeleitet hat. Die Verknüpfung des Protons an ein magnetisches Moment ist nun für die MRT ausschlaggebend. Im menschlichen Körper liegen diese Momente ungeordnet vor und richten sich unter Exposition eines äußeren Magnetfelds vorzugsweise parallel hierzu aus (Längsmagnetisierung).



Abbildung 2: MRT

Abgebildet ist ein Kernspintomograph, wie wir ihn für unsere Studie verwenden; Magnetom Trio 3.0 Tesla (Siemens, Erlangen).

Die Magnetfeldstärke ist entscheidend für die Rotation der Kerne mit ungerader Nukleonenzahl um die Achse des Magnetfelds (Präzessionsfrequenz) (Reiser und Bartenstein, 2011, S. 79–80). Sie wird in Tesla (T) angegeben, wobei 1,5 T in etwa die 30.000-fache Magnetfeldstärke der Erde ergeben würden. Mit einem Hochfrequenz (HF) –Impuls der Hochfrequenzsendespule lassen sich die magnetischen Momente aus ihrer parallelen Anordnung kippen und können in den anliegenden Spulen ein elektromagnetisches Signal auslösen, das MR– Signal, welches dann der Bildrekonstruktion dient. Es werden also nur jene angeregt, welche mit der zugeführten Frequenz in Resonanz stehen.

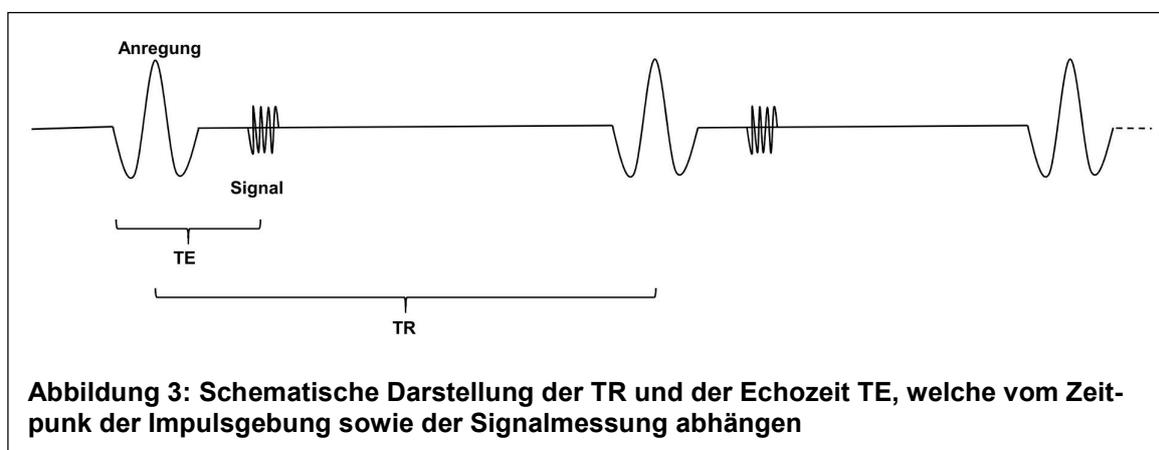
Eine Gradientenspule bewirkt eine ausgewogene Richtungsänderung des Magnetfelds, indem sie das Magnetfeld mit Feldern geringerer Stärke überlagert. Abhängig von der Lage der magnetischen Momente im Raum, entstehen unterschiedliche Präzessionsfrequenzen. Zum Empfangen der Signale dienen dem Körper nah angelagerte Empfangsspulen, beispielsweise Kopfspulen für Gehirnaufnahmen. Das empfangende MR-Signal der Quelle (Patient) wird stärker, desto näher die Spule anliegt. Da die Empfangsspule entscheidend zum Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und somit zur Bildqualität beiträgt, wurde die Technik ständig verbessert. Benutzte man früher noch linear polarisierte Einzelspulen, findet man heutzutage Mehrkanalspulen mit bis zu 32 Elementen (Nitz und Attenberger, 2011, S. 2–13), wie sie auch in dieser Studie verwendet wurde.

Zur Bilderzeugung kommt es, indem man die in Längsrichtung ausgerichteten Protonen durch einen vorgegebenen HF-Impuls anregt, wodurch eine Quermagnetisierung entsteht und die Präzessionsbewegung synchronisiert wird. Im Anschluss an die Anregung nehmen die Protonen wieder ihre ursprüngliche Position ein, welches man als Relaxation bezeichnet. In diesem Prozess treten gleichzeitig eine Längsrelaxation und eine Querrelaxation auf. Ersteres bedeutet die erneute Längsmagnetisierung unter Abgabe von Energie an die Umgebung, während Zweiteres eine Dephasierung bzw. Desynchronisierung der Präzessionsbewegung ohne Energieabgabe an die Umgebung kennzeichnet.

T1- vs. T2-Aufnahme				
	TR (Repetitionszeit)	TE (Echozeit)	Hyperintens (hell)	Hypointens (dunkel)
T1	kurz	kurz	Fett, weiße Hirnsubstanz	GM, Wasser
T2	lang	lang	Wasser	Muskulatur, weiße Hirnsubstanz

Tabelle 1: Unterschiede zwischen der T1- und T2-gewichteten Bildgebung

Die einzelnen Gewebe haben unterschiedliche Zeitkonstanten während der Relaxationsprozesse. Für eine T1-Aufnahme nutzt man die Zeitkonstante der Längsrelaxation; sie liegt



bei 300 – 2000 ms. Bei einer T2-Aufnahme wird hingegen die Zeitkonstante der Querre-
laxation berechnet; diese beträgt 30 – 150 ms (Hünerbein, 2017) (Tabelle 1).

Die Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen ist dabei die Repetitionszeit (TR); umso geringer diese ist, desto weniger steht für eine T1-Relaxation zur Verfügung. Die Echozeit (TE) ist hingegen jene zwischen Anregung und der Signalmessung (Abbildung 3).

Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Alter < 18 Jahre • z.B. permanent Make-up, bestimmte Implantate, Tätowierungen im Kopf- und Halsbereich 	<ul style="list-style-type: none"> • Unfreiwillige Teilnahme • (Mögliche) Schwangerschaft • Platzangst • Epilepsie • Starkes Rauchen

Tabelle 2: Ausschlusskriterien für die MRT

Auch wenn die MRT zum heutigen Wissensstand keine gesundheitlichen Schäden verursacht, birgt das starke Magnetfeld einige Risiken und ist jederzeit mit Vorsicht zu betrachten. In Verbindung mit dem MRT können jegliche ferromagnetischen Objekte (z.B. Kugelschreiber, Uhren, Ringe, etc.) lebensgefährliche Geschosswirkungen erzielen und sind aus dem Umfeld des MRT unter allen Umständen fernzuhalten. Alle Probanden müssen umfassend auf mögliche Risikogegenstände untersucht werden. Im Fall von beispielsweise Implantaten ist die MRT-Zulässigkeit ärztlich abzuklären. Trotz aller Maßnahmen, das Risiko für Komplikationen zu minimieren oder zu eliminieren, müssen alle Probanden

darüber hinaus wegen eines Restrisikos eine schriftliche Einverständniserklärung zur Untersuchung abgeben (Marshall et al., 2007).

3.2.2 Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Zum Vergleich der lokalen Konzentration an GM zwischen zwei Gruppen eignet sich die VBM (Ashburner und Friston, 2000).

Für die räumliche Aufteilung des Hirnes ist die Größe der einzelnen bildgebenden Elemente entscheidend. Benutzt man Pixel für die Darstellung eines zwei-dimensionalen Raumes, werden für eine drei-dimensionale Bildgebung hingegen Volumenelemente benötigt, woraus sich der Begriff Voxel ableitet. Diese Elemente können in ihrer Größe unterschiedlich sein und deren Seitenlängen können beliebig gewählt werden. 8 mm, 4 mm, 2 mm, 1,5 mm und sogar weniger als 0,05 mm sind z.B. mögliche Seitenlängen (Huettel et al., 2008, S. 12–13). Es gilt, je geringer die Voxelgröße, umso besser die Auflösung, was allerdings zur Folge eine niedrigere SNR hat. In unserer Studie wurde eine Voxelgröße von 0,8 x 0,8 x 0,8 mm festgelegt.

Wie auch alle anderen Techniken zur Analyse der Bildgebungen, hat auch die VBM verschiedenste Einschränkungen (Bookstein, 2001). So kann die individuell geformte anatomische Struktur des Gehirns mit seinen Gyri und Sulci bei der Lokalisation einzelner Hirnregionen, trotz aller Maßnahmen, Abweichungen zu vermeiden, in der Analyse problematische Auswirkungen haben (Amunts et al., 2007). Selbst eine moderate Glättung mit Hilfe eines Gauss'schen Filters, das sogenannte „Smoothing“ der MR-Aufnahmen, welches zur Verbesserung der Validität von statistischen Schlussfolgerungen, sowie der Reduzierung von Schwankungen zwischen den individuellen Aufnahmen dient, kann Verfälschungen in der Anzahl der Voxel verursachen (Jones et al., 2005).

Für die VBM-Analyse werden i.d.R. T1-Aufnahmen verwendet, für welche auch wir uns entschieden. Die Weiterverarbeitung der Scans wird im Teil „Datenauswertung“ des Kapitels „Material und Methoden“ erläutert.

4 Hypothese und Erwartungen

Soweit uns bekannt ist, wurden VBM-basierende Studien über die Riechleistung nur mit einer rein objektiven Testung durchgeführt. Wir wollten in Erfahrung bringen, ob Gesunde, die von sich glauben, besser zu riechen als andere, sich in ihrer Hirnstruktur von anderen unterscheiden.

Ab- und Zunahmen der Dichte von Strukturen hinter dem BO (primäre sowie sekundäre olfaktorische Areale) wurden erwartet. Ob ein subjektiv verbessertes Riechvermögen zu einer erhöhten oder verminderten Dichte der GM führen würde, war aufgrund der zerebralen Komplexität und den möglichen hier stattfindenden Kompensationsmechanismen nicht klar zu definieren.

Durch das Erwerben von Erinnerungen an angenehme und unangenehme Düfte, spielen Gerüche bei Emotionen, Gefühlen und Affekthandlungen eine wichtige Rolle. Der Hippocampus - als Teil des limbischen Systems - ist bei der Verarbeitung hierbei als eine zentrale Station anzusehen. Da Menschen im Laufe ihres Lebens Gedächtnisinhalte über Gerüche sehr individuell erwerben und Emotionen daran gekoppelt sind, wurde auf Volumenveränderungen im Hippocampus bei unterschiedlicher und individueller Beziehung zum eigenen Riechsinn spekuliert.

Aufgrund der in der Einleitung beschriebenen kooperierenden Studie, welche eine Lateralisierung der strukturellen Konnektivität der linken Hemisphäre bei subjektiv gesteigerter olfaktorischer Leistung zeigt, erwarteten wir tendenziell eher lateralisierte Veränderungen. Dabei war zu bedenken, dass Düfte zwar ipsi- und kontralateral (Savic und Gulyas, 2000), vorzugweise jedoch in der rechten Hemisphäre verarbeitet werden (Jones-Gotman und Zatorre, 1993).

5 Material und Methoden

5.1 Ethik

Alle Teilnehmer erhielten nach Überprüfung der Studienvoraussetzungen vor Beginn der Testung eine schriftliche Aufklärung, ein individuelles Aufklärungsgespräch und gaben schriftlich sowie mündlich ihr Einverständnis ab. Für die Studienteilnahme erhielten die Probanden 25€/Stunde. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki (Fortaleza, 2013) wurden eingehalten und seitens der Ethik-Kommission an der Medizinischen Carl-Gustav-Carus-Fakultät der Technischen Universität Dresden keine ethischen Bedenken geäußert (EK 262082010).

5.2 Studienteilnehmer

In die Studie wurden 32 Teilnehmer im Alter von 21 bis 63 Jahren eingeschlossen (Anhang 1), welche von den Ausschlusskriterien befreit waren (Tabelle 2). Für die Untersuchungen legten wir individuell einen Termin fest. Die subjektive Riechwahrnehmung wurde bereits vorab telefonisch geklärt und in Abhängigkeit von der Antwort der Probanden, wurden diese in zwei Gruppen eingeteilt. Wir stellten Fragen, wie z.B.: „Haben Sie den Eindruck, dass Sie Gerüche i.d.R. vor anderen Personen wahrnehmen?“ oder „Nehmen Sie den Geschmack von Essen intensiver wahr als Ihr/-e Partner/-in?“. Der Hintergrund dieser Befragung bestand demzufolge darin, die Einteilung in zwei Gruppen ausschließlich anhand subjektiver Beurteilung vorzunehmen. Am Tag der Untersuchung baten wir die Probanden, mittels eines Beurteilungsbogens zur Einschätzung des Riechvermögens innerhalb eines wählbaren Bereiches zwischen „extrem gut“ bis „keine Riechwahrnehmung“ ihre telefonisch gemachten Angaben zu bestätigen (Anhang 2).

In der Gruppe 1 befanden sich 16 Probanden (9 männliche, 7 weibliche), welche sich tendenziell eine normale Riechwahrnehmung zuschrieben. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 41 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von ± 14.2 . Die Standardabweichung gibt dabei die Streubreite in Bezug auf den Mittelwert an. Probanden mit einer subjektiv verbesserten bis sogar hin zu einer sehr guten Leistung des Riechvermögens, repräsentierten die Gruppe 2 („subjektive Hyperosmiker“). Diese Gruppe beinhaltete ebenfalls 16 Teilnehmer (5 männliche, 11 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 37 Jahren (SD ± 13.2) (Tabelle 3). Eine signifikante Differenz der Gruppen bzgl. des Alters ($p = 0.5$)

bestand bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ nicht. Der p-Wert gibt an, dass eine aufgestellte Nullhypothese korrekt ist und in diesem Fall kein Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Alter besteht.

Im Folgenden wird der weitere Ablauf der Probanden beschrieben und ist in Abbildung 5 schematisch als Zeitstrahl dargestellt.

Studienteilnehmer		
	Normosmiker	„Subjektive Hyperosmiker“
<i>n</i>	16	16
Geschlecht	M (9) / W (7)	M (5) / W (11)
Alter (Mittelwert in Jahren)	41 ± 14.2	37 ± 13.2
Einschätzung des Riechens (1 = keine Riechwahrnehmung, 9 = extrem gute Riechwahrnehmung)	4.7 ± 0.7	7.1 ± 0.9
SDI-Wert	32.8 ± 6.2	35.6 ± 5.9

Tabelle 3: Probandenkollektiv

Informationen über die zwei Gruppen werden angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Das semi-objektive Testverfahren zur Riechbewertung wurde mithilfe der Sniffin' Sticks durchgeführt und ermittelte den Schwellen-Diskriminations-Identifikations (SDI)-Wert. Eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen bestand in der subjektiven Einschätzung ihrer olfaktorischen Leistung ($p < 0.001$) und der Identifikation von Düften ($p < 0.05$).

5.3 Fragebögen

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch über die Studie, beinhaltend die Inkenntnissetzung über mögliche Risiken und den damit verbundenen Sicherheitsvorkehrungen für die MRT, wurden die Teilnehmer und Teilnehmerinnen gebeten, weitere Fragebögen auszufüllen und zu beantworten. Hierunter fiel auch eine zusätzliche Einwilligungserklärung, dass im Falle von Tätowierungen und Nagelschmuck, festsitzenden kieferorthopädischen Apparaturen oder intrauterinen Kupferspiralen in Einzelfällen Komplikationen durch die MRT auftreten könnten.

Für die Feststellung möglicher Depressionen diente das Beck-Depressions-Inventar (Anhang 3). Es wurde zusätzlich ein Test zur individuellen Bedeutung der Geruchswahrnehmung (Anhang 4) (Croy et al., 2010) und des Weiteren ein Anamnesebogen

(Anhang 5 und Anhang 6) aus dem Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken in Dresden ausgegeben. Alle Daten wurden verschlüsselt abgespeichert und bearbeitet.

5.4 MR-Aufnahmen

Anschließend an das Aufklärungsgespräch und die Bearbeitung der Fragebögen wurden die Teilnehmer/innen von der zuständigen Medizinisch-technischen Radiologieassistentin (MTRA) für die Aufnahmen vorbereitet. Hierzu gehörten eine erneute Aufklärung und Abklärung der Risiken, der Abgleich der Personendaten, sowie das Ablegen von u.a. Schmuck und Uhren und das Wechseln der privaten Kleidung gegen MRT-taugliche Wäsche. Die MTRA platzierte nun die Probanden auf der MRT-Liege.

Die Scans wurden mit einem 3.0 Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom Trio, Siemens, Erlangen) und einer 32-Kanal-Empfängerkopfspule durchgeführt (Abbildung 2). Die Aufnahmen dauerten pro Teilnehmer/-in ca. 45 Minuten. Der Grund für die Dauer war die Bildgebung in vielen Sequenzen. Je nach Sequenz war es den Probanden freigestellt, die Augen offen oder geschlossen zu halten, das Schlafen sollte allerdings durchgehend vermieden werden. Ausgewählt für diese Studie war eine T1-Sequenz mit den folgenden Einstellungen: TR: 2400 ms; TE: 2.19 ms; Flipwinkel 8°; 240 Schichten im 3D-Block, Schichtdicke: 0.85 mm.

Alle Teilnehmer bekamen während der Aufnahmezeit einen Notfallknopf in die Hand, um sich bei jeglichem Unwohlsein bemerkbar machen zu können. Zwischen den einzelnen Sequenzen wurde zusätzlich der Kontakt immer wieder hergestellt und sich nach dem Wohlbefinden erkundigt.

5.5 Testung der olfaktorischen Leistung (SDI-Test)

Der letzte Teil für die Probanden war die Durchführung eines Riechtests, welcher mit Hilfe der Sniffin' Sticks (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000) erfolgte (Abbildung 4) und die semi-objektive Einschätzung der Riechfähigkeit erlaubt (Rumeau et al., 2016). Dieser psychophysikalische Test beinhaltet die drei Riecheinheiten Schwelle (S) für PEA, Diskriminierung (D) und Identifikation (I) von Gerüchen (Anhang 7). Im Abstand von 2 cm zu den Nasenlöchern werden der Testperson für etwa 3 Sekunden Filzstifte gefüllt mit Geruchsstoffen unter Bewegung dargeboten.

Während der Identifikationstest aus 16 Einzelstiften besteht, sind der Schwellen- und Diskriminierungstest aus jeweils 16 Triplets aufgebaut. Ein Gesamtwert von 48 kann bei diesem Test erreicht werden und ermöglicht die Einstufung des quantitativen Riechvermögens mithilfe der normativen Daten von Hummel et al. (2007), die sich aus den Daten von 3282 untersuchten Probanden ergaben.

5.5.1 Schwellentest

Der Schwellentest eignet sich dazu, die geringste Konzentration zur Wahrnehmung eines Duftstoffes festzustellen.

Drei Stifte, von denen einer den Duftstoff PEA und zwei das weitgehend geruchsfreie Lösungsmittel Propylenglykol enthalten, werden dem Probanden mit verbundenen Augen nacheinander präsentiert. Anschließend soll von ihm eine Entscheidung getroffen werden („forced

choice“), welcher Stift den Duftstoff enthält. Dieser Vorgang wird im Wechsel von geringen zu höheren Konzentrationen durchgeführt, um schließlich einen Mittelwert der Ergebnisse zu ermitteln.

Beginnend mit geringeren Konzentrationen wird diese gesteigert, bis der Proband den Geruchsstoff eines Triplets zwei Mal hintereinander korrekt identifiziert. An dieser Stelle ist ein Wendepunkt erreicht und Stifte mit geringerer Konzentration werden wieder präsentiert. Liegt der Proband falsch, bietet der Tester wieder Stifte mit einer höheren Konzentration dar und führt dieses bis zum nächsten Wendepunkt durch. Die Ergebnisse werden in 7 Spalten (entsprechen 7 Wendepunkten) festgehalten und aus den Werten der letzten vier Wendepunkte errechnet sich schließlich der Mittelwert. Dabei ist ein Wert von 16 das Maximum.

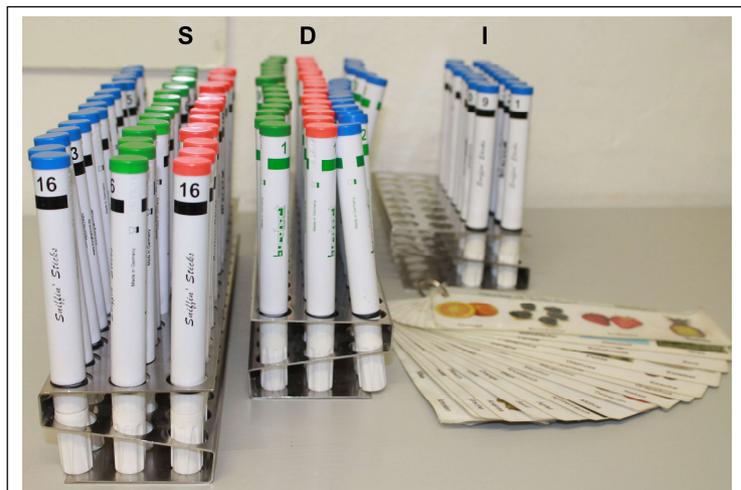


Abbildung 4: Sniffin' Sticks Testbatterie

Die Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik (Wedel, Deutschland) wurden für die Ermittlung der semi-objektiven Riechleistung genutzt. Die Methode besteht aus Schwellentest (S), Diskriminierung (D) und Identifikation (I).

5.5.2 Geruchsunterscheidungstest (Diskriminierung)

Es folgt der Test zur Diskriminierung von Duftstoffen. Erneut werden dem Teilnehmer drei Stifte geboten. Allerdings enthalten zwei Stifte den gleichen Duftstoff und nur der dritte einen anderen. Es gilt nun, erneut mit verschlossenen/verbundenen Augen, den ungepaarten Stift ausfindig zu machen. Auch hier wird das Prinzip der „forced-choice“ angewandt. Im Gegensatz zum Schwellentest, wird jedes Triplet hier nur ein Mal dem Probanden präsentiert. Trifft er bei jedem Triplet eine richtige Entscheidung, kann auch hier ein Maximalwert von 16 erreicht werden.

5.5.3 Identifikationstest

Der letzte Test wird mit offenen Augen durchgeführt und ermittelt die Fähigkeit zur Identifikation von Gerüchen. Hierbei wird dem Probanden ein Stift mit einem Duftstoff dargeboten, während er gleichzeitig vier verbal dargestellte Namen, die zusätzlich illustriert sind, betrachtet. Einer der vier aufgeführten Gerüche stimmt mit dem jeweiligen Geruch des Riechstiftes überein und soll identifiziert werden. Bei 16 Filzstiften (á 4 Begriffe und Bilder) ist erneut ein Wert von 16 korrekt identifizierten Gerüchen erreichbar.

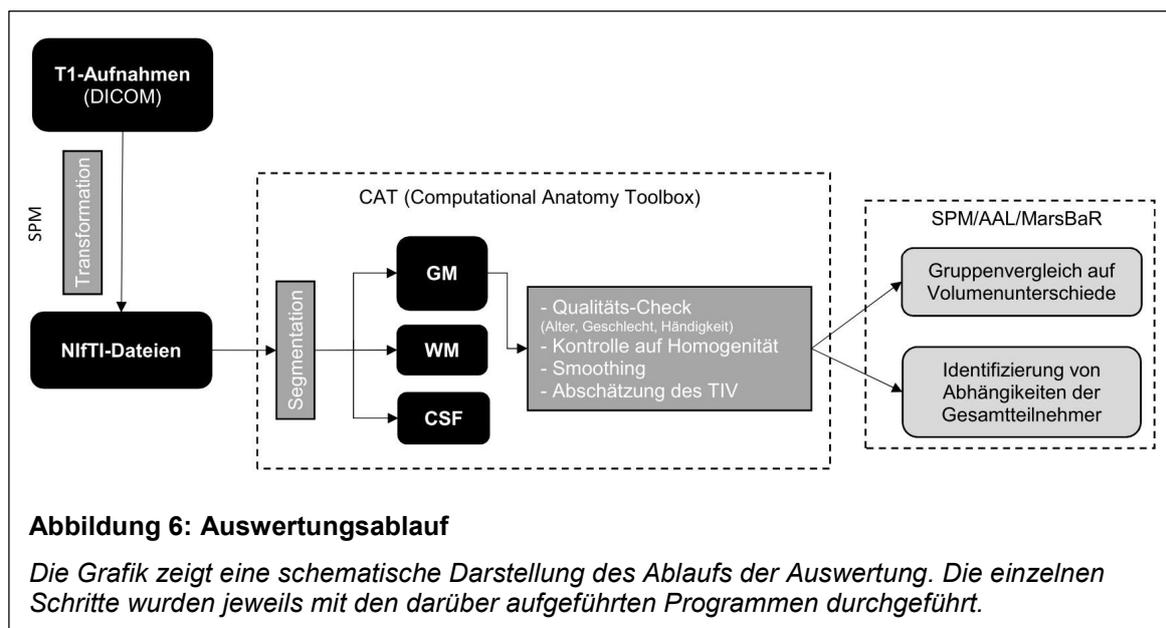
Dieser psychophysikalische Test diente zur (semi-objektiven) Bestimmung der Riechfähigkeit und sollte auf mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinweisen.



5.6 Datenauswertung

Für die weitere Verarbeitung und Auswertung (Abbildung 6) der gewonnenen Daten wurde MatLab Version R2013a der Firma MathWorks Inc., Natick, MS, USA (<https://de.mathworks.com/products/matlab.html>) zusammen mit der SPM12-Software (Statistical Parametric Mapping – Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) und der toolbox (deutsch: *Hilfsprogramm*) CAT12.3 (Structural Brain Mapping Group, Institut für Psychiatrie and Neurologie, Universität Jena; <http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) unter Anwendung der Standardparameter verwendet.

Wir transformierten alle DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) -Dateien in das auswertbare NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) -Format und führten die weiteren Prozesse nach dem CAT12-Manual durch. Im Folgenden werden diese Schritte näher erläutert.



Die Vorbearbeitung (englisch: *preprocessing*) bestand zunächst aus der (1) räumlichen Normalisierung (englisch: *spatial normalization*) und der Segmentierung. Hierbei wurde der T1-Datensatz in den gleichen stereotaktischen Raum transformiert, was durch die Normalisierung auf einen Referenzdatensatz gelang. Dieser Prozess soll Differenzen der Kopfposition der Probanden im MRT verringern und die natürlichen Unterschiede der Hirngrößenvariabilität minimieren. Ziel der Normalisierung ist es nicht, alle kortikalen Areale perfekt anzugleichen, sondern lediglich grobe Differenzen der Hirnbeschaffenheit auszugleichen.

Würde dieser Prozess eine perfekte Normalisierung anstreben, wären Daten ohne signifikante Unterschiede die Folge. Da die VBM darauf beruht, Unterschiede zu erkennen, wäre diese Methode dann also nicht mehr bzw. schlecht durchführbar.

Im nächsten Schritt folgte die Segmentierung. Die normalisierten Aufnahmen wurden in die Cerebrospinalflüssigkeit, WM und GM aufgeteilt. Die Klassifikation in diese drei unterschiedlichen Gewebe erfolgt auf Grundlage der Grauintensität der einzelnen Voxel (Ashburner und Friston, 2000). Die Berechnungen des Computers dauerten für jeden Probanden ca. 30 Minuten.

Ein anschließender (2) Qualitäts-Check (Störvariablen: Alter, Geschlecht, Händigkeit), sowie die Prüfung auf (3) Homogenität in Form einer visuellen Korrelations-Matrix, machen es möglich, ungeeignete Aufnahmen herauszufiltern.

Im vierten Schritt wurde die (4) Glättung (englisch: *smoothing*) der entstandenen GM-Dateien durchgeführt, sodass jeder einzelne Voxel nach der Glättung eine Grauwertintensität erreicht, welche die Durchschnittskonzentration an GM der Voxelumgebung enthält. Dieses geschieht unter Berechnung einer Gauss'schen Normalverteilung, um im weiteren Verlauf Regionen von Interesse (ROI) untersuchen zu können. Es ergibt sich der Vorteil einer besseren Normalverteilung der Daten, was wiederum die Validität des statistischen Tests steigert (Ashburner und Friston, 2000).

Aufgrund individueller Hirnvolumen wurde im letzten Teil das (5) totale intrakranielle Volumen (TIV) abgeschätzt, welches dann als Kovariate bei den statistischen Analysen zur Korrektur der unterschiedlichen Größen diente.

Für den Erhalt der involvierten Areale (Regionen mit verändertem Volumen) wurde ein p-Wert (unkorrigiert) mit einer Schwelle von 0.005 gewählt. Alle Hirnareale, welche eine betroffene Voxelanzahl von größer-gleich 10 (Clustergröße $k \geq 10$) und dementsprechend Unterschiede zwischen den Gruppen repräsentierten bzw. ein Korrelationsverhalten im gesamten Probandenkollektiv zeigten, wurden als relevant eingestuft.

Wir verglichen zunächst die Gruppe der Normosmiker mit den „subjektiven Hyperosmikern“. Nach Erhalt der betroffenen Hirnbereiche in Form von Koordinaten arbeiteten wir zur Identifizierung der ROI mit der AAL2 (automated anatomical labeling) -Software (Neurofunctional Imaging Group, Neurodegeneratives Diseases Institute, Université de Bordeaux, Frankreich; <http://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal-aal2/>). welche auf einem räumlich normalisierten hoch-auflösenden T1-Volumen des Montreal Neurological Institute (MNI) basierte.

Das gleiche Prinzip wendeten wir beim Vergleich der Gruppe 2 zur Gruppe 1 an. Die Software erstellte eine Tabelle mit Koordinaten und deren jeweiligen erhöhten Voxelanzahl im Vergleich der beiden Gruppen. Unser Fokus lag hierbei größtenteils auf Regionen, die in Verbindung mit dem olfaktorischen System stehen (z.B. PC oder OFC).

Anschließend führten wir eine Korrelationsanalyse u.a. mit den folgenden Variablen durch:

- Identifikation und GM,
- SDI und GM und
- Selbsteinschätzung des Riechvermögens und GM

Im nächsten Schritt folgte die Berechnung des Volumens mit einer Analyse der ROIs unter Anwendung der toolbox MarsBaR 0.44 (Brett et al., 2002). Das an SPM-gekoppelte Hilfsprogramm ermöglicht es, die Extraktion von Datenmengen vorzunehmen, welche vorab durch die erhaltenen MNI-Koordinaten als eine ROI definiert wurden. Dieses Verfahren wendeten wir für eine ROI im Hippocampus der linken Hemisphäre sowie im rechten PC an. Eine signifikant positive lineare Beziehung (Korrelation) zwischen ROI und Selbsteinschätzung der Riechfunktion konnte anschließend graphisch dargestellt werden (Abbildung 9).

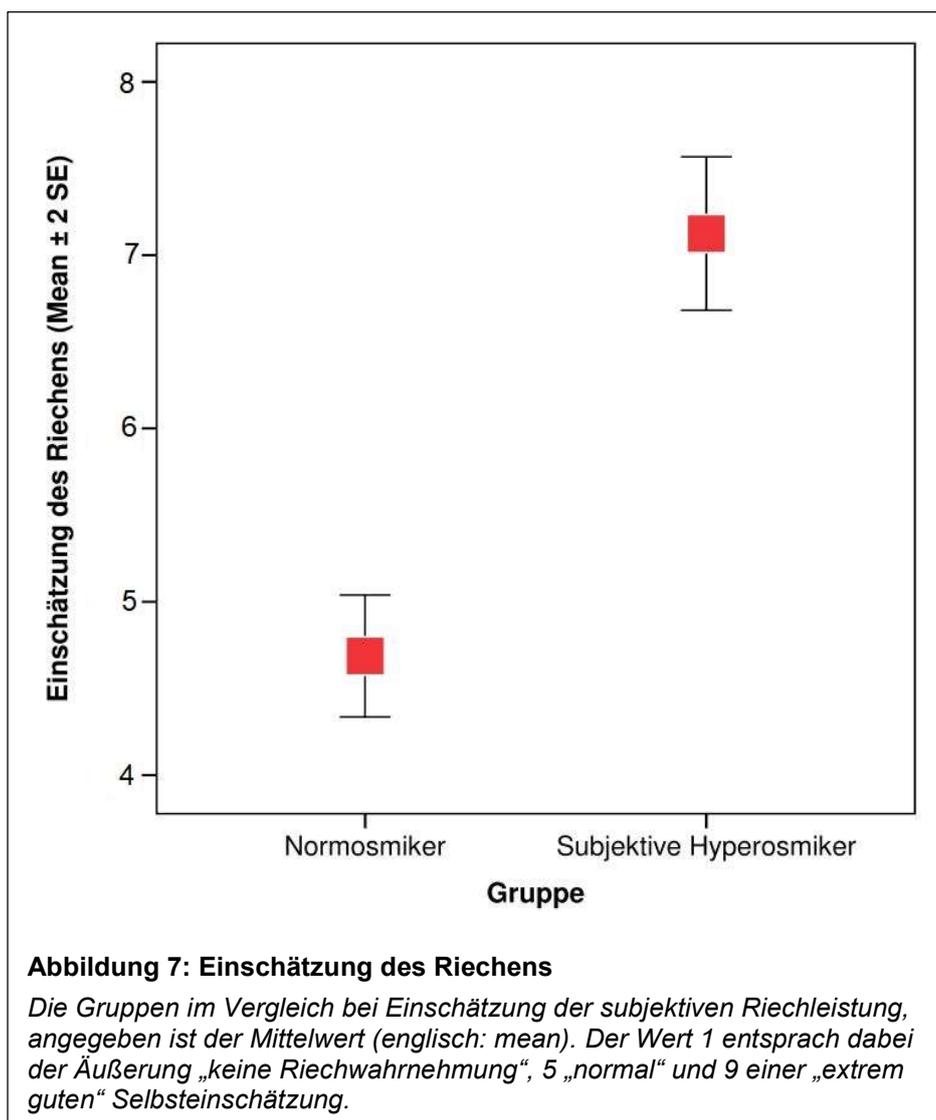
Die statistischen Analysen wurden zusätzlich mit der SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 25.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) durchgeführt.

Zum Schreiben dieser Arbeit, inklusive der Entwicklung verschiedener Tabellen, diente die Textverarbeitung von Microsoft Office 365 ProPlus mit den Anwendungen Word und Excel (Microsoft, Redmont, USA). Mit Hilfe von „Zotero“ (Version 5.0.59) wurde ein Literaturverzeichnis erstellt (siehe Kapitel „Literaturverzeichnis“) und alle Referenzen nach dem von der Hochschule eigens erstellen Zitationsstil „Technische Universität Dresden – Medizin“ zitiert.

6 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse unserer Studie präsentiert. Diese sind in drei Abschnitte gegliedert.

6.1 Auswertung der Einschätzung des Riechvermögens



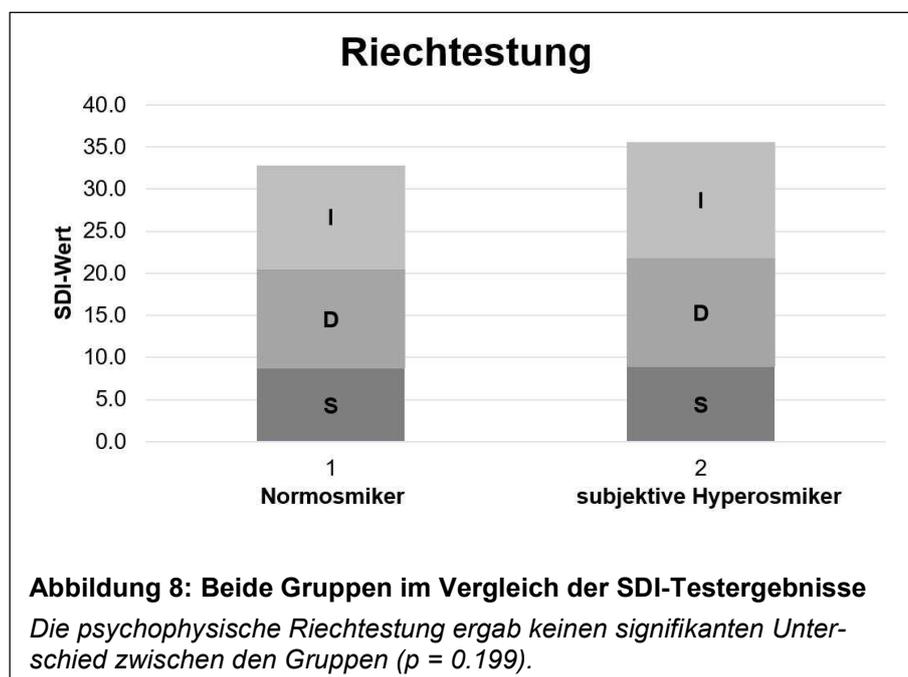
Die Zuordnung eines Probanden entweder zur Gruppe der „normal-riechenden“ oder zur Gruppe mit einer gesteigerten Einschätzung der olfaktorischen Leistung fand bereits telefonisch mehrere Wochen vor dem Untersuchungstermin statt. Am Tag der Studie wurden alle Teilnehmer erneut gefragt und sollten ihre Aussagen anhand eines Fragebogens bestätigen, wie er im Teil „Material und Methoden“ beschrieben wurde.

Drei Personen der ersten Gruppe gaben ihre Riechleistung dennoch mit „schlechter“ an. Die Aussagen der Probanden widersprachen sich also teilweise mit der Aussage, die sie am Telefon Wochen vorher trafen. Die Gründe hierfür sind spekulativ, jedoch ließ sich u.a. dem Gespräch entnehmen, dass am Tag der Untersuchung eine Allergie oder ein vergangener Infekt der oberen Atemwege für die temporäre Veränderung der Einschätzung mögliche Ursachen seien. Probanden, die sich aus Gruppe 1 am Tag der Untersuchung als „besser“ einschätzten, sowie Probanden aus Gruppe 2 mit keiner verbesserten subjektiven Riechleistung, wurden von den Auswertungen ausgeschlossen.

In der Gesamtauswertung entsprach der Gruppe 1 ein Mittelwert von 4.7 (SD \pm 0.7), während die Gruppe 2 bei 7.1 (SD \pm 0.9) im Einschätzungsbereich „viel besser“ zu identifizieren war (Abbildung 7). Da der Shapiro-Wilk Test keine Normalverteilung der Daten zur Riecheinschätzung ergab, führten wir einen Mann-Whitney-U Test durch. Hierbei war ein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p < 0.05$).

Es bestand keine auffällige Korrelation zwischen den Gesamtergebnissen der psychophysischen Riechtestung und der Selbsteinschätzung der Riechfunktion ($r_{Sp} = + 0.3$; $p = 0.097$).

6.2 Auswertung der Riechtestung



Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen beim SDI-Wert kein signifikanter Unterschied ($p = 0.199$). Die Gruppe 1 erreichte einen Mittelwert von 32.8 ($SD \pm 6.2$), die Gruppe 2 einen Mittelwert von 35.6 ($SD \pm 5.9$).

Beim Schwellentest kamen die Normosmiker durchschnittlich auf einen Wert von 8.7 ($SD \pm 3.4$), die zweite Gruppe lag bei 8.9 ($SD \pm 3.9$) ($p = 0.89$). Auch bei Testung der Diskriminierung unterschieden sich die beiden Gruppen unwesentlich (11.8 ($SD \pm 2.2$) und 12.9 ($SD \pm 2.1$); $p = 0.16$). Aufgrund der nicht-parametrischen Datenverteilung zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Identifikation von Gerüchen, führten wir einen Mann-Whitney-U Test durch, welcher mit einem p-Wert von 0.02 die Nullhypothese ablehnte. Es bestand somit ein signifikanter Unterschied bei der Identifikation der Düfte zwischen den Normosmikern und der Gruppe 2. Die „subjektiven Hyperosmiker“ zeigten dabei einen Durchschnittswert von 13.8 ($SD \pm 1.5$), während die Normosmiker nur einen Wert von 12.3 ($SD \pm 2.1$) erreichten (Abbildung 8).

In der Korrelationsanalyse wurde der Spearmans Rangkorrelationskoeffizient zwischen Identifikation und olfaktorischer Selbsteinschätzung ermittelt, welcher bei $r_{sp} = + 0.6$ lag ($p = 0.01$).

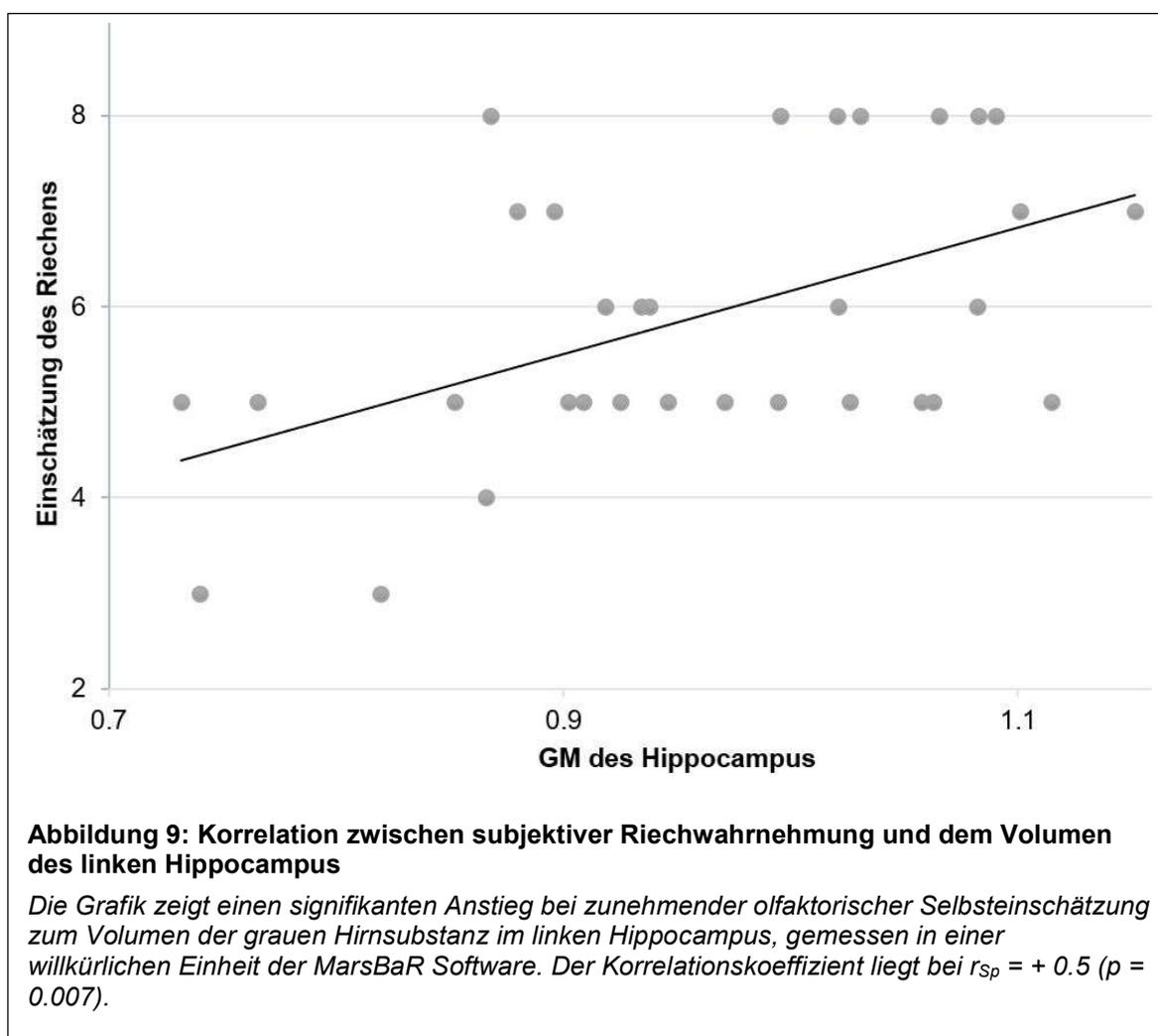
Gemäß der normativen Daten (Hummel et al., 2007) konnten objektiv beide Gruppen bzgl. ihres Mittelwertes, welcher über der 10ten Perzentile lag, als normosmisch eingestuft

werden. Einige Probanden erreichten SDI-Werte > 41 , was laut der Literatur als eine Hyperosmie oder auch „Supernase“ bezeichnet werden kann (Wabnegger et al., 2018). SDI-Werte > 41 erzielten ein Proband der Gruppe der Normosmiker (SDI-Wert 43.5) und drei Probanden der zweiten Gruppe (SDI-Werte: 42.75; 43.75; 42.5). Eine Hyposmie hingegen war bei drei Probanden der Gruppe 1 (SDI-Werte: 26; 18.75; 26.5) und zwei der Gruppe 2 (SDI-Werte: 28.5; 21.5) festzustellen.

Beim Vergleich der Geschlechter stellten wir weder im gesamten SDI-Wert, noch in den Einzelbereichen der Riechtestung signifikante Unterschiede fest.

6.3 VBM-Analyse

In der Korrelationsanalyse konnten zwischen Selbsteinschätzung der Riechfunktion und der Dichte der GM mehrere Regionen dargestellt werden. Anteilig am größten wurde dabei der linke Hippocampus identifiziert (MNI-Koordinaten x, y, z : -23, -15, -24; $T = 3.74$) (p (unkorrigiert) ≤ 0.005 ; Cluster $k \geq 10$) (Abbildung 10). Nach ROI Extraktion durch die MarsBaR Software zeigte sich, dass das Volumen des Hippocampus der linken Hemisphäre mit der subjektiven Riechwahrnehmung einen positiven Anstieg (Spearman-Korrelation $r_{sp} = + 0.5$) aufwies ($p = 0.007$) (Abbildung 9) und stellte mit einer Clustergröße (k) von 69 Einheiten somit den größten korrelierenden Teil dar.



Zusätzlich war ein signifikant größeres GM Volumen im linken Hippocampus in der Gruppe 2 zu beobachten ($p = 0.025$). Der Vergleich des Volumens zwischen Männern und Frauen in dieser Region deutete hingegen nur kaum auf einen Unterschied hin ($p = 0.145$).

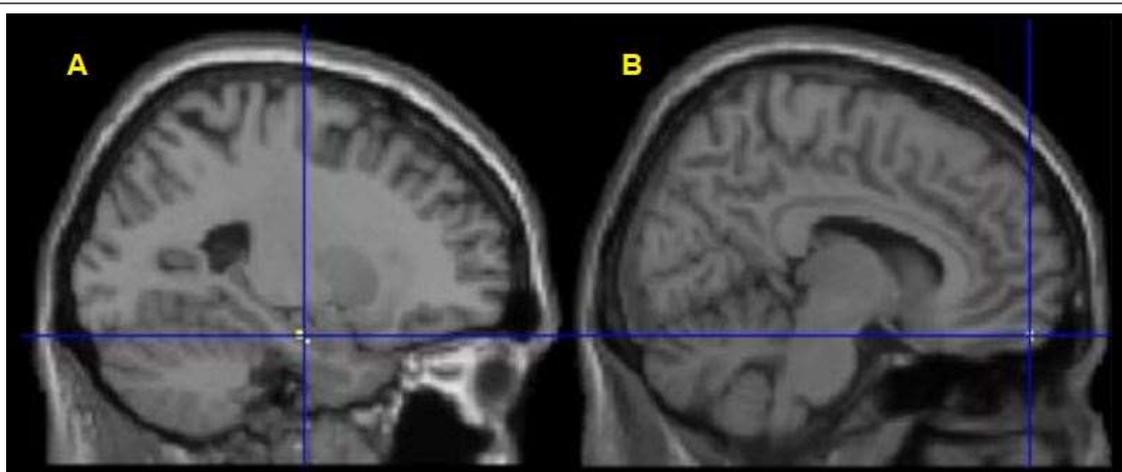


Abbildung 10: Zwei Regionen mit Korrelation zwischen GM Dichte und Selbsteinschätzung im Sagittalschnitt

Die Visualisierungen in sagittaler Ansicht dienen der Darstellung des linken Hippocampus (A) und dem medialen OFC auf der rechten Seite (B). Beide Regionen zeigten ein korrelierendes Verhalten zwischen Dichte der GM und Selbsteinschätzung der Riechfunktion (p (unkorrigiert) ≤ 0.005 ; $k \geq 10$.)

Bei p (unkorrigiert) ≤ 0.005 und einer Clustergröße $k \geq 10$ deuteten einige weitere Hirnareale auf eine Korrelation zwischen subjektiver Riechleistung und der GM Dichte hin. Zu den betroffenen olfaktorischen Regionen gehörte u.a. der PC, ebenfalls auf der linken Seite lokalisiert (MNI-Koordinaten x, y, z : -2, 27, -14; $T = 4.69$).

k	T	MNI (mm)			Region
		x	y	z	
23	5.15	9	59	-20	Gyrus rectus / Medialer OFC R
20	5.13	62	-47	27	Gyrus supramarginalis R
24	4.89	26	63	11	Gyrus frontalis superior R
13	4.83	17	63	6	Medialer Gyrus frontalis superior R
27	4.76	45	12	-42	Gyrus temporalis medius R
15	4.69	-2	27	-14	Medialer OFC / Olfaktorischer Cortex L
11	4.26	-23	-36	-20	Gyrus fusiformis L
12	4.12	12	66	17	Medialer Gyrus frontalis superior R
12	4.06	33	32	47	Gyrus frontalis medius R
11	3.96	45	-3	-36	Gyrus temporalis inferior R
11	3.96	33	-80	-18	Gyrus occipitalis inferior R
69	3.74	-23	-15	-24	Hippocampus L
10	3.59	66	-27	14	Gyrus temporalis superior R
10	3.21	-33	14	-41	Gyrus temporalis medius L
15	3.11	-6	35	-14	Medialer OFC L

Tabelle 4: Positive Korrelation zwischen Selbsteinschätzung der Riechfunktion und der Dichte der GM

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der VBM-Analyse bei einem Schwellenwert von $p \leq 0.005$ (unkorrigiert). Nur Cluster mit $k \geq 10$ sind aufgeführt. Die x, y, z Koordinaten sind MNI-Koordinaten. Die betroffene Hemisphäre ist angegeben in R (rechts) oder L (links).

Nach ROI Extraktion des PC Volumens wurde bei der Korrelationsanalyse ein Signifikanzlevel von $p \leq 0.05$ jedoch nicht erreicht. Eine weitere olfaktorische Region war der mediale OFC der rechten Hirnhälfte (MNI-Koordinaten x, y, z : 9, 59, -20; $T = 5.15$). Mehrere Hirnareale außerhalb des olfaktorischen Systems im z.B. temporalen und frontalen cerebralen Bereich waren ebenfalls betroffen (Tabelle 4).

Im Vergleich der GM Dichte zwischen den beiden Gruppen wiesen bei einem Schwellenwert von p (unkorrigiert) ≤ 0.005 und einer Clustergröße von $k \geq 10$ mehrere Regionen Unterschiede auf (Tabelle 5).

In der rechten Hemisphäre zeigten Probanden mit einer subjektiv gesteigerten Riechwahrnehmung eine höhere Dichte an GM als die Normosmiker u.a. im mittleren Temporalpol (MNI-Koordinaten x, y, z : 47, 12, -42; $T = 4.21$), im superioren frontalen Cortex (MNI-Koordinaten x, y, z : 26, 63, 11; $T = 3.71$), im *Gyrus parahippocampalis* (MNI-Koordinaten x, y, z : 35, -24, -27; $T = 3.65$), sowie im *Gyrus rectus* (MNI-Koordinaten x, y, z : 9, 59, -20; $T = 3.65$).

	k	T	MNI (mm)			Region
			x	y	z	
subjektive Hyperosmiker > Normosmiker	10	4.63	-36	-66	-50	Cerebellum L
	20	4.21	47	12	-42	Gyrus temporalis medius R
	58	4.01	35	21	-42	Gyrus temporalis medius R
		3.6	35	20	-33	
	11	3.96	-2	27	-14	Medialer OFC L
	11	3.85	-26	44	-12	Lateraler OFC L
	12	3.78	-6	23	-14	Medialer OFC L
	12	3.71	26	63	11	Gyrus frontalis superior R
	25	3.7	8	-77	-39	Cerebellum R
		3.66	9	-84	-44	
	26	3.65	35	-24	-27	Gyrus parahippocampalis R
	11	3.6	9	59	-20	Gyrus rectus R
	26	3.4	-11	23	-24	Gyrus rectus L
		3.05	-9	38	-26	
	13	3.39	-35	20	-41	Gyrus temporalis medius L
12	3.38	35	-35	-17	Gyrus parahippocampalis R	
subjektive Hyperosmiker < Normosmiker	128	4.78	24	-54	-21	Cerebellum R
		4.76	27	-60	-13.5	
		3.26	27	-48	-28.5	
	10	4.64	-54	-39	49.5	Gyrus parietalis inferior L
	10	3.69	9	-48	-10.5	Cerebellum R

Tabelle 5: Vergleich der GM Dichte zwischen den beiden Gruppen

Aufgelistet sind Regionen nach Anwendung des AAL in der VBM-Analyse, welche im Vergleich Unterschiede der GM Dichte zwischen den subjektiven Hyperosmikern und den Normosmikern zeigten (p (unkorrigiert) ≤ 0.005 ; Cluster $k \geq 10$). Die x, y, z Koordinaten sind MNI-Koordinaten. Die betroffene Hemisphäre ist angegeben in R (rechts) oder L (links).

Zerebrale Anteile mit einer größeren GM Dichte der linken Hirnhälfte bei der Gruppe 2 betrafen Areale u.a. im medialen (MNI-Koordinaten x, y, z: -2, 27, -14; T = 3.96) und lateralen (MNI-Koordinaten x, y, z: -26, 44, -12; T = 3.85) OFC, den *Gyrus rectus* (MNI-Koordinaten x, y, z: -11, 23, -24; T = 3.4) und den mittleren Temporalpol (MNI-Koordinaten x, y, z: -35, 20, -41; T = 3.39).

Eine höhere Dichte der GM in der Gruppe 1 im Vergleich zur Gruppe 2 konnte lediglich anteilig im inferioren parietalen Cortex auf der linken Seite identifiziert werden (MNI-Koordinaten x, y, z: -54, -39, 49.5; T = 4.64).

Auch im Cerebellum zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen in vereinzelt Arealen auf beiden Seiten.

6.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

- (1) Die subjektive Einschätzung der olfaktorischen Leistung zeigte eine signifikant positive Korrelation mit dem Volumen des linken Hippocampus.
- (2) Zerebrale Anteile des olfaktorischen Systems wiesen zusammen mit anderen Hirnarealen hauptsächlich bei Probanden mit einer subjektiv gesteigerten Riechwahrnehmung eine höhere Dichte auf.

7 Diskussion

Die VBM-Methode ist eine gute Technik, um das Gehirn auf Veränderungen der Dichte und des Volumens der GM zu untersuchen (Ashburner und Friston, 2000). Wir benutzten dieses Verfahren, um eine Gruppe, die sich per Selbsteinschätzung des Riechvermögens als „normal“ bewertete, mit einer zweiten Gruppe, welche eine gesteigerte Einschätzung des Riechens angab, auf Unterschiede zu untersuchen. Unsere a-priori Hypothese konnte durch die gelieferten Ergebnisse bestätigt werden.

Bei der Analyse der segmentierten Aufnahmen entschieden wir uns - aufgrund der geringen Teilnehmeranzahl - gegen eine FWE (Family Wise Error) -Korrektur und führten unsere Berechnungen mit einem unkorrigierten p-Wert von < 0.005 durch, was zum Nachteil hatte, die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen nicht zu verringern (Henley et al., 2010). Mögliche Folgen wären dabei, dass die VBM-Analyse biologische Veränderungen vorgetäuscht und uns so zu Missinterpretationen geführt haben könnte.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass im zentralnervösen System einer Gruppe mit einer gesteigerten Selbsteinschätzung des Geruchssinnes im Vergleich zu Menschen, die ihre Riechleistung als normal beurteilten, strukturelle Unterschiede zu beobachten sind. In unseren Analysen zeigten verschiedenste Areale eine gesteigerte Dichte der GM fast ausschließlich in der Gruppe der „subjektiven Hyperosmiker“. Darunter fielen Gebiete wie der mittlere Temporallappenpol, der superiore frontale Cortex, der Parahippocampus und der *Gyrus rectus* in der rechten Hemisphäre, sowie Anteile vom medialen und lateralen OFC, dem *Gyrus rectus* und dem mittleren Temporalpol in der linken Hemisphäre. Eine eindeutige Lateralisierung, wie sie in den Untersuchungen von Fjaeldstad und Kollegen suggeriert wurde, konnte durch unsere Ergebnisse demnach nicht untermauert werden.

Frauen sind Männern beim Riechen überlegen (Koelega und Köster, 1974), haben einen relativen höheren Anteil an GM (Gur et al., 1999) und es ist bekannt, dass das Riechvermögen sich ab dem mittleren Alter verringert (Cain und Stevens, 1989; Rawson, 2006). Alter, Geschlecht und SDI-Wert können trotz nicht-signifikanter Differenzen in der Auswertung Einfluss auf unseren Gruppenvergleich gehabt haben. Es bestand ein Unterschied von ca. 4 Jahren und in der Gruppe 2 waren mehr Frauen vertreten. Ob eine höhere Dichte an GM der Grund dafür ist, dass die Riechfähigkeit von Frauen (sowohl bzgl. der Sensitivität als auch der Identifikation von Düften) besser als bei Männern ist, lässt die Frage entstehen, ob die Geschlechter in unterschiedlichen „Geruchswelten“ leben, was in einer Literaturübersicht von Spence (2019) aber eher als zwei stark überlappende Welten

beschrieben wird. Der Unterschied der Riechleistung zwischen den Geschlechtern ist wohl aber nur sehr gering. In einer aktuellen Metaanalyse von Sorokowski et al. (2019) wurden Identifikation, Diskriminierung und Schwellenwert von Gerüchen getrennt analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Frauen zwar in allen drei Bereichen besser abschnitten als Männer, die Effektgrößen jedoch klein ausfielen.

Es scheint, dass der Riechsinn als der am wenigsten wichtige Sinn eingestuft wird (Classen et al., 1994) und die Selbsteinschätzung der Geruchswahrnehmung von der tatsächlichen olfaktorischen Fähigkeit abweicht (Philpott et al., 2006). Sela und Sobel (2010) schlussfolgern daher, dass der Mensch seine Riechgenauigkeit nur sehr schlecht einschätzen kann. Des Weiteren wird geäußert, dass keine Korrelation zwischen Selbsteinschätzung und dem objektiven Riechvermögen besteht, wenn Probanden ihre Leistung vor einem Riechtest einschätzen sollen. Dieses stellte sich bei unserer Untersuchung ebenfalls heraus. Werden Probanden allerdings erst getestet und anschließend befragt, ist hingegen eine Abhängigkeit erkennbar (Landis et al., 2003); nun stimmen subjektive Einschätzung mit objektiven Testergebnissen überein.

Da wir unsere Probanden vor dem Riechtest befragten, könnte unsere Gruppe der „subjektiven Hyperosmiker“ also dadurch entstanden sein, dass die Teilnehmer dieser Gruppe sich zum damaligen Zeitpunkt insgesamt einfach mehr beeinflusst oder gestört von unangenehmen Gerüchen fühlten (Knaapila et al., 2008). Möglicherweise schenkten sie dem Geruchssinn mehr Aufmerksamkeit als jene, die ihre Riechleistung als „normal“ einstuften. Diese Tatsache berücksichtigend, könnte auf eine veränderte emotionale Bindung an Gerüche hinweisen und eine mögliche Erklärung für das gesteigerte Volumen des Hippocampus auf der linken Seite im Verhältnis zum subjektiven Riechvermögen sein.

Es war ein signifikanter Unterschied des GM Volumens im linken Hippocampus zwischen den Gruppen zu beobachten ($p = 0.025$). Da laut Filipek et al. (1994) ein größerer Hippocampus bei Frauen in Relation zum zerebralen Volumen zu finden ist, wäre aufgrund des größeren Frauenanteils in der Gruppe 2 dieses eine mögliche Ursache für den Volumenunterschied. Beim Vergleich des Volumens des linken Hippocampus unserer Probanden zwischen Männern und Frauen war allerdings keine signifikante Differenz zu beobachten ($p = 0.145$).

Zwischen unseren beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Identifikation von Gerüchen ($p = 0.02$), wonach ein Verhältnis zum Volumen des Hippocampus wahrscheinlich gewesen wäre, wie aus einigen Studien mit kognitiv eingeschränkten Patienten hervorgeht (Lojkowska et al., 2011; Kjelvik et al., 2014; Marigliano et al.,

2014; Vasavada et al., 2015). Es wäre demnach ein größeres Volumen des Hippocampus in der Gruppe 2 zu erwarten gewesen. Dieses Verhalten war bei uns ebenfalls zu beobachten ($p = 0.025$). In Studien, in denen man eine Abhängigkeit von Identifikationsvermögen und Atrophie des Hippocampus feststellte, wurden allerdings stets Patienten mit kognitiver Reduktion untersucht. Wir gingen bei unseren Probanden von keiner kognitiven Einschränkung aus.

Eine positive Korrelation zwischen Selbsteinschätzung und GM Dichte zeigten unsere Ergebnisse jedoch nicht nur im Hippocampus, sondern u.a. auch im rechten medialen OFC. Der OFC gilt als wichtige Struktur bei der Einordnung der Valenz einzelner Gerüche (Anderson et al., 2003). Ein Zusammenhang zwischen Riechvermögen und GM Dichte im OFC wurde bereits schon vorher beobachtet, allerdings bei Probanden, bei denen eine objektiv gesteigerte Riechleistung festzustellen war (Seubert et al., 2013).

Warum Menschen, die glauben eine gesteigerte Riechleistung entwickelt zu haben, ähnliche Ergebnisse zeigen wie Menschen mit einer tatsächlich verbesserten Riechleistung, bleibt zu klären.

Da wir unsere Probanden nach ihrer eigenen Einschätzung bzgl. des Geruchssinnes fragten, wurden die fünf hyposmischen Probanden nicht ausgeschlossen. Zwei Probanden mit einer Hyposmie glaubten sogar, eine gesteigerte Riechleistung zu haben. Die Erstellung eines Fragebogens über die Selbsteinschätzung mit definierten Formulierungen wäre möglicherweise sinnvoll, da z.B. die Bezeichnung „normales“ Riechvermögen für viele eine eher undeutliche Beschreibung ist und zu Unterschieden in der Beantwortung tendieren könnte. So wäre die Ausarbeitung von vergleichenden Fragen zur Riecheinschätzung zu überlegen. Anhand der Antworten ließen sich somit die Probanden präziser kategorisch einer subjektiven Einschätzung zuordnen.

Wahrnehmung, Aufmerksamkeit und Selbsteinschätzung sind in Bezug auf die Einflussnahme auf das zentrale Nervensystem bisher wenig erforscht und bieten ein großes Potenzial für weitere Studien.

Bedenken wir unsere immer älter werdende Gesellschaft, sind das Alter und auch neurodegenerative Erkrankungen, wie die Parkinson und Alzheimer Erkrankung oder auch Multiple Sklerose mögliche Ursachen für einen eingeschränkten Riechsinn (Croy et al., 2014).

Neuste Ergebnisse bestätigen, dass unser olfaktorisches System einem neuroplastischen Vorgang unterliegt (Gellrich et al., 2017; Reichert und Schöpf, 2018).

Könnte man sich diesen Vorgang zu Nutzen machen und den Verlauf von neurodegenerativen Erkrankungen damit mildern oder gar stoppen?

Unsere Studie konnte zeigen, dass Menschen mit dem Glauben einer verbesserten Riechleistung, eine erhöhte Dichte an GM in verschiedensten Arealen aufweisen und das Volumen des Hippocampus mit der Selbsteinschätzung der Riechfunktion korreliert.

Studien fanden heraus, dass u.a. bei der Alzheimer Erkrankung eine Atrophie im Hippocampus nachzuweisen ist (Lojkowska et al., 2011; Kjelvik et al., 2014; Vasavada et al., 2015). Ob Achtsamkeit im Sinne von Riechtraining Gehirnareale bei neurodegenerativen Erkrankungen atrophierende Prozesse z.B. im Hippocampus bei Menschen mit einer Alzheimer Erkrankung verlangsamen könnte, wäre zu klären. Unsere Probanden der Gruppe 2 hatten möglicherweise eine andere Bindung während ihres Lebens zu Gerüchen entwickelt als Probanden der Gruppe 1. Diese Bindung und gelenkte Aufmerksamkeit auf den Geruchssinn könnte bei neurodegenerativen Erkrankungen trainiert und getestet werden.

Unsere Ergebnisse legen dar, dass die eigene Einschätzung und Aufmerksamkeit gegenüber dem Riechen sich in Hirnstrukturen, welche mit der bewussten Geruchsinformationsverarbeitung in Verbindung stehen, zeigen können und die VBM zur Beobachtung von Unterschieden zwischen zwei Gruppen eine geeignete Methode ist.

8 Schlussfolgerungen

Mithilfe der VBM-Methode wurden MRT-Datensätze von zwei Gruppen miteinander verglichen. In der vorliegenden Arbeit sollte die Frage geklärt werden, ob Menschen mit einer subjektiv gesteigerten olfaktorischen Leistung strukturelle Unterschiede im Gehirn aufweisen, im Vergleich zu einer Gruppe, welche ihr Riechvermögen als „normal“ einschätzte. Dabei konzentrierten wir uns auf Gebiete, die dem BO nachgeschaltet waren.

Zusammenfassend führten unsere Ergebnisse zu den folgend aufgeführten Schlussfolgerungen:

1. Die gesteigerte Selbsteinschätzung spiegelt sich durch Unterschiede in Hirnstrukturen gegenüber Normosmikern wider.
2. Eine gesteigerte Selbsteinschätzung der Riechfunktion zeigt zum Volumen des linken Hippocampus eine signifikant positive Korrelation.
3. Bezüglich des olfaktorischen Systems deuten der PC und der mediale OFC ebenfalls auf eine Korrelation in Bezug auf die subjektive Riecheinschätzung hin.
4. Substanzveränderungen sind in beiden Hemisphären in der Gruppe der „subjektiven Hyperosmikern“ zu beobachten.
5. Erhöhungen der Dichte der GM sind fast ausschließlich bei Menschen mit subjektiv verbesserter Riechleistung zu beobachten.

Diese Areale betreffen in der rechten Hemisphäre

- a. Mittlerer Temporallappenpol
- b. Superiorer frontaler Kortex
- c. *Gyrus parahippocampalis*
- d. *Gyrus rectus*

und in der linken Hemisphäre

- a. Medialer orbitofrontaler Kortex
- b. Lateraler orbitofrontaler Kortex
- c. *Gyrus rectus*

d. Mittlerer Temporalpol

6. Die Ergebnisse der Studie von Fjaeldstad und Kollegen, die eine deutliche Lateralisierung der linken Hemisphäre bezüglich der neuronalen Konnektivität der Gruppe 2 fanden, können wir mit unseren Ergebnissen der GM nicht unterstützen.

9 Zusammenfassung/ Summary

9.1 Abstract (Deutsch)

Innerhalb der Population variiert die olfaktorische Sensitivität. In dieser Studie untersuchten wir die Dichte der grauen Substanz (GM) zwischen zwei Gruppen, welche auf der Selbsteinschätzung ihres Riechvermögens basierten. Die Gruppe 1 bestand aus Probanden, welche sich tendenziell mit einem „normal“-ausgeprägten Riechsinn einstuften, während in der Gruppe 2 sich jene befanden, die ihre Riechfunktion als „besser im Vergleich zu anderen“ beschrieben. Um die zerebralen Strukturen beider Gruppen miteinander vergleichen zu können, wurden mit einem 3T Magnetresonanztomographen (MRT) strukturelle Aufnahmen gemacht, welche anschließend mithilfe der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) auf Unterschiede der GM untersucht wurden.

32 Probanden wurden in unsere Studie eingeschlossen; Gruppe 1 bestand aus 16 Probanden (9M/ 7F; Mittelwert 41, SD 14.2) und Gruppe 2 aus 16 (5M/ 11F; Mittelwert 37, SD 13.2) „subjektiven Hyperosmikern“. Es bestand kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen ($p = 0.5$).

Beim psychophysikalischen Test mit der Sniffin' Sticks Testbatterie war kein Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen ($p = 0.2$). Unsere Ergebnisse zeigten nach der Extraktion der ROI eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Volumen des linken Hippocampus und der subjektiven Einschätzung der Riechfunktion ($p < 0.01$; $r = 0.5$). Des Weiteren schien die Dichte der GM im rechten medialen OFC (MNI 9, 59, -20; $t = 5.15$), sowie im linken PC (MNI -2, 27, -14; $t = 4.69$) positiv mit der Selbsteinschätzung zu korrelieren ($p \leq 0.005$ (unkorrigiert), Cluster $k \geq 10$). Im Vergleich der beiden Gruppen beobachteten wir eine erhöhte Dichte der GM hauptsächlich bei den „subjektiven Hyperosmikern“ sowohl in Teilen der rechten Hemisphäre (mittlerer Temporallappenpol, superiorer frontaler Cortex, Parahippocampus, *Gyrus rectus*) als auch in Anteilen der linken Hemisphäre (medialer und lateraler OFC, *Gyrus rectus*, mittlerer Temporallappenpol) ($p \leq 0.005$ (unkorrigiert), Cluster $k \geq 10$).

Zusammenfassend schließen wir aus unseren Ergebnissen, dass unterschiedliche Selbsteinschätzungen des Riechvermögens sich in Hirnstrukturen, welche mit der kognitiven Verarbeitung von Geruchsinformationen zusammenhängen, widerspiegeln.

Voxel-based morphometry: Density alterations of grey matter in persons with increased olfactory self-assessment

9.2 Abstract (English)

Olfactory sensitivity varies in the general population. In this study we investigated olfactory grey matter (GM) density in two groups based on self-rated olfactory performance. Group 1 contained subjects with a subjective “normal” sense of smell, while group 2 contained subjects who rated their ability to smell as “better compared to others”. In order to compare brain structures both groups underwent 3T structural magnetic resonance imaging (MRI), subsequently voxel-based morphometry (VBM) was performed to examine GM differences.

We included 32 subjects; 16 in group 1 (9M/ 7F; mean age 41, SD 14.2) and 16 in group 2 of “subjective hyperosmics” (5M/ 11F; mean age 37, SD 13.2). There was no significant age difference between the groups ($p = 0.5$).

No difference emerged in psychophysical smell tests with the “Sniffin’ Sticks” test battery ($p = 0.2$). Our results showed a significant positive correlation after ROI extraction between the left hippocampal volume and ratings of olfactory abilities ($p < 0.01$; $r = 0.5$). Furthermore, olfactory areas such as right medial OFC (MNI 9, 59, -20; $t = 5.15$) and the left PC (MNI -2, 27, -14; $t = 4.69$) revealed a positive correlation between self-rating of smell and GM density ($p \leq 0.005$ (uncorrected), cluster $k \geq 10$). Comparing the two groups, we observed greater GM density in the “subjective hyperosmics” including parts of the right hemisphere (middle temporal pole, superior frontal cortex, parahippocampus, rectal gyrus) as well as portions of the left hemisphere (medial and lateral OFC, rectal gyrus, middle temporal pole) ($p \leq 0.005$ (uncorrected), cluster $k \geq 10$).

In conclusion, the current results indicate that differences in self-rated olfactory function are reflected in brain structures related to the cognitive processing of odorous information.

10 Literaturverzeichnis

- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Nervenarzt*, 77(8):931–939 DOI: 10.1007/s00115-006-2121-z.
- Allison AC. 1954. The secondary olfactory areas in the human brain. *J Anat*, 88(4):481–488.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. *NeuroImage*, 37(4):1061–1065; discussion 1066-1068 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.037.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JDE, Sobel N. 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci*, 6(2):196–202 DOI: 10.1038/nn1001.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6):805–821 DOI: 10.1006/nimg.2000.0582.
- Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spaniel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzingler LJ, Zilch H-G (Hrsg). 2014. *Anatomie*. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-99154.
- Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, Baldock D, Noback M, Pierce ME, Frasnelli J, James J, Beall E, Zhuang X, Cordes D, Leger GC. 2016. Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Front Hum Neurosci*, 10 DOI: 10.3389/fnhum.2016.00414.
- Bickart KC, Wright CI, Dautoff RJ, Dickerson BC, Barrett LF. 2011. Amygdala Volume and Social Network Size in Humans. *Nat Neurosci*, 14(2):163–164 DOI: 10.1038/nn.2724.
- Bitter T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42–47 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.06.003.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses*, 35(5):407–415 DOI: 10.1093/chemse/bjq028.
- Bookstein FL. 2001. „Voxel-based morphometry“ should not be used with imperfectly registered images. *NeuroImage*, 14(6):1454–1462 DOI: 10.1006/nimg.2001.0770.
- Brett M, Anton JL, Valabregue R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. Available on CD-ROM in *NeuroImage*, Vol 16, No 2.
- Cain WS, Stevens JC. 1989. Uniformity of olfactory loss in aging. *Ann N Y Acad Sci*, 561:29–38.

-
- Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. 1994. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 346(3):403–434 DOI: 10.1002/cne.903460306.
- Classen C, Howes D, Synnott A. 1994. *Aroma: The Cultural History of Smell*. Routledge.
- Croy I, Buschhüter D, Seo H-S, Negoias S, Hummel T. 2010. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267(1):67–71 DOI: 10.1007/s00405-009-1054-0.
- Croy I, Hummel T. 2017. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol*, 264(4):631–638 DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Fan Y, Resnick SM, Wu X, Davatzikos C. 2008. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *NeuroImage*, 41(2):277–285 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.043.
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS. 1994. The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex N Y N 1991*, 4(4):344–360.
- Fjaeldstad A, Fernandes HM, Van Hartevelt TJ, Gleesborg C, Møller A, Ovesen T, Kringselbach ML. 2017. Brain fingerprints of olfaction: a novel structural method for assessing olfactory cortical networks in health and disease. *Sci Rep*, 7:42534 DOI: 10.1038/srep42534.
- Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res*, 201(1):1–11 DOI: 10.1007/s00221-009-1999-7.
- Fritz H-C, Wittfeld K, Schmidt CO, Domin M, Grabe HJ, Hegenscheid K, Hosten N, Lotze M. 2014. Current smoking and reduced gray matter volume-a voxel-based morphometry study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*, 39(11):2594–2600 DOI: 10.1038/npp.2014.112.
- Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, Schriever VA, Hummel T. 2017. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope* DOI: 10.1002/lary.27045.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Faraone SV, Tsuang MT. 2001. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex N Y N 1991*, 11(6):490–497.
- Good C. D., Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(3):685–700 DOI: 10.1006/nimg.2001.0857.
- Good Catriona D., Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. 2001. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage*, 14(1):21–36 DOI: 10.1006/nimg.2001.0786.
-

-
- Gottfried JA. 2006. Smell: central nervous processing. In: Taste and smell. Karger Publishers, S. 44–69 [Aufruf am: 08.08.2017] URL: <http://www.karger.com/Article/Abstract/93750>.
- Gur RC, Turetsky BI, Matsui M, Yan M, Bilker W, Hughett P, Gur RE. 1999. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 19(10):4065–4072.
- Haberly LB. 2001. Parallel-distributed Processing in Olfactory Cortex: New Insights from Morphological and Physiological Analysis of Neuronal Circuitry. *Chem Senses*, 26(5):551–576 DOI: 10.1093/chemse/26.5.551.
- Hagemeyer J, Woodward MR, Rafique UA, Amrutkar CV, Bergsland N, Dwyer MG, Benedict R, Zivadinov R, Szigeti K. 2016. Odor identification deficit in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease is associated with hippocampal and deep gray matter atrophy. *Psychiatry Res*, 255:87–93 DOI: 10.1016/j.psychresns.2016.08.003.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062–1067 DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Henley SMD, Ridgway GR, Scahill RI, Klöppel S, Tabrizi SJ, Fox NC, Kassubek J, Group for the EIW. 2010. Pitfalls in the Use of Voxel-Based Morphometry as a Biomarker: Examples from Huntington Disease. *Am J Neuroradiol*, 31(4):711–719 DOI: 10.3174/ajnr.A1939.
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, Asada T, Iwabuchi S, Samejima H. 2005. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*, 382(3):269–274 DOI: 10.1016/j.neulet.2005.03.038.
- Huettel SA, Song AW, McCarthy G. 2008. Functional magnetic resonance imaging. 2nd ed. Sinauer Associates, Sunderland, Mass.
- 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“. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin'sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A, Czesnik D (Hrsg). 2009. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen. Thieme, Stuttgart.
- Hünerbein R. 2017. Bilderzeugung. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hrsg) *Duale Reihe Radiologie*. Georg Thieme Verlag DOI: 10.1055/b-004-132212.
-

-
- Jones DK, Symms MR, Cercignani M, Howard RJ. 2005. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *NeuroImage*, 26(2):546–554 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.013.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ. 1993. Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn*, 22(2):182–198.
- Kjelvik G, Saltvedt I, White LR, Stenumgård P, Sletvold O, Engedal K, Skåtun K, Lyngvær AK, Steffenach HA, Håberg AK. 2014. The brain structural and cognitive basis of odor identification deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Neurol*, 14:168 DOI: 10.1186/s12883-014-0168-1.
- Knaapila A, Tuorila H, Kyvik KO, Wright MJ, Keskitalo K, Hansen J, Kaprio J, Perola M, Silventoinen K. 2008. Self-ratings of olfactory function reflect odor annoyance rather than olfactory acuity. *The Laryngoscope*, 118(12):2212–2217 DOI: 10.1097/MLG.0b013e3181826e43.
- 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, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 257(4):205–211.
- Koelega HS, Köster EP. 1974. Some experiments on sex differences in odor perception. *Ann N Y Acad Sci*, 237(0):234–246.
- Koolschijn PCMP, van Haren NEM, Lensvelt-Mulders GJLM, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. 2009. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp*, 30(11):3719–3735 DOI: 10.1002/hbm.20801.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of Overall Olfactory Function. *Chem Senses*, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.
- Levine SB. 2005. What is love anyway? *J Sex Marital Ther*, 31(2):143–151.
- Linn J, Wiesmann M, Brückmann H. 2011. *Atlas klinische Neuroradiologie des Gehirns*. Springer Medizin, Berlin.
- Lojkowska W, Sawicka B, Gugala M, Sienkiewicz-Jarosz H, Bochynska A, Scinska A, Korkosz A, Lojek E, Ryglewicz D. 2011. Follow-up study of olfactory deficits, cognitive functions, and volume loss of medial temporal lobe structures in patients with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*, 8(6):689–698.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, Frith CD. 2000. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci*, 97(8):4398–4403 DOI: 10.1073/pnas.070039597.
- Marigliano V, Gualdi G, Servello A, Marigliano B, Volpe LD, Fioretti A, Pagliarella M, Valenti M, Masedu F, Di Biasi C, Ettorre E, Fusetti M. 2014. Olfactory deficit and
-

- hippocampal volume loss for early diagnosis of Alzheimer disease: a pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28(2):194–197 DOI: 10.1097/WAD.0b013e31827bdb9f.
- Marshall J, Martin T, Downie J, Malisza K. 2007. A comprehensive analysis of MRI research risks: in support of full disclosure. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*, 34(1):11–17.
- McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR. 2006. Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*, 148(2–3):121–132 DOI: 10.1016/j.psychresns.2006.04.008.
- Nitz WR, Attenberger UI (Hrsg). 2011. *Praxiskurs MRT: Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele*. 2., überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- de Olmos J, Hardy H, Heimer L. 1978. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat: an experimental HRP-study. *J Comp Neurol*, 181(2):213–244 DOI: 10.1002/cne.901810202.
- Peng P, Gu H, Xiao W, Si LF, Wang JF, Wang SK, Zhai RY, Wei YX. 2013. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *Br J Radiol*, 86(1032) DOI: 10.1259/bjr.20130207.
- Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. 2006. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. *Otolaryngol-Head Neck Surg*, 134(3):488–490 DOI: 10.1016/j.otohns.2005.10.041.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. 2008. Attention to Odor Modulates Thalamocortical Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci*, 28(20):5257–5267 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008.
- Rawson NE. 2006. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowl Environ SAGE KE*, 2006(5):pe6 DOI: 10.1126/sageke.2006.5.pe6.
- Reichert JL, Schöpf V. 2018. Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*, 24(1):22–35 DOI: 10.1177/1073858417703910.
- Reiser M, Bartenstein P (Hrsg). 2011. *Radiologie: 110 Tabellen*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart (Duale Reihe).
- Roberts SGB, Wilson R, Fedurek P, Dunbar RIM. 2008. Individual differences and personal social network size and structure. *Personal Individ Differ*, 44(4):954–964 DOI: 10.1016/j.paid.2007.10.033.
- Ross MH, Pawlina W. 2011. *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. 6th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, Philadelphia.
- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3):203–206 DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.004.

-
- Savic I, Arver S. 2011. Sex dimorphism of the brain in male-to-female transsexuals. *Cereb Cortex N Y N 1991*, 21(11):2525–2533 DOI: 10.1093/cercor/bhr032.
- Savic I, Gulyas B. 2000. PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport*, 11(13):2861–2866.
- Schlaug G, Jäncke L, Huang Y, Steinmetz H. 1995. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science*, 267(5198):699–701.
- Sela L, Sobel N. 2010. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain Res*, 205(1):13–29 DOI: 10.1007/s00221-010-2348-6.
- Seubert J, Freiherr J, Frasnelli J, Hummel T, Lundström JN. 2013. Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cereb Cortex N Y N 1991*, 23(10):2448–2456 DOI: 10.1093/cercor/bhs230.
- Silbernagl S, Despopoulos A. 2009. *Color atlas of physiology*. 6th ed. Thieme, Stuttgart ; New York (Flexibook).
- Smythies J. 1997. The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. *Conscious Cogn*, 6(4):455–481 DOI: 10.1006/ccog.1997.0315.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, Sorokowska A. 2019. Sex differences in human olfaction: a meta-analysis. *Front Psychol*, 10 DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00242.
- Spence C. 2019. Do men and women really live in different taste worlds? *Food Qual Prefer*, 73:38–45 DOI: 10.1016/j.foodqual.2018.12.002.
- Takagi SF. 1989. *Human olfaction*. University of Tokyo Press, Tokyo.
- Takagi SF. 1984. The olfactory nervous system of the old world monkey. *Jpn J Physiol*, 34(4):561–573.
- Urbach H, Keuler A. 2015. Der Hippokampus. *Radiol Up2date*, 15(01):E1–E12 DOI: 10.1055/s-0034-1365506.
- Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, Gill DJ, Sun X, Karunanayaka P, Yang QX. 2015. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis JAD*, 45(3):947–958 DOI: 10.3233/JAD-141947.
- Von Der Heide R, Vyas G, Olson IR. 2014. The social network-network: size is predicted by brain structure and function in the amygdala and paralimbic regions. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(12):1962–1972 DOI: 10.1093/scan/nsu009.
- Wabnegger A, Schlintl C, Höfler C, Gremsl A, Schienle A. 2018. Altered grey matter volume in 'super smellers'. *Brain Imaging Behav* DOI: 10.1007/s11682-018-0008-9.
- Whitcroft KL, Fischer J, Han P, Raue C, Bensafi M, Gudziol V, Andrews P, Hummel T. 2018. Structural Plasticity of the Primary and Secondary Olfactory cortices: Increased Gray Matter Volume Following Surgical Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Neuroscience*, 395:22–34 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.10.011.
-

Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. 2014. Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chem Senses*, 39(9):755–760 DOI: 10.1093/chemse/bju047.

Yeshurun Y, Sobel N. 2010. An Odor is Not Worth a Thousand Words: From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects. *Annu Rev Psychol*, 61(1):219–241 DOI: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163639.

Zhang S. 1999. *An atlas of histology*. Springer, New York.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der wichtigsten Leitungsbahnen des olfaktorischen Systems.....	6
Abbildung 2: MRT	9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der TR und der Echozeit TE, welche vom Zeitpunkt der Impulsgebung sowie der Signalmessung abhängen	11
Abbildung 4: Sniffin' Sticks Testbatterie	17
Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf für die Probanden	18
Abbildung 6: Auswertungsablauf	19
Abbildung 7: Einschätzung des Riechens	22
Abbildung 8: Beide Gruppen im Vergleich der SDI-Testergebnisse	24
Abbildung 9: Korrelation zwischen subjektiver Riechwahrnehmung und dem Volumen des linken Hippocampus	26
Abbildung 10: Zwei Regionen mit Korrelation zwischen GM Dichte und Selbsteinschätzung im Sagittalschnitt	27

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiede zwischen der T1- und T2-gewichteten Bildgebung	10
Tabelle 2: Ausschlusskriterien für die MRT	11
Tabelle 3: Probandenkollektiv	15
Tabelle 4: Positive Korrelation zwischen Selbsteinschätzung der Riechfunktion und der Dichte der GM	27
Tabelle 5: Vergleich der GM Dichte zwischen den beiden Gruppen.....	28