



Gegenüberstellung von Essensdüften und Blumendüften im Hinblick
auf ihre Verarbeitung im mesolimbischen System
- eine fMRT-Studie-

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

Katharina Schoen

aus Kattowitz

Dresden 2018

Inhalt

1. Einleitung	1
2. Grundlagen.....	4
2.1. Das olfaktorische System	4
2.1.1. Anatomie der Nase und des Riechepithels.....	4
2.1.2. Physiologie des Riechens	5
2.1.3. Neuronale Verschaltungszentren der olfaktorischen Sinneswahrnehmung	7
2.2. Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT).....	9
2.2.1. Grundlagen des MRT	9
2.2.2. Grundlagen des funktionellen MRT	10
2.3. Das Belohnungszentrum	13
2.3.1. Neuroanatomie und Funktion	13
2.3.2. Der natürliche Belohnungsreiz Essen.....	15
3. Zielsetzung der Arbeit.....	18
4. Materialien und Methoden.....	19
4.1. Ethische Aspekte und Studiendesign	19
4.2. Probandenkollektiv	19
4.3. Verwendete Düfte und Pilotstudie	20
4.4. Voruntersuchung: Phase 1	21
4.4.1. Anamnese und Händigkeitstest.....	22
4.4.2. 'Sniffin' Sticks' Test	23
4.4.3. Training der Mundatmung mit velopharyngealem Verschluss.....	24
4.4.4. 'Sham Scan' und Olfaktometer	25
4.5. fMRT-Untersuchung: Phase 2	27
4.5.1. Versuchsaufbau	27
4.5.2. Versuchsablauf und Block-Design.....	28
4.6. Datenauswertung	30
5. Ergebnisse.....	33
5.1. Pilotstudie	33
5.2. Daten der psychophysischen Testung.....	34
5.2.1. Beurteilung der Düfte	34
5.2.2. Essensassoziierte Düfte (EAD) gegenüber nichtessensassoziierten Düften (NEAD)	36
5.2.3. Einflussfaktor Hunger	37
5.3. Daten des funktionellen MRT	38
5.3.1. Essensassoziierte Düfte (EAD) gegenüber nichtessensassoziierten Düften (NEAD)	38
5.3.2. Einflussfaktor Hunger	40

5.3.3. Vergleich Vanille gegenüber Maiglöckchen	41
5.3.4. Regions of Interest (ROI)	42
6. Diskussion.....	44
6.1. Der Effekt essensassoziierter Düfte	44
6.2. Der Einflussfaktor Hunger	52
6.3. Potentielle Limitierungen der Arbeit.....	56
7. Zusammenfassung	60
8. Summary	61
Literaturverzeichnis.....	62
Anhang.....	71
Anlage 1: Ergebnistabellen	71
Anlage 2: Probandeninformation.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anlage 3: Einwilligungserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Anlage 4: Dokumentationsbögen	77
Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung des Transportweges von Duftmolekülen	6
Abbildung 2: Übersicht olfaktorischer Hirnregionen	8
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals.....	12
Abbildung 4: Aktivierungskarte aus axialen Schnittbildserien.....	12
Abbildung 5: dopaminerge Bahnsysteme	14
Abbildung 6: Sniffin Sticks-Identifikationstest.....	23
Abbildung 7: Darstellung des velopharyngealen Verschlusses	24
Abbildung 8: Olfaktometer.	26
Abbildung 9: pseudorandomisierte Abfolge der Duftapplikation	28
Abbildung 10: Blockdesign der Duftapplikation im fMRT.....	29
Abbildung 11: gläsernes Gehirn.....	32
Abbildung 12: Intensitätsbewertung der sechs Düfte im Rahmen der Pilotstudie.....	33
Abbildung 13: Hedonikbewertung der sechs Düfte im Rahmen der Pilotstudie	33
Abbildung 14: Psychophysische Bewertung der Düfte.....	36
Abbildung 15: Psychophysische Bewertung der Düfte zwischen HU und NHU.....	37
Abbildung 16: Aktivierungen des Kontrastes EAD - NEAD in einem gläsernen Gehirn.....	39
Abbildung 17: Aktivierungen durch EAD im ACC.....	39
Abbildung 18: Kontrast NHU vs. HU innerhalb EAD	40
Abbildung 19: Kontrast Va gegenüber Li	41
Abbildung 20: ROI-Analyse des Kontrastes EAD ON vs. OFF.....	42
Abbildung 21: ROI-Analyse des Kontrastes HU vs. NHU.....	43
Abbildung 22: ROI-Analyse des Kontrastes Va vs. Li innerhalb der Gruppe HU	43
Abbildung 23: Aktivierungen, ausgelöst durch den Duftstoff Lavendel.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verdünnungsverhältnisse aller Düfte.....	21
Tabelle 2: Duftbewertung in der Pilotstudie	21
Tabelle 3: Durchschnittliche Beurteilung der Düfte im MRT.....	35

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer Gyrus cinguli
ANOVA	Analysis of Variance
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
Ch	Schokolade
Ci	Zimt
Cl	Cluster
HbO ₂	Oxyhämoglobin
Hbr	Deoxyhämoglobin
HU	hungrig
Ja	Jasmin
EAD	essensassoziierte Düfte
EPI	Echo Planar Imaging
ebd.	ebenda
FA	Anregungswinkel
FWE	family wise error
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
La	Lavendel
Li	Maiglöckchen
M	arithmetischer Mittelwert
MDT	mediodorsaler Thalamus
MRT	Magnetresonanztomographie
NEAD	nicht essensassoziierte Düfte
NHU	nicht hungrig
NAcc	Nucleus accumbens
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
Sec	Sekunde(n)
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
Va	Vanille
Vox	Voxel
vs.	versus
VTA	ventrales tegmentales Areal
z.T.	zum Teil

Bezeichnungen, die im deutschsprachigen Teil der Arbeit aus dem Englischen, Lateinischen und Französischen übernommen wurden, sind im Text kursiv gedruckt.

1. Einleitung

Es kann viele Gründe geben, wieso eine Speise als verlockend und appetitlich angesehen wird. Neben dem visuellen Eindruck – das Auge isst bekanntlich mit – sind es der appetiterweckende Geruch, der Hungerzustand, aber auch die Erinnerung an den letzten Genuss dieses Mahls, welche zum Konsum verleiten. Dabei findet die Verarbeitung jener Sinnesreize in z.T. ähnlichen Strukturen im Gehirn statt, wie etwa das limbische und paralimbische System, dem Sitz der Emotionen. Zugleich werden dort visuelle Eindrücke sowie chemosensorische Reize wie das Riechen und Schmecken verarbeitet (Zatorre et al., 1992; Small et al., 1999; Royet et al., 2000). Viele Studien mit funktioneller Hirnbildgebung zeigen, dass gustatorische und olfaktorische Stimuli in Arealen wie der Amygdala, Insula, dem cingulären sowie dem orbitofrontalen Kortex Aktivitäten hervorrufen (Eiler et al., 2012; Jiang et al., 2015; Rolls, 2015). Dabei sind beide Sinnesmodalitäten essentielle Bestandteile für die Entstehung von Aromen und beeinflussen damit den Appetit sowie die Vorlieben bei der Essensauswahl (Boesveldt und de Graaf, 2017). Es ist somit nicht verwunderlich, dass u.a. Riechstörungen zu Gewichtsschwankungen führen können, da das Essverhalten gestört wird (Mattes und Cowart, 1994). All das weist auf die wichtige Rolle des Geruchssinns im Kontext der Nahrungsaufnahme hin. Gleichzeitig ist Essen als ein essentieller Teil des menschlichen Lebens und Überlebens ein potenter Stimulus und Auslöser von Aktivierungen in Gehirnnarealen, die Belohnungsreize verarbeiten, wie etwa das Frontalhirn, das ventrale Striatum, das Mittelhirn und die Amygdala (Beaver, 2006; Stoeckel et al., 2008; Eiler et al., 2012; Frasnelli et al., 2015). Stimuli, die überlebenswichtige primäre Bedürfnisse befriedigen, werden von Geburt an verarbeitet und daher in der Lernpsychologie als primäre Verstärker oder primäre Belohnung bezeichnet (Schultz, 2015).

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren wurde inzwischen in zahlreichen neurowissenschaftlichen Studien festgestellt, dass die Assoziation eines Duftes mit etwas Essbarem ein bestimmender Faktor für Ausmaß und Schnelligkeit der neuronalen Verarbeitung ist (Wang et al., 2004; Boesveldt et al., 2010; Bragulat et al., 2010). Eine weitere Besonderheit dieser Geruchskategorie ist die unterschiedliche Verarbeitung abhängig vom Weg des Stimulus. Essensassoziierte Düfte (EAD) werden, wenn sie über die Nase – orthonasal – eingeatmet werden, anders verarbeitet als über die Mundhöhle, nämlich retronasal (Bender et al., 2009). Dabei scheint die Assoziation mit etwas Essbarem ausschlaggebend zu sein. Auch können Düfte die hedonische Qualität des Esserlebnisses beeinflussen (Schifferstein und Verlegh, 1996; Stevenson, 2010). Ein neuronales Netzwerk aus Gehirnregionen, welche zusammen das sogenannte mesolimbische Belohnungssystem bilden, haben dabei die Rolle, Informationen in Form von chemosensorischen Stimuli mit

Assoziationen aus der eigenen Erfahrungssammlung zu kombinieren, um ihnen eine Wertigkeit zu geben. Dabei wird der Regelkreislauf von äußeren und inneren Bedingungen moduliert, wie etwa dem Zustand des Hungers. Smalls Arbeitsgruppe zeigte, dass sich abhängig vom Sättigungsgefühl, die Reizantwort von Schokoladenliebhabern nach Schokoladenkonsum in Intensität und vor allem der Lokalisation im Gehirn ändert (Small et al., 2001). Auch der Geruch von Essen ruft, abhängig vom Hungergefühl, unterschiedliche Reaktionen hervor. Dies zeigt sich schließlich in einer verringerten neuronalen Aktivität in Arealen des Belohnungssystems. In einer Studie mit Duftdarbietung von Bananenaroma bevor und nachdem die Probanden Bananen bis zum Erreichen eines Sättigungsgefühls aßen, zeigte sich, dass die zuvor hervorgerufene Signalveränderung im anterioren orbitofrontalen Kortex beim Erreichen des gesättigten Zustands stark sank (O'Doherty et al., 2000). Weitere Arbeiten bestätigen diesen Sachverhalt: Hunger potenziert den belohnenden Effekt von Essensstimuli, während Sättigung dazu führt, dass derselbe Reiz weniger ansprechend ist (Kringelbach et al., 2003a; Bragulat et al., 2010). Dabei wird der Wert einer Belohnung in Aktivierungsmuster der Neuronen in diesen Arealen übersetzt (Rolls, 2015).

Im Gegensatz dazu weisen primäre sensorische Gehirnareale keine Veränderung der Signalstärke trotz sinkender Motivation auf, wie etwa die Insula bei geschmacklichen Sinneseindrücken sowie der piriforme Kortex bei Gerüchen (Rolls, 2015, 2016). Denn sie registrieren und verarbeiten lediglich Eigenschaften wie Intensität, Konsistenz und Temperatur, aber weniger die Hedonik. Gerüche werden über den piriformen Kortex unter anderem in die orbitofrontale Gehirnrinde projiziert, welche als sekundäre olfaktorische Region eine höhere und somit wichtigere Instanz der Duftverarbeitung innehat, aber auch zugleich als eine Struktur des Belohnungskreislaufes gilt (Rolls, 2004; Gottfried und Zald, 2005; Rolls und Grabenhorst, 2008). Es stellt sich dabei die Frage, ab wann etwas als belohnend angesehen werden kann. Dabei soll es nicht um die ursprüngliche Bezeichnung von Belohnung als Anerkennung gehen. In der Verhaltenspsychologie wird Belohnung als ein zentrales Objekt mit einer hervorstechenden und motivierenden Eigenschaft definiert, das ein zielorientiertes Verhalten hervorruft. Jene Verhaltensweise führt zur gewünschten positiven Konsequenz und erhöht zugleich die Auftretenswahrscheinlichkeit der Belohnung. Ein Synonym für die Begrifflichkeit der Belohnung in der Verhaltenswissenschaft ist ein positiver Verstärker (Schultz, 2015).

Dabei handelt es sich um eine Definition, die in der Praxis nicht immer generalisierbar ist. Denn nicht jeder äußere Reiz, auch wenn er primär als belohnend zu betrachten ist – wie etwa Essen oder Trinken –, ruft bei jedem Menschen die gleiche Reaktion hervor. Essbares wird im gesättigten Zustand als nicht verlockend betrachtet. Dabei sinkt jedoch nicht die Annehmlichkeit, sondern lediglich die Motivation und somit der belohnende Effekt (Rolls et

al., 2015). Auch der Ernährungszustand hat einen Einfluss auf die Wertigkeit eines vermeintlich belohnenden Stimulus. Vermutet wird, dass es bei übergewichtigen Menschen zu einem Umbau im Gehirn kommt, da diese hinsichtlich der Nahrungsaufnahme stärker auf externe Reize reagieren als auf interne Signale des Körpers (Jansen et al., 2003; Stoeckel et al., 2008). Ein weiterer Aspekt ist die Geruchs- und Geschmackswahrnehmung, die bei übergewichtigen Menschen womöglich moduliert ist, was die Kausalität mehrdimensional gestaltet (Skrandies und Zscheschang, 2015; Stafford und Whittle, 2015). Eine Theorie bildet die der geringen Selbstbeherrschung. Dabei findet die Nahrungsaufnahme nicht statt, weil Hunger verspürt wird, sondern weil ein äußerer Stimulus wie etwa das Betrachten oder der Geruch von Essen unverhältnismäßig stark den Belohnungsregelkreis anspricht und zum Konsum verleitet. Bei normalgewichtigen Menschen aktivieren dieselben Stimuli zwar z.T. die gleichen Gehirnareale, jedoch nicht in dem Ausmaß und nicht ohne Feedback des metabolischen Zustandes (Stoeckel et al., 2008; Castellanos et al., 2009). Dies ist eine ungünstige Voraussetzung für die „adipogene Umwelt“, einem Terminus aus der Ernährungswissenschaft, der die letzten Jahre aufgekommen ist. Dieser definiert das Umfeld, das durch Nahrungsüberangebot eine fortschreitende Entwicklung von Übergewicht innerhalb der Bevölkerung begünstigt (Lake and Townshend, 2006).

Die Industrie macht sich die Beeinflussbarkeit des menschlichen Gemütes durch externe Reize zu Nutze und stiftet den Konsumenten mit farbintensiven und ansprechenden Werbeanzeigen zum Kauf derer Produkte an. Ein neuer Trend besteht im sogenannten ‚Duftmarketing‘ und umfasst den Einsatz von angenehmen oder appetitlichen Düften, beispielsweise in Supermärkten. Eine unterschwellige Duftnote in der Raumluft soll eine angenehme Stimmung herbeiführen und sich positiv auf die Verweildauer und den Umsatz auswirken (Bone und Ellen, 1999; Morrison et al., 2011). Dieser Effekt konnte auch im Kontext von Essverhalten wissenschaftlich belegt werden. Gerüche können unbewusst die Essenswahl beeinflussen (Gaillet-Torrent et al., 2014; Chambaron et al., 2015) und sind somit ein potentes Mittel, um die Entscheidungsfindung der Konsumenten zu lenken.

Die Reaktionskette – hervorgerufen durch belohnende Reize aus der Umwelt – aus der Verarbeitung im mesolimbischen System, dem dadurch ausgelösten Verhalten und beeinflussender Faktoren und Bedingungen ist sehr komplex. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, dass unser Riechvermögen einen essentiellen Teil dazu beiträgt, essensassoziierte Stimuli aus der Umwelt in Aspekten wie der Annehmlichkeit und des Belohnungswertes zu verarbeiten. Dabei soll im Folgenden insbesondere der Effekt auf jene Hirnareale betrachtet werden, welche dem dopaminergen Belohnungskreislauf angehören. Zusätzlich wird der Faktor Hunger und dessen Einfluss auf diese Prozesse unter Normalgewichtigen verstärkt beleuchtet.

2. Grundlagen

Im Folgenden sollen zunächst die theoretischen Grundlagen erläutert werden, die zum allgemeinen Verständnis der Thematik und Methodik beitragen.

2.1. Das olfaktorische System

2.1.1. Anatomie der Nase und des Riechepithels

Die Nase ist nicht nur eines unserer wichtigsten Sinnesorgane, sondern kennzeichnet als zentrales Element des menschlichen Gesichtes die individuellen Züge eines jeden. Die äußere Nase besteht aus zwei Strukturen, einer knöchernen, der sogenannten Nasenpyramide, sowie einer knorpeligen, die sich wiederum aus drei Abschnitten zusammensetzt. Vor allem die knorpeligen Anteile formen das plastische Bild der Nase. Dazu gehören der Dreiecksknorpel, der Nasenspitzenknorpel sowie das knorpelige Septum, das letztlich Höhe und Form bestimmt. Letzteres bildet auch zusammen mit dem hinteren knöchernen Teil (*Lamina perpendicularis* des Siebbeins und *Vomer*) das Nasenseptum (*Septum nasi*). Dieses teilt die Nase in dessen anatomisch vorgesehene zwei Nasenhöhlen (Boenninghaus and Lenarz, 2005).

Innen wird die laterale Nasenwand durch die drei Nasenmuscheln (*Conchae nasales*) geformt. Die untere, mittlere sowie obere Nasenmuschel bilden somit die direkt darunter verlaufenden Nasengänge. Diese sind Ausführungsgänge von wichtigen Strukturen, etwa des Tränennasengangs im unteren Nasengang sowie der Nasennebenhöhlen, die primär in den mittleren und oberen Nasengang münden. Die Nasennebenhöhlen bilden pneumatische, das heißt luftgefüllte, Räume und sind, wie auch die restliche Nase, mit Schleimhaut ausgekleidet. Jeweils paarig angeordnet zählt man vier Strukturen: die Kieferhöhle (*Sinus maxillaris*), die Keilbeinhöhle (*Sinus sphenoidalis*), die Siebbeinzellen (*Cellulae ethmoidales*) sowie die Stirnhöhle (*Sinus frontalis*). Letztere ist sehr variabel ausgelegt und kann unter Umständen auch komplett fehlen, was einer Stirnhöhlenaplasie entspricht.

Die Nasenschleimhaut, die das Innere auskleidet, ist sehr gut durchblutet und mit Zilien ausgestattet, sodass sie mit einem stetigen Flimmerstrom Richtung Rachenraum die Nase reinigen kann. Sie lässt sich in zwei Abschnitte einteilen, die sich histologisch und funktionell unterscheiden. Die *Regio respiratoria* setzt sich aus mehrschichtigem Flimmerepithel mit Schleimdrüsenzellen zusammen. Diese sind für die Anfeuchtung der Atemluft zuständig, während die zilientragenden Zellen für den Abtransport des produzierten Schleims Richtung Nasenrachenraum verantwortlich sind. Das Riechepithel ist lediglich auf die obere Nasenmuschel (*Concha nasalis superior*), das Nasendach sowie den proximalen Teil des Septums beschränkt. Von den dort ansässigen Sinneszellen gehen die sensorischen

Nervenfasern (*Fila olfactoria*) ab, um durch die *Lamina cribrosa* des Siebbeins zu den paarig angelegten Riechkolben (*Bulbi olfactorii*) zu gelangen. Diese repräsentieren das primäre Riechzentrum und sind als eine Vorstülpung des Gehirns anzusehen (Berghaus et al., 1996).

2.1.2. Physiologie des Riechens

Die Bedeutung des Geruchssinns im Alltag wurde über viele Jahrzehnte unterschätzt und von Wissenschaft und Forschung eher stiefmütterlich behandelt. Dabei dient er Tier und Mensch auf ähnliche Weise, sich in ihrem Umfeld zu Recht zu finden, gar zu überleben. Ob bei der Nahrungs- und Partnersuche, bei der Erkennung von Gefahr sowie der Steuerung und Beeinflussung von physiologischen Prozessen des Körpers, das olfaktorische System spielt dabei eine essentielle Rolle. Trotz der im Vergleich zu verschiedenen Tierarten eingeschränkten Leistung des menschlichen Riechvermögens geht man davon aus, dass trainierte Personen wie etwa Parfümeure an die 5.000 verschiedene Geruchsstoffe unterscheiden können (Kandel, 2013). Dies hängt letztlich mit dem komplexen Mechanismus aus Wahrnehmung und Verarbeitung zusammen.

Bei jedem Atemzug gelangen nur etwa zehn Prozent des Luftstroms an das respiratorische Epithel, da das Riechepithel nur eine etwa fünf cm² kleine Fläche darstellt, die auf das Nasendach beschränkt ist (Hummel and Welge-Lüssen, 2006). An diesen Ort gelangen die Duftmoleküle - die kleinste Einheit des volatilen chemischen Stoffes – die für die Riechrezeptoren als Liganden, also Bindungspartner, dienen. Für das Erkennen liegen in der Schleimhaut der *Regio olfactoria* Riechsinneszellen, die mit Millionen von Rezeptoren ausgestattet sind und histologisch betrachtet bipolare Nervenzellen darstellen. Sie sind die erste Station aller ortho- und retronasal ankommenden Duftstoffe – also jener die entweder über die Nasenlöcher – (orthonasal) einströmen oder, wie etwa beim Zerkauen von Nahrung im Mund, über den Oro- und Nasopharynx (retronasal) als Verbindung zwischen Mundhöhle und Nase das Riechepithel erreichen. Beide Wege werden in Abbildung 1 dargestellt. Für diese Aufgabe verfügen die Riechzellen über ein verdicktes Ende, auf dem mehrere dünne Zilien in die wässrige Schleimschicht des Riechepithels hineinragen und auf ihrer Membran die Rezeptoren für den Reiz tragen. An diesen Rezeptoren binden nun die Duftmoleküle und lösen in der entsprechenden Nervenzelle ein Aktionspotenzial aus - die Zelle ist depolarisiert. Je höher nun die Konzentration der ankommenden Duftmoleküle ist, desto mehr Rezeptoren werden angesprochen und desto höher ist die Frequenz der Aktionspotenziale. So wird der ursprünglich chemische Reiz in ein elektrisches Potenzial umgewandelt und entlang des Zellaxons, dem Nervenzellfortsatz, durch die *Lamina cribrosa* bis zum ipsilateralen *Bulbus olfactorius* geleitet. Im Riechkolben kommt es schließlich zur ersten neuronalen Verschaltung der Information. Die bipolaren Sinneszellen werden von speziellen olfaktorischen Gliazellen

eingebettet und vereinen sich somit vor Eintritt in die Schädelhöhle zu einem Bündel, welches schließlich aus etwa 20 *Filae olfactoriae* besteht. Diese dünnen Nervenfasern bilden damit den ersten Hirnnerv, den *Nervus olfactorius*. Sie leiten die chemische Geruchswahrnehmung, umgewandelt als elektrischen Impuls, über die Geruchsbahn an das zentrale Nervensystem weiter (Lüllmann-Rauch und Paulsen, 2012; Kandel, 2013).

Abbildung 1: Darstellung des orthonasalen (schwarzer Verlauf) und retronasalen Transportweges von Duftmolekülen (roter Verlauf).

Die Besonderheit dieser Neuronen, im Gegensatz zu anderen im Körper, ist auf der einen Seite die relative Kurzlebigkeit, aber andererseits die Fähigkeit zur Regeneration. Dies ist möglich, da das mehrreihige Riechepithel neben den chemosensorischen Neuronen auch Stütz- und Basalzellen enthält. Letztere sind undifferenzierte neuronale Stammzellen und können sowohl die Stütz- als auch die Nervenzellen ersetzen, was in regelmäßigen Abständen von etwa 30 bis 50 Tage oder etwa bei Schädigung der Fall ist (Vgl. ebd.). Allerdings lässt diese Regenerationsfähigkeit der olfaktorischen Rezeptorneuronen im Alter stark nach (Brann und Firestein, 2014).

Einen physiologischen Prozess auf der Ebene der Riechsinneszellen stellt die olfaktorische Adaptation dar. Sie beschreibt die allmähliche Verminderung der Empfindungsintensität bei Exposition eines andauernden Geruchsreizes. Dabei kommt es auf molekularer Ebene zu einer Rückkopplungshemmung, bei der Kanäle in der Zellmembran, die für die Entstehung des Aktionspotentials verantwortlich sind, verschlossen werden und als zweiter Hemmmechanismus Botenstoffe, die der Signalübertragung dienen, abgebaut werden. Als Folge werden auch die Duftstoffrezeptoren auf der Zilienmembran durch bestimmte Enzyme deaktiviert. Die Nervenzelle wird nicht mehr depolarisiert und verstummt nach wenigen Sekunden bei kontinuierlicher Duftexposition (Prinz zu Waldeck und Frings, 2005). Letztlich wird dabei aber lediglich die Schwelle für die Duftwahrnehmung erhöht, sodass es nur einer höheren Konzentration oder der kurzfristigen Entfernung der Duftquelle bedarf, um den Duftstoff wieder bewusst zu riechen (Kandel, 2013). Dies erklärt das Phänomen, dass man ein getragenes Parfüm nach einiger Zeit nicht mehr bemerkt oder einen unangenehmen Geruch im Raum nach einer Weile nicht mehr wahrnimmt. Dabei ist interessant, dass die Adaptation durch eine Schwellenerhöhung nur auf den in dem Moment wahrgenommenen Geruch beschränkt ist, während sich die Riechschwelle für andere Gerüche nicht verändert.

2.1.3. Neuronale Verschaltungszentren der olfaktorischen Sinneswahrnehmung

Dank der Vielzahl an Rezeptorproteinen, welche von hunderten bis tausenden Genen codiert werden, und der Fähigkeit eines jeden Rezeptors, mehrere chemische Duftstoffe zu erkennen, entstehen unverwechselbare Erregungsmuster. Dies erklärt die immense Leistung des Geruchssystems, verschiedenste Duftstoffkombinationen zu unterscheiden, und übersteigt bei weitem etwa die Vielfalt an Sinneszellrezeptoren des Auges (Buck und Axel, 1991). Man geht davon aus, dass Säugetiere etwa 1.300, Menschen immerhin 350 funktionsfähige Rezeptoren codieren (Fuchs et al., 2001; Zhang und Firestein, 2002). Das Besondere ist, dass jedes Duftmolekül zwar an verschiedenen Rezeptoren binden kann, jedoch die Bindungsaffinität und somit die Reizantwort unterschiedlich ist. So lässt sich erklären, wieso die Anzahl an bindenden Liganden die Anzahl an Duftrezeptoren deutlich übersteigt. Am Riechkolben entsteht ein Aktivitätsmuster, das sich individuell dem Duftstoff zuordnen lässt und die Vielfalt an wahrnehmbaren Duftmolekülen im Vergleich zur geringeren Rezeptordichte erklärt.

Im Folgenden werden die Projektionen in die einzelnen Gehirnnareale und höheren Verschaltungszentren des olfaktorischen Systems dargestellt. Jedes sensorische Neuron im Riechepithel sendet nach der Depolarisation elektrische Impulse axonal an Neuronen des Riechkolbens weiter. Dabei muss man sich den *Bulbus olfactorius* als Oberzentrum eines neuronalen Netzwerks mit kleinsten Riechzentren, den Glomeruli vorstellen. Während jedes Axon einer Riechzelle mit einem einzigen Glomerulus verknüpft ist, bildet es über seine Hauptdendriten Synapsen zu Mitralzellen, sodass eine Duftstoffselektivität erhalten bleibt. Sogenannte Körnerzellen sorgen als Interneurone dafür, dass durch Hemmung schwach aktivierter Mitralzellen eine Vorverarbeitung der Information stattfindet. Sie erhalten zum einen Afferenzen aus den Mitralzellen selbst, zum anderen auch aus höheren Gehirnzentren. Dies trägt zur Kontrastverschärfung der Geruchswahrnehmung bei und führt letztlich dazu, dass ein räumliches und zeitliches Aktivitätsmuster in den Mitralzellen entsteht. Dieses repräsentiert die Geruchsinformation und wird über den *Tractus olfactorius* zum olfaktorischen Kortex weitergeleitet (Kandel, 2013; Trepel, 2015). Dieser besteht aus fünf Komponenten: Dem anterioren olfaktorischen Kern, der kortikalen Amygdala, dem olfaktorischen Tuberkel, Teilen des entorhinalen Kortex und dem piriformen Kortex, welcher auch als primäre Riechrinde bezeichnet wird, da er den größten Anteil der primären Riechzentren ausmacht und die meisten Afferenzen aus dem Bulbus erhält. Zu den höheren Verschaltungszentren gehören wiederum der orbitofrontale Kortex (OFC), die agranuläre Insula, weitere Kerne der Amygdala sowie Kerne des Thalamus, Hypothalamus, die Basalganglien und der Hippocampus (Zatorre et al., 1992; Gottfried und Zald, 2005) (Abb. 2). Dabei zeigt sich eine wesentliche Besonderheit im Vergleich zu anderen Sinnesmodalitäten:

Informationen des Riechsystems durchlaufen nicht zwingend den Thalamus als zwischengeschaltete Instanz, um ins Bewusstsein zu gelangen (Hummel and Welge-Lüssen, 2006). Die Struktur des Thalamus stellt normalerweise eine unumgängliche Schaltstelle für alle sensorischen Systeme dar. Erst über den Weg der Thalamuskern gelangen jene zu den verarbeitenden sensorischen Gehirnarealen des Neokortex und werden so bewusst wahrgenommen. Dies lässt schlussfolgern, dass die Geruchwahrnehmung im Unterbewusstsein abläuft. Dennoch gibt es Hinweise einer situationsabhängigen neuronalen Filterfunktion unabhängig vom Thalamus auf Ebene des primären olfaktorischen Kortex. Diese bewirkt zum Beispiel, dass während der Tiefschlafphase eine kortikale Verarbeitung olfaktorischer Reize erfolgreich unterdrückt wird (Murakami et al., 2005). Auch wurde in einer Arbeit von Kay und Sherman die These aufgestellt, dass der *Bulbus olfactorius*, aufgrund der anatomischen und funktionellen Ähnlichkeiten, der Thalamus des Riechsystems sein soll (Kay and Sherman, 2007). Andererseits gibt es Ansätze, dass ein geringer Anteil der Bahnen aus dem olfaktorischen Kortex durch den mediodorsalen Thalamus zieht und für das aufmerksame Analysieren von Düften zuständig ist (Öngür and Price, 2000; Plailly et al., 2008).

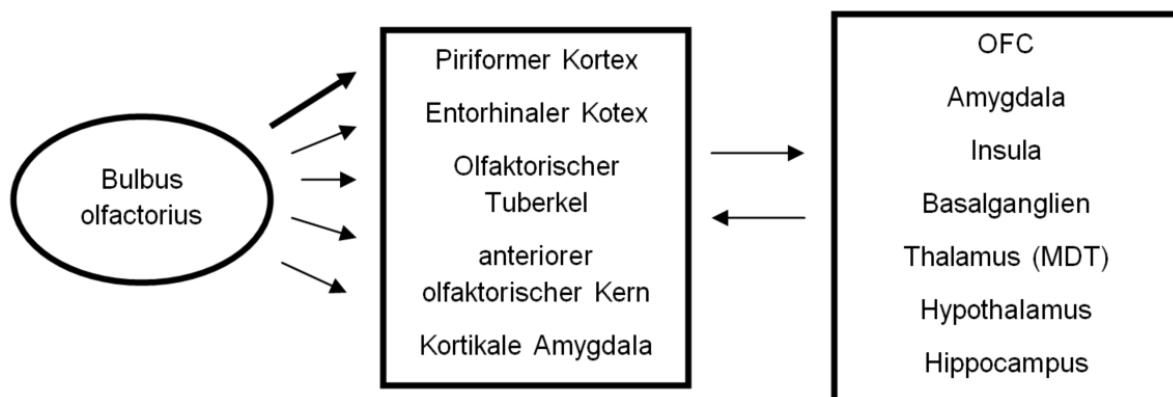


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der beteiligten Gehirnregion in der olfaktorischen Verarbeitung. ‚MDT‘ entspricht dem ‚mediodorsalen Thalamuskern‘.

Weitere Besonderheiten des olfaktorischen Systems und zugleich wichtige Aspekte der individuellen Verarbeitung des Duftreizes sind die zahlreichen Verknüpfungen mit Zentren des limbischen Systems. So wird die olfaktorische Information im Hinblick auf Emotionen, Erinnerungen sowie Affekte bewertet und moduliert unbewusst das Verhalten eines Menschen (Prinz zu Waldeck and Frings, 2005). Dies veranschaulicht die grundlegende Bedeutung des olfaktorischen Systems im Alltag. Auch wenn sie einem vertraut vorkommen, fällt es schwer Gerüche zu benennen und zu beschreiben geschweige denn die einzelnen Duftkomponenten zu analysieren. Die Geruchsinformation aus der Umgebung hat vielmehr

zur Folge sich auf Gemütszustand, Aufmerksamkeit und Verhalten auszuwirken und kann zugleich Motivation, Emotionen und Erinnerungen hervorrufen (Yeshurun und Sobel, 2010).

2.2. Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomografie ist als essentielles Instrument in der kognitiven Neurowissenschaft nicht mehr wegzudenken. Es dient der Darstellung der funktionellen Organisation des Gehirns. Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Grundkenntnisse der Messmethodik dargestellt werden.

2.2.1. Grundlagen des MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch Kernspintomographie genannt, ist ein diagnostisches Verfahren zur Bildgebung innerer Organe und Gewebe. Zunächst in der Physik und Chemie angewandt, wurde es in den achtziger Jahren zunehmend in der Medizin und Forschung etabliert und hat heutzutage einen hohen Stellenwert in der bildgebenden Diagnostik. Im Gegensatz zu Röntgenverfahren, bei denen ionisierende Strahlen angewendet werden und die somit potenziell kanzerogen wirken, wird beim MRT mit Magnetfeldern und Hochfrequenzimpulsen gearbeitet. Der große Vorteil gegenüber anderen nichtinvasiven bildgebenden Techniken besteht in der detaillierten und differenzierten Darstellung aller Körpergewebe, was durch variieren bestimmter Einstellungen erreicht werden kann (Allkemper und Rummeny, 2006). Insbesondere durch den hohen Weichteilkontrast handelt es sich um das beste bildgebende Verfahren zur Beurteilung des zentralen Nervensystems. Als möglicher Nachteil gilt der höhere Zeitaufwand während der Messung, abhängig von der gewünschten Auflösung. Auch wenn keine schädigende Langzeitwirkung durch Magnetfelder selbst bekannt ist, gibt es dennoch einige Kontraindikationen. Aufgrund der ausgesprochen starken magnetischen Kräfte müssen gewisse Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden. Bei Patienten mit bestimmten Metallimplantaten, Clips, Schrauben oder Cochlea-Implantaten sollte eine MRT-Untersuchung gemieden werden, da die Gefahr einer Dislokation im Gewebe besteht. Der magnetische Einfluss auf Steuerung und Programmierung von älteren Herzschrittmachern und Hörgeräten birgt außerdem eine potentielle Gefahrenquelle. Im Zweifelsfall sollte man auf andere bildgebende Verfahren ausweichen (Hendrix, 2003).

Für das Verständnis des technischen Hintergrundes dieses Schnittbildverfahrens, bedarf es zunächst einiger physikalischer Grundlagen. Bei der Kernspinresonanz macht man sich ausschließlich die magnetische Eigenschaft von Atomen mit ungerader Ladungszahl zu Nutze. Das einfachste und letztlich für die Bildgebung sensitivste Molekül ist das Wasserstoffatom (H^+), das im menschlichen Körper mit Abstand das häufigste Element darstellt. Es enthält lediglich ein einziges Proton im Kern und weist somit, wie jedes Atom mit

ungerader Anzahl von Kernteilchen, einen Eigendrehimpuls (Spin) auf. Diese quantenmechanische Eigenschaft bewirkt letztlich, dass sich der Atomkern, aufgrund der rotierenden Ladung stets magnetisch verhält. Das Maß für die Stärke der magnetischen Quelle ist das magnetische Dipolmoment, ohne das ein Kern im MRT nicht zu detektieren wäre.

Während der Körper nun bei der Messung einem starken Magnetfeld ausgesetzt wird, richten sich die durch die Hochfrequenzimpulse angeregten Protonen aus. Dafür gibt es zwei Richtungen, die parallele und die etwas seltenere antiparallele Orientierung. Im erregten Zustand liegen mehr Protonen antiparallel vor. Sobald diese nach einer gewissen Zeit wieder in den Ausgangszustand zurückfallen, wird Energie in Form von Wärme abgegeben. Dieses Bestreben, in den energetisch günstigeren Gleichgewichtszustand zurück zu kehren, wird auch als Relaxation bezeichnet. Die daraus resultierenden messbaren magnetischen Impulse wiederum können durch eine Exponentialfunktion beschrieben und vom Computer so berechnet werden, dass ein Bild erzeugt wird. Man unterscheidet zwei Relaxationszeiten: T1- auch longitudinale, Relaxationszeit genannt, beschreibt die Dauer, die die Protonen benötigen, um die Energie abzugeben und sich wieder in der Ausgangsstellung zu befinden. Sie ist eine Material- bzw. Zeitkonstante (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und abhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Die T2- oder transversale Relaxationszeit, ist abhängig vom Gewebe und stellt somit auch eine Konstante dar (Spin-Spin Relaxationszeit). Sie beschreibt die Anzahl der asynchronen Spins (Dephasierung) der Protonen eines Materials, welche weniger vom Magnetfeld als von den Eigenschaften umgebender Protonen (z.B. Größe) abhängig sind. Schließlich macht sich die Diagnostik mittels MRT beide Parameter zu Nutze und zieht aufgrund der veränderten T1- und T2-Zeit Rückschlüsse auf die Gewebeeigenschaft, da sich zugleich die Signalstärke der Bilder verändert. Während beispielsweise in Flüssigkeit $T1=T2$ entspricht, ist in Festkörpern T2 oft erheblich kürzer als T1. Ausschlaggebend für den Bildkontrast ist der Abstand zwischen zwei Impulsen, die Repetitionszeit (TR), sowie die Echozeit (TE) welche den Zeitraum zwischen Impuls und Signalempfang beschreibt. So lassen sich diese Parameter bereits vorab festlegen, um etwa zur Darstellung von Flüssigkeit T2-gewichtete Sequenzen zu bestimmen und diese in den Bildern signalreich (hell) darzustellen (Breitenseher und Ba-Ssalamah, 2012).

2.2.2. Grundlagen des funktionellen MRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hatte in den 1990er Jahren ihren Durchbruch, nachdem Ogawa und seine Arbeitsgruppe erste Experimente an Tieren durchführte (Ogawa et al., 1990). Daraufhin wurde das neue Verfahren 1992 durch drei parallel und unabhängig voneinander arbeitende Forschungsgruppen, unter anderem Kwong

und Kollegen, an Menschen angewendet (Bandettini et al., 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992). Im Gegensatz zum normalen MRT ermöglichte es eine Darstellung und Messung funktioneller Parameter im Gehirn und revolutionierte die neurophysiologischen Möglichkeiten der Erforschung des menschlichen zentralen Nervensystems.

Was man sich dabei zu nutzen macht, ist das Phänomen des sogenannten BOLD-Effekts (*Blood-Oxygen-Level-Dependent*), was ins Deutsche übersetzt etwa bedeuten würde ‚vom Oxygenierungsgrad des Blutes abhängiger Effekt‘. Dieser basiert darauf, dass die Nervenzellen bei Aktivierung einen gesteigerten Stoffwechselumsatz aufweisen. Führt ein äußerer Reiz zu einem neuronalen Aktionspotential, werden die Nervenzellen zunächst depolarisiert. Zur Wiederherstellung des Membranpotentials sind Energie und vor allem Sauerstoff (O_2) nötig. Der Körper reagiert darauf, indem er in diesem bestimmten Gehirnnareal mit den synaptischen Aktivierungen die Gefäße erweitert und den Blutfluss (*rCBF*, *regional cerebral blood flow*) an dieser Stelle steigert. Dabei wird jedoch mehr sauerstoffreiches Blut, Oxyhämoglobin (HbO_2) angeliefert, als für den Energieumsatz letztlich nötig ist. Dieses Überangebot an HbO_2 , welches über die venösen Gefäße rund um die Nervenzellen wieder abtransportiert wird, kann man in T2-gewichtigen Bildern im fMRT registrieren (Bandettini et al., 1992). Denn sowohl die elektrische Ladung, als auch die magnetische Eigenschaft von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin (Hbr) unterscheiden sich. Das HbO_2 ist diamagnetisch und löst einen schwachen, aber dennoch registrierbaren Effekt im Magnetfeld aus. Deoxyhämoglobin (Hbr), das paramagnetisch ist, übt hingegen eine Inhomogenität im Magnetfeld aus (Lasserre and Blohm, 2003). In anderen Worten: HbO_2 verlängert die Signaldauer und kann daher vom fMRT-Scanner erfasst werden. Der BOLD-Effekt beschreibt somit in indirekter Weise die neuronale Aktivität, da die vom fMRT erfassten Zustände lediglich metabolische und vaskuläre Begleitprozesse der kognitiven Verarbeitung sind. Der Vorteil dabei ist, dass je stärker ein Areal im Gehirn aktiviert wird, umso kontrastierter sich diese Struktur gegenüber dem umgebenden Gewebes darstellen lässt und somit eine qualitative Aussage sichert. Da jedoch die Signalveränderung sehr gering und kurz ausfällt, ist es wichtig, dass alle Schichten in wenigen Sekunden mehrmals aufgenommen werden. Auch die Diskrepanz von drei bis sechs Sekunden zwischen Aktivität und dem Maximum des BOLD-Signals im angeregten Areal, führt zur Notwendigkeit dies in seiner Versuchsanordnung zu beachten (Logothetis und Wandell, 2004). Dieser charakteristische Verlauf wird in Abbildung 3 dargestellt. Bei der Planung der Messperiodik muss berücksichtigt werden, dass unabhängig vom Metabolismus, die O_2 -Versorgung des Gewebes mit einer Latenzzeit von etwa zwei Sekunden einsetzt (*initial dip*). Nach vier bis sechs Sekunden tritt das Maximum an Signalstärke auf und endet in einer Unterschreitung des Nullpunktes, bis sich das Oxygenierungslevel wieder erholt.

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals; $x = t(\text{sec})$, $y = \text{Signalstärke}$ im fMRT „Initial dip“ entspricht der Latenzzeit (ca. 2 sec), zwischen Reizdarbietung und Änderung der Blutoxygenierung. Der Maximalwert der Signalstärke liegt bei ca. 4-6 sec. Es folgt der „Undershoot“ nach dem Stimulus, also eine Art Refraktärzeit, welche bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus anhält (Siedenopf, 2002).

Ein normaler Durchlauf im fMRT besteht aus drei Teilabschnitten. Zunächst erfolgt ein *prescan* zur Beurteilung der optimalen Positionierung des Patienten und zur Planung der weiteren Untersuchungsschritte, darauf folgt ein hoch auflösender anatomischer Scan und den Abschluss bilden die funktionellen Bildserien. Die strukturellen MRT-Bilder aus dem anatomischen Scan, welche eine höhere räumliche Auflösung aufweisen, dienen dazu, Bereiche des funktionellen Scans genauer zu lokalisieren, indem sie mit diesen fusioniert werden. Was letzten Endes resultiert ist eine aus Schnittbildserien entstehende Aktivierungskarte (*activation map*), wie sie in Abbildung 4 dargestellt wird, die mit der entsprechenden Statistiksoftware ausgewertet werden kann. Dabei werden aktivierte Gehirnareale als angefärbte Bildpunkte, sogenannte Voxels in einem dreidimensionalen Gitter dargestellt. Diese werden entsprechend des zuvor festgelegten Schwellenwertes farblich abgestuft als „aktiviert“ angezeigt. Auf die einzelnen Schritte zur Vorverarbeitung und Auswertung der Bilddaten wird im Kapitel ‚Materialien und Methodik‘ genauer eingegangen.

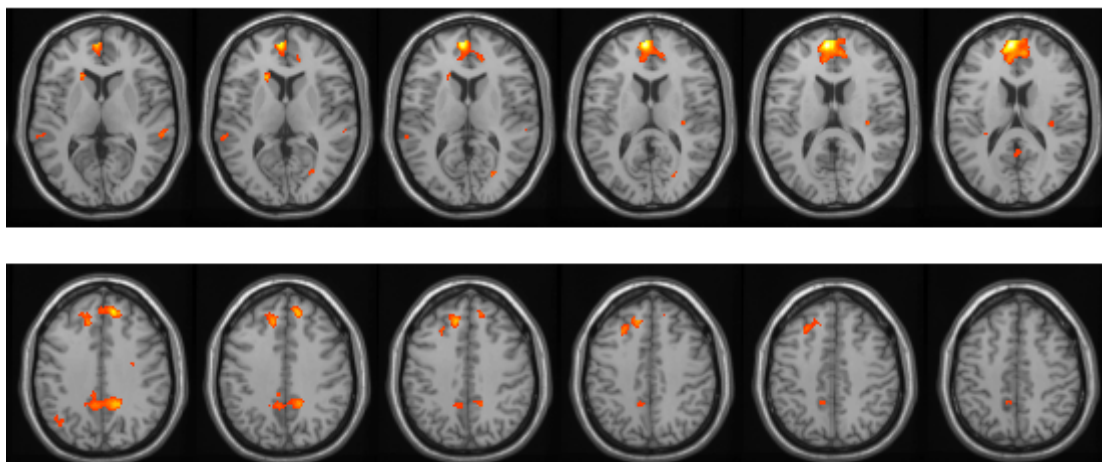


Abbildung 4: Ausschnitt einer, aus axialen Schnittbildserien, bestehenden Aktivierungskarte („activation map“).

Somit übertrifft das fMRT, trotz niedriger zeitlicher Auflösung andere neurophysiologische bildgebende Verfahren wie PET (Positronen-Emissions-Tomographie), EEG (Elektroenzephalografie) oder SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie). Mit dem Fehlen der Strahlenbelastung und Invasivität, der einfachen Reproduzierbarkeit und der

– im Vergleich zu anderen Methoden – relativ guten räumlichen Auflösung im Millimeterbereich ist die funktionelle Magnetresonanztomographie daher Mittel der ersten Wahl. Auch sind insbesondere für den klinischen Alltag die Einsparungen in Kosten und Zeit ein positiver Aspekt für die zahlreichen Einsatzgebiete.

2.3. Das Belohnungszentrum

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht die These, dass angenehme Düfte – abhängig von ihrer Quelle bzw. Kategorie – auch als belohnend betrachtet werden können. So soll bei der Wahrnehmung dieser Gerüche neben Gehirnregionen, die der olfaktorischen Verarbeitung dienen, auch jene des sogenannten Belohnungszentrums aktiviert werden. Im Folgenden werden die dazugehörigen Areale vorgestellt.

2.3.1. Neuroanatomie und Funktion

Bereits 1954 beschrieben Olds und Milner in einer experimentellen Arbeit an Tieren Strukturen des Rattenhirns, die die Grundlage der Erforschung des Belohnungssystems und der positiven Verstärkung schaffen sollten (Olds und Milner, 1954). Durch „intrakraniale Selbstreizung“ (*Intracranial self-stimulation, ICSS*) bestimmter Gehirnareale, in denen Elektroden implantiert wurden, zeigten die Ratten ein außergewöhnliches operantes Verhalten. Sie kehrten immer wieder zu der Reizquelle zurück, um sich bis zu 8.000 Mal in der Stunde durch einen Hebeldruck den elektrischen Impulsen auszusetzen. Es zeigte sich, dass die Hirnstimulierung ein solches Belohnungsempfinden auslösen musste, dass sie sogar einen potenteren Belohnungsreiz darstellte als etwa Nahrung, Sex oder Schlaf. Ähnliche Versuche mit „intrakranialer Selbstreizung“ an Menschen folgten zugleich und deuteten darauf hin, dass das menschliche Belohnungszentrum dem der Tiere bedeutend ähnelt (Heath, 1963). Die beteiligten kortikalen und subkortikalen Regionen wurden im Rahmen von Verhaltensstudien, pharmakologischen und physiologischen Arbeiten, insbesondere dank der sich verbessernden zerebralen Bildgebung, genauestens erforscht. Strukturell betrachtet besteht das mesolimbische System, wie das Belohnungssystem auch genannt wird, aus einem neuronalen Netzwerk verschiedener Gehirnareale und Verschaltungen. So spricht man korrekterweise von einer Vielzahl an Belohnungszentren, die miteinander zu einem Schaltkreis verknüpft sind und durch äußere Reize, aber auch neuronale Botenstoffe und direkte elektrische Impulse angeregt werden können. Zu den Strukturen gehören, wie ausschnittsweise in Abbildung 5 ersichtlich wird, unter anderem das ventrale Striatum, die orbitale prefrontale Gehirnrinde, die Amygdala, das Cingulum und die, mit diesen Strukturen in Verbindung stehenden Areale, wie etwa der Hypothalamus, das Septum und das ventrale Pallidum (Kandel, 2013).

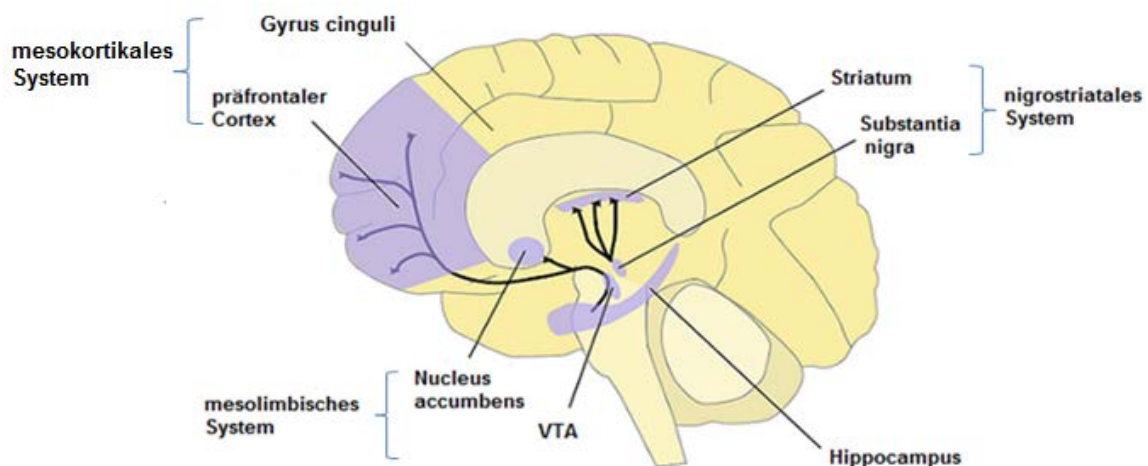


Abbildung 5: Die drei wichtigen dopaminergen Bahnsysteme samt wichtigen beteiligten Strukturen. Nigrostriatales System (Motorik); Mesolimbisches und mesokortikales System (Motivation und Belohnung) (modifiziert nach <http://www.brainfacts.org>).

Jedoch scheinen vor allem der *Nucleus accumbens* (NAcc) als Teil des ventralen *Striatum* sowie die *Area tegmentalis ventralis* (VTA) im Mittelhirn eine besondere Rolle in diesem System einzunehmen (Haber und Knutson, 2010). An den Basalganglien beteiligt, fungiert der NAcc als Zentrale aller Afferenzen aus limbischen, cingulären, insulären, orbitofrontalen und weiteren Regionen des beschriebenen Netzwerkes. Es steht in Verbindung mit der *Substantia nigra*, deren *Pars compacta* mit dem die ventrale tegmentale Area und dem retrorubralen Feld eine funktionelle Größe reich an dopaminergen Zellen bilden, die den relevanten Neurotransmitter des nigrostriatalen, mesolimbischen und mesokortikalen Systems zur Verfügung stellen (Roth and Dicke, 2006). Die dopaminerge Neuronengruppe der VTA ist insbesondere an den letzten beiden Systemen involviert. Der im Soma, dem Zellkörper der Neuronen, produzierte Botenstoff wird über axonale Verbindungen auf den verschiedenen dopaminergen Bahnen weitergeleitet und innerviert nachgeschaltete Areale. Dabei ist die erste Anlaufstelle das ventrale *Striatum*. Aber auch der orbitale und mediale präfrontale Kortex (zielorientiertes Verhalten), der *Hippocampus* (Gedächtnis), die *Amygdala* (Emotionen), das *Cingulum* sowie der *Bulbus olfactorius* erhalten direkte Projektionen aus dem VTA (Nestler et al., 2009).

Das dopaminerge System hat primär die Aufgabe, die Verarbeitung von Eindrücken zu kodieren, die einen belohnenden Charakter auf das Individuum ausüben. Im Gehirn werden Wahrnehmungen, Empfindungen sowie Verhaltensweisen mit positiver Wertigkeit im Belohnungszentrum verarbeitet und als positive Verstärkung folglich wiederholt angestrebt. Definiert wird eine Belohnung als Anreiz, der ein effektives, zielgerichtetes Verhalten

verstärkt und somit Voraussetzung für Motivation ist. Deshalb regt bereits allein die Erwartung einer Belohnung entsprechende Zentren im Gehirn an (Schultz et al., 1992; Schultz, 1998; Lee, 2002). Dopaminneuronen im VTA werden, nach Konditionierung eines belohnenden Reizes, bereits bei der alleinigen Vorstellung und Erwartung erregt, dass auf jenen Stimulus eine Belohnung eintritt. Abhängig vom Eintreten dieses Ereignisses ändert sich auch wiederum die Signalstärke. So lässt sich erklären, wieso man in diesem Versuchsaufbau ohne reelle Belohnung dennoch eine Aktivierung im mesolimbischen System erwartet. Denn allein die Stimulierung mit ansprechenden reizvollen Zielobjekten, die auf eine Belohnung hindeuten bzw. mit dieser assoziiert werden, führt zu einer Signalveränderung in Hirnregionen des Belohnungskreislaufes.

Neben angeborenen Belohnungsreizen wie Essen, Trinken, Fortpflanzung und Schlaf zeigten zahlreiche Studien, dass auch sekundäre, im Laufe des Lebens erworbene Stimuli, belohnend wirken. Ob soziale Verstärker wie Gesichter schöner Menschen oder abstrakte Verstärker wie Musik oder monetärer Gewinn, es wurde immer wieder bestätigt, dass sie die gleiche Wirkung auf den Belohnungskreislauf ausüben wie angeborene belohnende Stimuli (Aharon et al., 2001; Blood and Zatorre, 2001; Rademacher et al., 2010). Diese Art von Reizen wird mit Freude und Verlangen assoziiert, beeinflussen damit die Stimmung positiv und dienen als Verstärker eines motivationalen effektiven Verhaltens.

Der dopaminerge Einfluss auf Belohnungs- und Motivationseffekte spielt offenbar nicht nur für natürliche Verstärker eine Rolle, sondern auch im Kontext von Suchtmitteln (Robinson und Berridge, 1993; Robbins und Everitt, 1996; Adinoff, 2004). Die Entstehung von Süchten wie Drogen- oder Alkoholabusus, Glücksspiel- und Kaufsucht finden ihren Ursprung im mesolimbischen System. Dabei haben jene die Fähigkeit, eine übermäßige Dopaminausschüttung auszulösen, die die Motivation und das assoziative Lernen in eine pathologische Richtung lenkt. Eine gesteigerte Empfindung von Belohnung, Freude und Zufriedenheit nach dem Konsum oder bereits bei der Vorstellung des *High*-Gefühls verstärkt den Anreiz und schließlich den zwanghaften Drang, sich dem Verlangen erneut zu beugen. Man kann somit von einer pathologischen Abweichung sprechen, die sich auf der Basis des natürlichen Prozesses der Motivationsentstehung und des Belohnungslernens begründet (Grawe, 2002).

2.3.2. Der natürliche Belohnungsreiz Essen

Der Psychologieprofessor Berridge stellte 1996 in seiner Arbeit über Belohnung mit Essen erstmals die These auf, dass man zwischen unterschiedlichen neuronalen Systemen unterscheiden müsse. Dabei wurde die Rolle von Dopamin und die gemeinsame Verarbeitung von Hedonik und Belohnung hinterfragt. Für Berridge stand fest, dass ein

belohnender Anreiz zwei psychologische Komponenten aufweist, die er als *liking* (Genuss und Freude) und *wanting* (Appetit und Verlangen) definierte (Berridge, 1996). Grundlage war die Untersuchung sogenannter hedonischer Verarbeitungszentren (*hedonic hotspots*), welche die Annehmlichkeit und den Genuss eines Reizes widerspiegeln und für dessen Verarbeitung kein Dopamin freigesetzt wird. Denn die unter anderem im ventralen Pallidum und dem Mittelhirn befindlichen Zentren werden durch Neurotransmitter wie GABA und Opioide angeregt. Dopamin gewinnt im Belohnungsschaltkreis erst an Relevanz, wenn es um den motivationalen Anreiz eines Stimulus geht (Berridge and Robinson, 1998; Berridge, 2007). Diese Anreizhervorhebung (*incentive salience*), welche durch die *wanting* Komponente eines Reizes dargestellt wird, wird seitdem ausschließlich dem dopaminergen System zugeordnet. Immer wieder versucht man, diese beiden Funktionen beispielsweise anhand essensassoziierten Stimuli zu untersuchen (Havermans, 2011; Jiang et al., 2015).

Zahlreiche Arbeiten haben gezeigt, dass unter allen Belohnungsreizen Essen als der Natürlichste und Universellste anzusehen ist und eine hohe Potenz zu Signalveränderungen in Belohnungszentren des mesolimbischen Systems aufweist (*Striatum*, Pallidum, Insula, Amygdala, Hypothalamus, orbitaler und prefrontaler Kortex). Dies ist scheinbar unabhängig von der Sinnesmodalität, über die der Stimulus dargeboten wird, ob gustatorisch, visuell oder olfaktorisch (Small et al., 2001; Wang et al., 2004; Frasnelli et al., 2015). In weiteren Studien widmete man sich potentiellen Einflussfaktoren, die den belohnenden Aspekt eines Essensstimulus beeinflussen. Neben der subjektiven Wertigkeit eines belohnenden Stimulus bestimmen die Erwartung, die Zielerreichung sowie innere und äußere Zustände des Individuums die neuronale Verarbeitung (Lee, 2002). Diese Faktoren werden auf neuronaler Ebene getrennt verarbeitet (Knutson et al., 2001). Im Kontext essensassoziierten Stimuli beschäftigte man sich mit Einflussfaktoren wie Hunger und Sättigung, Übergewicht und dem Unterschied hochkalorischer gegenüber kalorienarmer Essensreize. Sowohl Rothemund als auch Stoeckel nutzten in ihren fMRT-Studien Abbildungen von gehaltvollem und kalorienarmem Essen innerhalb einer Gruppe übergewichtiger und normalgewichtiger Frauen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Aktivierung von Gehirnarealen zwischen beiden Gruppen. Jene mit Übergewicht wiesen vermehrte Reizantworten in Bereichen des Belohnungszentrums auf und dies außerdem überwiegend bei Bildern aus der hochkalorischen Kategorie (Rothemund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008). In einer ähnlichen Arbeit, in der wiederum Bilder von Speisen als Stimulus genutzt wurden, erfasste man die Reizverarbeitung vor und nach der Nahrungsaufnahme. Dabei ließen erneut übergewichtige Probanden erhöhte Aktivierungen in Regionen des mesokortikolimbischen Systems erkennen – sowohl vor als auch nach Einnahme der Mahlzeit (Bruce et al., 2010). Dabei gilt Sättigung als hemmend und senkt normalerweise die Signalstärke als Antwort auf Essensreize im Belohnungskreislauf (O'doherty et al., 2000; Small et al., 2001; Kringelbach

et al., 2003a). Die Vermutung liegt nahe, dass die unterschiedliche neuronale Verarbeitung essensassoziierter Reize bei diesen Menschen ein Grund für die Entstehung von Übergewicht sein könnte. Man nimmt an, dass externe Stimuli wie der Geruch, das Aussehen, sowie der Geschmack einen stärkeren Einfluss auf das Essverhalten bei diesen Personen haben als interne Signale wie Hunger, Sättigung und Appetit (Jansen et al., 2003). Wang zeigte in seiner Arbeit einen konkreten Zusammenhang. Übergewichtige Probanden wiesen dabei eine geringere Anzahl an Dopaminrezeptoren in wichtigen Schlüsselpositionen des mesolimbischen Kreislaufes auf. Die Verfügbarkeit war sogar umso niedriger, je höher der BMI war. Es wurde geschlussfolgert, dass eine übermäßige Nahrungsaufnahme der Versuch war, die geringere Aktivierung im eigenen Belohnungszentrum zu kompensieren (Wang et al., 2001). Ähnliches zeigte sich in Arbeiten über Kokain-, Alkohol- und Opiatabhängige. Alle wiesen eine geringere Rezeptordichte für den Neurotransmitter Dopamin auf. Man spricht dabei von einem „Belohnungsdefizienz-Syndrom“ (*Reward Deficiency Syndrome, RDS*), welches zwanghaftes Verhalten wie psychisch bedingte Essstörungen und Suchterkrankungen hervorruft, indem es das Versagen der eigenen Belohnungszentren im Gehirn auszugleichen versucht.

Letztlich zeigen die Beispiele den essentiellen Zusammenhang zwischen Dopamin und dem Belohnungskreislauf sowie pathologische Abweichungen als Folge von Defiziten in jenem System. Insbesondere im Kontext des Essverhaltens spielt das dopaminerge System eine wichtige Rolle, indem es den motivationalen Anreiz eines Stimulus generiert und die Aufmerksamkeit und Vorgehensweise steuert.

3. Zielsetzung der Arbeit

Zuletzt beschäftigten sich Frasnelli et al. sowie Jiang et al. mit dem Effekt essensassoziierten Düfte (EAD) auf die menschliche Hirnaktivität anhand von funktionellen MRT-Untersuchungen (Frasnelli et al., 2015; Jiang et al., 2015). Dabei geschah dies mit besonderem Augenmerk auf das mesolimbische System, welches das Belohnungszentrum des menschlichen und tierischen Gehirns darstellt. Hauptakteur war dabei der Neurotransmitter Dopamin, der in Neuronen des Mittelhirns gebildet wird und von großer Bedeutung für den motivationalen Ansporn innerhalb der Reiz-Belohnungsassoziation ist. Während frühere Studien Essensstimuli und die Reaktion auf neurophysiologischer Ebene vor allem anhand von Bildern oder Kostproben erarbeiteten, soll in dieser Arbeit der Stellenwert des olfaktorischen Systems erörtert werden. Dabei wurde die Probandengruppe auf gesunde Normalgewichtige begrenzt, ohne die Thematik unter bestimmten Bedingungen zu untersuchen, wie etwa der Vergleich von Übergewichtigen mit Normalgewichtigen (Rothmund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008) oder nach kontrolliertem Fasten (Bragulat et al., 2010; Born et al., 2011). Ziel war es zu untersuchen, ob die Ergebnisse aus Frasnellis Arbeit von 2015 reproduzierbar sind, sodass Fragestellung und Methodik mit der jetzigen Arbeit übereinstimmen. Dabei wird erwartet, dass Düfte aus der Essenskategorie im Vergleich zu Blumendüften Regionen des menschlichen Gehirns aktivieren, die man dem Belohnungszentrum zuordnen kann (*Area tegmentalis ventralis*, *Nucleus accumbens*, *Striatum*, orbitofrontaler und prefrontaler Kortex etc).

Da sich in Frasnellis Studie die Duftkategorien in ihrer Intensität unterscheiden haben und die essensgebundenen Duftstoffe im Durchschnitt intensiver bewertet wurden, kann ein Effekt auf die neuronale Duftverarbeitung nicht ausgeschlossen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht die Intensitäten der Düfte innerhalb einer Pilotstudie anzupassen und lediglich mit im Allgemeinen als angenehm wahrgenommenen Düften zu arbeiten. Zusätzlich wurden bestimmte Eigenschaften der Düfte erfragt und von den Probanden beurteilt. Dabei wurde erwartet, dass beispielsweise die empfundene Süße oder die Vertrautheit eines Duftes eine wichtige Variable ist, um Tendenzen innerhalb der Ergebnisse zu interpretieren. Der physiologische Zustand Hunger sollte in einer separaten Analyse miteinbezogen werden. Es wurde bereits gezeigt, dass Probanden im hungrigen Zustand eine signifikant höhere Reizantwort auf Essensstimuli aufweisen (Castellanos et al., 2009). Es wird außerdem erwartet, dass Hunger die Wertigkeit eines Belohnungsreizes wie Essen potenziert und somit die Signalveränderungen auf neuronaler Ebene modifiziert (Arias-Carrión et al., 2010).

4. Materialien und Methoden

4.1. Ethische Aspekte und Studiendesign

Die durchgeführte Studie erfüllt alle Anforderungen der Deklaration von Helsinki zu den *Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen* der World Medical Association und ist von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden geprüft und gebilligt worden (EK 355092013). Nach ausführlicher Aufklärung über Inhalt und Ablauf der Studie, gaben alle Teilnehmer ihr mündliches und schriftlich dokumentiertes Einverständnis. Jeder Teilnehmer konnte jederzeit ohne Benennung eines Grundes die Beteiligung an der Studie abbrechen und die wissenschaftliche Auswertung ihrer erhobenen Daten unterbinden.

Für die Studie wurden 30 gesunde Teilnehmer im Alter zwischen 18 und 40 Jahren ausgewählt. Der Studienablauf wurde in zwei Sitzungen aufgeteilt. Das erste Treffen diente der Voruntersuchung und Vorbereitung auf die MRT-Sitzung. Mit einem Durchgang im sogenannten ‚sham scan‘ wurden die Probanden sowohl mit dem Studienablauf als auch mit den zu untersuchenden Düften und den Bewertungsskalen vertraut gemacht. In der zweiten Sitzung fand die einstündige Untersuchung im fMRT statt. Daraufhin erfolgte die Auswertung der gewonnenen psychophysischen und bildgebenden Datensätze. Auf die einzelnen zeitlichen Abläufe wird im Folgenden näher eingegangen. Für beide Sitzungen erhielt jeder Proband eine Aufwandsentschädigung in Höhe von insgesamt 30 Euro.

4.2. Probandenkollektiv

Unter den 30 Teilnehmern waren 17 Frauen im Alter von 22-28 Jahren ($M = 24,47$, $SD \pm 1,84$) mit einem BMI zwischen 18,78 und 23,41 ($M = 20,98$, $SD \pm 1,26$) sowie 13 Männer im Alter von 22-29 Jahren ($M = 25,08$, $SD \pm 2,29$) mit einem BMI zwischen 20,01 und 29,39 ($M = 23,94$, $SD \pm 2,4$).

Alle Probanden erfüllten die zuvor festgelegten Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie:

-
- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
 - Rechtshändigkeit
 - Normales Riechvermögen
 - Freiwilligkeit
-

Auf die Bedeutung der Händigkeit wird in einem separaten Kapitel eingegangen.

Auch fiel keiner der Teilnehmer in folgende Ausschlusskriterien:

-
- Schwangerschaft, Stillzeit
 - Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz)
 - Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
 - Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
 - MRT-spezifische Ausschlusskriterien wie bestimmte metallische Implantate im Körper (z.B. Herzschrittmacher), Platzangst, ausgeprägten Tätowierungen etc.
-

4.3. Verwendete Düfte und Pilotstudie

In der vorliegenden Riechstudie wurde – entsprechend dem Versuchsaufbaus der zu vergleichenden Studie von Frasnelli – mit sechs verschiedenen Düften gearbeitet: Schokolade (Ch) JSEDIB017CK, Vanille (Va) DGFLO908B, Zimt (Ci) DGFLO908B, Lilie (Li) DGFLO793A, Jasmin (Ja) DGFLO770G und Lavendel (La) DGFLO794 (Takasago Europe Perfumery Laboratory, Paris, France).

Da diese in ihrer Ursprungsformel sehr intensiv sind, sollten sie für eine bessere Vergleichbarkeit noch vor der ersten Sitzung mit den Probanden angeglichen werden. Dabei wurden die Duftstoffe im Rahmen einer Pilotstudie an einem Teilnehmerkollektiv von acht Personen getestet. Zum Verdünnen wurde das 95,5-prozentig reine Dipropylenglykol (DPG) verwendet, ein als Lösungsmittel dienendes Produkt aus der Kosmetik- und Parfümindustrie (Takasago Europe Perfumery Laboratory, Paris, France). Die Untersuchung der Intensitäten sollte außerdem ausschließen, dass zu starke Düfte das trigeminale System in der Nasenschleimhaut reizen. Dies würde womöglich andere Hirnareale ansprechen (Boyle et al., 2007) oder unter Umständen die olfaktorische Wahrnehmung beeinflussen (Hummel und Kobal, 1992). Wie im späteren tatsächlichen Versuchsablauf, sollten die Probanden der Pilotstudie auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 10 (sehr stark wahrnehmbar) die Intensität der einzelnen Düfte beurteilen. Nach zwei Durchgängen mit leicht angepassten Verdünnungskonzentrationen, wies die Auswertung der Probandenbeurteilung statistisch keinen signifikanten Unterschied der Intensität auf. Die Verdünnungsverhältnisse waren letztlich wie folgt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Verdünnungsverhältnisse aller Düfte, zusammengefasst in Duftkategorien (Ch=Schokolade, Va=Vanille, Ci= Zimt; La= Lavendel, Ja=Jasmin, Li= Maiglöckchen).

Essensassoziierte Düfte	Nichtessensassoziierte Düfte
- Ch 0,5 ml/ 60 ml (1:120) - Va 50 ml/50 ml (1:1) - Ci 0,5 ml/ 150 ml (1:300)	- La 0,5ml/80 ml (1:160) - Ja 0,5 ml/ 75 ml (1:150) - Li 0,5 ml/ 75 ml (1:150)

Um im Vorfeld außerdem auszuschließen, dass einer der Düfte als unangenehm bewertet wird, wurde die Hedonik im Rahmen der Pilotstudie getestet. Auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) beurteilten die acht Teilnehmer die Düfte. Es zeigte sich ein ausgeglichenes Verhältnis, in dem kein Duft im Durchschnitt als unangenehm (-5 bis -1) bzw. ambivalent (0) beurteilt wurde (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Bewertung der Düfte 1-6 im Rahmen der Pilotstudie mit Proband 1-8 (n) anhand der Intensität (1I-6I) und Hedonik (1H-6H). M = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

n	1I	1H	2I	2H	3I	3H	4I	4H	5I	5H	6I	6H
1	6	-2	2	1	6	1	2	0	4	5	3	3
2	5	3	5	3	5	5	3	0	5	3	4	-1
3	5	-2	5	1	4	5	4	2	3	4	3	5
4	7	3	5	3	6	1	6	4	6	0	6	2
5	7	2	7	2	8	1	8	-1	8	0	6	3
6	5	2	5	2	5	3	6	3	6	3	6	1
7	6	-2	4	0	6	1	6	2	5	3	5	2
8	4	2	3	0	4	2	5	-1	3	2	6	1
M	5,6	0,75	4,5	1,5	5,5	2,38	5	1,13	5	2,5	4,88	2
SD	0,99	2,16	1,41	1,12	1,22	1,65	1,80	1,76	1,58	1,66	1,27	1,66

4.4. Voruntersuchung: Phase 1

Die erste Sitzung galt den Voruntersuchungen sowie einem verkürzten Durchlauf des Experiments. Die Teilnehmer sollten mit dem Versuchsaufbau und den einzelnen Düften vertraut gemacht werden. Dieser Abschnitt fand im Interdisziplinären Zentrum Riechen und Schmecken der Hals-Nasen-Ohren-Klinik statt und umfasste etwa eine Stunde.

4.4.1. Anamnese und Händigkeitstest

Alle Teilnehmer bekamen noch vor dem ersten Termin per E-Mail die Probandeninformation samt Einwilligungserklärung zugeschickt. Diese wurde beim ersten Treffen unterzeichnet abgegeben. Daraufhin bekam der Proband Dokumentationsbögen ausgehändigt, die folgendes umfassten: ein Fragebogen zur allgemeinen Anamnese, eine Kurzanamnese bezüglich der MRT-Untersuchung sowie ein Fragebogen zur Händigkeit (siehe Anhang).

Der standardisierte Anamnesebogen ermöglichte eine ausführliche Befragung von Vor- und Begleiterkrankungen mit Hauptaugenmerk auf den Hals-Nasen-Kopfbereich, sowie Voroperationen, das Rauch- und Alkoholverhalten, Exposition gegenüber Chemikalien, Stäuben oder Gasen sowie die subjektive Einschätzung des eigenen Riechvermögens. Die Kurzanamnese für die MRT-Untersuchung umfasste wichtige Ausschlusskriterien und beinhaltete Fragen nach dem aktuellen Gesundheitsstatus, den Riechtestwert sowie die Händigkeit.

Aufgrund der uneinheitlichen, teils widersprüchlichen Daten, ob unterschiedliche Muster an Gehirnaktivitäten zwischen Links- und Rechtshändern bei sensorischen Reizen bestehen, beschränkte man sich in dieser Studie auf Rechtshänder (Youngentob et al., 1982; Zatorre and Jones-Gotman, 1990; Hummel et al., 1998). So zeigte eine Studie von Royet und Kollegen, dass abhängig von der Hedonik eines Duftes bei Links- und Rechtshändern unterschiedliche Areale des Gehirns aktiviert werden (Royet et al., 2003). Insbesondere da die Probanden neben dem passiven Wahrnehmen der Duftstoffe diese subjektiv bewerten sollten, wurde ein möglicher Einfluss der differentiellen kognitiven Verarbeitung, aufgrund der Händigkeit bereits im Vorfeld ausgeschlossen. Dafür wurde eine verkürzte Version des standardisierten Fragebogens des ‚Edinburgh Handedness Inventory‘ (Oldfield, 1971) verwendet. Dieser umfasst zehn Tätigkeiten, für die der Proband angeben muss, ob er diese ‚stets‘, ‚meistens‘ oder ‚manchmal‘ mit der linken bzw. rechten Hand durchführt. Es werden Punkte von -2 bis +2 je nach Bevorzugung vergeben. Daraus resultierend ergibt sich eine Punkteskala von -20 bis +20 Punkten, wobei man bereits bei einem Ergebnis von kleiner bzw. größer 0, dem Befragten eine Händigkeit zuordnen kann.

4.4.2. 'Sniffin' Sticks' Test

Zur objektiven Beurteilung des Riechvermögens wurde der für die Klinik und Studien entworfene 'Sniffin' Stick' Test verwendet (Hummel et al., 1997). Es handelt sich dabei um einen – wie in Abbildung 6 gezeigten – standardisierten Riechidentifikationstest bestehend aus 16 verschiedenen Filzstiften, die beim Öffnen der vorderen Kappe jeweils einen bestimmten Alltagsduft ausströmen.



Abbildung 6: Identifikationstest zur Ermittlung des Riechvermögens, bestehend aus 16 Riechstiften aus der Sniffin Sticks-Reihe sowie die Liste der Antwortmöglichkeiten.

Während der Untersuchung werden sie dem Probanden einzeln nur wenige Sekunden unter beide Nasenlöcher gehalten, woraufhin dieser aufgefordert wird, den Duftstoff zu identifizieren. Mit Hilfe von vier verschiedenen Abbildungen als Auswahlmöglichkeit wird zudem die Wahl erleichtert. In dieser Studie wurde mit einer verkürzten Version des Identifikationstests gearbeitet und lediglich zwölf der 16 Riechstifte genutzt. Davon leitete sich ab, dass von den maximal zwölf Punkten, der zu erreichende Schwellenwert bei zehn lag. Alle Probanden, die diesen Wert nicht erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen, da dies für ein eingeschränktes Riechvermögen spricht. Unter den 30 Teilnehmern musste keiner, auf Grund eines zu geringen Ergebnisses in dieser Testung ausgeschlossen werden. Der Durchschnittswert der Probandengruppe lag bei $M = 11,17$ ($SD \pm 0,76$).

4.4.3. Training der Mundatmung mit velopharyngealem Verschluss

Im nächsten Schritt wurden die Probanden mit der Technik der Mundatmung mit velopharyngealem Verschluss vertraut gemacht. Es handelt sich dabei um eine artifizielle Atemtechnik durch die erreicht wird, dass während der orthonasalen Duftexposition kein zusätzlicher Luftstrom über die Nase erzeugt wird, da der Proband ausschließlich durch den Mund atmet. Dabei wird mit dem Gaumensegel, das gegen die Rachenhinterwand gedrückt wird, der Übergang zwischen Naso- und Oropharynx verschlossen, wie es in Abbildung 7 gezeigt ist.

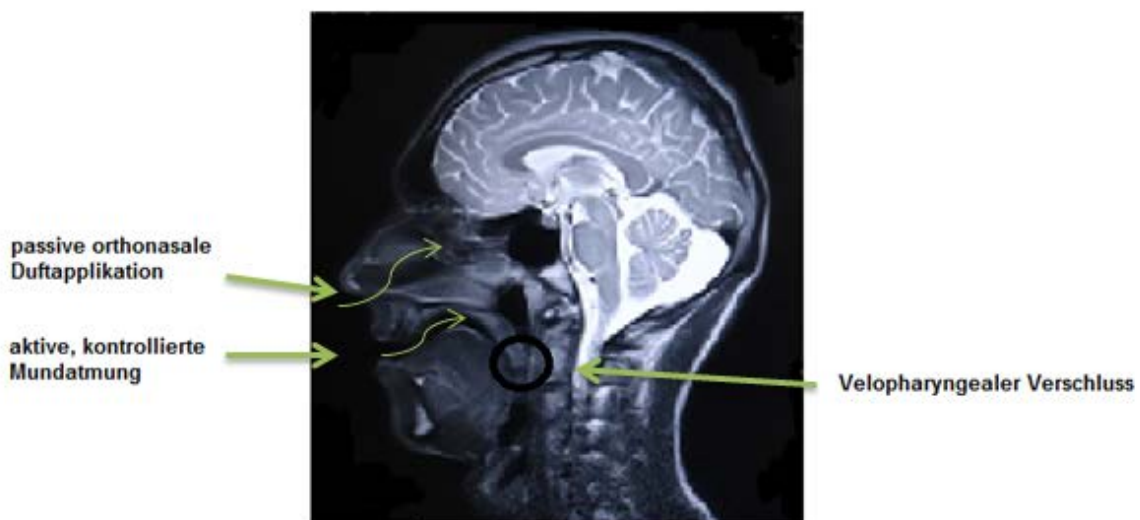


Abbildung 7: Darstellung des velopharyngealen Verschlusses. Während der Proband aktiv durch den Mund atmet, wird der Duft über Teflonschläuche, die sich in den Nasenlöchern befinden, appliziert. Der schwarze Kreis markiert das Gaumensegel, das während des Atemmanövers Naso- von Oropharynx abschließt.

Dies erlaubt außerdem die passive und kontrollierte Applikation der Duftstoffe bzw. des Luftflusses mit einem Olfaktometer. Die Duftwahrnehmung bleibt so unbeeinflusst von der Atemfrequenz und -tiefe. Hintergrund ist, dass bereits das Riechen bzw. das „Schnüffeln“ durch die Nase eine Aktivität in olfaktorischen Gehirnarealen hervorruft, sodass diese unter Umständen nicht von einer Signalveränderung als Zeichen der sensorischen Duftreizverarbeitung zu unterscheiden ist (Mainland and Sobel, 2005). Schließlich beeinflusst auch die Art und Weise, wie ein Duftstoff appliziert wird (ob orthonasal über die Nasenlöcher oder retronasal über die Mund- und Rachenhöhle) das Muster an aktivierten Gehirnarealen (Small et al., 2005). Dies trifft insbesondere dann zu, sobald es sich um essensbezogene Düfte handelt. In dieser Studie wurde die orthonasale Duftstimulation mit velopharyngealem Verschluss angewandt, um eine neuronale Signalveränderung unabhängig vom Atemzyklus und einer retronasalen Assoziation mit Essbarem zu gewinnen. Der Duftreiz wurde dabei

passiv über die Nasenlöcher appliziert und so die Menge an Duftmolekülen sowie der Luftstrom weitestgehend kontrolliert. Per Biofeedback hatte der Teilnehmer die Möglichkeit, sein Atemmuster auf dem Monitor eines Computers beobachten zu können und sich dieses Atemmanöver anzutrainieren. Ermöglicht wurde dies durch die Verbindung über eine Sauerstoffbrille mit einem speziell angefertigten Anemometer, der zwischengeschaltet wurde. Ein eigens dafür entworfenes Programm zeigte nun die in oszillographischen Wellen umgewandelte Atemkurve an, welche sich um eine Nulllinie bewegte. Sobald sich diese Kurve der Nulllinie im laufenden Graphen anpasste bzw. diese überdeckte, konnte man davon ausgehen, dass kein Luftfluss mehr über die Nasenbrille hindurch ging und ausschließlich durch den Mund geatmet wurde. Während des gesamten Untersuchungsverlaufs konnte so die Atembewegung des Probanden kontrolliert und bei Bedarf korrigiert werden.

4.4.4. 'Sham Scan' und Olfaktometer

Wichtige Aufgabe des ersten Termins war es, den Probanden mit dem Versuchsablauf, der Apparatur und den Duftstoffen vertraut zu machen. Als eine Art Trockenübung, um sich auf die Bedingungen und den Ablauf im MRT einzustellen, wurde ein 'sham scan' durchgeführt, eine nachsimulierte MRT-Untersuchung. Durch ein eigens dafür gebautes Gehäuse aus Kartonage, welches über eine Liege befestigt wurde, wurde die räumliche Enge in einem MRT nachgestellt. Durch eine auf dem Computer abgespielte Tonabfolge wurde die Geräuschkulisse während der Untersuchung imitiert. Zusätzlich wurde dem Untersuchten die für die Duftapplikation nötigen Riechschläuche aus Teflon eingeführt sowie die Nasenbrille angelegt und entsprechend am Oberkörper fixiert, um ein Herausfallen während der Untersuchung zu verhindern. Diese nachgestellte Szene hatte mehrere Gründe. Zum einen sollte sich jeder Proband an die ungewohnte und unter Umständen unkomfortable Position, mit der er in der zweiten Untersuchungsphase konfrontiert wird, so gut wie möglich gewöhnen. Jegliche vorher nicht durchgespielte und besprochene Bedingung oder Aufgabenstellung könnte die Aufmerksamkeit ablenken und die Wahrnehmungsfähigkeit beeinflussen. Außerdem erhoffte man sich, Teilnehmer mit Klaustrophobie aus der Studie ausschließen zu können bevor es zur zweiten Phase überging.

Die Duftreizapplikation erfolgt sowohl beim ersten als auch zweiten Untersuchungstermin mit dem tragbaren Olfaktometer als Impulsgeber (Sommer et al., 2012). Es ermöglicht eine computergestützte, automatisierte Abgabe der Düfte in gleicher Konzentration, Frequenz und Dauer. Diese Abfolge wurde zuvor in einem Versuchsprotokoll programmiert, um sie letztlich am Computer ablaufen zu lassen. Für die Duftapplikation wurden die verdünnten Duftstoffe in Vakuumflaschen umgefüllt. Abbildung 8 zeigt wie über ein verzweigtes Schlauchsystem

aus Gummischläuchen und Dreiwegehähnen jede Duftflasche mit dem Olfaktometer verbunden wurde. Über Teflon-Schläuche mit einem Durchmesser von 4 mm und einer Gesamtlänge von etwa 5 Metern wurde die Distanz von den Flaschen zum Probanden überwunden. Eine an eine Wandeinrichtung angeschlossene Leitung lieferte über eine zweite Öffnung reine, duftfreie Luft. So wurde mit einer konstanten Durchflussrate von 1 L/min jeder Duft passiv durch das Schlauchsystem über zwei Nasenstücke dem Probanden appliziert.

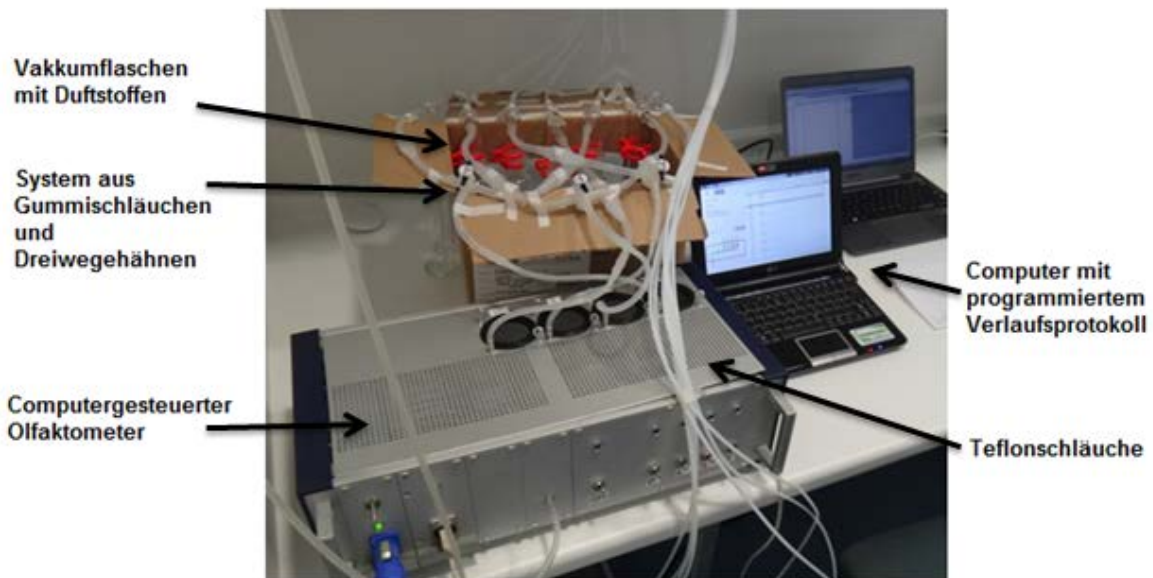


Abbildung 8: Aufbau des computergesteuerten Olfaktometers samt Vakuumdüftflaschen und Schlauchsystem zur Applikation der Düfte.

In einem verkürzten Versuchsaufbau wurden schließlich die Probanden mit den Düften und der Aufgabenstellung vertraut gemacht. Nach jedem Durchgang wurde der Proband zum Duft befragt und sollte diesen jeweils anhand von fünf Eigenschaften entsprechend einer numerischen Skala beurteilen. Die ‚Hedonik‘ von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) sowie die ‚Intensität‘ von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 10 (sehr intensiv wahrnehmbar) wurde analog zur vorangeschalteten Pilotstudie erfragt. Zusätzlich erfolgte die Bewertung der ‚trigeminalen Empfindlichkeit in der Nase‘ als Ausdruck einer Reizung des N. trigeminus. Diese wurde wiederum von 0 (entspricht keiner Empfindung neben dem Duftstimulus) bis 10 (sehr starke Empfindung von Brennen, Stechen bis hin zum Schmerzreiz in der Nase) beurteilt und sollte darüber Aufschluss geben, ob eine mögliche trigeminale Reizung als unangenehm wahrgenommen wird und somit einen Einfluss auf die neuronale Verarbeitung hat (Hummel and Kobal, 1992; Boyle et al., 2007). Des Weiteren war von Interesse, inwieweit die Düfte den Probanden bekannt vorkamen. Die ‚Vertrautheit‘ des Duftes wurde von 0 (gar nicht vertraut) bis 10 (sehr vertraut bzw. einem sehr bekannt

vorkommend) beurteilt und sollte darauf hinweisen, ob es bereits psychophysiologische Unterschiede zwischen den Duftkategorien gibt. Zuletzt wurde nach der ‚Süße‘ des Duftes gefragt, die von 0 (gar nicht süß) bis 10 (sehr süß) bewertet wurde. Ein positiver Zusammenhang zwischen der Süße und der Verarbeitung von essensassoziierten Stimuli wurde bereits in der Literatur beschrieben. Man konnte sowohl bei olfaktorischen als auch gustatorischen Essensreizen nachweisen, dass der Zuckergehalt bzw. die empfundene Süße, Regionen des Gehirns stärker aktiviert, die dem Belohnungsregelkreis angehören (Veldhuizen, 2010; Stice et al., 2013).

Diese Bewertungsreihe wurde für jeden der sechs Düfte erhoben, wobei durch die Befragung automatisch ein zeitlicher Abstand zwischen zwei Duftstimuli entstand, in dem reiner Sauerstoff durchlief. So wurde eine mögliche Kreuzkontamination im Schlauchsystem sowie auch in der Nase des Probanden verhindert.

4.5. fMRT-Untersuchung: Phase 2

4.5.1. Versuchsaufbau

Für die funktionellen Magnetresonanzaufnahmen in der zweiten Sitzung der Studie wurde mittels EPI (Echo Planar Imaging) Sequenzen an einem 1,5 Tesla Magnetom Sonata Scanner gearbeitet (Siemens AG, Erlangen, Deutschland). EPI-Sequenzen eignen sich dabei gut für die Aufnahme größerer Hirngebiete sowie des gesamten Gehirns, wie in der vorliegenden Studie. Sie liefern eine hohe Anzahl von funktionellen Bildern, dafür jedoch mit eingeschränkter räumlicher Auflösung. Die wichtigsten technischen Parameter sind die Echozeit (TE) mit 40ms, die Repetitionszeit (TR) von 2500 ms und der Flip- bzw. Anregungswinkel (FA) von 90°. Letzterer spielt jedoch in der EPI-Sequenz angesichts der dort verwendeten Repetitionszeiten von einigen Sekunden eine untergeordnete Rolle. Während die funktionellen Bilder aus jeweils 26 Schnitten mit einer Matrix aus 64 x 64 Voxeln und einer Auflösung (= Voxelgröße) von 3 x 3 x 3,75 mm bestanden, erfolgte anschließend eine strukturelle Bilderfassung des Gehirns. Der anatomische T1 Scan bestand aus 224 Schichten mit den Parametern: Matrix 352 x 384; einer Auflösung von 0,73 x 0,73 x 1mm; einer TR von 2180 ms; einer TE von 3,93 ms und einer FA von 15°; er war dementsprechend räumlich höher aufgelöst und lieferte ein Referenzbild, welches man für die Bildfusion nutzte, um die statistisch ausgewerteten Gehirnareale in einem anatomischen Fenster darstellen zu können.

Vor der fMRT-Untersuchung musste jeder Proband nochmals einen Aufklärungsbogen durchlesen und ausfüllen, welcher Kontraindikationen für das MRT auflistete, sowie Angaben zu seiner Person für die Untersuchung erfragte (z.B. Größe, Gewicht etc.). Mittels der

Standard-MR-Messung konnten außerdem Pathologien wie z.B. intrakranielle Raumforderungen ausgeschlossen werden.

Der Aufbau ähnelte dem in der ersten Sitzung, wobei diesmal drei Räumlichkeiten zur Verfügung standen. Der MRT-Saal war über ein Fenster vom technischen Untersuchungsraum abgegrenzt, in dem der Ablauf gesteuert wurde und der Computer stand, über den die korrekte Mundatmung kontrolliert wurde. Im Nebenraum befand sich das computergesteuerte Olfaktometer samt Duftflaschen. Der Proband lag mit fixiertem Kopf zur Minimierung von Bewegungen und einer Notfallglocke im MRT-Scanner. Die Enden der Teflonröhrchen, die über das Schlauchsystem mit dem Olfaktometer und den Duftflaschen verbunden waren sowie die Sauerstoffbrille, wurden in beiden Nasenlöchern positioniert und mit Gurten am Oberkörper des Teilnehmers befestigt. Ein Herausfallen während der Untersuchung sollte dadurch verhindert werden. Im dennoch eintreffenden Fall sollte dies der Proband mitteilen. Die Düfte wurden pseudorandomisiert entsprechend der Probandennummer wie Abbildung 9 beispielhaft aufführt dargeboten:

N1:	6	1	5	2	4	3
N2:	1	2	6	3	5	4
N3:	2	3	1	4	6	5
N4:	3	4	2	5	1	6
N5:	4	5	3	6	2	1
N6:	5	6	4	1	3	2
N7:	6	1	5	2	4	3

Abbildung 9: N1-N30: Probandennummer; 1-6: Duftstoffnummer.

4.5.2. Versuchsablauf und Block-Design

Mit Unterstützung einer medizinisch-technischen Assistentin wurde die funktionelle MRT-Untersuchung wie folgt durchgeführt: Zunächst begann man mit einer *shim*-Sequenz, durch welche das Magnetfeld ideal ausgerichtet wurde, um es individuell an den Probanden anzupassen und so die Genauigkeit der Bilder zu steigern. Daraufhin folgte die eigentliche Untersuchung. Durch Benennung des jeweiligen Duftes wurde der Stimulus über das computergesteuerte Olfaktometer appliziert. Es wurde ein Block-Design-Verfahren für den Untersuchungsablauf angewandt. Dieses Verfahren bedient sich eines Zeitreihenparadigmas, in dem sich experimentelle Bedingungen (ON-Bedingung, Duftgabe) mit Kontrollbedingungen (OFF-Bedingung, keine Duftgabe) innerhalb von sechs Blockwiederholungen abwechseln. Der Wechsel der Blöcke erfolgte im 20-Sekunden-Turnus und wird in Abbildung 10 veranschaulicht. Innerhalb des ON-Blocks wechselte sich außerdem 1 Sekunde Duftreiz mit 2 Sekunden duftfreier Luft ab, um Habituation zu

verhindern. Diese ON-OFF-Abfolgen können abhängig von der Fragestellung unterschiedlich oft wiederholt und aneinandergereiht werden. Es ist dabei aber zu beachten, dass in der späteren Auswertung mit dem Vergleich zwischen ON- und OFF-Bedingung eine Aussage darüber getroffen wird, welche Gehirnareale während einer bestimmten Aufgabe zusätzlich oder stärker aktiviert wurden.

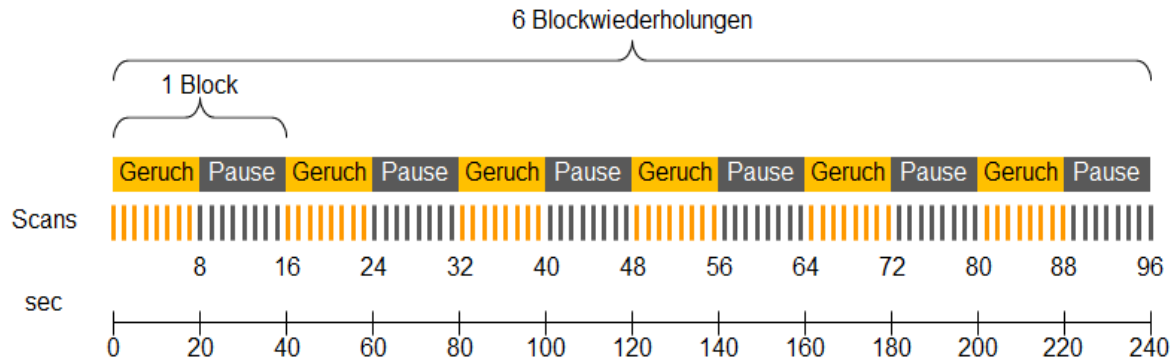


Abbildung 10: Blockdesign der Duftapplikation im fMRT.

Die gesamte Scan-Zeit pro Duft dauerte 4 Minuten und 20 Sekunden, wobei man die ersten 10 Sekunden verwarf, da das Olfaktometer erst nach einer Vorlaufzeit von 6 Scans $\pm$ 15 Sekunden gestartet wurde. Es wurden davon wiederum die ersten 2 Scans $\pm$ 5 Sekunden aus der Auswertung ausgeschlossen. Dies tat man um den Weg von den Duftflaschen zu den Nasenstücken nicht mit einzubeziehen, da die Messung mit einem „ON-Block“ begann. Schließlich ergaben sich mit einer Repetitionszeit von 2,5 Sekunden und einer Gesamtapplikationszeit von 4 Minuten 96 Scans bzw. Aufnahmen pro Duft. Nach jedem dieser Durchläufe wurde der Proband – wie bereits in der ersten Sitzung – gebeten, den Duftstoff entsprechend der fünf Qualitäten auf den ihm bereits bekannten Skalen zu bewerten.

Nach der funktionellen Messungsreihe mit Duftexposition folgte der anatomische T1-gewichtete Scan, bei dem die Gehirnstruktur mit einer höheren räumlichen Auflösung erfasst wurde. Es sollte später als Referenzbild für die funktionellen Aufnahmen der Gehirnstrukturen dienen, um die Erregungsmuster innerhalb der niedrig aufgelösten Bilder zu lokalisieren. Dies dauerte etwa 15 min, in denen kein Reiz appliziert wurde und der Proband wieder normal durch die Nase atmen konnte.

Zum Ende der Untersuchung wurden abschließend Fragen an jeden Probanden bezüglich seines Hungers und Appetits gestellt. Das momentane Hungergefühl sollte auf einer Skala von 0-10 bewertet werden. Der Appetit sollte, so wie ihn der Teilnehmer im alltäglichen Leben empfindet, auf der gleichen Skala angegeben werden. Ein Proband, dessen Hungergefühl zwischen 0 und 2 lag, wurde als nicht hungrig eingestuft (NHU, n=10),

Bewertungen zwischen 3 und 6 galten als ambivalent und all jene, die ihr Hungergefühl mit einer 7 oder höher einschätzten, wurden zu den hungrigen Teilnehmern gezählt (HU, n=10). Innerhalb dieser Gruppen wurden psychophysische Analysen durchgeführt, sowie deren Daten aus dem funktionellen MRT verglichen.

4.6. Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung der psychophysiologischen Bewertungen der Probanden wurden das Analyse- und Statistikprogramm SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, USA) genutzt. Für die deskriptive Statistik wurde das arithmetische Mittel samt Standardabweichung ermittelt. Um signifikante Unterschiede innerhalb der psychophysiologischen Befunde der Dufteigenschaften herauszufinden, wurden wiederholte Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt und mit Bonferroni post-hoc Tests ergänzt. Das Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

Die statistische Auswertung der Datensätze des fMRT erfolgte mit der Software SPM8 (*Statistical Parametric Mapping, Version v4667, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London*). Es handelt sich dabei um eine MATLAB (MathWorks, Inc., Ismaning Germany) Applikation, deren Versionen 7.1 (R14SP3) bis 8.5 (R2015a) als Hintergrundprogramm genutzt werden. Zuvor mussten alle Datensätze, die das MRT als DICOM-Formate (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) herstellt, das als ein internationales Bildstandard dient, in das NIfTI-Format (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) importiert werden. Nur aufbereitete Daten können von der SPM-Software dargestellt und ausgewertet werden. Es folgte zunächst das *Preprocessing* der Datensätze, um daraufhin statistische Berechnungen ausführen zu können. So wurde zunächst in allen Datenbildern manuell ein Nullpunkt festgelegt, wobei als anatomische Landmarke die *Commisura anterior* diene. Dies war zugleich Ursprungspunkt des dreidimensionalen Koordinatensystems in dem sich die aufgezeichneten Bilder bewegten und so untereinander verglichen werden konnten. Beim sogenannten *Realignment* (Bewegungskorrektur) werden über diese drei Rotationsachsen alle gemessenen Bewegungsartefakte des Kopfes korrigiert. Als Referenz dient das zuerst aufgenommene Bild, wonach alle nachfolgenden Bilder ausgerichtet und entsprechend zur Deckung gebracht werden. Damit schließt man aus, dass sogar feinste Abweichungen der Kopfhaltung während des Scans zu Signalveränderungen und somit falschen Auswertungen führen. Nach der Lagekorrektur folgt die Segmentierung, bei der die strukturellen Bilder in weiße und graue Substanz gegliedert werden, welche wiederum dem nächsten Schritt, der 'Normalisierung' dienen. Dabei wird jede Bilddatei an ein standardisiertes Gehirnmodell angepasst, dessen Ursprung das *Montreal Neurological Institute* (MNI) entsprechend des dreidimensionalen Koordinatensystems festlegt und als globales Referenzsystem akzeptiert

wird. So ist es nicht nur möglich, innerhalb der eigenen Probandengruppe recht präzise Signale gleicher aktivierter Gehirnregionen zuzuordnen, sondern im Allgemeinen auch Ergebnisse anderer Studien diesen gegenüberzustellen und zu vergleichen. Beim letzten Schritt dem *Preprocessing* wurden alle funktionellen Bilder ‚geglättet‘ (*smoothen*), um größere Signalsprünge auszugleichen. Dabei wird die Verbindung von benachbarten Bildpunkten bewertet und die Übergänge zwischen diesen geglättet. Daraus resultiert eine bessere Unterscheidung zwischen aktivierten Mustern und Störsignalen.

Die so aufbereiteten Datensätze dienten nun der statistischen Berechnung. Sie fand zunächst auf individueller Ebene statt und wurde auf Gruppenebene ausgeweitet. Bei jedem Probanden wurde der Kontrast zwischen ON-Phase vs. OFF-Phase aller einzelnen Gerüche analysiert. Auf Gruppenebene wurden t-Tests durchgeführt, um wiederum die ON-Bedingungen mit den OFF-Bedingungen der sechs Düfte, wie auch der Bedingung mit und ohne Duftstoff zu vergleichen. Weiter wurde im Hinblick auf die Fragestellung analysiert inwiefern sich die Aktivität aller EAD von der unter NEAD unterscheidet. Außerdem verglich man in t-Tests für unabhängigen Zweistichproben unter anderem die Aktivität der hungrigen Probandengruppe mit der der nicht hungrigen innerhalb der Duftkategorien. Dies geschah durch mehrfaktorielle Berechnungen, welche in SPM8 als *full factorial*-Design eingegeben werden. Bei allen Berechnungen verzichtete man auf den *family wise error* (FWE) und legte den p-Wert bei $t = 0,005$ bzw. im Falle des Effektes EAD auf 0,001 fest. Zusätzlich wurde für die grafische Darstellung der Ergebnisse eine Voxelgröße von 10 Voxels pro Cluster als Schwellenwert festgelegt. Diese farbigen Bildpunkte stellen die Aktivitätsveränderung im Gehirn dar. Eine Ansammlung an Voxels wiederum wird als Cluster bezeichnet und weist darauf hin, dass in diesem Areal die Aktivität sehr hoch war.

Zur graphischen Darstellung werden die Ergebnisse der fMRT-EPI-Daten an die anatomisch höher aufgelösten Referenzdaten angepasst und in einem Hirnschnittschema, dem ‚gläsernen Gehirn‘ (*glass brain*) auf zweidimensionaler Ebene dargestellt (Abb. 11). Wobei man, wenn man ein Voxelcluster genauer betrachten wollte, diesen markierte und in allen drei Ebenen dargestellt bekam. Eine weitere Darstellung fand anhand eines T1-gewichtigen Standardhirns (*single subject*) statt.

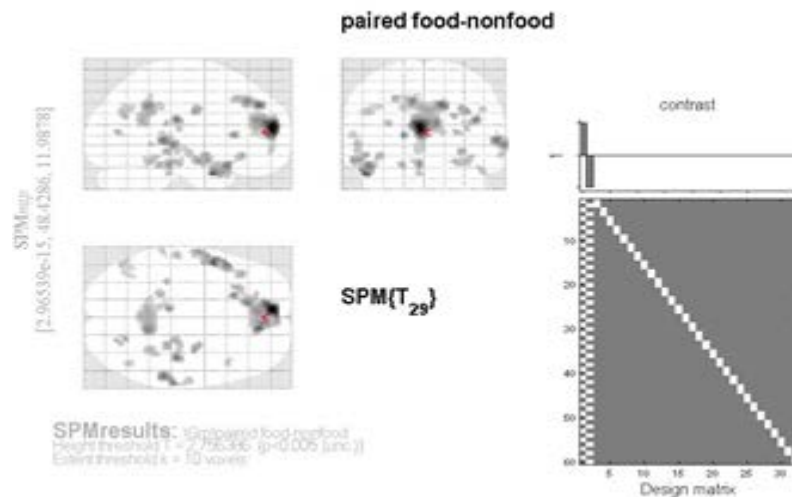


Abbildung 11: Darstellung der statistisch ausgewerteten Aktivitätencluster eines Kontrastes innerhalb eines „gläsernen Gehirns“ (glass brain). Die drei Ansichten entsprechen den räumlichen Koordinaten x,y,z (entsprechend des roten beweglichen Cursors am linken Bildrand vermerkt). $SPM \{T_{29}\}$ gibt den Kontrast-Typ (T) und Anzahl der Freiheitsgrade an (FG; degrees of freedom, $df = \text{Scananzahl} - \text{Parameteranzahl}$) an. Zur rechten wird die Design-Matrix gezeigt, wie sie zuvor in SPM eingegeben wurde.

Als zusätzliches Arbeitsprogramm wurde der WFU-Pickatlas (Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine, North Carolina, USA) genutzt. In diesem konnte man die SPM-Dateien einlesen und anhand der MNI-Koordinaten die berechneten Aktivitätscluster den entsprechenden anatomischen Gehirnarealen zuordnen. Des Weiteren konnten mit Hilfe dieses Programms manuell Masken erstellt werden, um sogenannte *Regions of Interest* (ROI) genauer zu untersuchen. Dabei legt man Gehirnregionen anhand von Koordinaten und Durchmesserangaben fest, deren Aktivierungen von besonderem Interesse sind und erhält die Voxelanzahl entsprechend des Stimulationsmusters in jenem Areal.

Man konzentrierte sich in der Arbeit auf das Belohnungszentrum, insbesondere das ventrale Striatum, VTA und olfaktorische Areale, wie den olfaktorischen OFC, den piriformen Kortex, Insula und Amygdala. Für die ROI-Analyse – am Beispiel des olfaktorischen orbitofrontalen Kortex – erstellt man eine ‚Maske‘, die eine 10 mm im Durchschnitt messende Kugel im dreidimensionalen Raum darstellt und – entsprechend des Koordinatensystems – in den rechts- ($x, y, z = 24, 36, -12$) sowie linksseitigen ($x, y, z = -22, 32, -16$) olfaktorischen OFC zentriert wird. Die Koordinaten sind in diesem Fall aus der Arbeit von Gottfried und Zald entnommen (Gottfried und Zald, 2005).

5. Ergebnisse

5.1. Pilotstudie

Um die Intensitäten der anfänglich starken Düfte aneinander anzupassen, wurden diese im Vorfeld in einer Pilotstudie an unabhängigen Probanden ($n=8$) getestet. Nach mehreren Durchgängen mit verschiedenen Verdünnungsgraden ergab sich varianzanalytisch kein signifikanter Unterschied innerhalb der Bewertungen der Intensität ($F(5,35) = 1,41$; $p = 0,25$).

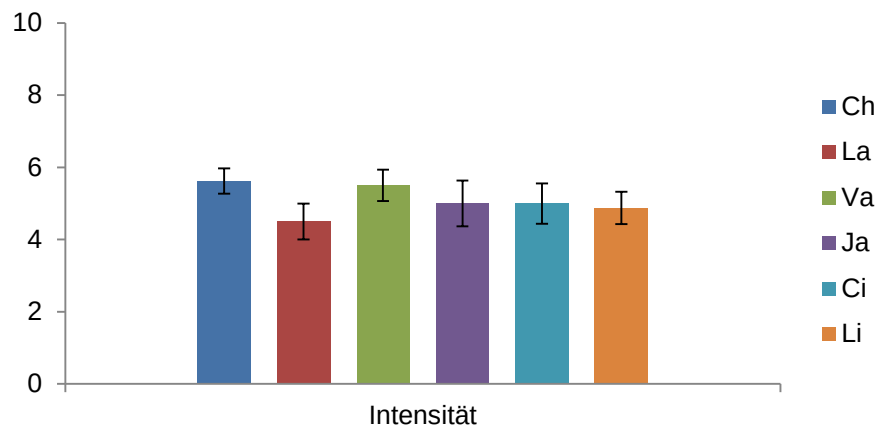


Abbildung 12: Intensitätsbewertung der sechs Düfte im Rahmen der Pilotstudie ($n=8$).

Zusätzlich sollte an dieser kleinen Gruppe festgestellt werden, ob eines der Duftstoffe aufgrund einer negativen Hedonik ausgeschlossen oder ersetzt werden musste, um Homogenität in den Kategorien zu erreichen. Es zeigte sich nach Auswertung innerhalb der kleinen Stichprobengruppe kein signifikanter Unterschied in der Hedonik ($F(5,35) = 1,14$; $p = 0,36$).

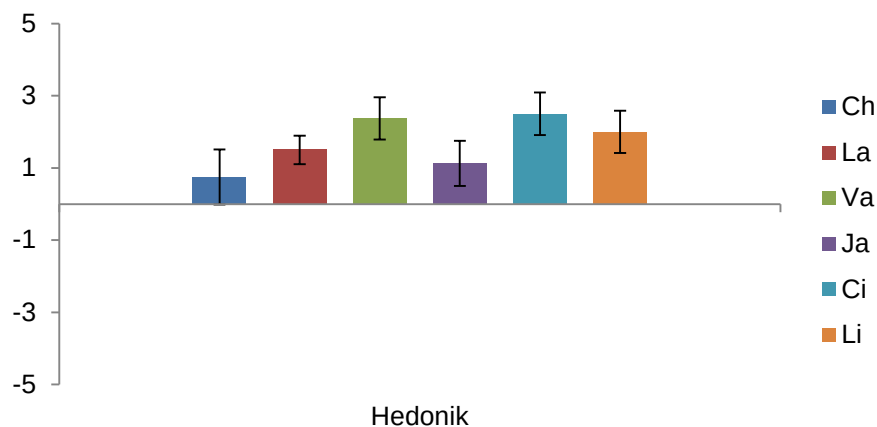


Abbildung 13: Hedonikbewertung der sechs Düfte im Rahmen der Pilotstudie ($n=8$).

5.2. Daten der psychophysischen Testung

5.2.1. Beurteilung der Düfte

Während beider Sitzungen folgte nach jeder Darbietung der einzelnen Duftreize die Beurteilung entsprechend verschiedener Kategorien. Die für die Studie relevanten Bewertungen sowie die Betrachtung des Einflussfaktors Hunger wurden lediglich auf die MRT-Sitzung beschränkt. Im Folgenden werden die psychophysischen Ergebnisse der MRT-Untersuchung dargestellt.

Hedonik

Im Mittel wurden alle Gerüche – wie sich bereits in der Pilotstudie zeigte – als angenehm bewertet. Auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) lagen sie zwischen 1,7 (Ja; SD $\pm$ 1,98) und 2,8 (Li; SD $\pm$ 1,39). Es wurden keine Probanden aus der Studie ausgeschlossen, die einen oder mehrere Düfte als unangenehm bewerteten. Die Gesamtbewertung der Hedonik zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Düften in wiederholten Varianzanalysen ($F(5,140) = 2,25$, $p = 0,052$).

Intensität

Bezüglich der Intensität bewegten sich die Durchschnittswerte auf einer Skala von 0-10 zwischen 4,20 (Ja; SD $\pm$ 2,1) und 6,00 (La; SD $\pm$ 2,09). Trotz vorangeschalteter Pilotstudie ergaben sich bei der Berechnung mittels Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied innerhalb der Intensitätsbewertungen aller Düfte ($F(5, 140) = 4,6947$, $p = 0,005$). Die nachgeschalteten Bonferroni post-hoc Testungen ergaben signifikante Intensitätsunterschiede zwischen La ($M = 6,0$, SD $\pm$ 2,1) und folgenden Düften: Va ($M = 4,53$, SD $\pm$ 2,42, $p = 0,01$), Ja ($M = 4,20$, SD $\pm$ 2,24, $p < 0,001$), Ci ($M = 4,37$, SD $\pm$ 2,18, $p = 0,003$) sowie Li ($M = 4,53$, SD $\pm$ 1,93, $p = 0,01$).

Trigeminale Empfindung

Des Weiteren wurden die Probanden bezüglich einer trigeminalen Empfindung bei Darbietung der Duftreize befragt. Es sollte ausgeschlossen werden, dass eine mögliche nozizeptive Komponente des Duftes die Verarbeitung der olfaktorischen Information zu stark beeinflusst oder überdeckt und somit eine Vergleichbarkeit mit den anderen Duftreihen einschränkt. Es wurde die Frage formuliert, ob sie ein Brennen, Stechen oder Wärmegefühl während der Reizapplikation in ihrer Nase verspürten, wobei die Teilnehmer diese Empfindung auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten sollten. Es zeigt sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Duftstoffen ($F[5; 140] = 2,067$, $p = 0,07$). Die Bewertungen

Ergebnisse

reichen von 3,7 (Ci; SD $\pm$ 2,16) bis 4,9 (La; SD $\pm$ 1,97). Es fiel kein Duftstoff aufgrund von übermäßiger trigeminaler Reizung aus der weiteren Testung heraus.

Süße und Vertrautheit

Schließlich wurden nach Darbietung der Düfte diese bezüglich der Süße auf einer Skala von 0 (gar nicht süß) bis 10 (sehr süß), sowie entsprechend der Vertrautheit mit dem Duft von 0 (gar nicht vertraut) bis 10 (sehr vertraut/geläufig) beurteilt. Das Einschätzen der Vertrautheit durch die Probanden hatte die Absicht eventuelle Assoziationen und häufigen Kontakt mit diesem Duftstoff in der Auswertung mit einzubeziehen. Die Bewertung der Süße reichte von 4,5 (La; SD $\pm$ 2,11 bzw. Li; SD $\pm$ 1,98) bis 6,3 (Ch; SD $\pm$ 1,69). Die durchschnittliche Bewertung der Vertrautheit lag zwischen 4,5 (Ja; SD $\pm$ 1,86) und 7,2 (Ch; SD $\pm$ 2,00).

Die Beurteilung der Duftstoffe wird in Tabelle 3 nochmals zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 3: Durchschnittliche Beurteilung der Düfte (Standardabweichung in Klammern).

	Ch	Va	Ci	La	Ja	Li
Intensität	4,97 (1,92)	6,00 (2,1)	4,53 (2,42)	4,20 (2,24)	4,37 (2,18)	4,53 (1,93)
Hedonik	2,10 (2,01)	2,43 (1,41)	2,03 (1,52)	2,67 (1,49)	1,73 (1,98)	2,83 (1,39)
Trigeminale Empfindung	4,17 (2,18)	4,07 (2,17)	3,67 (2,16)	4,90 (1,97)	3,97 (2,27)	4,17 (1,88)
Vertrautheit	7,20 (2,00)	6,70 (2,02)	5,73 (2,35)	6,37 (2,14)	4,50 (1,86)	4,60 (1,38)
Süße	6,27 (1,69)	6,10 (1,92)	4,90 (1,87)	4,47 (2,11)	4,53 (2,04)	4,47 (1,98)

5.2.2. Essensassoziierte Düfte (EAD) gegenüber nichtessensassoziierten Düften (NEAD)

Im nächsten Schritt wurde die Gruppe der essensgebundenen Düfte (EAD) der Gruppe der blumigen Düfte (NEAD) gegenübergestellt und in den bereits genannten Eigenschaften miteinander verglichen. In einem t-Test für verbundene Stichproben zeigte sich, dass sich beide Duftkategorien im Hinblick auf Hedonik (EAD: $2,19 \pm 1,06$, NEAD: $2,41 \pm 1,10$, $t(1, 29) = -1,22$, $p = 0,23$), Intensität (EAD: $4,63 \pm 1,81$, NEAD: $4,89 \pm 1,63$, $t(1, 29) = -0,95$, $p = 0,35$), und trigeminale Reizung (EAD: $3,99 \pm 1,67$ und NEAD $4,30 \pm 1,71$, $t(1, 29) = -1,70$, $p = 0,10$) statistisch nicht signifikant unterschieden. Jedoch sieht man im Kontext der Vertrautheit und der Süße signifikante Unterschiede, wobei essensassoziierte Düfte im Durchschnitt als „vertrauter“ ($6,54 \pm 1,53$) bewertet werden als Düfte, die nicht mit Essen assoziierbar sind ($5,16 \pm 1,18$) ($t = 3,94$, $p < 0,001$). Auch gelten sie als süßer ($5,71 \pm 1,41$) im Vergleich zu den Blumendüften ($4,56 \pm 1,71$) ($t = 3,38$, $p = 0,002$). Abbildung 12 veranschaulicht die Unterschiede in der Bewertung beider Gruppen:

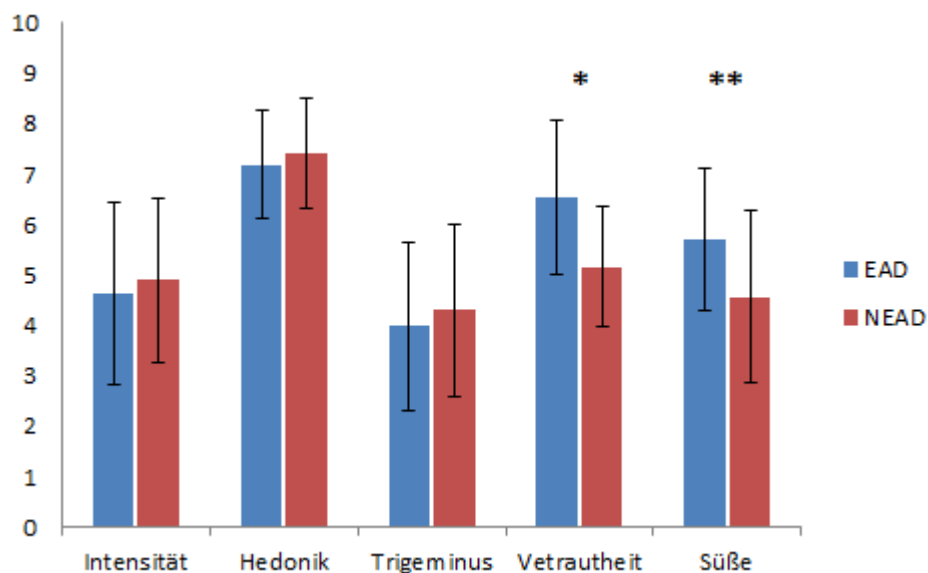


Abbildung 14: Psychophysische Bewertung der Düfte. Zwischen essensassoziierten und nichtessensassoziierten Düften zeigen sich signifikante Unterschiede in der Bewertung von Vertrautheit und Süße; * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$. Zur einheitlichen Darstellung wurde die Bewertungsskala der Hedonik auf eine Skala von 0-10 umgerechnet.

5.2.3. Einflussfaktor Hunger

Um einen Zusammenhang zwischen dem individuellen Hungergefühl und der Bewertung sowie der Gehirnaktivität der Probanden festzustellen, wurden jene am Tag der fMRT-Untersuchung aufgefordert dies auf einer Skala einzuschätzen.

Hunger

Die 30 Probanden wurden in drei Gruppen à zehn Personen entsprechend ihrer Bewertung aufgeteilt. Es wurde verglichen, ob zwischen den nicht hungrigen (NHU; $n = 10$) und den hungrigen Teilnehmern (HU; $n = 10$) Unterschiede in der psychophysischen Analyse bestehen. Probanden, die sich ambivalent verhielten und ihr Hungergefühl zwischen 3-6 bewerteten, wurden dabei außer Acht gelassen. Dabei zeigte der Vergleich beider Gruppen keinen Unterschied bezüglich der Beurteilung der EAD, sowie auch der NEAD, was in Abbildung 13 dargestellt wird.

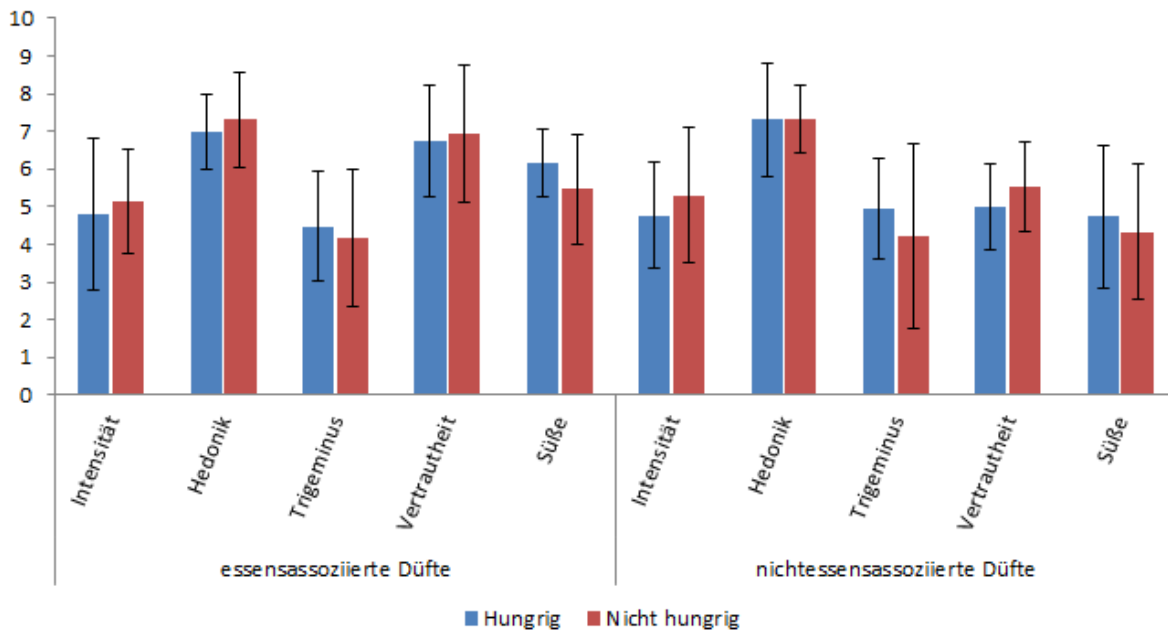


Abbildung 15: Psychophysische Bewertung der Düfte entsprechend ihrer Duftkategorie zwischen hungrigen ($n=10$) und nichthungrigen Probanden ($n=10$). Es stellt sich kein signifikanter Unterschied dar zwischen EAD und NEAD ($p > 0,05$).

5.3. Daten des funktionellen MRT

In der zweiten Sitzung standen vor allem die Ergebnisse der Untersuchung im funktionellen MRT im Mittelpunkt. Bei der Analyse funktioneller Zusammenhänge der vorverarbeiteten Bilddateien wurden zu vergleichende Gruppen als Kontraste in der Software SPM formuliert und statistisch ausgewertet. Die mit einer T2-gewichteten Sequenz nachgewiesenen Signalveränderungen, die während der Duftdarbietung entstehen, werden als Stimulationsmuster in Voxelclustern angegeben. Jeder Voxelcluster wird anhand der Größe in Voxel pro Cluster (Vx/CI), den t-Wert und p-Wert, sowie der räumlichen Koordinaten x, y, und z charakterisiert. Das Signifikanzlevel für die Ergebnisse wurde auf $p < 0,005$ festgelegt. Die Schwelle für die Clustergröße lag bei ≥ 10 Voxel. Die Bilddarstellung der T2-gewichteten Signalveränderung erfolgt zum einen in einem „gläsernen Gehirn“ (*glass brain*), sowie zusammen mit anatomischen Bildern in einem Standardhirn (*single subject*), um die entsprechenden Gehirnregionen zu erfassen. In diesen sagittalen, koronaren sowie axialen T1-gewichteten MRT-Bildern werden die BOLD-Signale farblich, entsprechend des Aktivierungsniveaus veranschaulicht und in den folgenden Abschnitten dargestellt. Gelb repräsentiert dabei auf der Farbskala eine schwächere Aktivität als rot. Die Gesamtheit aller Aktivitätencluster und der entsprechenden Regionen aus dieser Studie sind tabellarisch zusammengefasst im Anhang ersichtlich.

5.3.1. Essensassoziierte Düfte (EAD) gegenüber nichtessensassoziierten Düften (NEAD)

Die Analyse für die gesamte Gruppe zeigte einen stärkeren Effekt der Gruppe der EAD (Ch, Va, Ci) auf die Gehirnaktivierung gegenüber der Gruppe der NEAD (La, Ja, Li). Die Berechnungen innerhalb eines abhängigen t-Tests mit verbundenen Stichproben wies bereits bei einem Niveau von $p < 0.001$ (>10 Vx) einen signifikanten Effekt auf. Es ließ sich eine Vielzahl aktivierter Gehirnareale darstellen. Bereiche des anterioren Cingulum auf beiden Gehirnhemisphären enthielten dabei die größten Stimulationscluster. Das dem limbischen System zugehörige Areal wies beim selben p-Wert zusätzlich eine rechtsseitige Aktivierung im medialen Bereich auf.

Das Frontalhirn war bilateral mit einer Anzahl von Aktivitätenclustern repräsentiert, welche sich bis in den Bereich des orbitofrontalen Kortex ausbreiteten. Des Weiteren waren Reizantworten im oberen und mittleren Temporallappen mit einer Betonung der linken Seite zu sehen. Zusätzlich fand man Signalveränderungen in der rechten Insula als Teil des limbischen Kortex, sowie im Parieto-occipitalen Kortex, dem Precuneus (Abb. 14).

Ergebnisse

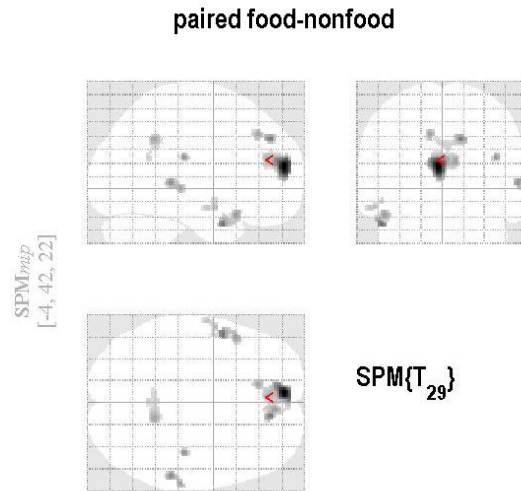


Abbildung 16: Aktivierungen des Kontrastes EAD gegenüber NEAD in einem gläsernen Gehirn. Zu sehen sind mehrere Cluster in Bereichen des Frontallappens, der Insula, des Precuneus sowie des ACC (siehe roter Cursor, mit den Koordinaten (x,y,z) = -4, 42, 22) ($p < 0,001$; $Vx/CI \geq 10$).

Beim ursprünglichen Schwellenwert ($p > 0,005$) wie er auch für die übrigen Kontraste festgelegt wurde, zeigten sich neben den bereits erwähnten Arealen zusätzlich Aktivierungen anhand von Voxelclustern im OFC, im dorsalen Striatum, als Teil der Basalganglien, dem Hippocampus, dem Hirnstamm und der linksseitigen Insula sowie weiteren Regionen des Gyrus Cinguli. Abbildung 15 veranschaulicht die ausgeprägte Clustergröße im vorderen cingulären Gyrus.

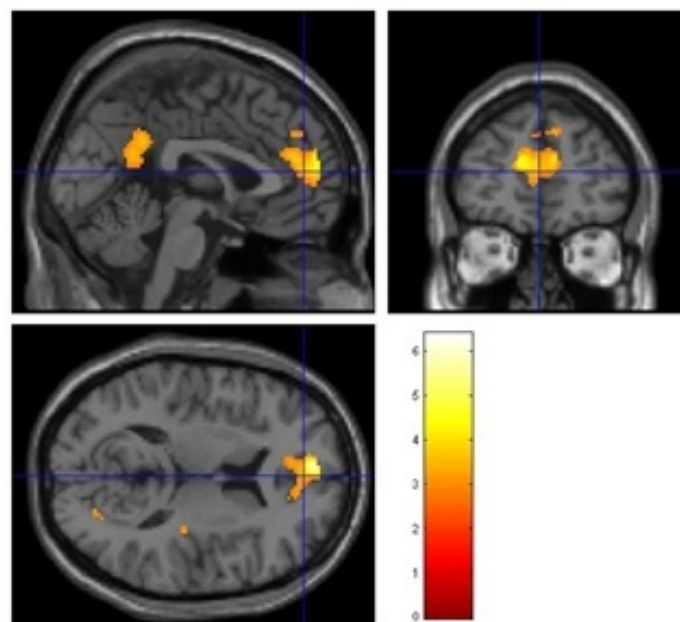


Abbildung 17: Aktivierungen des Kontrastes EAD gegenüber NEAD mit Fadenkreuz auf das ACC gerichtet ($p < 0,005$; $Vx/CI > 10$).

In der statistischen Auswertung des Kontrast NEAD gegenüber EAD zeigten sich wiederum keine signifikanten Aktivitäten, sofern man den ursprünglichen Schwellenwert beibehält.

5.3.2. Einflussfaktor Hunger

Um festzustellen, ob und wie der Hungerzustand die olfaktorische Hirnaktivierung beeinflusst, wurde der Effekt beider Duftkategorien innerhalb der Gruppe der hungrigen Probanden (HU; n=10) getestet. Dabei zeigten Düfte der Essenskategorie eine breitere Aktivierung mit signifikanten Voxelclustern innerhalb der Basalganglien, dem mittleren Frontallappen sowie der Insula. Während NEAD lediglich einen geringen signifikanten Effekt zeigten, unter anderem in der Insula. Im zweiten Schritt wurde in einem Zweistichproben-t-Test diese Gruppe mit der Gruppe der „Nicht-Hungrigen“ (NHU; n=10) miteinander verglichen. Innerhalb der Kategorie EAD zeigte der Vergleich HU vs. NHU eine im Allgemeinen geringere Aktivität mit lediglich zwei Clustern. Diese befanden sich im Hirnstamm sowie Teilen des rechten und linken Thalamus. Im Vergleich dazu wies der entgegengesetzte Kontrast eine Vielzahl an Voxelclustern, mit Stimulationsmustern u.a. in der Insula sowie dem Nucleus caudatus auf (Abb. 16).

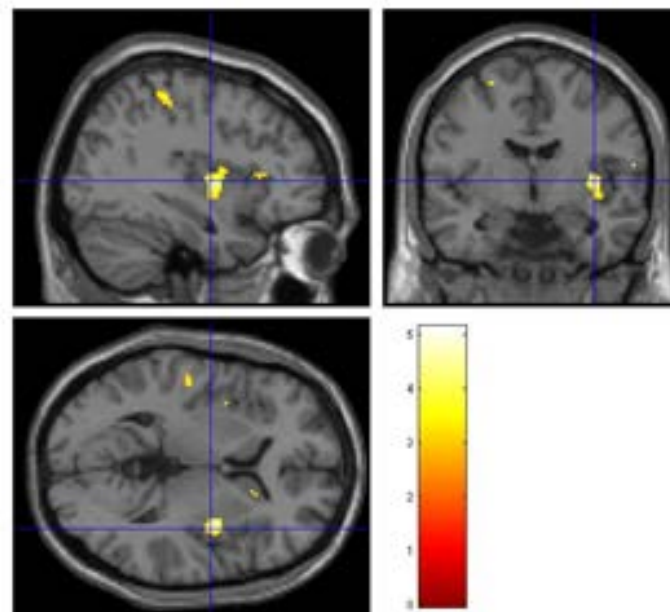


Abbildung 18: Kontrast NHU vs. HU innerhalb essensassoziierter Düfte zeigt, dass auch innerhalb der nicht hungrigen ein signifikanter Effekt dieser Duftkategorie zu sehen ist. Das Fadenkreuz ist dabei auf die rechtsseitige Insula (38, -6, 4) ausgerichtet ($p < 0,005$; Voxel/ Cluster > 10).

5.3.3. Vergleich Vanille gegenüber Maiglöckchen

In einer ergänzenden Berechnung wurden zwei Düfte gegenübergestellt, deren Intensitätsbewertungen übereinstimmten. Sowohl Va aus der EAD-Kategorie, als auch Li aus der Gruppe der NEAD wurden jeweils mit einer Intensität von 4,53 von 10 sowie als insgesamt angenehm bewertet. In der darauffolgenden Analyse innerhalb aller 30 Probanden zeigten sich beim Kontrast Va gegenüber Li Aktivierungen im medialen und superioren frontalen Kortex (Abb. 17), sowie Gebieten des Belohnungszentrums (cingulärer Kortex, Hirnstamm). Im Gegensatz dazu konnten beim Vergleich Li gegenüber Va eine ähnlich breite Aktivierungsantwort festgestellt werden jedoch keine Signale in relevanten Gebieten der Duft- oder Belohnungsverarbeitung. Sobald man den Faktor Hunger in die Analyse mit einfließen ließ und innerhalb der hungrigen Gruppe anhand eines Zweistichproben-t-Tests beide Düfte verglich, erschienen für die EAD neben Signalclustern in der primären Riechrinde auch mehrere Aktivierungen in den Basalganglien, u.a. dem Thalamus beidseits und Teilen des dorsalen Striatums. Die Gruppe nicht hungriger Probanden hingegen zeigte im Vergleich Va gegenüber Li eine quantitativ breitere Aktivierung jedoch mit einer Vielzahl an Gebieten, die sich weder der olfaktorischen Verarbeitung, noch dem Belohnungszentrum zuordnen ließen. Lediglich der anteriore cinguläre Kortex, der Nucleus caudatus und eine nicht signifikante Clustergröße im linken Thalamus waren als relevante Strukturen zu nennen.

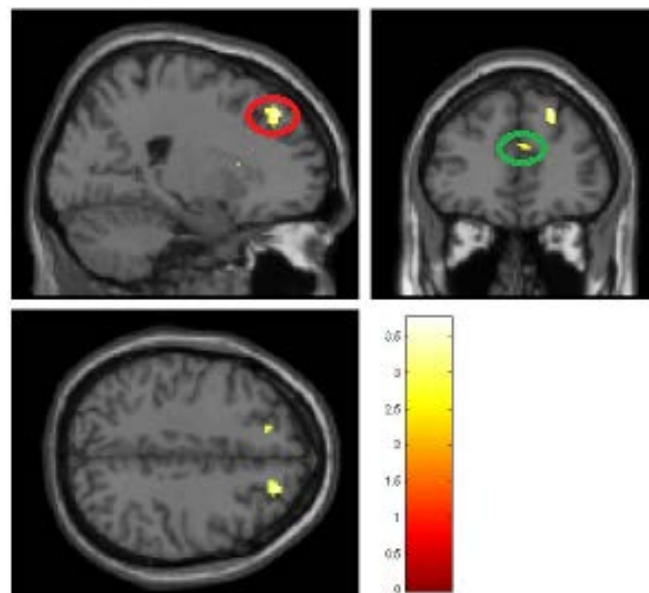


Abbildung 19: Kontrast Va gegenüber Li mit gekennzeichneten Arealen: anteriorer Gyrus Cinguli (grün markiert) und superioren frontalen Kortex (rot markiert) ($p < 0,005$; Schwellenwert > 10 Voxels).

5.3.4. Regions of Interest (ROI)

Zusätzlich wurden Region of Interest (ROI) Analysen durchgeführt. Zuvor mit Koordinaten und Durchmesserangaben manuell festgelegte Volumen wurden dabei in den funktionellen Hirnaufzeichnungen genauer betrachtet und mit SPM ausgewertet. Das Augenmerk lag dabei neben Gebieten der primären und sekundären olfaktorischen Verarbeitung (piriformer Kortex, kortikale Amygdala, Insula, olfaktorischer OFC) insbesondere auf Regionen des mesolimbischen Belohnungssystems (Striatum, präfrontaler und OFC, VTA im Mittelhirn).

Olfaktorisches System

Beim Vergleich EAD gegenüber NEAD zeigten sich zusätzlich zu den bereits aussagekräftigen Ergebnissen der Standardanalyse, nach ROI-Berechnung weitere Aktivitätencluster im OFC und dem piriformen Kortex (Abb. 18).

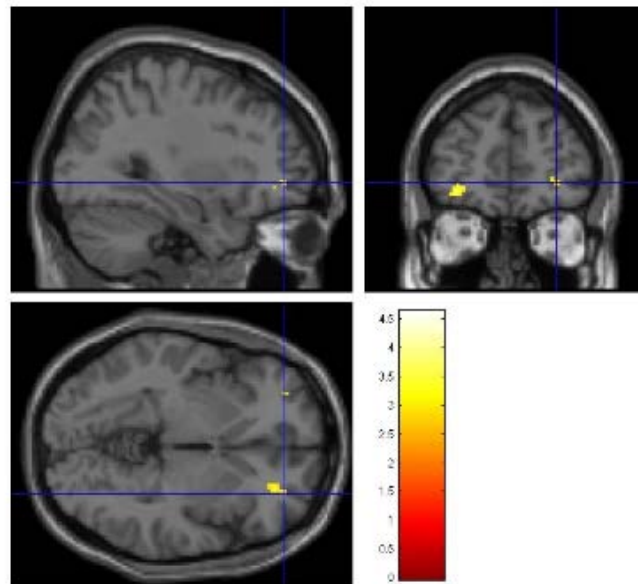


Abbildung 20: ROI-Analyse des Kontrastes EAD ON vs. OFF mit Fadenkreuz auf den OFC ausgerichtet ($p < 0,005$; Schwellenwert > 10 Vx).

Belohnungssystem

Für die ROI-Analysen innerhalb von Regionen des mesolimbischen Regelkreises machte man sich die Koordinaten entsprechend der Arbeiten von Gu bzw. Hadley zu Nutze (Gu et al., 2010; Hadley et al., 2014). Als Kerngebiet des dopaminergen Belohnungskreislaufes, stand die Region des VTA im Fokus dieser Arbeit. Dabei zeigte sich innerhalb der hungrigen Probandengruppe eine Aktivierung als Effekt der EAD, aber nicht bei Darbietung der Blumendüfte (Abb. 19). Dieses Signal bestätigte sich beim Vergleich der hungrigen Probanden gegenüber den nichthungrigen innerhalb der EAD.

Ergebnisse

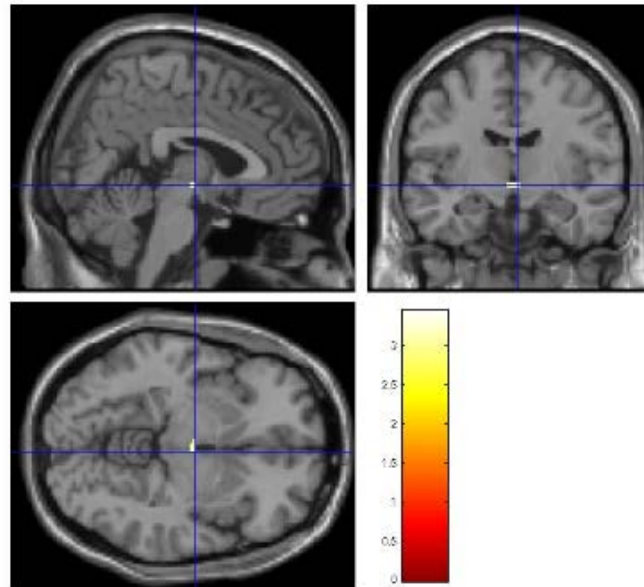


Abbildung 21: ROI-Analyse des Kontrastes HU vs. NHU innerhalb essensassoziierter Düfte mit Fadenkreuz auf das VTA ausgerichtet ($p < 0,005$; Schwellenwert > 10 Vx).

Im Rahmen des Kontrastes Va gegenüber Li als gleichintensives Duftpaar, konnte innerhalb der ROI Analyse bei hungrigen Probanden eine weitere signifikante Aktivierung beidseits des Gebietes des NAcc festgestellt werden (Abb. 20). Das im ventralen Striatum befindliche Kerngebiet spielt neben der VTA eine essentielle Rolle im mesolimbischen Belohnungssystem.

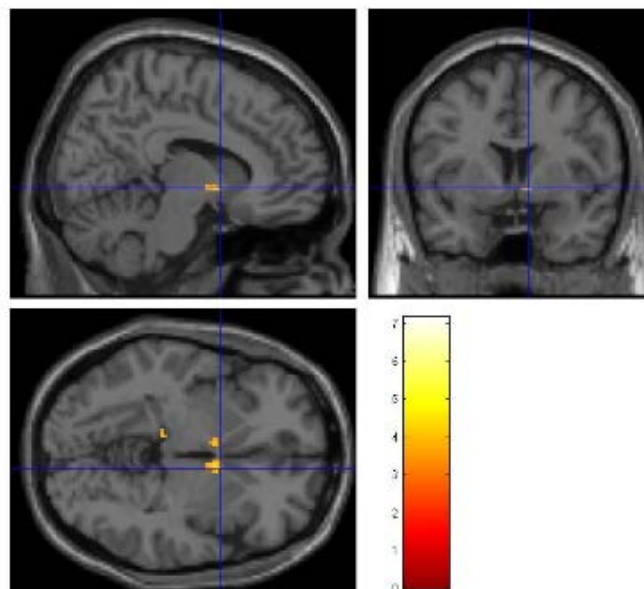


Abbildung 22: ROI-Analyse des Kontrastes Va vs. Li innerhalb der Gruppe HU ($p < 0,005$; Schwellenwert > 10 Vx) mit Fadenkreuz auf den rechten NAcc.

6. Diskussion

6.1. Der Effekt essensassoziierter Düfte

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die Frage, inwiefern Duftstoffe aus der Essenskategorie unterschiedliche quantitative und qualitative neuronale Aktivierungen im Vergleich zu Kontrolldüften – z.B. aus der Blumenkategorie – hervorrufen. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf Reizantworten im dopaminergen Belohnungssystem gelegt, da man davon ausgeht, dass Düfte, die mit Essen in Verbindung gebracht werden, einen stärkeren belohnenden Effekt ausüben (Wang et al., 2004; Frasnelli et al., 2015).

Bereits bei einem Signifikanzniveau von $p > 0,001$ zeigt sich beim Vergleich EAD gegenüber NEAD eine quantitativ breitere Aktivierung. Dies kann nicht auf eine stärkere Intensität, unterschiedliche Hedonik oder einen anderen Grad der trigeminalen Reizung zurückgeführt werden, da sich die Duftgruppen in diesen Aspekten nicht signifikant voneinander unterscheiden – eine Bedingung, die in früheren Riechstudien zu wenig kontrolliert wurde. Stellvertretend hierfür steht die Arbeit von Frasnelli, in der aufgezeigt wird, dass Fruchtdüfte eine stärkere Aktivierung in Belohnungszentren hervorrufen, es jedoch einen signifikanten Unterschied in den Intensitäten der zu vergleichenden Duftgruppen gab. In der vorliegenden Arbeit spricht das aufgeführte Ergebnis somit für die Wirkung der Essbarkeit als Attribut der dargebotenen Düfte. Es bestätigt die Vermutung, dass Stimuli, die mit Essen in Verbindung stehen, durch ihren höheren belohnenden Anreiz ein stärkeres Signal im Gehirn auslösen können. Auch im Rahmen anderer wissenschaftlicher Studien, wie beispielsweise in der PET-Studie von Wang et al. (2004), konnte eine generell breitere Aktivierung durch Essensstimuli festgestellt werden, so wie sie auch im funktionellen MRT der vorliegenden Arbeit zu beobachten ist. Boesveldt und Jiang veranschaulichen in ihren Arbeiten, dass Düfte, die mit Essbarem assoziiert werden, im Allgemeinen schneller verarbeitet werden als Düfte anderer Kategorien. Darüber hinaus sticht die zentrale Verarbeitung unangenehmer Essensdüfte neben ihrer schnellen Reizantwort mit einer besonderen Präzision hervor (Boesveldt et al., 2010; Jiang et al., 2015). Dies zeigt die Besonderheit der olfaktorischen Wahrnehmung von Essensdüften gegenüber anderen Duftquellen. Da sie entweder als anspornender Belohnungsreiz oder als zu meidende Gefahrenquelle von Tier und Mensch schnell und fehlerfrei bewertet werden müssen. Andere Studien mit Essensbildern als Reizdarbietung weisen bestätigend Aktivierungen in Bereichen des Belohnungssystems auf, wie etwa dem anterioren cingulären Kortex (ACC), dem orbitofrontalen Kortex (OFC), dem präfrontalen Kortex und der Amygdala (Rothmund et al., 2007; Stoeckel et al., 2008; Bruce et al., 2010). Dabei zeigen viele Arbeiten Schnittstellen mit dieser Arbeit, welche im Folgenden dargestellt werden.

Gleich mehrere Areale des Frontallappens enthalten ausgeprägte Signalveränderungen als Antwort auf EAD. Dies könnte auf der Tatsache beruhen, dass der Frontalkortex u.a. verantwortlich ist für die Verknüpfung von Belohnungsassoziationen, das Fokussieren auf belohnende Ziele und letztlich die Steuerung des Verhaltens, welches dazu führt die Belohnung zu erhalten (Rushworth et al., 2011).

Anteriores Cingulum

Wie in früheren Studien mit ähnlicher Fragestellung, zeigen sich große Aktivierungscluster beidseits im gesamten anterioren cingulären Kortex (ACC). Dessen vorderer Abschnitt im Frontallappen liegt aber auch zugleich Bestandteil des limbischen Systems ist. Neben der Aufmerksamkeit und Konzentration ist es u.a. verantwortlich für die Verarbeitung der Wertigkeit eines belohnenden oder bestrafenden Stimulus. Dabei trägt es mutmaßlich zum Verhalten und zur Entscheidungsfindung im Kontext lohnender Ziele bei (Bush et al., 2002). Im Hinblick darauf konnte man bereits Jahre zuvor histomorphologisch nachweisen, dass im menschlichen Gehirn das Cingulum die größte Anzahl dopaminerger Nervenfasern im ganzen Kortex erhält (Gaspar et al., 1989) und funktionell u.a. mit dem ventralen Striatum, dem OFC sowie der Amygdala in Verbindung steht (Devinsky et al., 1995).

Allein in den letzten sechs Jahren wiesen zahlreiche Studien, die den Effekt EAD auf das menschliche Gehirn untersuchten, sowohl bei normal- als auch übergewichtigen Probanden eine Aktivierung im gesamten Cingulum nach, insbesondere in den vorderen Anteilen (Bragulat et al., 2010; Eiler et al., 2012; Frasnelli et al., 2015; Jiang et al., 2015). Jiangs Arbeitsgruppe unterschied außerdem die Aktivierungen seiner Teilnehmer im Kontext der von Berridge postulierten Theorie. Sie untersuchten die erregten Gehirnareale nach möglichen unterschiedlichen Funktionen in Abhängigkeit davon, ob ein Duft lediglich als hedonisch ansprechend anzusehen war (*liking*) oder ob die Geruchsdarbietung einen Wunsch oder ein Verlangen hervorrief, etwa nach dem assoziierten Essen (*wanting*). Dabei zeigte sich, dass insbesondere die Komponente des ‚Mögens‘ im Cingulum repräsentiert wird. Dies wiederum bestätigt die Annahme, dass es eine Korrelation zwischen Aktivierung und Grad der subjektiven Annehmlichkeit in diesem Gehirnareal gibt, wie es auch bei Rolls beschrieben wird (Rolls, 2015). Dem gegenüber stellte Small in ihrer PET-Studie dar, dass der Genuss von Schokolade sowohl im Zustand höchster Annehmlichkeit, als auch einem gewissen Grad an Abneigung erhöhte Signale im posterioren Anteil des Cingulums hervorruft und sich somit funktionell vom anterioren Abschnitt unterscheidet (Small et al., 2001).

Frontalhirn

Die Aktivierungen im frontalen Kortex, samt OFC stellen weitere wichtige Regionen dar, sowohl für die Verarbeitung von Düften als auch belohnender Stimuli. Übereinstimmend mit Ergebnissen aus Riechstudien durchgeführt von Forschungsgruppen angeführt von Eiler bzw. Bragulat (Bragulat et al., 2010; Eiler et al., 2012) zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, dass Düfte aus der Essenskategorie den medialen frontalen sowie orbitofrontalen Kortex aktivieren. Dabei stehen diese Areale im Fokus vieler Arbeiten, die sich mit der Thematik des Belohnungseffekts sensorischer Reize befassen. Es wurde des Öfteren untermauert, dass Aktivierungen im medialen frontalen Kortex wie auch im ACC die Wertigkeit eines belohnenden Reizes, wie z.B. Essen, widerspiegeln und zur Entscheidungsfindung beitragen (Hare et al., 2010). Dabei erhält es Informationen von dopaminergen Kernen des ventralen Striatums (Öngür and Price, 2000). Stimuli, die mit Essen in Verbindung gebracht werden, zeichnen sich dabei als potente Reize aus und führen so zu den beobachteten Signalveränderungen.

OFC

Am Rande des enormen Aktivitätenclusters, mit Cingulum und weiten Teilen des Frontalhirns, sind auch Signalveränderungen im orbitofrontalen Kortex ersichtlich. Dieser Abschnitt oberhalb der Augenpartien ist eine wichtige Schaltstelle für sensorische Stimuli jeglicher Art und zuständig für deren Verarbeitung im Kontext der Entscheidungsfindung, der Zielsetzung von geplanten Aktionen und schließlich des Belohnungslernens (Rolls and Grabenhorst, 2008). Während in einer älteren Arbeit von Rolls gezeigt wurde, dass Neuronen des OFC nur im hungrigen Zustand sprich bei hoher Motivation auf äußere Essensreize ansprechen (Rolls et al., 1989), zeigten darauffolgende Studien, dass es sich um zwei verarbeitende Systeme innerhalb dieser Region handeln muss. In einer PET-Studie von Smalls Arbeitsgruppe wiesen sowohl ungesättigte als auch gesättigte Probanden beim Konsum von Schokolade neuronale Erregung im OFC auf jedoch in verschiedenen Abschnitten (Small et al., 2001). Im gleichen Jahr zeigte O'Doherty, dass das OFC sowohl für die Verarbeitung von angenehmen als auch unangenehmen Geschmacksstimuli zuständig ist, sprich Hedonik und Aversion verarbeitet (O'Doherty et al., 2001). Dabei wurden angenehme Stimuli eher im medialen Teil des OFC verarbeitet, während man bei unangenehmen Geschmacksreizen Aktivierung in lateralen Anteilen feststellte. Zuvor veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe eine fMRT -Studie über den Effekt der ‚spezifischen sensorischen Sättigung‘ (*sensory specific satiety*) auf die Gehirnaktivität. Dabei zeigte sich, dass Düfte von Essen, das bis zur Sättigung konsumiert wurde, eine geringere Aktivierung

im OFC aufweisen. Dies scheint auf die sinkende Präferenz für diese Speise und somit den Verlust der belohnenden Eigenschaft zurückführend zu sein (O'Doherty et al., 2000). In der Riechstudie von Jiang bestätigte sich die getrennte Systematik der Verarbeitung. Dabei zeigten sich Signalveränderungen in unterschiedlichen Regionen des OFC als Antwort auf EAD sowohl im gesättigten also auch im hungrigen Zustand (Jiang et al., 2015).

Letztlich bestätigen all diese Ergebnisse die essentielle Rolle des OFC in der Verarbeitung von Düften mit direkten Projektionen aus der primären olfaktorischen Rinde (Gottfried und Zald, 2005). Sobald diese wiederum mit Essen assoziiert werden, können sie nach ihrer Wertigkeit in belohnende bzw. angenehme sowie aversive Kategorien eingeteilt werden und tragen so zur Verhaltenspräferenz bei. Der Effekt essensassoziierten Stimuli der jetzigen Arbeit reiht sich in diese Ergebnisse mit ein. Vergleiche mit Arbeiten zur „spezifischen sensorischen Sättigung“ bzw. mit angenehmen und aversiven Reizen können nicht gezogen werden. Dennoch bestätigt sich die Annahme, dass im medialen OFC angenehme Düfte verarbeitet werden (Gottfried et al., 2002; Rolls et al., 2003).

Insula

Aktivierungen in der Region der Insula als Reizantwort auf EAD, waren in Anbetracht der bisherigen neurowissenschaftlichen Erkenntnisse zu erwarten. Zahlreiche Arbeiten mit funktioneller Hirnbildgebung zeigten, dass dieses Areal als primäre Schmeckrinde in den verschiedensten Prozessen um das Thema Ernährung eine Schlüsselrolle spielt (Rolls, 2016). Unter anderem gehört die Insula zu jenen Gehirnabschnitten, die durch die ‚spezifisch-sensorische Sättigung‘ gekennzeichnet sind. Der Abfall der Reizantwort als Reaktion darauf, dass jener Stimulus seine belohnende Eigenschaft verliert, zeigt sich jedoch nur für das bis zur Sättigung konsumierte Nahrungsmittel. Denn ein davon unbeeinflusster Essensreiz kann dennoch den Effekt haben dort weiterhin Signale hervorzurufen (O'Doherty et al., 2000). So konnte auch in der „Schokoladenstudie“ von Small dieses Phänomen gezeigt werden. Nach mehrmaligem Anbieten von Schokolade kam es zu einem Abfall der Signalstärke in der Insula als Zeichen des sinkenden Belohnungswertes (Small et al., 2001).

Auch Riechstudien, die den Effekt EAD im Vergleich zu anderen Duftkategorien untersuchten, konnten Aktivierungen im Bereich der Insula nachweisen (Bragulat et al., 2010; Eiler et al., 2012; Frasnelli et al., 2015). Die Forschungsgruppe um Frasnelli, dessen Studie dieser methodisch am ähnlichsten ist, konnten durch den Vergleich von Erdbeerduft gegenüber Lavendel signifikante Signalveränderungen beidseits im Bereich der Insula feststellen. Dabei lag die Besonderheit darin, dass sich beide Duftstoffe in ihrer Intensität und Hedonik nicht unterschieden, jedoch mit Blick auf die Bewertung der Essbarkeit, welche

zuvor von den Probanden beurteilt worden war. Ein solcher Effekt der EAD auf die Insula zeigt sich um Einiges deutlicher in Veldhuizens Arbeit. Man untersuchte, ob und inwieweit es Parallelen zwischen der Süße eines Duftes und der Aktivierung der Insula als Geschmacksrinde gibt. Dabei zeigte sich, dass lediglich EAD diese Region aktivieren und die Signalstärke zusätzlich mit der wahrgenommenen Süße der Düfte korrelierte (Veldhuizen, 2010). Auch in der jetzigen Arbeit zeigen Duftstoffe aus der Essenskategorie signifikante Aktivierungscluster in der Insula. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Geschmacksrinde essentielle Information für die Verarbeitung von Duftqualitäten kodiert und für die Entstehung von Aroma durch die neuronale Integration des Geruchs- und Geschmackssinns verantwortlich ist.

Superiorer und medialer Temporallappen

Der am weitesten kranial gelegene der drei Temporallappen weist ein signifikantes und relativ großes Aktivitätenmuster auf. In einer Studie von Kettenmann et al. wurde 1997 erstmals gezeigt, dass der superiore temporale Sulcus als Antwort auf olfaktorische Reize Aktivitäten aufweist und Verbindungen zu inferioren orbitofrontalen Arealen hat. Somit verarbeitet es neben auditorischen Reizen – bekannt als primäres Hörzentrum – auch olfaktorische Sinneseindrücke (Kettenmann et al., 1997; Fullerton und Pandya, 2007). Der mittlere Temporallappen hingegen ist Sitz von Strukturen, die essentiell für die Bildung des Langzeitgedächtnisses sind, u.a. Hippocampus sowie parahippocampale, perirhinale und enthorinale Regionen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Inhalte, die durch den Hippocampus ins Langzeitgedächtnis übertragen werden, im medialen Temporallappen kodiert werden (Smith und Squire, 2009). Als Speicherstätte für unter anderem das episodische Gedächtnis, das auf autobiographischen Erfahrungen basiert, rufen Düfte aus der Essenskategorie möglicherweise ähnliche Assoziationen bei den Probanden hervor. Ein weiterer Effekt auf andere gedächtnisassoziierte Areale des menschlichen Gehirns zeigt sich in den folgenden Abschnitten.

Precuneus

Eine Aktivierung im Precuneus, das sich im Parietallappen zwischen dem paracentralen Lappen und dem Okzipitallappen befindet, wurde bis dato in wenigen Studien explizit beschrieben und interpretiert. Die Gründe hierfür sind zum einen dessen schwere Erreichbarkeit aufgrund der Erstreckung des Precuneus bis in die Tiefe des longitudinalen Sulcus. Zum anderen sind selten isolierte Ausfälle bedingt durch mögliche Schlaganfälle oder Traumata hierfür ursächlich (Cavanna, 2006). Außerdem zeichnet diese Region aus, dass sie eine grundlegend höhere Stoffwechselrate im Ruhezustand aufweist, während sie hingegen bei bestimmten Aufgabenstellungen wiederum sinkt. So gestaltet sich eine

Untersuchung mit bildgebenden Verfahren, die auf dieser Signalaufzeichnung beruhen, schwierig. Die wenigen Erkenntnisse aus Tierstudien deuten darauf hin, dass es neuronale Verbindungen u.a. zum Frontalhirn, Striatum und Hirnstamm gibt, die auch reziprok projizieren und eine Aktivierung in dieser Arbeit erklären könnten (ebd.). Dabei wird dem Precuneus jedoch eine modulierende Funktion auf kortikale und subkortikale Regionen zugesprochen, während eine direkte Verarbeitung von sensorischen Informationen ausgeschlossen wird. Unter Umständen kann die Nähe zum cingulären Kortex und eine daraus resultierende Überlappung von Signalveränderungen zu diesem Ergebnis geführt haben. Andererseits beschreiben sowohl Jiang als auch Bragulat einen Effekt von EAD auf diese Hirnregion (Bragulat et al., 2010; Jiang et al., 2015). Dabei wird es u.a. als eines der Gehirnnareale aufgeführt, die an der Verarbeitung von Belohnung beteiligt sind, ohne jedoch weiter auf diese Folgerung einzugehen. Denn in der Tat gestaltet es sich schwierig, eine direkte Verbindung mit dem mesolimbischen System zu bestätigen. Als Teil des Assoziationskortex geht man davon aus, dass der Precuneus vielmehr an der Umsetzung komplexer kognitiver Funktionen beteiligt ist. Als Beispiel seien visuell-räumliche Aufgaben, die Darstellung der eigenen Persönlichkeit und das Abrufen des episodischen Gedächtnisses zu nennen (Cavanna, 2006). Einzig Letzteres kann möglicherweise mit der Verarbeitung belohnender Stimuli in Verbindung gebracht werden, da das episodische Gedächtnis autobiografische Erinnerungen kodiert. Dabei geht man davon aus, dass Essensstimuli erst dann als belohnend und reizvoll empfunden werden, wenn sie mit einer bereits positiv erlebten und im episodischen Gedächtnis abgespeicherten Situation assoziiert werden (Higgs, 2016). Folglich wäre eine Signalveränderung im Precuneus, mit dem Abrufen dieser erlernten Belohnung gleichzusetzen.

Hippocampus

Einen anderen Sitz zur Organisation von Gedächtnisinhalten und zugleich Teil des limbischen Systems stellt der Hippocampus dar. Auch in diesem Gehirnabschnitt zeigen sich signifikante Aktivierungscluster als Antwort auf EAD. Neben den bekannten Aufgaben wie der Lernfähigkeit bzw. dem Generieren von neuen Erinnerungen empfängt der Hippocampus auch Informationen über den metabolischen und hormonellen Status des Körpers. Innerhalb komplexer Kreisläufe erhält es aufgrund einer Vielzahl an Rezeptoren und der guten Blutversorgung u.a. Hormone und Liganden für Parameter wie Blutdruck, Elektrolythaushalt, Stress, Immunität und die körperliche Sättigung. Insbesondere Botenstoffe wie Insulin, Leptin und Fibroblasten-Wachstumsfaktoren sollen essentiell für die Kontrolle von Nahrungsaufnahme sowie Konsum sein (Lathe, 2001). Neben Arbeiten, die sich mit den verantwortlichen Substraten beschäftigten, zeigten Verhaltensstudien an Tieren und Menschen, dass Läsionen im Hippocampus zu Fehlinterpretationen interozeptiver Signale

des Körpers in Bezug auf Essen und Sättigung führen. Während sich bei Nagetieren wie in Cliftons Studie, das Essverhalten grundlegend veränderte und unkoordinierter wirkte, beobachtete man bei Menschen einen kompletten Verlust des Wahrnehmens innerer Zustände wie Durst und Hunger (Hebben et al., 1985; Clifton et al., 1998). Es liegt also nahe, dass der Hippocampus bei gesunden Probanden auf essensassoziierte externe Reize mit einer Signalveränderung reagiert, wie es in dieser Arbeit der Fall ist. Auch in zahlreichen anderen Studien, die mit dem Stimulus Essen arbeiteten und verschiedene sensorische Kanäle ansprachen, u.a. visuell, olfaktorisch und gustatorisch, zeigten sich Aktivierungen in der hippocampalen Region (Gautier et al., 1999; Pelchat et al., 2004; Small et al., 2005; Bragulat et al., 2010). Die Rolle im dopaminergen, mesolimbischen System, von dessen Kernen der Hippocampus Projektionen erhält, wird in zweierlei Hinsicht klar. Zum einen braucht es zum Erlernen eines Verhaltens eine gewisse Motivationshaltung. Dabei dienen belohnende Stimuli als hochpotenter Ansporn und führen dazu, dass Handlungen im Hippocampus einfacher verinnerlicht werden (O'Keefe und Nadel, 1978; Wittmann et al., 2005). Das Verhalten wird durch den positiven Verstärker konditioniert und so bei der nächsten Konfrontation mit dem Stimulus hervorgerufen, wobei auch zu meidendes Verhalten so abgespeichert wird. Die andere Verbindung zum Belohnungszentrum zeigt sich in Arbeiten zum Thema Sucht und Drogen, in denen sich Aktivierungen neben dem mesolimbischen Systems u.a. im Hippocampus zeigen. Es ist ferner in Tierversuchen untersucht worden, dass wichtige Kerngebiete des Belohnungszentrums wie etwa der NAcc von der hippocampalen Region moduliert werden (Kelley und Mittleman, 1999; Halim und Swerdlow, 2000).

Basalganglien

Sowohl innerhalb der gesamten Probandengruppe als auch unter den hungrigen Teilnehmern führten EAD zu Signalveränderungen in den Basalganglien, unter anderem im *Nucleus caudatus*, Thalamus sowie Putamen und *Globus pallidus*. Als höhere Zentren der olfaktorischen Verarbeitung nehmen sie auch eine besondere Stellung im mesolimbischen Belohnungszentrum ein.

Der *Nucleus caudatus* bildet mit dem Putamen den dorsalen Abschnitt des Striatum und ist Teil der vier Kerne der Basalganglien (Kandel, 2013). Neben der Modulierung der Willkürmotorik hat dieser jedoch noch weitere nichtmotorische Aufgaben. Mit Projektionen u.a. aus dem VTA, Hippocampus und dem präfrontalen Kortex gehört es zu den Hirnstrukturen des Belohnungssystems. Die Bedeutung der einzelnen Kerne im Striatum wurde vor allem in Arbeiten zu Sucht und Abhängigkeit untersucht und werden im Review von Yager und seinen Koautoren näher betrachtet (Yager et al., 2015). Unter anderem wird Drogenkonsum sowie Suchtverhalten mit erhöhten Konzentrationen von Neurotransmittern

wie Dopamin im Striatum in Verbindung gebracht. Aber auch andere Belohnungsreize wie Essen oder die Aussicht auf einen Geldgewinn führen zu einer Dopaminausschüttung im dorsalen Striatum (Koepp et al., 1998; Volkow et al., 2002; Zald, 2004). Small fand 2003 in ihrer Arbeit heraus, dass sich die Ausschüttung von Dopamin im dorsalen Striatum proportional zur empfundenen Hedonik des konsumierten Essens verhält (Small et al., 2003). Andererseits würde eine pharmakologische Blockade dieser dopaminergen Rezeptoren zeigen, dass die anziehende Eigenschaft natürlicher Belohnungsreize aber auch die gegenüber Drogen drastisch sinkt (Kandel, 2013). Eine weitere Besonderheit im Zusammenhang des *Nucleus caudatus* mit dem dopaminergen System ist seine Rolle im Erlernen von Vorhersagefehlern. Es zeigte sich, dass Dopaminneuronen im Mittelhirn bereits bei Wahrnehmen eines Belohnungsreizes im Nucleus aktiviert werden. Dies soll das Verhalten gegenüber dem Stimulus modulieren, das mit Hilfe der bereits bekannten und erlernten Assoziationen verglichen wird (Haruno und Kawato, 2005). Der Nucleus ist somit in den Lernprozess involviert, der durch Feedback den Vergleich von eingetretener Belohnung und vorhergesagter Belohnung kodiert (ebd.). Dagegen führt das benachbarte Putamen im dorsalen Striatum die Erwartungshaltung gegenüber dem belohnenden Reiz mit der nötigen motorischen Handlung zusammen und bildet mit diesem Verknüpfungen. Dies spiegelt sich auch in den neuroanatomischen Verbindungen wider. Der *Nucleus caudatus* ist mit Arealen verknüpft, die sensorische Reize auf ihre belohnende Wertigkeit verarbeiten wie der OFC und präfrontale Kortex. Das Putamen hingegen erhält Informationen aus sensomotorischen Regionen wie dem prämotorischen und primären motorischen Kortex. Generell spielt der dopaminerge Schaltkreis zwischen Kortex, Basalganglien und Thalamus eine Rolle bei der Handlungsplanung, Entscheidungsfindung und Motivation (Yager et al., 2015). Motivation spielt dabei als innerer Zustand eine wichtige Rolle, da sie die Voraussetzung für das Erkennen und schließlich das Verhalten gegenüber belohnenden Reizen ist. Im gleichen Kontext konnte man feststellen, dass Personen, die an einer schweren Depression erkranken, in dieser Hinsicht eine geringere Aktivierung auf belohnende Reize aufzeigen. Dabei korrelierten sogar die Symptome der Anhedonie, also der Unfähigkeit zu Freude und Lust sowie die Schwere der Depression mit der anatomischen Größe des *Nucleus caudatus* (Pizzagalli et al., 2009). In einem Experiment mit defizienten Mäusen, die Dopamin nicht bilden konnten, starben diese letztlich aus Mangel an Motivation zu Trinken und zu Essen (Szczyepka et al., 2001).

Hirnstamm

Die Aktivierung im Hirnstamm ergibt bei näherem Betrachten der Koordinaten, dass es sich um eine Signalveränderung auf Höhe des Kleinhirns handelt und somit nicht das Mittelhirn

betrifft. Darin befindet sich die Area ventralis tegmentalis (VTA) als Zentrum der neuronalen Dopaminausschüttung.

Vergleich Vanille (Va) gegenüber Maiglöckchen (Li)

Der Kontrast des gleichintensiven Duftepaares Va und Li bestätigt den Effekt EAD. Die Ergebnisse der fMRT-Untersuchung zeigen, dass Va unter allen Probanden Aktivierungen in Regionen des Belohnungskreislaufes wie dem superioren und medialen frontalen Kortex, dem anterioren cingulären Kortex, sowie Bereichen im Hirnstamm hervorruft. Wobei auch in diesem Kontrast die Signalveränderung im Hirnstamm nicht auf das Mittelhirn konzentriert ist, sondern weiter kaudal liegt. Dennoch zeigt sich, wie bereits zuletzt in Frasnellis Arbeit, dass EAD als ein stärkerer Belohnungsreiz anzusehen sind und dabei die Essbarkeit die ausschlaggebende Eigenschaft darstellt. Denn auch im direkten Vergleich von Düften mit gleicher Intensität und Hedonik lässt sich dieser Effekt nur bei jenen beobachten, die man mit Essen in Verbindung bringt.

Vergleich Maiglöckchen (Li) gegenüber Vanille (Va)

Im Vergleich NEAD mit EAD zeigt sich einzig im Kontrast Li gegenüber Va signifikante Aktivierungen, welche auf den Blumenduft zurückzuführen sind. Jedoch sind dabei kaum Regionen inbegriffen, die in der Fragestellung behandelt werden. Eine Signalveränderung im medialen Frontallappen könnte allgemein durch die Verarbeitung eines angenehmen Duftreizes erklärt werden. Jedoch wurden keine weiteren Areale, die mit dem Belohnungszentrums funktionell verknüpft sind, aktiviert. Somit liegt die Vermutung nahe, dass Düfte, die mit Blumen assoziiert werden, eine geringere bis gar keine belohnende Reizantwort hervorrufen, wenn sie im direkten Vergleich mit EAD stehen. Dies spiegeln auch die Ergebnisse von Frasnellis Riechstudie wider (Frasnelli et al., 2015). Dieser nutzte Fruchtdüfte (Orange, Erdbeere, Mango) und verglich deren Effekt auf Gehirnareale gegenüber den gleichen Blumendüften wie in dieser Arbeit.

6.2. Der Einflussfaktor Hunger

In der Fragestellung wurde zusätzlich formuliert, ob bestimmte Faktoren einen Einfluss auf die neuronale Aktivierung haben können. Dabei stand die Komponente Hunger im Mittelpunkt, da die Vermutung nahe liegt, dass sich Hunger maßgeblich auf die Verarbeitung essensassoziierter Stimuli auswirkt (Small et al., 2001; Kringelbach et al., 2003a). Außerdem wurde diese Kondition bereits von vielen anderen Autoren aufgegriffen und kann infolgedessen mit bestehenden Ergebnissen in der Literatur verglichen werden (O'Doherty et al., 2000; Bragulat et al., 2010; Jiang et al., 2015).

Der Effekt von EAD auf Hungrige

Innerhalb der Gruppe der hungrigen Probanden wurde dafür der Effekt aller drei Düfte aus der Essenskategorie untersucht. Es zeigt sich, dass es zu Überschneidungen in den Ergebnissen mit dem vorherigen Kontrast EAD vs. NEAD bezüglich der aktivierten Areale kommt. Neben Aktivierungsclustern im mittleren Frontallappen und der Insula zeigen sich zusätzlich Signalveränderungen in den Basalganglien genauer im Putamen und Globus pallidus. Die Ergebnisse stimmen z.T. mit der Riechstudie von Bragulat überein, in der explizit der unterschiedliche Effekt EAD auf hungrige und nicht hungrige Probanden untersucht wurde (Bragulat et al., 2010). Zwar wurden diese zusätzlich in übergewichtige und normalgewichtige Personen unterteilt, jedoch kamen nur bei letzteren Signalveränderungen in Bereichen zum Vorschein wie dem mittleren Frontallappen und der Insula. Die Autoren verglichen dabei den Belohnungseffekt von Essensstimuli mit dem von belohnenden Reizen anderer Studien wie dem Geruch alkoholischer Getränke gegenüber schweren Trinkern (Bragulat et al., 2008; Kareken et al., 2010). Auch bei Bragulat zeigte sich in der Gruppe der hungrigen Probanden eine Signalveränderung in der Region der Insula, jedoch kann man daraus schwer eine Schlussfolgerung ziehen. Denn in der Riechstudie von Eiler, in der Probanden im hungrigen sowie gesättigten Zustand Essensdüfte dargeboten wurden, wiesen sie in beiden Konditionen eine Aktivierung in der Insula auf (Eiler et al., 2012). Auch die Kombination Hunger und Essensdüfte ist keine Voraussetzung für ein Ansprechen der insulären Regionen, da auch Blumendüfte bei Hungrigen einen Effekt in diesem Areal auslösten. So bleibt dennoch die Annahme, dass es bedingt durch die Annehmlichkeit der verwendeten Düfte zu den beobachteten Signalveränderungen in der Insula kommt. Wie bereits von verschiedenen Autoren beschrieben, gilt diese Region als ein ‚hot spot‘ der Hedonik aber auch der Aversion von Stimuli im menschlichen Gehirn (O'Doherty et al., 2001; Berridge und Kringelbach, 2015).

Unterschied zwischen den „Hunger“-Gruppen

Die geringe Anzahl an signifikanten Aktivierungsclustern im Kontrast Hungrige vs. Nichthungrigen als Effekt der EAD lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass je mehr Variablen in die Analyse mit einbezogen werden, desto differenzierter und somit u.U. geringer das Ergebnis in quantitativer Hinsicht ausfallen wird. Der Effekt EAD auf hungrige jedoch nicht auf nicht hungrige Probanden zeigt Aktivierungen im Hirnstamm. Da dieser sich aus Teilen der Medulla oblongata, dem Pons und dem Mittelhirn zusammensetzt und die verwendeten Atlanten des WFU Pickatlas dies nicht präzisieren, wurde eine ROI-Analyse durchgeführt. Diese zeigte, sowohl als Effekt von EAD auf die hungrige Gruppe als auch im Kontrast HU vs. NHU innerhalb EAD eine signifikante Signalveränderung im ventralen tegmentalen Areal. Als dopaminerges Kerngebiet im Mittelhirn, ist das VTA Hauptakteur im

Belohnungskreislauf und versorgt nachgeschaltete Gebiete wie den *Nucleus accumbens*, das Striatum, das Frontalhirn sowie den *Globus pallidus* mit dem Neurotransmitter (Kandel, 2013). Dabei weisen diese Dopaminneuronen die Besonderheit auf, dass sie bereits bei der Erwartungshaltung gegenüber einer Belohnung anfangen Signalkaskaden zu generieren. In einer Tierstudie von Schultz und Kollegen wurden Affen auf einen Ablauf von visuellen und auditorischen Reizen und eine darauffolgende Belohnung konditioniert. Nach Erlernen dieser Abfolge war es nicht mehr das Eintreten der Belohnung, das eine Signalveränderung hervorrief, sondern der Reiz, der die Belohnung vorankündigt (Schultz et al., 1993). Lediglich bei unerwartet, nicht konditionierten Belohnungen kommt es zur spontanen Aktivierung der Dopaminneuronen. Es wurde außerdem gezeigt, dass sobald die erwartete Belohnung eintraf und die Erwartung übertraf, sich die Signalveränderung der Dopaminneuronen verstärkte. Bei einer ähnlichen Wertigkeit der Belohnung und der Erwartung blieb die Aktivierung konstant. Sobald jedoch das eingetretene Ereignis schlechter ausfiel als die Erwartung wurde die Aktivierung der Neuronen im VTA sogar gedämpft (Hollerman und Schultz, 1998). Es unterstreicht auch die Rolle der Dopaminneuronen im Kontext des Belohnungslernens. Indem sie den Effekt der Belohnung entsprechend des Vorhersagefehlers signalisieren, haben sie dadurch die Eigenschaft das Verstärkungslernen zu modulieren. Mit den bereits beschriebenen Verbindungen in gedächtnisspeichernde Gehirnareale wie dem Hippocampus kann man davon ausgehen, dass diese für eine längere Zeit abrufbar sind.

Der Kontrast Vanille und Maiglöckchen innerhalb der Hungrigen

Beim Vergleich beider gleichintensiver Duftpaare hatte sowohl der Effekt von Va als auch Li signifikante Aktivierungscluster in Belohnungszentren gezeigt. Bei beiden kommt es zu Signalveränderungen im dorsalen Striatum, bei Li zusätzlich im bereits erwähnten Frontallappen sowie OFC und der Insula beidseits. Va hingegen aktiviert zusätzlich den Hirnstamm sowie weitere Kerne der Basalganglien u.a. den Thalamus. In einer ROI Analyse zeigt sich bei Va, jedoch nicht bei Li, eine signifikante Aktivierung des *Nucleus accumbens* beidseits. Neben dem VTA spielt diese Region im ventralen Striatum eine wichtige Rolle im Regelkreislauf des Belohnungssystems. Auch in den Riechstudien der letzten Jahre wurde gezeigt, dass vor allem Düfte, die mit Essen assoziiert werden, den NAcc ansprechen (Bragulat et al., 2010; Jiang et al., 2015). Weitere Studien mit funktioneller Hirnbildgebung bei Erwachsenen haben die Stimuluskategorien erweitert, die diese Region als neuronales Korrelat der hedonischen und belohnenden Wertung aktivieren. Es zeigten sich Signalveränderungen als Reizantwort auf schöne Gesichter von Frauen (Aharon et al., 2001), Musik (Menon und Levitin, 2005), monetäre Belohnung (Knutson et al., 2001), Bilder von Essen (Simmons et al., 2014) sowie den berauschenden Effekt von Drogen (Breiter et

al., 1997). Berridge etablierte seine Theorie der ‚Anreizhervorhebung‘ (*incentive salience theory*) und dem ‚wanting‘ sowie ‚liking‘ im Kontext des Verhaltens gegenüber natürlichen Reizen. Dabei zeigte sich der NAcc als Repräsentant für den hedonischen Aspekt, da man unter anderem feststellte, dass sich Anhedonie – sprich die Unfähigkeit Freude und Lust zu empfinden – in einer geringen Dichte an Dopaminrezeptoren zeigt (Berridge, 2007). Aus der Studie resultierten jedoch widersprüchliche Befunde. In Jangs Arbeit mit EAD stellte sich heraus, dass im hungrigen Zustand der hedonische Aspekt eines Reizes im NAcc repräsentiert wurde, während im gesättigten Zustand sich die motivationale Komponente mit einer Aktivierung im NAcc widerspiegelte. In einer anderen Studie zeigte sich, dass sowohl die ‚liking‘-Komponente als auch die ‚wanting‘-Komponente von Essensbildern den NAcc aktiviert hat jedoch nur im hungrigen Zustand (Born et al., 2011). Ein Grund für diese Diskrepanz könnte sein, dass abhängig von der Sinnesmodalität – ob visuell, olfaktorisch oder gustatorisch – der Stimulus auf eine andere Art und Weise im Accumbenskern repräsentiert bzw. verarbeitet wird. Eine wahrscheinlichere Erklärung ist, dass die Projektionen innerhalb der Kerne komplexer sind als gedacht und so beide Prozesse dem NAcc zugesprochen werden können (Smith et al., 2011). Dies würde auch den Stellenwert dieser Kernregion innerhalb des Belohnungssystems erklären, da sie die erste Struktur ist, die durch die mesolimbische Dopaminausschüttung angesteuert wird. Zusätzlich erhält sie von zahlreichen anderen Regionen Input und wird neben Dopamin durch verschiedene andere Neurotransmitter moduliert (Berridge, 2007). Des Weiteren wurde die Theorie aufgestellt, dass bedingt durch die zwei unterschiedlichen Dopaminrezeptoren D1 und D2 ein verstärkender bzw. ablehnender Effekt eines belohnenden Reizes verursacht werden kann (Kravitz et al., 2012; Calipari et al., 2016). Auch wurde bereits untersucht, dass es starke interindividuelle Unterschiede in der Aktivierung des NAcc als Reizantwort auf Essensreize gibt und diese nur bedingt vom Hungerzustand oder Willen der Person abhängen (Lawrence et al., 2012).

Interessanterweise zeigt der Effekt von EAD auch innerhalb der nicht hungrigen Probanden signifikante Aktivierungen auf, insbesondere beim Vergleich des Duftpaares Va und Li. Signalveränderungen in Regionen wie dem post- und paracentralen Lappen, dem inferioren Parietallappen und dem mittleren Temporallappen kann man weder der Verarbeitung olfaktorischer noch belohnender sensorischer Stimuli zuordnen. Jedoch zeigen sich zahlreiche Aktivitätencluster in der insulären Region beidseits. Dabei wurde bereits beschrieben, dass Sättigung keinen Einfluss auf diese Region hat (Kringelbach et al., 2003b; Eiler et al., 2012), sofern es sich nicht genau um diese Speise handelt, deren Duft zur Aktivierung genutzt wird. Wie bereits im Rahmen des Vergleiches zwischen Düften der Essenskategorie gegenüber der Blumenkategorie, wiederholen sich die aktivierten Gehirnareale. Die Komponente der Erinnerung bzw. der Erinnerungsbildung spiegelt sich in

Signalveränderungen im Hippocampus beidseits, dem Precuneus und dem Nucleus caudatus beidseits wider. Im Gyrus cinguli sowie im inferioren, mittleren und superioren Frontallappen einschließlich des OFC weisen die Aktivitätscluster möglicherweise darauf hin, dass die Wertigkeit der Essensstimuli sensorisch verarbeitet wird.

Im Gegensatz dazu lässt die geringe Antwort auf Blumendüfte in der Gruppe der nichthungrigen Probanden auf einen insgesamt geringen Anreiz bzw. dessen Verarbeitung schließen.

6.3. Potentielle Limitierungen der Arbeit

In erster Linie muss man den Faktor Hunger, der nicht wie in anderen Studien explizit als Ausgangsbedingung kontrolliert wurde, kritisch betrachten. Die Probanden wurden nicht aufgefordert, einen festgelegten längeren Zeitraum vor Antritt der MRT-Untersuchung zu fasten. Es wurde lediglich darauf aufmerksam gemacht, wie bei jeder fMRT-Studie, etwa eine Stunde vor Studienbeginn nüchtern zu bleiben, nicht zu rauchen und bei Bedarf nur Wasser zu trinken (siehe Probandeninformation im Anhang). Studien, die ausdrücklich hungrige Probanden in ihre Studie mit einschlossen, um sie mit einer Kontrollgruppe oder einer Kontrollbedingung zu vergleichen, definierten diese Kondition z.B. als 36 h ohne Essenszufuhr (Tataranni et al., 1999) oder etwa eine letzte Nahrungsaufnahme um 19 Uhr am Vortag zu haben, um eine Nahrungskarenz von 17-19 Stunden einzuhalten (Wang et al., 2004). Wenngleich der direkte Vergleich mit Befunden früherer Arbeiten dadurch erschwert wird, können dennoch gültige Aussagen für die vorliegende Studie getroffen werden. Letztlich wurde mit einer subjektiven Momenteinschätzung des Hungerzustandes mit einer realen Kondition gearbeitet. Diese spiegelt die ökologische Validität unter Umständen realistischer wider, als eine zeitlich festgelegte Nahrungskarenz, deren Effekt möglicherweise interindividuell uneinheitliche Hungerzustände zur Folge hat.

Ein weiterer Punkt ist die Intensitätsbewertung der Teilnehmer. Denn trotz der vorgeschalteten Pilotstudie, die in erster Linie den Zweck hatte, die Intensitäten der Düfte homogen und vergleichbar zu gestalten, stellte sich nach Auswertung aller Probandenbewertungen heraus, dass es dennoch einen Ausreißer gab. Lavendel aus der Blumenkategorie wurde als signifikant intensiver eingeschätzt als vier der fünf anderen Düfte. In der Analyse der fMRT-Bilder der einzelnen Duftstoffe unter allen Probanden zeigt sich jedoch, dass Lavendel trotz dieser Eigenschaft keine breitere oder stärkere Aktivierung hervorruft. Im Gegenteil, es sind lediglich zwei signifikante Voxelcluster ersichtlich, die eine Signalveränderung aufzeigen wie in Abbildung 23 zu sehen ist.

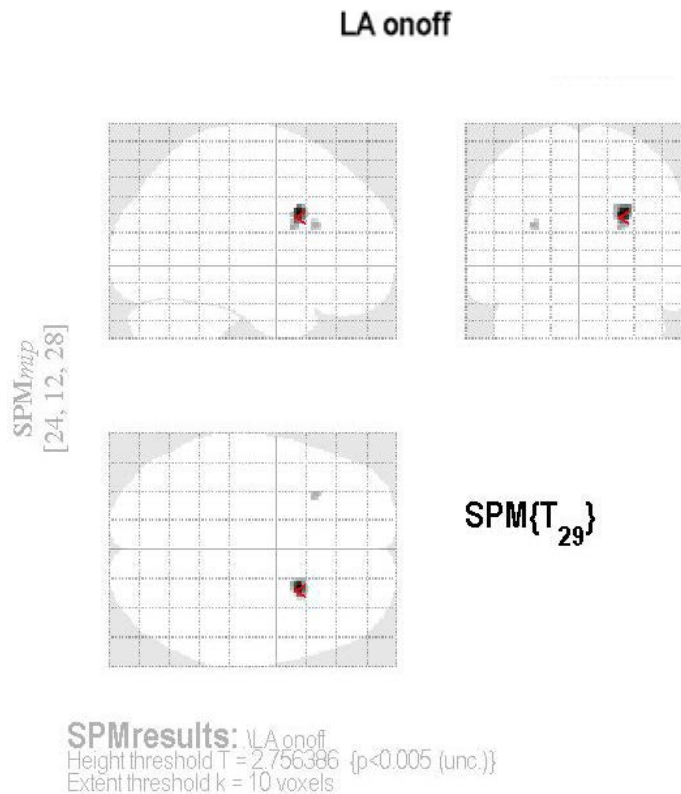


Abbildung 23: Aktivierungen, ausgelöst durch den Duftstoff Lavendel, dargestellt im „gläsernen Gehirn“. Zu sehen ist eine geringe Anzahl an Aktivitätsclustern, die größte im Bereich des ACC (siehe roter Cursor, mit den Koordinaten $(x,y,z) = 24, 12, 28$) ($p < 0,005$; $V_x/CI \geq 10$).

Hinzu kommt, dass statistisch gesehen zwischen den zu vergleichenden Duftkategorien EAD und NEAD kein signifikanter Unterschied bezüglich der Bewertung von Intensitäten und Hedonik besteht, wohingegen die Auswertung der Bilder aus dem funktionellen MRT sehr eindeutig einen stärkeren Effekt durch essensassoziierte Düfte aufweist. Die Resultate sind somit auf die Unterschiede in den Qualitäten Süße, Vertrautheit und Essbarkeit zurückzuführen.

Ein weiterer kritischer Punkt im Kontext des menschlichen Belohnungszentrums ist die Individualität konditionierter Stimuli und die Subjektivität in der Beurteilung belohnender Reize. Sowie auf der anderen Seite die Komplexität des mesolimbischen Kreislaufs, die bereits im Abschnitt über die Dopaminneuronen im VTA und NAcc angeschnitten wurde.

In dieser Untersuchung setzen wir voraus, dass die zu untersuchenden Probanden ähnlich konditioniert sind und die Düfte bei ihnen ähnliche Assoziationen hervorrufen. Es stellt sich die Frage ob eine einheitliche Definition eines belohnenden Reizes beim Menschen möglich ist. Tatsache ist, dass Essen eines der natürlichsten und primitivsten Belohnungen darstellt. Dennoch kann man nicht davon ausgehen, dass jene Düfte, die in dieser Studie verwendet

wurden die gleiche Assoziation eines angenehmen oder belohnenden Zustandes auslösen, insbesondere nachdem man die vielfältigen Verknüpfungen zu Erinnerungszentren des episodischen Gedächtnisses gesehen hat. Diese sind letztlich stark von individuellen Erfahrungen und Emotionen geprägt. Es gibt Schokoladenliebhaber, die trotz Sättigung noch Schokoladengeschmack als positiv werten (Small et al., 2001). Ob man diesen Effekt jedoch innerhalb einer normalen Stichprobe erreichen würde, ist fraglich. Auch kann man nicht abgrenzen, ob die Duftstoffe Zimt oder Vanille tatsächlich solch einen Effekt auslösen, weil sie mit etwas Belohnendem oder Angenehmen assoziiert werden oder weil sie als insgesamt süßer und vertrauter bewertet wurden. Denn schließlich wurde die Hedonik zwischen EAD und NEAD in dieser Studie gut kontrolliert und sollte keinen Einfluss auf die unterschiedlichen Effekte beider Duftkategorien haben. Man sollte dennoch hinterfragen, ob die ausgesuchten Düfte aus der Essenskategorie tatsächlich für jeden Probanden belohnende Reize darstellen. Kann man sie, nachdem man Variablen wie Hedonik, Intensität und trigeminale Reizung kontrolliert hat, als natürliche essensassoziiierende Stimuli ansehen oder werden die individuell „programmierten“ Belohnungskreisläufe egal an welcher Anzahl von Probanden dies nicht zulassen? Es wurde bereits gezeigt, dass Signalveränderungen als Antwort auf Essensstimuli in gewissen Regionen des dopaminergen Belohnungszentrums mit individuellen Unterschieden korrelieren. Es handelt sich dabei um Persönlichkeitsmerkmale, welche sich darauf beziehen, wie empfänglich und anfällig man für belohnende oder abstoßende Reize ist (Beaver, 2006; Calder et al., 2007). Jeder Stimulus hat die Komponente der Wertigkeit, welche den positiven und anziehenden Effekt einer Belohnung festlegt. Diese Komponente spiegelt Vorlieben und Verhaltenspräferenzen wider und ist rein subjektiv (Schultz, 2015). Dies wiederum erschwert einen einheitlichen Effekt essensassoziiierter Stimuli innerhalb einer Gruppe festzulegen.

Ein weiterer kritischer Punkt, der zu bedenken ist, bezieht sich auf die Geruchswahrnehmung und deren Plastizität und Manipulierbarkeit. In der Studie von Herz konnte eindrücklich gezeigt werden, dass die Wertigkeit ein und desselben Duftes von positiv in negativ umgemünzt werden kann, sobald man ankündigt, dass es sich bei dem dargebotenen Duftstoff nicht mehr um Parmesankäse sondern Erbrochenes handelt (Herz und von Clef, 2001). Dies zeigt wie beeinflussbar die Wahrnehmung und Wertung eines Duftreizes sein kann, sofern man die Erwartungen umlenkt. So stellt sich die Frage, ob in dieser aktuellen Studie die Benennung der applizierten Düfte die Wahrnehmung und Verarbeitung des Stimulus bereits unwiderruflich beeinflusst. Auch die Art der Applikation des Duftstoffes kann zusätzlich eine Assoziation mit Essbarem bewirken. Da man jedoch alle Düfte orthonasal über die Nase dargeboten hat, kann man diesen Einflussfaktor vernachlässigen (Small and Prescott, 2005; Bender et al., 2009). Letztlich zeigten zahlreiche Arbeiten mit verschiedenen Studiendesigns, dass EAD in der Tat auf neuronaler Ebene anders verarbeitet werden und

eine übergeordnete Duftklasse und Wertigkeit bilden, die von NEAD zu unterscheiden sind (Fusari und Ballesteros, 2008; Boesveldt et al., 2010).

Die jetzige Studie untermauert diese Aussage, indem gezeigt wurde, dass Probanden Düfte aus der Essenskategorie nicht nur psychophysisch als vertrauter und süßer beurteilten, sondern auch auf neuronaler Ebene Unterschiede in der Aktivierung von Hirnregionen aufwiesen. Unabhängig von Intensität, Hedonik sowie dem Hungerzustand, war der Effekt auf das dopaminerge Belohnungssystem signifikant stärker für EAD als der von Blumendüften als Kontrollgruppe.

7. Zusammenfassung

Der Geruchssinn trägt essentiell zum Genuss und somit zur hedonischen Qualität von Essen bei und führt zu Reaktionen im Gehirn, die man objektiv messen kann. Sinnesorgane werden durch Essenseindrücke stimuliert und leiten diese Information in Form elektrischer Signale an primäre und sekundäre sensorische Hirnrinden weiter, entsprechend der Sinnesmodalität. Diese Gehirnareale sind eng mit dem Belohnungskreislauf verschaltet, einem Netzwerk verschiedener Zentren, die positive und negative Aspekte eines dargebotenen Stimulus verarbeiten. Daraus resultiert die Motivation für ein zielorientiertes Verhalten.

Diese Arbeit ergänzt eine Reihe bereits existierender fMRT-Studien, die sich mit dem Effekt essensassoziierter Düfte auf die neuronale Verarbeitung im menschlichen Gehirn befassen. Im Besonderen wird auf eine Studie von Frasnelli und seiner Arbeitsgruppe (Frasnelli et al., 2015) Bezug genommen, um die Ergebnisse hinsichtlich eines Effektes essensassoziierter Düfte auf den Belohnungskreislauf zu überprüfen.

Innerhalb der hiesigen Studie wurde anhand von sechs Duftstoffen aus der Essens- sowie Blumenkategorie an 30 gesunden normalgewichtigen Probanden die Hirnaktivität mit Hilfe des BOLD-Effekts im fMRT untersucht. Dabei wurden die Düfte sorgfältig entsprechend der Intensität und Hedonik angepasst, um Homogenität und Vergleichbarkeit zu garantieren. Die Ergebnisse bestätigen die These von Frasnelli et al., dass angenehme Duftstoffe, die mit Essen in Verbindung gebracht werden, potente Stimuli für die Aktivierungen des mesolimbischen Belohnungskreislaufes sind. Im Vergleich zur Wirkung der Blumendüfte zeigt sich ein signifikanter quantitativer sowie qualitativer Unterschied der Erregungsmuster. Wichtige Regionen wie das VTA – als Zentrum der Dopaminausschüttung und somit Quelle des wichtigsten Neurotransmitters des Belohnungskreislaufes – sowie unmittelbar nachgeschaltete Areale wie das ACC, das Striatum und das Frontalhirn sprechen vermehrt auf die olfaktorische Stimulierung mit EAD an. Außerdem wird nachgewiesen, dass die Variable Hunger, die in der vorliegenden Arbeit über eine hohe ökologische Validität verfügt, ein modifizierender Faktor bezüglich der Verarbeitung von äußeren Reizen ist.

8. Summary

The sense of smell influences and modifies the hedonic qualities of flavor and day-by-day eating experience, which can be objectively visualized by its effect on brain activity. Regardless of the sensory modality, each perception is translated into electrical pulsatile signals reaching the primary and secondary cortices. Within these and other brain areas of the mesolimbic pathway, pleasant and unpleasant aspects and the rewarding value of the perceived stimulus determine the motivational state. There would be little subjective perception of pleasure and motivation cognition without the dopaminergic pathway.

In the current research the aim was to verify previous findings related to the rewarding value of food-associated odors by means of a well-controlled fMRI study involving six carefully preselected odorants half of which were associated with foods. Within thirty healthy and normal-weighted participants we compared the activations generated by three “food” and three “non-food” odorants matching in terms of intensity, pleasantness and trigeminal qualities. It was observed that for the mixed sample of all hungry and satiated subjects, pleasant food odors generated significantly higher activation in dopaminergic brain areas than non-food odors. Moreover among hungry subjects hunger happened to be a determinant for the neuronal response to olfactory stimulation.

As the stimuli were matched in terms of various perceptual qualities, this result suggests that edibility of an odor source indeed generates specific activation in dopaminergic brain areas. This conclusion underlines the previous findings of Frasnelli and his coauthors that the olfactory aspect of food can activate the brain’s reward system.

Literaturverzeichnis

- Adinoff B. 2004. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry* 12:305–320.
- Aharon I, Etcoff N, Ariely D, Chabris CF, O'Connor E, Breiter HC. 2001. Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioral evidence. *Neuron* 32:537–551.
- Allkemper T, Rummeny E-J. 2006. Ganzkörper-MR-Tomographie: 103 Tabellen. Georg Thieme Verlag.
- Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. 2010. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med* 3:24.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. 1992. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25:390–397.
- Beaver JD. 2006. Individual Differences in Reward Drive Predict Neural Responses to Images of Food. *J Neurosci* 26:5160–5166.
- Beaver JD, Lawrence AD, Van Ditzhuijzen J, Davis MH, Woods A, Calder AJ. 2006. Individual Differences in Reward Drive Predict Neural Responses to Images of Food. *J Neurosci* 26:5160–5166.
- Bender G, Hummel T, Negoias S, Small DM. 2009. Separate signals for orthonasal vs. retronasal perception of food but not nonfood odors. *Behav Neurosci* 123:481–489.
- Berghaus A, Pirsig W, Bartel-Friedrich Seditors. 1996. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart: Hippokrates-Verl. 695 p.
- Berridge KC. 1996. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20:1–25.
- Berridge KC. 2007. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 191:391–431.
- Berridge KC, Kringelbach ML. 2015. Pleasure Systems in the Brain. *Neuron* 86:646–664.
- Berridge KC, Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 28:309–369.
- Blood AJ, Zatorre RJ. 2001. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci* 98:11818–11823.
- Boenninghaus H-G, Lenarz T. 2005. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Heidelberg: Springer Medizin. 399 p.
- Boesveldt S, Frasnelli J, Gordon AR, Lundström JN. 2010. The fish is bad: Negative food odors elicit faster and more accurate reactions than other odors. *Biol Psychol* 84:313–317.
- Boesveldt S, Graaf K de. 2017. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception* 46:307–319.
- Bone PF, Ellen PS. 1999. Scents in the marketplace: Explaining a fraction of olfaction. *J Retail* 75:243–262.

- Born JM, Lemmens SG, Martens MJ, Formisano E, Goebel R, Westerterp-Plantenga MS. 2011. Differences between liking and wanting signals in the human brain and relations with cognitive dietary restraint and body mass index. *Am J Clin Nutr* 94:392–403.
- Boyle JA, Heinke M, Gerber J, Frasnelli J, Hummel T. 2007. Cerebral Activation to Intranasal Chemosensory Trigeminal Stimulation. *Chem Senses* 32:343–353.
- Bragulat V, Dzemic M, Bruno C, Cox CA, Talavage T, Considine RV, Kareken DA. 2010. Food-Related Odor Probes of Brain Reward Circuits During Hunger: A Pilot fMRI Study. *Obesity* 18:1566–1571.
- Bragulat V, Dzemic M, Talavage T, Davidson D, O'Connor SJ, Kareken DA. 2008. Alcohol Sensitizes Cerebral Responses to the Odors of Alcoholic Drinks: An fMRI Study. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1124–1134.
- Brann JH, Firestein SJ. 2014. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci* 8:.
- Breitenseher M, Ba-Ssalamah Aeditors. 2012. Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik. Horn: Univ. Publ. 3.0. 558 p.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, others. 1997. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19:591–611.
- Bruce AS, Holsen LM, Chambers RJ, Martin LE, Brooks WM, Zarcone JR, Butler MG, Savage CR. 2010. Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int J Obes* 34:1494–1500.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.
- Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR. 2002. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci* 99:523–528.
- Calder AJ, Beaver JD, Davis MH, Van Ditzhuijzen J, Keane J, Lawrence AD. 2007. Disgust sensitivity predicts the insula and pallidal response to pictures of disgusting foods: Neural correlates of disgust. *Eur J Neurosci* 25:3422–3428.
- Calipari ES, Bagot RC, Purushothaman I, Davidson TJ, Yorgason JT, Peña CJ, Walker DM, Pirpinias ST, Guise KG, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Nestler EJ. 2016. In vivo imaging identifies temporal signature of D1 and D2 medium spiny neurons in cocaine reward. *Proc Natl Acad Sci* 113:2726–2731.
- Castellanos EH, Charboneau E, Dietrich MS, Park S, Bradley BP, Mogg K, Cowan RL. 2009. Obese adults have visual attention bias for food cue images: evidence for altered reward system function. *Int J Obes* 33:1063–1073.
- Cavanna AE. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129:564–583.
- Chambaron S, Chisin Q, Chabanet C, Issanchou S, Brand G. 2015. Impact of olfactory and auditory priming on the attraction to foods with high energy density. *Appetite* 95:74–80.
- Clifton PG, Vickers SP, Somerville EM. 1998. Little and often: Ingestive behavior patterns following hippocampal lesions in rats. *Behav Neurosci* 112:502–511.

- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279–306.
- Eiler WJA, Dziedzic M, Case KR, Considine RV, Kareken DA. 2012. Correlation Between Ventromedial Prefrontal Cortex Activation to Food Aromas and Cue-Driven Eating: An fMRI Study. *Chemosens Percept* 5:27–36.
- Frasnelli J, Hummel C, Bojanowski V, Warr J, Gerber J, Hummel T. 2015. Food-Related Odors and the Reward Circuit: Functional MRI. *Chemosens Percept* 8:192–200.
- Fuchs T, Glusman G, Horn-Saban S, Lancet D, Pilpel Y. 2001. The human olfactory subgenome: from sequence to structure and evolution. *Hum Genet* 108:1–13.
- Fullerton BC, Pandya DN. 2007. Architectonic analysis of the auditory-related areas of the superior temporal region in human brain. *J Comp Neurol* 504:470–498.
- Fusari A, Ballesteros S. 2008. Identification of odors of edible and nonedible stimuli as affected by age and gender. *Behav Res Methods* 40:752–759.
- Gaillet-Torrent M, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Chabanet C, Chambaron S. 2014. Impact of a non-attentively perceived odour on subsequent food choices. *Appetite* 76:17–22.
- Gaspar P, Berger B, Febvret A, Vigny A, Henry JP. 1989. Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *J Comp Neurol* 279:249–271.
- Gautier JF, Chen K, Uecker A, Bandy D, Frost J, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Ravussin E, Reiman EM, Tataranni PA. 1999. Regions of the human brain affected during a liquid-meal taste perception in the fasting state: a positron emission tomography study. *Am J Clin Nutr* 70:806–810.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:10819–10828.
- Gottfried JA, Zald DH. 2005. On the scent of human olfactory orbitofrontal cortex: Meta-analysis and comparison to non-human primates. *Brain Res Rev* 50:287–304.
- Grawe K. 2002. *Psychological Therapy*. Seattle, WA: Hogrefe & Huber Publishers. 639 p.
- Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Zhan W, Stein EA, Yang Y. 2010. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *NeuroImage* 53:593–601.
- Haber SN, Knutson B. 2010. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4–26.
- Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV, Bolding MS, White DM, Skidmore FM, Visscher KM, Lahti AC. 2014. Ventral Tegmental Area/Midbrain Functional Connectivity and Response to Antipsychotic Medication in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 39:1020–1030.
- Halim ND, Swerdlow NR. 2000. Distributed neurodegenerative changes 2–28 days after ventral hippocampal excitotoxic lesions in rats. *Brain Res* 873:60–74.

- Hare TA, Camerer CF, Knoepfle DT, O'Doherty JP, Rangel A. 2010. Value Computations in Ventral Medial Prefrontal Cortex during Charitable Decision Making Incorporate Input from Regions Involved in Social Cognition. *J Neurosci* 30:583–590.
- Haruno M, Kawato M. 2005. Different Neural Correlates of Reward Expectation and Reward Expectation Error in the Putamen and Caudate Nucleus During Stimulus-Action-Reward Association Learning. *J Neurophysiol* 95:948–959.
- Havermans RC. 2011. "You Say it's Liking, I Say it's Wanting ...". On the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite* 57:286–294.
- Heath RG. 1963. Electrical self-stimulation of the brain in man. *Am J Psychiatry* 120:571–577.
- Hebben N, Corkin S, Eichenbaum H, Shedlack K. 1985. Diminished ability to interpret and report internal states after bilateral medial temporal resection: Case H.M. *Behav Neurosci* 99:1031–1039.
- Herz RS, Clef J von. 2001. The Influence of Verbal Labeling on the Perception of Odors: Evidence for Olfactory Illusions? *Perception* 30:381–391.
- Higgs S. 2016. Cognitive processing of food rewards. *Appetite* 104:10–17.
- Hollerman JR, Schultz W. 1998. Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1:304–309.
- Hummel T, Kobal G. 1992. Differences in human evoked potentials related to olfactory or trigeminal chemosensory activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 84:84–89.
- Hummel T, Mohammadian P, Kobal G. 1998. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses* 23:541–544.
- 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* 22:39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A editors. 2006. *Taste and Smell: An Update*. Basel ; New York: Karger. 294 p.
- Jansen A, Theunissen N, Slechten K, Nederkoorn C, Boon B, Mulken S, Roefs A. 2003. Overweight children overeat after exposure to food cues. *Eat Behav* 4:197–209.
- Jiang T, Soussignan R, Schaal B, Royet J-P. 2015. Reward for food odors: an fMRI study of liking and wanting as a function of metabolic state and BMI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 10:561–568.
- Kandel ER editor. 2013. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill. 1709 p.
- Kareken DA, Bragulat V, Dziedzic M, Cox C, Talavage T, Davidson D, O'Connor SJ. 2010. Family history of alcoholism mediates the frontal response to alcoholic drink odors and alcohol in at-risk drinkers. *NeuroImage* 50:267–276.
- Kay LM, Sherman SM. 2007. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci* 30:47–53.

- Kelley SP, Mittleman G. 1999. Effects of hippocampal damage on reward threshold and response rate during self-stimulation of the ventral tegmental area in the rat. *Behav Brain Res* 99:133–141.
- Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G. 1997. Multiple Olfactory Activity in the Human Neocortex Identified by Magnetic Source Imaging. *Chem Senses* 22:493–502.
- Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. 2001. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
- Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM. 1998. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393:266–268.
- Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC. 2012. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 15:816–818.
- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. 2003a. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13:1064–1071.
- Kringelbach ML, O'Doherty J, Rolls ET, Andrews C. 2003b. Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex* 13:1064–1071.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R. 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci* 89:5675–5679.
- Lake A, Townshend T. 2006. Obesogenic environments: exploring the built and food environments. *J R Soc Promot Health* 126:262–267.
- Lasserre A, Blohm L. 2003. *Radiologie: Kurzlehrbuch zu GK 2 und 3*. München Jena: Urban & Fischer. 339 p.
- Lathe R. 2001. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 169:205–231.
- Lawrence NS, Hinton EC, Parkinson JA, Lawrence AD. 2012. Nucleus accumbens response to food cues predicts subsequent snack consumption in women and increased body mass index in those with reduced self-control. *NeuroImage* 63:415–422.
- Lee TS. 2002. The nature of illusory contour computation. *Neuron* 33:667–668.
- Logothetis NK, Wandell BA. 2004. Interpreting the BOLD Signal. *Annu Rev Physiol* 66:735–769.
- Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. 2012. *Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen*. Stuttgart: Thieme. 680 p.
- Mainland J, Sobel N. 2005. The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. *Chem Senses* 31:181–196.
- Mattes RD, Cowart BJ. 1994. Dietary assessment of patients with chemosensory disorders. *J Am Diet Assoc* 94:50–56.

- Menon V, Levitin DJ. 2005. The rewards of music listening: Response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *NeuroImage* 28:175–184.
- Morrison M, Gan S, Dubelaar C, Oppewal H. 2011. In-store music and aroma influences on shopper behavior and satisfaction. *J Bus Res* 64:558–564.
- Murakami M, Kashiwadani H, Kirino Y, Mori K. 2005. State-Dependent Sensory Gating in Olfactory Cortex. *Neuron* 46:285–296.
- Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. 2009. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill Medical. 498 p.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F. 2001. Representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *J Neurophysiol* 85:1315–1321.
- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11:893–897.
- O'doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11:893–897.
- Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci* 87:9868–9872.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci* 89:5951–5955.
- O'Keefe J, Nadel L. 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford : New York: Clarendon Press ; Oxford University Press. 570 p.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
- Olds J, Milner P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47:419–427.
- Öngür D, Price JL. 2000. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cereb Cortex* 10:206–219.
- Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. 2004. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *NeuroImage* 23:1486–1493.
- Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, Goetz EL, Birk JL, Bogdan R, Dougherty DD, Iosifescu DV, Rauch SL, Fava M. 2009. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unmedicated individuals with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 166:702–710.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. 2008. Attention to Odor Modulates Thalamocortical Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci* 28:5257–5267.
- Prinz zu Waldeck C, Frings S. 2005. Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. *Biol Unserer Zeit* 35:302–310.

- Rademacher L, Krach S, Kohls G, Irmak A, Gründer G, Spreckelmeyer KN. 2010. Dissociation of neural networks for anticipation and consumption of monetary and social rewards. *NeuroImage* 49:3276–3285.
- Robbins TW, Everitt BJ. 1996. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6:228–236.
- Robinson T, Berridge KC. 1993. The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 18:247–291.
- Rolls ET. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55:11–29.
- Rolls ET. 2015. Taste, olfactory, and food reward value processing in the brain. *Prog Neurobiol* 127–128:64–90.
- Rolls ET. 2016. Reward Systems in the Brain and Nutrition. *Annu Rev Nutr* 36:435–470.
- Rolls ET, Grabenhorst F. 2008. The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Prog Neurobiol* 86:216–244.
- Rolls ET, Kringelbach ML, Araujo IET de. 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci* 18:695–703.
- Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. 1989. Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *Eur J Neurosci* 1:53–60.
- Roth G, Dicke U. 2006. Funktionelle Neuroanatomie des limbischen Systems. In: Förstl H, Hautzinger M, Roth G, editors. *Neurobiologie psychischer Störungen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 1–74.
- Rothmund Y, Preuschhof C, Böhner G, Bauknecht H-C, Klingebiel R, Flor H, Klapp BF. 2007. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* 37:410–421.
- Royet J-P, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C. 2003. fMRI of emotional responses to odors: *NeuroImage* 20:713–728.
- Royet J-P, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R. 2000. Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20:7752–7759.
- Rushworth MFS, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE. 2011. Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making. *Neuron* 70:1054–1069.
- Schifferstein HN., Verleghe PW. 1996. The role of congruency and pleasantness in odor-induced taste enhancement. *Acta Psychol (Amst)* 94:87–105.
- Schultz W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80:1–27.
- Schultz W. 2015. Neuronal Reward and Decision Signals: From Theories to Data. *Physiol Rev* 95:853–951.
- Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. 1993. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13:900–913.

Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. 1992. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 12:4595–4610.

Simmons WK, Rapuano KM, Ingeholm JE, Avery J, Kallman S, Hall KD, Martin A. 2014. The ventral pallidum and orbitofrontal cortex support food pleasantness inferences. *Brain Struct Funct* 219:473–483.

Skrandies W, Zschieschang R. 2015. Olfactory and gustatory functions and its relation to body weight. *Physiol Behav* 142:1–4.

Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. 2005. Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans. *Neuron* 47:593–605.

Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. 2003. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *NeuroImage* 19:1709–1715.

Small DM, Prescott J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res* 166:345–357.

Small DM, Zald DH, Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Pardo JV, Frey S, Petrides M. 1999. Human cortical gustatory areas: a review of functional neuroimaging data. *Neuroreport* 10:7–13.

Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, Evans AC, Jones-Gotman M. 2001. Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion. *Brain* 124:1720–1733.

Smith CN, Squire LR. 2009. Medial Temporal Lobe Activity during Retrieval of Semantic Memory Is Related to the Age of the Memory. *J Neurosci* 29:930–938.

Smith KS, Berridge KC, Aldridge JW. 2011. Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci* 108:E255–E264.

Sommer JU, Mabooshe W, Griebel M, Heiser C, Hörmann K, Stuck BA, Hummel T. 2012. A mobile olfactometer for fMRI-studies. *J Neurosci Methods* 209:189–194.

Stafford LD, Whittle A. 2015. Obese Individuals Have Higher Preference and Sensitivity to Odor of Chocolate. *Chem Senses* 40:279–284.

Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses* 35:3–20.

Stice E, Burger KS, Yokum S. 2013. Relative ability of fat and sugar tastes to activate reward, gustatory, and somatosensory regions. *Am J Clin Nutr* 98:1377–1384.

Stoeckel LE, Weller RE, Cook EW, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. 2008. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *NeuroImage* 41:636–647.

Szczypka MS, Kwok K, Brot MD, Marck BT, Matsumoto AM, Donahue BA, Palmiter RD. 2001. Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 30:819–828.

Tataranni PA, Gautier J-F, Chen K, Uecker A, Bandy D, Salbe AD, Pratley RE, Lawson M, Reiman EM, Ravussin E. 1999. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci* 96:4569–4574.

- Trepel M. 2015. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. München: Elsevier, Urban & Fischer. 422 p.
- Veldhuizen. 2010. The insular taste cortex contributes to odor quality coding. *Front Hum Neurosci*.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. 2002. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 13:355–366.
- Wang G-J, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. 2001. Brain dopamine and obesity. *The Lancet* 357:354–357.
- Wang G-J, Volkow ND, Telang F, Jayne M, Ma J, Rao M, Zhu W, Wong CT, Pappas NR, Geliebter A, Fowler JS. 2004. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage* 21:1790–1797.
- Wittmann BC, Schott BH, Guderian S, Frey JU, Heinze H-J, Düzel E. 2005. Reward-Related fMRI Activation of Dopaminergic Midbrain Is Associated with Enhanced Hippocampus-Dependent Long-Term Memory Formation. *Neuron* 45:459–467.
- Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. 2015. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *Neuroscience* 301:529–541.
- Yeshurun Y, Sobel N. 2010. An Odor is Not Worth a Thousand Words: From Multidimensional Odors to Unidimensional Odor Objects. *Annu Rev Psychol* 61:219–241.
- Youngentob SL, Kurtz DB, Leopold DA, Mozell MM, Hornung DE. 1982. Olfactory sensitivity: Is there laterality? *Chem Senses* 7:11–21.
- Zald DH. 2004. Dopamine Transmission in the Human Striatum during Monetary Reward Tasks. *J Neurosci* 24:4105–4112.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 1990. Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Percept Psychophys* 47:526–531.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339–340.
- Zhang X, Firestein S. 2002. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nat Neurosci* 5:124–133.

Anhang

Anlage 1: Ergebnistabellen

Tabelle Anlage 1-1: EAD vs. NEAD ($p < 0.001$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnbereich	Seite
1	460	6,39859	-6	54	16	ant. cing.	L
						ant. cing.	R
2	75	4,86190	-50	6	-30	temp. sup.	L
		4,27759	-48	16	-22		L
3	31	4,68179	12	44	36	front. other	R
4	47	4,40829	58	-36	2	temp. mid.	R
		4,16430	64	-28	-2		R
5	18	4,31266	40	-26	22	insula	R
6	25	4,16378	-12	34	40	front. other	L
7	92	4,13129	14	-48	36	precuneus	R
		3,58879	0	-48	32		L
8	24	3,82215	-56	0	-16	temp. mid.	L
9	11	3,56013	2	-54	22	parieto-occipit.	R

Tabelle Anlage 1-2: EAD vs. NEAD ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnbereich	Seite
1	1049	6,39859	-6	54	16	front. other	L
		4,20332	8	46	18	ant. cing.	R
		3,91987	-4	42	22		L
2	412	4,86190	-50	6	-30	temp. mid.	L
		4,27759	-48	16	-22	temp. sup.	L
		3,82215	-56	0	-16	temp. mid.	L
3	113	4,68179	12	44	36	front. other	R
		3,10373	2	44	36	front. other	R
4	170	4,40829	58	-36	2	temp. mid.	R
		4,16430	64	-28	-2	temp. mid.	R
		3,24346	62	-14	-10	temp. mid.	R
5	84	4,31266	40	-26	22	insula	R
		3,19290	34	-24	14	insula	R
6	175	4,16378	-12	34	40	front. other	L
		3,45542	-28	24	42	front. other	L
		3,25537	-16	40	36	front. other	L

Anhang

7	622	4,13129	14	-48	36	gyr. cing.	R
		3,58879	0	-48	32	cing. post.	L
		3,56013	2	-54	22	cing. post.	R
8	26	4,03014	-20	22	8	caudate	L
9	66	3,91124	-6	-32	-20	brainstem	L
		3,33231	-6	-32	-30	brainstem	L
10	48	3,77061	34	-10	30	sub-gyral	R
		3,59357	28	-6	34	sub-gyral	R
11	38	3,66683	28	-32	-8	hippocampus	R
12	16	3,51252	24	-74	10	cuneus	R
13	17	3,49306	22	-68	26	cuneus	R
14	28	3,48711	-20	-40	-20	cerebellum	L
15	56	3,47656	24	-28	-18	parahippoc.	R
16	49	3,43052	-58	-26	0	temp. mid.	L
17	70	3,39614	32	-46	-18	fusiform reg.	R
		3,14810	38	-42	-12	fusiform gyr	R
18	14	3,33040	-32	-34	18	insula	L
19	13	3,28886	44	18	-24	temp. sup.	R
20	70	3,27141	-48	-70	30	angular gyr	L
		3,01135	-40	-68	36	angular_L	L
21	16	3,23559	46	-64	32	angular_R	R
22	20	3,08547	-60	-36	8	temp. mid.	L
23	10	3,07715	-4	-46	-2	cerebellum	L

Anhang

Tabelle Anlage 1-3: HU EAD ON vs. OFF ($p < 0.005$, Clusterumfang >10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnareal	Seite
1	37	6,66217	-22	24	14	sub-gyral	L
		3,98447	-26	26	24		L
		3,67597	-24	16	14		L
2	92	6,62547	38	-2	48	mid front	R
3	27	4,67043	-2	-68	-24	cerebellum	L
		4,07647	-8	-62	-28		L
4	23	4,66499	24	-54	-30	cerebellum	R
5	11	4,52578	32	-2	22	extra-nuclear	R
6	31	4,40181	8	6	58	sup front	R
7	82	4,38770	-38	-52	62	inf/sup parietal	L
		3,51965	-50	-46	54		L
8	11	4,37470	-22	0	14	lentiform nucl	L
9	12	4,00341	-46	18	36	mid front	L
10	3	3,94190	-2	-12	-8	VTA	L

Tabelle Anlage 1-4: HU NEAD ON vs. OFF ($p < 0.005$, Clusterumfang >10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnareal	Seite
1	80	5,47141	-44	2	-8	insula	L
		4,59918	-34	-2	-2		L
2	16	4,99840	-26	-2	32	parahippoc.	L
3	14	3,73420	24	-64	-4	lingual	R

Tabelle Anlage 1-5: EAD NHU vs. HU ($p < 0.005$, Clusterumfang >10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnareal	Seite
1	175	5,13662	38	-6	4	insula	R
		4,38524	36	2	10		R
2	106	5,10300	-62	-32	16	temp. sup.	L
		4,06638	-58	-22	18		L
		3,26445	-54	-18	26		L
3	63	4,70372	-12	-14	62	sup_motor	L
		3,58223	-14	-22	68		L
4	286	4,61880	-54	-28	50	parietal	L
		4,02066	-44	-38	50		L
		3,66350	-36	-42	54		L
5	218	4,60948	64	-18	24	supraMarginal	R
		4,60165	52	-24	28		R

Anhang

		3,30735	52	-16	30		R
6	74	4,16654	26	-38	54	central region	R
7	90	4,09397	-12	-28	54	central region	L
		3,85915	-18	-38	56		L
		3,65543	-18	-44	62		L
8	38	4,04395	52	-42	14	temp. sup.	R
9	67	3,99377	40	-32	54	central region	R
		3,22770	42	-28	46		R
10	59	3,98963	60	4	12	operculum	R
11	46	3,96610	-48	-14	8	temp. sup.	L
		3,29060	-58	-12	8		L
12	91	3,81197	-32	10	10	insula	L
		3,69233	-28	26	10		L
		3,21757	-34	18	12		L
13	19	3,78917	14	28	0	caudate	R
		3,15554	16	20	4		R
14	48	3,73550	-22	0	64	front. other	L
15	12	3,73389	16	-14	52	front. other	R
16	16	3,58518	-16	12	26	sub-gyral	L
17	13	3,57947	-40	-12	16	insula	L
18	36	3,55469	44	-48	-18	fusiform_R	R
19	14	3,50849	56	-16	50	postcentral	R
20	21	3,50376	10	-24	64	central region	R
		2,93357	8	-34	68		R
21	10	3,45554	-60	4	10	precentral	L
22	16	3,43833	-12	26	-2	caudate	L
23	23	3,43667	34	-22	-8	hippocampus	R
24	24	3,41390	-38	2	2	insula	L
25	16	3,32797	-12	-24	34	gyr. cing.	L
26	12	3,28511	-36	-36	66	postcentral	L
27	18	3,18010	-16	-14	-16	hippocampus	L
		3,16464	-24	-20	-18		L
28	22	3,15145	36	24	8	front. other	R

Tabelle Anlage 1-6: EAD HU vs. NHU ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x{mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnnareal	Seite
1	22	3,44580	-8	-26	-12	brainstem	L
2	14	3,41806	4	-10	-6	brainstem	R

Anhang

Tabelle Anlage 1-7: Va vs. Li ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnnareal	Seite
1	25	3,7463	6	-34	-18	brainstem	R
2	65	3,4999	22	40	42	sup front	R
3	14	3,0459	21	25	14	sub gyral	R
4	52	3,0363	-4	-36	-16	brainstem	L
5	20	2,8841	2	44	22	med front	R
6	22	2,8648	62	-48	16	sup temp	R

Tabelle Anlage 1-8: Li vs. Va ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnnareal	Seite
1	293	3,6149	-18	-66	46	sup parietal	L
2	38	3,1778	-50	-52	-8	mid temp	L
3	16	3,0459	-44	-12	-26	inf temp	L
4	35	3,1621	-32	30	16	inf front tri	L
5	14	2,9651	-32	6	342	inf front	L
6	21	2,9368	42	2	22	sub-gyral	R
7	12	2,9017	40	48	8	mid front	R

Tabelle Anlage 1-9: HU Va vs. Li ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnnareal	Seite
1	46	7,1524	-8	-30	-8	brainstem	L
2	22	7,1107	-6	-24	-22	brainstem	L
3	18	5,3984	0	22	2	ant cing	
4	30	4,4845	10	4	-4	thalamus	R
5	17	4,3560	-6	2	-2	thalamus	L
6	35	4,1511	52	-64	12	mid temp	R

Anhang

Tabelle Anlage 1-10: NHU Va vs. Li ($p < 0.005$, Clusterumfang > 10 Voxel)

Cluster	Clustergröße	T	x {mm}	y {mm}	z {mm}	Hirnnareal	Seite
1	94	7,3001	-58	-20	0	mid temp	L
2	977	6,9513	10	38	16	ant cing	R
3	146	6,6185	-50	-44	24	sup temp	L
4	543	6,5932	50	-50	26	angular gyr	R
5	29	6,3795	-30	18	42	mid front	L
6	90	6,1665	66	-20	-6	mid temp	R
7	667	5,9461	-18	-44	38	cingulate	L
8	16	5,8712	-50	16	-18	sup temp	L
9	87	5,6387	36	-30	58	postcentral	R
10	32	5,2049	22	-80	-28	cerebelum	R
11	12	5,0390	-24	16	24	sub gyral	L
12	33	4,7354	-6	-48	-6	cerebelum	L
13	175	4,7338	12	36	46	sup front	R
14	12	4,6579	0	-28	6	extra nucl	
15	16	4,5689	-46	-26	50	postcentral	L
16	38	4,4714	16	-98	0	calcarine	R
17	17	4,4241	28	20	26	inf front tri	R
18	55	4,4182	-34	-32	54	postcentral	L
19	19	4,2322	36	-10	56	sup front	R
20	16	4,1927	66	-34	-4	mid temp	R
21	12	4,1326	16	16	14	caudate	R
22	21	4,0811	10	-44	46	precuneus	R
23	32	4,0196	-54	4	-26	mid temp	L
24	16	3,9875	-62	-38	6	mid temp	L
25	23	3,8661	46	-16	56	precentral	R
26	14	3,5633	-20	32	38	sup front	L

Anlage 4: Dokumentationsbögen

Anamnese	Nr.
-------------------	-----

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder**?

☐ nein

ja, folgende

- | | |
|--|--|
| ☐ Unfall mit Kopfbeteiligung ? | ☐ häufige Erkältungen / Grippe / Schnupfen? |
| ☐ häufige Nasennebenhöhlenentzündungen ? | ☐ Nasenpolypen ? |
| ☐ Heuschnupfen ? | ☐ behinderte Nasenatmung? |
| ☐ Kopfschmerzen ? | ☐ Nasenlaufen ? |
| ☐ verschleimter Rachen ? | ☐ Schnarchen ? |
| ☐ Nerven / Hirnerkrankung ? | ☐ Gelbsucht / Leberentzündung (Hepatitis) ? |
| ☐ Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)? | ☐ Nierenerkrankung ? |
| ☐ Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose)? | ☐ Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose)? |
| ☐ Andere (welche)..... | |
| | |
| | |

Sind Sie bereits im **Kopfbereich operiert** worden?

☐ nein

ja, an

- | | |
|---|--------------|
| ☐ Nasennebenhöhlen | wann ? |
| ☐ Nasenscheidewand | wann ? |
| ☐ Nasenmuscheln | wann ? |
| ☐ Gaumenmandeln | wann ? |
| ☐ Rachenmandel ("Polypen") | wann ? |
| ☐ Mittelohr ☐ rechts ☐ links | wann ? |
| ☐ größere Zahnoperation..... | wann ? |
| ☐ andere Operationen | |

Trinken Sie **Alkohol**?

☐ nein

☐ ja

☐ gelegentlich

☐ regelmäßig

Rauchen Sie?

☐ nein, noch nie

☐ nein, nicht mehr seit Jahren

☐ ja seit Jahren

Sind Sie **Chemikalien / Stäuben / Gasen** besonders ausgesetzt bzw. ausgesetzt gewesen?

☐ nein, noch nie

☐ ja, gegenüber was ?.....

Riechen

Wie beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen** im Vergleich zu anderen?

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| sehr gut----- | ☐ |
| deutlich besser ----- | ☐ |
| etwas besser----- | ☐ |
| normal ----- | ☐ |
| etwas schlechter ----- | ☐ |
| deutlich schlechter----- | ☐ |
| sehr schlecht----- | ☐ |
| keine Riechwahrnehmung----- | ☐ |

FMRT	Nr.
-------------	-----

Kurzanamnese

Datum

☐ gesund	☐ männlich	☐ weiblich
--	--	--

Einschlusskriterien o.k.?

- mindestens 18 Jahre alt
- normales Riechvermögen
- Rechtshändigkeit

Ausschlusskriterien o.k.?

- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- Personen mit Herzschrittmacher, Insulinpumpen und Endoprothesen: andere MRT-spezifische Ausschlusskriterien
- Schwangerschaft
- Platzangst

Händigkeit.....☐rechts☐links

Riechtestwerte:

Datum.....Untersucher.....

☐fMRT☐ MRT strukturell

Bemerkung:

Auswertung

fMRT Auswerter:

☐ Nullpunktjustierung☐ Bewegungskorrektur☐ Referenzierung
☐ Segmentierung☐ Normalisierung☐ Glättung

Name des Prüfarztes: _____

Unterschrift des Prüfarztes: _____

Händigkeits-Fragebogen	Nr.
-------------------------------	-----

STUDENTITEL: Belohnung durch essensbezogene Gerüche– eine FMRT Studie

Händigkeit Fragebogen

Bitte beschreiben Sie die unten genannten Aktivitäten ob Sie dazu stets die linke, meistens die linke, manchmal die linke oder rechte, meistens die rechte oder stets die rechte Hand benutzen. Bitte beantworten Sie jede Frage. Lassen Sie nur die Aktivität unbeantwortet die Sie überhaupt nicht beantworten können (keine Erfahrung haben).

	stets die linke	meistens die linke	manchmal die linke oder rechte	meistens die rechte	stets die rechte
	-2	-1	0	1	2
Schreiben					
Malen					
Werfen					
Schere					
Zahnbürste					
Fleisch mit Messer					
Löffel					
Fegen mit Besen					
Streichholz anzünden					
Schachtel öffnen					
GESAMTZAHL					

Ergebnis _____

Haben Sie linkshändige Geschwister? _____

Proband :

DUFT	Hedonik (-5 - +5)	Intensität (0-10)	trigeminale Empfindlichkeit (warm, stechen) (0-10)	Vertrautheit (0-10)	Süße (0 - 10)