# Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

# Elektrische Stimulation des Salienz-Netzwerks über den Nervus olfactorius – eine fMRT-Studie

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Nicolas Leon Mayer

aus Chemnitz

Dresden 2024

Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Humi	mel
2. Gutachter:	
Tag der mündlichen Prüfung: (Verteidigungstermi	n)
	gez.: (Vorsitzender der Promotionskommission)

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Anmerkung:

# Gender-Erklärung

Zum besseren Textverständnis und flüssigerem Leseablauf wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet und auf eine explizite Nennung des weiblichen, männlichen und diversen Geschlechts verzichtet. Diese Verwendung soll geschlechtsunabhängig verstanden werden und jede Form von Geschlecht und Identität umfassen.

# Inhaltsverzeichnis

Widmung	III
Gender-Erklärung	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XII
1. Einleitung	1
1.1 Einführung in das Salienz-Netzwerk-Projekt	1
2. Grundlagen	3
2.1 Aufbau und Funktion des olfaktorischen Systems	3
2.2 Aufbau und Funktion des trigeminalen Systems	6
2.3 Aufbau und Funktion des Salienz-Netzwerks	6
2.4 Zusammenhänge von Olfaktion, dem Salienz-Netzwerk und Depressionen	8
2.5 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	9
3. Hypothesen	12
4. Studienaufbau und Stichproben	13
4.1 Allgemeines	13
4.2 Studiendesign und Stichproben	13
4.2.1 Work Package 1 (WP1)	14
4.2.2 Work Package 2 (WP2)	17
5. Material und Methoden	21
5.1 Patient Health Questionnaire (PHQ-D)	21
5.2 Riech-Identifikationstest (Sniffin' Sticks)	22
5.3 Endoskopie der Nasenhöhlen	24
5.4 Elektroden	25

	5.5 Elektroden-Brille	25
	5.6 Digitimer-Stimulator	25
	5.7 Oszilloskop	26
	5.8 PANAS-Fragebogen	26
	5.9 IPANAT-Fragebogen	26
	5.10 MRT-Bildgebung	27
	5.11 Salienz-Task	
	5.12 Fragebogen zur Bewertung der Stimulation	
6.	. Datenauswertung	30
	6.1 Auswertung der Log-Dateien des ersten Studienabschnittes (WP1)	30
	6.2 Auswertung der funktionellen MRT-Daten	30
	6.3 Vorverarbeitung der Task-basierten fMRT-Daten	30
	6.4 Statistische Analyse der Task-basierten fMRT-Daten	31
	6.5 Funktionelle Konnektivitätsanalyse der Resting-State-Daten	32
	6.6 Statistische Auswertung der Fragebögen, des Identifikationstests und der Schwelle /Stimulationsspannung	
7.	. Ergebnisse	34
	7.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnittes (WP1)	34
	7.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts (WP2)	38
	7.2.1 Punktzahlen im Identifikationstest	38
	7.2.2 Schwellen- und Stimulationsstromstärke	38
	7.2.3 Ergebnisse der Task-basierten fMRT-Daten	40
	7.2.4 Ergebnisse der funktionellen Konnektivität der Resting-State-Daten	
	7.2.5 Ergebnisse der Verhaltensdaten	
	7.2.6 Ergebnisse des Fragebogens zur Bewertung der Stimulation	49
	7.3 Stichpunktartige Zusammenfassung der Ergebnisse	54
8.	. Diskussion	55
	8.1 Effizientes Stimulationsmuster zur Bearbeitung eines Salienz-Paradigmas	55
	8.2 Erhöhte funktionelle Konnektivität und neuronale Aktivität des Salienz-Netzwerks	56
	8.3 Veränderung des Affekts nach intranasaler Stimulation	58

#### Inhaltsverzeichnis

8.4 Wahrnehmung der Stimulation	58
8.5 Literaturvergleich	59
8.6 Potentielle Limitationen der Studie	60
8.7 Ausblick	61
9. Zusammenfassung	62
10. Abstract	64
11. Literaturverzeichnis	66
12. Anhang	77
12.1 Fragebogen zur Bewertung der Stimulation	77
12.2 Riechtest-Formblatt	79
13. Danksagung	80
14. Lebenslauf	81
15. Ehrenwörtliche Erklärung	82
15.1 Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	82
15.2 Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben	83

#### Abkürzungsverzeichnis

**A** Amygdala

ACC anteriorer cingulärer Cortex

Al anteriore Insula

**BOLD** blood oxygen level dependent

bzw. beziehungsweiseCa<sup>2+</sup> Calcium-Ionen

ca. circa

**cAMP** cyclisches Adenosinmonophosphat

Cl<sup>-</sup> Chlorid-Ionen

**DMN** Default-Mode-Netzwerk

**EKT** Elektrokonvulsionstherapie

etc. et cetera

**FDR** False Dicovery Rate

**fMRT** funktionelle Magnetresonanztomographie

**FWE** Family Wise Error

**FWMH** Full Width at Half Maximum

**G.** Gyrus

GDP GuanosindiphosphatGTP GuanosintriphosphatHNO Hals, Nasen, Ohren

**Hz** Hertz

**IPANAT** Implicite Positive and Negative Affect Test

ISI Interstimulus-Intervall

**LOT** Tractus olfactorius lateralis

M MittelwertmA Milliamperemm Millimeter

MNI Montreal Neurological Institute

ms Millisekunde μs Mikrosekunde

N. Nervus

NRS Numerische Rating Skala

**ns** nicht signifikant

OBP Odorant Binding Protein
OFC orbitofrontaler Cortex

### Abkürzungsverzeichnis

**olf** olfaktorisch

**OR** olfaktorischer Rezeptor

**ORN** olfaktorische Rezeptorneuronen

PANAS Positive and Negative Affect Schedule

**PC** piriformer Cortex

PHQ Patient Health Questionnaire

ROI Region of Interest

**s** Sekunde

SD Standardabweichung

**SE** Standardfehler

trig trigeminal

V Volt

WP Work Package

**ZNS** zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Anatomie der Nase	3
Abbildung 2: Zentrale Verarbeitung olfaktorischer Reize	5
Abbildung 3: Anteriorer cingulärer Cortex und anteriore Insula	7
Abbildung 4: Amygdala	7
Abbildung 5: Anatomische Zusammenhänge des olfaktorischen Systems und des Sa Netzwerks	
Abbildung 6: Die hämodynamische Antwortfunktion des BOLD-Signals im fMRT	11
Abbildung 7: Altersverteilung im ersten Studienabschnitt (WP1)	14
Abbildung 8: Position der olfaktorischen Elektrode über der mittleren Nasenmuschel Video-Endoskopie	
Abbildung 9: Altersverteilung im zweiten Studienabschnitt (WP2)	17
Abbildung 10: Schematischer Ablauf des zweiten Studienabschnittes (WP2)	18
Abbildung 11: Durchführung Elektrostimulation und MRT-Aufnahme	20
Abbildung 12: Identifikationstest mit den Sniffin' Sticks	24
Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Salienz-Paradign	าลร29
Abbildung 14: Reaktionszeit bei verschiedenen Stimulationsmustern	34
Abbildung 15: Anteil der korrekten Hits bei verschiedenen Stimulationsmustern	35
Abbildung 16: Accuracy bei verschiedenen Stimulationsmustern	35
Abbildung 17: Reaktionszeiten bei Pulslänge, On-Dauer und ISI	36
Abbildung 18: Accuracy bei Pulslänge, On-Dauer und ISI	37
Abbildung 19: Ergebnisse des Identifikationstests	38
Abbildung 20: Schwellen an olfaktorischer und trigeminaler Position in mA	39

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 21: BOLD-Signale der Task-basierten fMRT-Aufnahmen	42
Abbildung 22: Mittlere Aktivierung von ROI bei Correct Hit und Correct Rejection	43
Abbildung 23: funktionelle Konnektivität nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation	45
Abbildung 24: funktionelle Konnektivität in der Bedingung olf > trig	46
Abbildung 25: Ergebnisse des IPANAT-Fragebogens	48
Abbildung 26: Ergebnisse des PANAS-Fragebogens	49
Abbildung 27: Ergebnisse der NRS von Stimulation und Task	50
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkung Zahnschmerzen5	51
Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Qualität stechend5	52

# **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stimualtionsmuster während der Bearbeitung des Salienz-Paradigmas	16
Tabelle 2: kategoriale Auswertung des PHQ-D	22
Tabelle 3: Musterlösung eines Identifikationstests	23
Tabelle 4: technische Daten der MRT-Sequenzen	27
Tabelle 5: Resultate des gepaarten t-Tests der Schwellenwerte	40
Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Task-basierten fMRT-Ergebnisse	44
Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung der funktionellen Konnektivitätsanalyse	47
Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen und Qualitäten	53

#### 1. Einleitung

#### 1.1 Einführung in das Salienz-Netzwerk-Projekt

Eine Depression ist eine chronische Erkrankung des Affekts, welche das Gedankengut, die Stimmung und auch die physische Gesundheit beeinflussen kann. Sie geht einher mit schlechter Laune, Antriebslosigkeit, Traurigkeit, Schlaflosigkeit und der Unfähigkeit Freude im Leben zu verspüren (Cui, 2015). Depressionen sind eine der häufigsten affektiven Störungen weltweit mit einer Prävalenz von 4,4 % und die Neuerkrankungsrate steigt rasant an. Im Zeitraum von 2005 bis 2015 stieg die Anzahl an depressiven Menschen auf der Welt um über 18 % (WHO, 2017). Besonders durch die COVID-19 Pandemie und den damit einhergehenden Lockdown-Maßnahmen, Verlusten an Berufsmöglichkeiten, sozialen Isolationen und Ängsten vor Infektion kam es dazu, dass der prozentuale, globale Anstieg an erkrankten Depressiven innerhalb des ersten Pandemiejahres sogar bei 27,6 % lag (Santomauro et al., 2021). Allein in Deutschland leiden ungefähr 7 Millionen Personen an diesem ernsten Krankheitsbild (WIdO, 2016). Dies führt dazu, dass 17 von 1000 Arbeitnehmern, mit einer durchschnittlichen Dauer von 51 Tagen pro Jahr, aufgrund dieser Diagnose krankgeschrieben werden (BKK, 2018). Es handelt sich zweifelsohne um eine gesellschaftlich und ökonomisch sehr einschneidende Erkrankung.

Die bedauerlichste Komplikation einer Depression ist der Suizid des Betroffenen. Die Mortalität bei Patienten mit Depressionen liegt bei 2 % im ambulanten Bereich und bei stationär betreuten Patienten sogar bei 6 % (Bostwick und Pakratz, 2000). Angesichts dieser Zahlen erscheint es logisch, dass eine angemessene und individuelle antidepressive Therapie notwendig ist, um den Erkrankten eine adäquate medizinische Hilfe in ihrer Notsituation anbieten zu können. Dafür stehen in erster Linie antidepressive Medikamente sowie Psychotherapie zur Verfügung. Nach initialer Therapie beträgt die Remissionsrate bei Patienten mit Depressionen schätzungsweise 36,8 % und etwa zwei Drittel benötigen insgesamt weitere, sequentielle Behandlungsversuche, um längerfristig eine Remission zu erreichen. Je mehr Therapieschritte zur Remission notwendig sind, desto häufiger ist mit einem Wiederauftreten der Symptomatik im Verlauf zu rechnen (Ferrari et al., 2013; Rush et al., 2006). Eine zusätzlich erschwerende Bedingung ist in diesem Hinblick ein deutlicher Mangel an ambulanten Psychotherapieplätzen in Deutschland, was zu einer monatelangen Zeitverzögerung bis zum Einleiten erster Maßnahmen nach Krankheitsbeginn führen kann (BPtK, 2021).

#### 1. Einleitung

Bei schwerwiegenden und therapieresistenten Fällen ist die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) eine eskalierende Behandlungsoption (Lisanby, 2007). Bei der EKT wird Elektrizität über Elektroden an der Kopfhaut ins Gehirn abgegeben, um gezielt zerebrale Anfälle auszulösen (Lisanby, 2007). Dies beruht auf der Erkenntnis, dass epileptische Anfälle die Symptome von psychiatrischen Erkrankungen verbessern können (Abrams, 2002). Die EKT ist eine sehr effektive Therapieoption bei schweren Fällen von Depressionen (Eranti et al., 2007; Lisanby, 2007; Jaffe, 2002; Van Diermen et al., 2018), die grundsätzlich auch sicher anwendbar ist (Fink und Taylor, 2007). Jedoch können ebenfalls diverse Nebenwirkungen auftreten. Kurzfristig nach Behandlung klagen viele Patienten über Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit. Langfristige Nebenwirkungen können kognitive Einschränkungen (Ferrier, 2019), anterograde und retrograde Amnesie (Donahue, 2000; Lisanby et al., 2019) oder eine verschlechterte verbale und psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit sein (Lisanby et al., 2019). Aufgrund dieser unerwünschten Nebenwirkungen ist es erstrebenswert neue, alternative Ansätze zu erforschen, um das antidepressive Therapiespektrum zu erweitern. Besonderes Interesse besteht darin tiefe Hirnstrukturen im zentralen Nervensystem, die mit Depressionen assoziiert sind, direkt und komplikationsarm ansprechen zu können. Von großer Bedeutung könnte dabei das Salienz-Netzwerk sein, da die zwei Schlüsselsymptome einer Depression, der Verlust an Interesse oder Freude sowie eine depressive Verstimmung (APA, 2013), nachweislich ihr neurologisches Korrelat in der veränderten Aktivität des Salienz-Netzwerks haben (Disner et al., 2011; Yang et al., 2016).

Dieses Projekt befasste sich mit der Möglichkeit die Strukturen des Salienz-Netzwerks durch eine elektrische Stimulation des Nervus olfactorius über die Riechschleimhaut minimalinvasiv in ihrer Funktion zu beeinflussen und zu analysieren, wie Riechen bzw. das olfaktorische System in Zusammenhang mit Salienz stehen. Es handelte sich dabei um ein prospektives fMRT-Studiendesign mit gesunden Probanden, in dem ein neuartiger Ansatz untersucht wurde, der in dieser Form zuvor noch nicht wissenschaftlich erforscht und publiziert wurde.

#### 2. Grundlagen

#### 2.1 Aufbau und Funktion des olfaktorischen Systems

Das olfaktorische System beginnt in der Nase, welche als ihre Hauptaufgabe erwärmte und angefeuchtete Luft bei Einatmung zu den unteren Atemwegen transportiert. Durch die Haare (Vibrissae) im Nasenvorhof (Vestibulum nasi) wird die eingeatmete Luft zusätzlich gereinigt und größere Fremdkörper werden daran gehindert in die Nasenhöhle einzudringen. Dabei gelangt jedoch nur ein kleiner Anteil der Luft, etwa zehn Prozent, an die Riechschleimhaut in der Regio olfactoria im Bereich des oberen Nasengangs und trägt somit zur Geruchswahrnehmung bei (Schroeter et al., 2010). Geruchsmoleküle können aber zusätzlich auch durch den Oropharynx, zum Beispiel beim Essen oder Einatmen durch den Mund, retronasal an die Riechspalte unterhalb der Siebbeinplatte (Lamina cribrosa) gelangen und ebenfalls olfaktorisch wahrgenommen werden. Dieser Weg der Geruchsmoleküle ist eng verknüpft mit der feinen Geschmackswahrnehmung bei der Nahrungsaufnahme (Small, 2012).

Der Geruchssinn ist phylogenetisch betrachtet einer der ältesten Sinne des Menschen und spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Essensaufnahme und der sozialen Interaktion sowie Kommunikation (Nordin und Tourila, 2014). Olfaktorische Reize wirken sich direkt auf das Verhalten und das Gedächtnis eines Individuums aus (Witt und Hansen, 2009), wobei aber nicht jeder dieser Reize über den Thalamus in das Bewusstsein gelangt (Albrecht und Wiesmann, 2006). Das Riechepithel umfasst eine Fläche von circa fünf Quadratzentimetern (Buck, 2000) und kann teilweise bis zum Ansatz der mittleren Nasenmuschel reichen, was primär bei jüngeren Menschen festgestellt wurde (Leopold et al., 2000; Lane et al., 2002).

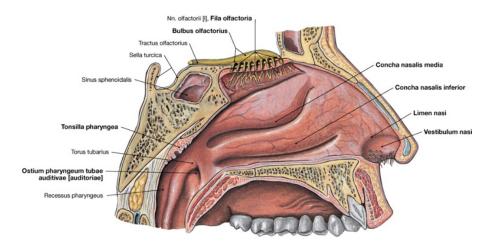


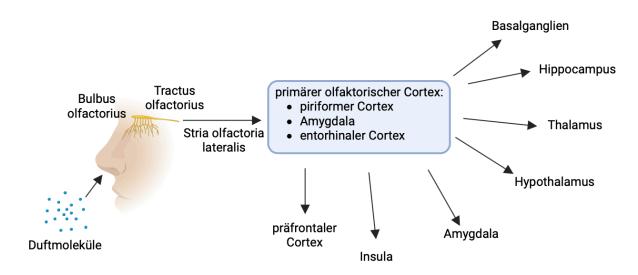
Abbildung 1: Die Anatomie der Nase (Paulsen und Waschke, 2010)

Anmerkung: Die Abbildung zeigt die Anatomie der Nase eines Menschen im saggitalen Querschnitt.

Die eingeatmeten Geruchsstoffe binden im Riechschleim (Mukus) der Riechschleimhaut mit hoher Affinität an "Odorant Binding Proteins" (OBP) (Tegoni et al., 2000). Im Riechepithel befinden sich bipolare Rezeptorneurone (olfaktorische Rezeptorneurone, ORN) mit Chemorezeptoren (olfaktorische Rezeptoren, OR) auf der Zilienoberfläche, welche die Komplexe aus Duftmolekülen und OBP's binden können. Schätzungen zufolge besitzt der Mensch 360 funktionstüchtige Geruchsrezeptortypen (Malnic et al., 2004; Niimura und Nei, 2005) und 12 bis 30 Millionen ORN (Moran et al., 1991; Hatt, 2004). Somit können ca. 10.000 verschiedene Duftstoffe wahrgenommen werden (Buck und Axel, 1991), da ein Duftstoff mit seinen verschiedenen Untereinheiten an unterschiedliche Rezeptoren binden kann (Malnic et al., 1999).

Nach der Aktivierung der G-Protein gekoppelten OR kommt es zum GDP/GTP-Austausch in der Alpha-Untereinheit des G-Proteins und sie dissoziiert sich vom Rest des Heterotrimers ab und stimuliert die Adenylatzyklase, welche daraufhin aus Adenosintriphosphat (ATP) cAMP synthetisiert. Dadurch werden cAMP-abhängige Ionenkanäle geöffnet und Natrium sowie Calcium-Ionen strömen in die Zelle ein und depolarisieren diese, was ein Aktionspotential generiert (Thürauf et al., 1996). Zusätzlich aktivieren die Ca<sup>2+</sup>-Ionen Chlorid-Ionen-Kanäle, woraufhin Cl<sup>-</sup>-Ionen aus der Zelle hinausströmen und die Depolarisation verstärken (Witt und Hansen, 2009).

Die Axone der bipolaren Rezeptorneurone werden in ihrer Gesamtheit als Fila olfactoria bezeichnet und bilden den ersten Hirnnerv (N. olfactorius), der den Reiz ins ZNS weiterleitet. Sie gelangen durch die Lamina cribrosa in die vordere Schädelgrube und münden im Bulbus olfactorius. Jede Hirnhemisphere besitzt einen eigenen Bulbus olfactorius als Ausstülpung des Telencephalons, in welchem die Axone der Riechsinneszellen der linken bzw. rechten Nasehöhle das erste Mal umgeschaltet werden. Einige wenige Fasern der beiden Bulbi sind über die Commissura anterior und den Nucleus olfactorius anterior miteinander verbunden (Manzini et al., 2014). Die funktionelle Einheit im Bulbus olfactorius ist der Glomerulus. Dort bilden die axonalen Fasern der Fila olfactoria mit Dendriten von Mitralzellen einen synaptischen Kontakt (Firestein, 2001). Dabei konvergieren Axone von olfaktorischen Neuronen mit den gleichen Rezeptorproteinen auf gemeinsame Mitralzellen. Diese Konvergenz dient zum einen der Informationsreduktion zur Geruchsidentifikation bei komplexen Geruchseindrücken und zum anderen der Erhöhung der Sensitivität, wenn nur niedrige Konzentrationen an Duftstoffen vorliegen (Mori, 2003).



**Abbildung 2:** Zentrale Verarbeitung olfaktorischer Reize (modifiziert nach Manzini et al., 2014; erstellt mit BioRender.com®)

Anmerkung: Ein Duftstoff gelangt über die Nase zum Riechepithel. Von dort wird der Reiz über den ersten Hirnnerv, den Bulbus und Tractus olfactorius zum primären Riechkortex geleitet. Auf höherer Ebene ist die Inselrinde, die Amygdala, der Hippocampus und viele weitere Strukturen an der Verarbeitung der Informationen beteiligt.

Vom Bulbus olfactorius aus wandert die Erregung über den Tractus olfactorius lateralis (LOT), welcher sich im Sulcus olfactorius unterhalb des Frontallappens befindet, weiter in Richtung nachgeordneter Hirnstrukturen. Die Aufspaltung des Tractus olfactorius in Stria olfactoria lateralis und medialis, wie sie in vielen Lehrbüchern und Abbildungen dargestellt wird, stammt aus Tierversuchen und ist beim Menschen in dieser Form nicht vorzufinden, was den LOT zum einzigen Projektionsweg der extrabulbären Fasern der Mitralzellen ins ZNS macht. (Sakamoto et al., 1999). Die Erregung gelangt zunächst zu primären olfaktorischen Strukturen, die zusammenfassend auch als olfaktorischer Cortex bezeichnet werden. Dazu gehört der olfactorius anterior. der piriforme Cortex, der entorhinale Cortex, Mandelkernkomplex und Kerngebiete dorsal der Substantia perforata anterior. Von dort ziehen olfaktorische Fasern weiter zur Inselrinde, zu den orbitofrontalen Gyri und zum Hippocampus (Witt und Hansen, 2009). Als tertiäre Strukturen des olfaktorischen Systems werden der Gyrus cinguli und der Gyrus temporalis superior bezeichnet (Sobel et al., 2006). Die Amygdala, welche in enger Verbindung mit dem anterioren cingulären Cortex und der anterioren Insula steht, lässt sich als eine der ersten Schnittstellen zwischen dem olfaktorischen System und dem Salienz-Netzwerk identifizieren (Matthews et al., 2008; Carlson et al., 2013), worauf in einem der nachfolgenden Kapitel detaillierter eingegangen wird.

#### 2.2 Aufbau und Funktion des trigeminalen Systems

Der folgende Abschnitt konzentriert sich auf die Anteile des trigeminalen Systems, die für die Reizwahrnehmung in der Nase zuständig sind und dementsprechend von Relevanz für das Verständnis des Salienz-Netzwerk-Projekts sind. Verschiedene chemische Stimuli und flüchtige Moleküle können die freien, trigeminalen Nervenendigungen in der Nasenhöhle aktivieren und somit Wahrnehmungen von Kribbeln, Stechen oder Brennen auslösen (Hummel und Frasnelli, 2019). Zusätzlich nimmt der N. trigeminus den Luftstrom in der Nase wahr (Zhao et al., 2014) und detektiert entzündliche Prozesse, wie zum Beispiel eine Rhinitis (Finger et al., 2003).

Der N. trigeminus, auch der fünfte Hirnnerv genannt, ist der größte aller Hirnnerven und dringt im Bereich des Hirnstamms in die Pons ein (Schulte et al., 2016). Die pseudounipolaren Neuronen des Nervs liegen im Ganglion trigeminale, welches sich im Meckel-Raum an der Spitze der Pars petrosa ossis temporalis befindet. Schätzungen zufolge umfasst das Ganglion 27.000 einzelne Nervenzellkörper (Borsook et al., 2004). Weiter distal des Ganglion trigeminale teilt sich der N. trigeminus in seine drei Hauptäste, den N. ophthalmicus, N. maxillaris und N. mandibularis, auf (Paulsen und Waschke, 2010). Kleinere Äste des N. ophthalmicus innervieren den vorderen Teil der Nasenhöhle und der hintere Bereich wird von Abzweigungen des N. maxillaris nerval versorgt (Lang, 1989). Das Nasenseptum sowie die anteriore und superiore Schleimhaut sind dabei weitaus sensitiver innerviert als posteriore Bereiche der Nasenhöhle (von Skramlik, 1926; Frasnelli et al., 2004; Melzner et al., 2011). Die höchste trigeminale Reizbarkeit befindet sich am vorderen Eingang der Nase (Poletti et al., 2019). Die erste Umschaltstation für die trigeminalen Axone aus der Nasenhöhle liegt im Nucleus spinalis nervi trigemini (Anton et al., 1991; Anton und Peppel, 1991). Von dort gelangen die Fasern über den Lemniscus trigeminalis zum ventroposteromedialen Nucleus des Thalamus, wo sie zum zweiten Mal synaptisch umgeschaltet werden (Bernard et al., 1989) und dann zur primären somatosensorischen Rinde im Gyrus postcentralis weiterziehen. Die trigeminalen Nervenfasern aus der Peripherie behalten ihre somatotopische Ordnung bis in den Cortex bei, was in Form eines somatosensorischen Homunculus abgebildet werden kann (Penfield und Boldrey, 1937).

#### 2.3 Aufbau und Funktion des Salienz-Netzwerks

Das Salienz-Netzwerk beschreibt den Verbund und das Zusammenwirken mehrerer Gehirnareale, die sehr schnell saliente, also relevante Stimuli, von temporär irrelevanten Umgebungseinflüssen abgrenzen können (Itti und Koch, 2001). Beispielsweise kann das der

Kontrast von lachenden Gesichtern zu neutraler Ausdrucksweise sein oder ein gelber Regenschirm inmitten von vielen schwarzen Regenschirmen. Die beiden wichtigsten Strukturen des Salienz-Netzwerks sind die anteriore Insula und der anteriore cinquläre Cortex (ACC; Menon und Uddin, 2010). Die anteriore Insula bestimmt dabei den emotionalen Wert externer Stimuli und der ACC initiiert eine Antwort im sensorischen, motorischen oder Assoziationscortex (Menon und Uddin, 2010; Uddin, 2015). Auch die Amygdala ist Teil des Salienz-Netzwerks und steht in enger Verbindung zu den oben genannten Strukturen. Sie bestimmt, ob ein externer Reiz als angenehm empfunden wird (Matthews et al., 2008; Carlson et al., 2013). Auf mikroskopischer Ebene finden sich im ACC und der anterioren Insula einzigartige, spindelförmige Zellen, die nach ihrem Erstbeschreiber Von-Economo-Neurone genannt werden (Banovac et al., 2021). Bei Menschen mit Depressionen lässt sich eine veränderte Aktivität in der anterioren Insula, dem ACC sowie der Amygdala erkennen (Disner et al., 2011; Yang et al., 2016). Depressive Patienten zeigen eine Hyperaktivität gegenüber negativen Stimuli und eine Hypoaktivität bei positiven Stimuli (Hamilton et al., 2013), was zu einem Bias in Richtung Negativität führt (Sliz und Hayley, 2012). Diese Anhedonie, welche typisch für das Krankheitsbild ist, resultiert in einer deutlich schlechteren Fähigkeit fröhliche Gesichtsausdrücke zu erkennen und hat ihren Ursprung in der reduzierten Aktivität des Salienz-Netzwerks (Stuhrmann et al., 2013; Koeppel et al., 2021).

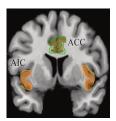
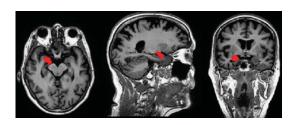


Abbildung 3: Anteriorer cingulärer Cortex und anteriore Insula (Fathy et al., 2020)

Anmerkung: Die Abbildung zeigt den Frontalschnitt eines menschlichen Gehirns im MRT. Der ACC ist in grün und die anteriore Insula in orange dargestellt.



**Abbildung 4:** Amygdala (Tajima-Pozo et al., 2015)

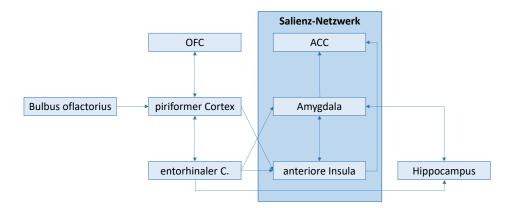
Anmerkung: Die Abbildung zeigt das MRT-Bild eines menschlichen Gehirns in axialer, saggitaler und frontaler Ebene. Die Amygdala ist im rechten Temporallappen rot eingezeichnet.

#### 2.4 Zusammenhänge von Olfaktion, dem Salienz-Netzwerk und Depressionen

Das olfaktorische System und Gehirnareale der Emotions- und Salienzverarbeitung, die bei Depressionen und anderen affektiven Störungen betroffen sind, weisen sowohl topographische als auch funktionelle Überschneidungen auf. Zum Beispiel steigt die Anfälligkeit, an Depressionen zu erkranken, um das Dreifache, wenn ein Patient an erworbenen Riechstörungen leidet (Croy et al., 2014) oder wenn eine isolierte kongenitale Anosmie vorliegt (Croy et al., 2012). Gleichzeitig sind Depressionen oft von einer reduzierten olfaktorischen Funktion im Sinne einer erhöhten Riechschwelle und schlechteren Ergebnissen bei Identifikation und Diskrimination im Riechtest begleitet (Kohli et al., 2016; Croy und Hummel, 2017; Rochet et al., 2018). Außerdem erhöht eine langandauernde Depression die Wahrscheinlichkeit, eine verminderte olfaktorische Sensitivität zu entwickeln (Pabel et al., 2018). Ein bidirektionales Verhältnis zwischen den beiden Systemen ist klar erkennbar. Frühere Erkenntnisse lassen nahelegen, dass dieser Zusammenhang kein Zufall ist, sondern auf Verbindungen zwischen dem olfaktorischen System und dem Salienz-Netzwerk sowie Arealen der emotionalen Verarbeitung beruht. Evolutionär und phylogenetisch betrachtet ist die Geruchswahrnehmung eine der ältesten Formen von Kommunikation zwischen den Lebewesen, die sich bis auf 500 Millionen Jahre zurückdatieren lässt (Stoddart, 2012). Schon bei frühen Wirbeltieren lag die Verarbeitung des Geruchssinnes im Vorderhirn, was bei Menschen immer noch der Fall ist (Northcutt, 2002; Pribrani und Kruger, 1954). Jedoch sind im Homo sapiens diese Strukturen im Frontalcortex zusätzlich verantwortlich für die Ausbildung und Verarbeitung von Emotionen, was der gemeinsamen Evolution von Allo- und Mesocortex zu Grunde liegen könnte (Lopes da Silva et al., 1990) und nahelegt, dass sich emotionsverarbeitende Strukturen aus dem olfaktorischen System entwickelt haben könnten. Einige Theorien sehen dementsprechend den Bulbus olfactorius und den piriformen Cortex als Grundlage und Hauptantrieb für die Enzephalisierung des ZNS in höher entwickelten Lebewesen (Rowe et al., 2011).

Ausgehend vom olfaktorischen Epithel führt die Erregung eines Riecheindrucks über den N. olfactorius zum Bulbus olfactorius, wo die Nervenfasern das erste Mal synaptisch umgeschaltet werden. Von dort wird die Information in den olfaktorischen Cortex transferiert, der den piriformen und entorhinalen Cortex, die Amygdala und den Nucleus olfactorius anterior umfasst (Wilson et al., 2014). Sekundäre Strukturen des Riechcortex werden durch den orbitofrontalen Cortex (OFC), Hippocampus und die anteriore Insula gebildet (Gottfried, 2006). Als tertiäre Strukturen werden der Gyrus cinguli sowie der Gyrus temporalis superior bezeichnet (Sobel et al., 2006). Somit stellen sich die Amygdala, der ACC und die anteriore Insula als Regionen mit Überlappung in olfaktorischer und Salienz-verarbeitender Funktion dar

(Soudry et al., 2011). In besonderer Ausprägung lässt sich dies bei der Inselrinde erkennen, welche sowohl durch Geruchswahrnehmung als auch durch emotionale Stimuli aktiv wird (Kurth et al., 2010).



**Abbildung 5:** Anatomische Zusammenhänge des olfaktorischen Systems und des Salienz-Netzwerks (modifiziert nach Croy und Hummel, 2020)

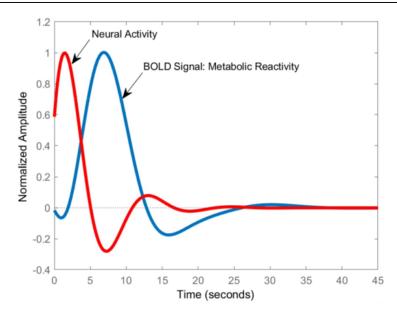
Anmerkung: Das olfaktorische System und das Salienz-Netzwerk haben einige strukturelle und funktionelle Überlappungen. Besonders ist die anteriore Insula in diesem Kontext hervorzuheben. OFC = orbitofrontaler Cortex, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, C. = Cortex.

Die funktionelle Relevanz der strukturellen Überlappung wird ebenfalls verdeutlicht durch Veränderungen von Neurotransmitter Konzentrationen und depressiver Symptomatik nach experimenteller Bulbektomie im Tiermodell (Song und Leonard, 2005). Zusätzlich lassen sich nach einem solchen Eingriff neurodegenerative Prozesse in der Amygdala feststellen (Carlsen et al., 1982). Ähnliche Veränderungen sind auch auf den Menschen übertragbar. Patienten mit reduzierter oder vollständig eingestellter olfaktorischer Wahrnehmung, die einem aplastischen oder hypoplastischen Bulbus zugrunde liegt, haben häufig mit depressiver Verstimmung zu kämpfen (Negoias et al., 2010; Croy et al., 2012; Negoias et al., 2016). Weitere Studien legen außerdem nahe, dass olfaktorische Stimulation die Reaktion von zentralen Salienz-Strukturen auf emotionale Stimuli beeinflussen kann. Patienten mit erworbener Hyposmie zeigten im fMRT eine reduzierte Aktivität in relevanten Strukturen des Salienz-Netzwerks bei der Verarbeitung von emotionalen Bildern. Die Patienten nahmen diese, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, auch als signifikant weniger erregend war (Han et al., 2019).

#### 2.5 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches ohne ionisierende Strahlung funktioniert und sich somit besonders gut für Forschungszwecke an jungen, gesunden Probandinnen und Probanden qualifiziert, da keine stochastischen oder deterministischen Strahlenschäden zu erwarten sind. Die MRT, auch Kernspintomographie genannt, erzeugt Graustufenkontrastbilder in beliebig vielen Schichten. Die physikalische Grundlage dafür ist der Eigendrehimpuls (Kernspin) von Protonen im Atomkern. Im menschlichen Körper am häufigsten, und deshalb für die Bildgebung am relevantesten, ist das Proton im Wasserstoffatomkern. Der Kernspin erzeugt ein magnetisches Dipolmoment. Unter Standardbedingungen liegen diese kleinen Magnetfelder ungeordnet vor und heben sich gegenseitig auf. Durch die äußere Einwirkung eines starken Magnetfelds in einer MRT-Röhre werden die Dipolmomente entlang der Feldlinien des Magnetfelds ausgerichtet. Nach Erlöschen des Magnetfelds kehren die Dipolmomente in ihre ursprüngliche, ungeordnete Konfiguration zurück und geben dabei einen magnetischen Impuls frei, der für die Bildgebung genutzt wird. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet. Der Zeitraum zwischen zwei Anregungen nennt sich Repetitionszeit (TR). Separat betrachtet wird die Zeit zwischen der Anregung der Dipolmomente und der Signaldetektion der magnetischen Impulse, welche als Echozeit (TE) definiert ist (Hünerbein, 2017).

In diesem Projekt kam die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zum Einsatz, die es erlaubt, neuronale Aktivität in spezifischen Hirnarealen non-invasiv und ohne Kontrastmittelgabe in Form von BOLD-Signalen visuell darzustellen. BOLD steht für "blood oxygen level depedent", denn der zerebrale Blutfluss kann, über den Oxygenisierungszustand des Hämoglobins im Blut, als endogenes Kontrastmittel für eine MRT agieren. Der rote Blutfarbstoff bindet beim Gasaustausch in den Lungenalveoli Sauerstoff und transportiert diesen in die Peripherie, um die Organe damit zu versorgen. Körperregionen mit erhöhter Aktivität und Energieverbrauch werden verstärkt mit sauerstoffhaltigem Blut versorgt, was auch auf das Gehirn bzw. besonders aktive Hirnareale zutrifft. Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden hauptsächlich durch das Eisenatom bestimmt sowie dadurch, ob ein Sauerstoffmolekül angebunden ist oder nicht. Ein Überschuss an Desoxyhämoglobin, Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff, korreliert mit erniedrigter Hirnaktivität und vermindert das MR-Signal. Ist das Gewebe jedoch stoffwechselaktiv, wird es vermehrt mit Blut versorgt, oxygenisiertes Hämoglobin liegt in der Überzahl vor und das MR-Signal wird stärker. Dieser Effekt tritt aber in zeitlicher Verzögerung von etwa vier Sekunden auf, da die Überkompensation des Sauerstoffgehaltes im Blut erst auf die eigentliche neuronale Aktivität folgt. Das Phänomen wird in der Wissenschaft als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet. Dies kann in der Abbildung 6 nachvollzogen werden. Die fMRT weißt somit eine gute räumliche, jedoch eine weitaus schlechtere zeitliche Auflösung auf, als beispielsweise die Elektroenzephalographie (EEG). BOLD-fMRT-Aufnahmen liefern von allen nicht-invasiven Methoden den höchsten Kontrast, was sie mit großem Abstand zu einer der favorisierten Methoden in der Hirnforschung macht (Stöcker und Shah, 2013).



**Abbildung 6:** Die hämodynamische Antwortfunktion des BOLD-Signals im fMRT (Schaper, 2019)

Anmerkung: Die rote Kurve zeigt die Amplitude der neuronalen Aktivität im zeitlichen Verlauf. Erst nach einer Verzögerung von ca. 4 Sekunden kommt es zur metabolischen Antwort im Gehirn mit erhöhtem Oxyhämoglobin (blauer Graph). Daraus resultiert das BOLD-Signal, welches als endogenes Kontrastmittel genutzt wird.

#### 3. Hypothesen

In dem Projekt standen zwei Hypothesen im Fokus, die in zwei separaten, zeitlich aufeinanderfolgenden Arbeitsschritten ("Work Packages", WP1 und WP2) untersucht wurden. Die Bearbeitung der ersten Hypothese und die daraus resultierenden Erkenntnisse waren wichtig zur Fortführung der Studie und der Auseinandersetzung mit der zweiten Arbeitshypothese:

Hypothese 1: Die Parameter für eine elektrische, intranasale Stimulation des N. olfactorius können für die Reaktion auf ein Salienz-Paradigma optimiert werden.

Hypothese 2: Eine elektrische Stimulation des N. olfactorius führt zu einer erhöhten Salienz von emotionalen Stimuli, einer erhöhten Konnektivität und zur erhöhten neuronalen Aktivität des Salienz-Netzwerks in der funktionellen Magnetresonanztomographie.

#### 4. Studienaufbau und Stichproben

#### 4.1 Allgemeines

Am 30.08.2019 wurde das Projekt "Elektronische Stimulierung des Salienznetzwerkes" unter dem Aktenzeichen EK 417092019 von der Ethikkommission an der TU Dresden genehmigt. Alle angewendeten Methoden und Untersuchungen sind mit den ethischen Grundlagen zur medizinischen Forschung der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013) vereinbar. Die Daten wurden von September 2022 bis einschließlich Juni 2023 am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Medizinischen Fakultät der TU Dresden erhoben. Die freiwilligen Probandinnen und Probanden, die an dem Projekt teilgenommen haben, wurden größtenteils über einen Flyer akquiriert, der im Internet veröffentlicht und auf dem Gelände des Universitätsklinikums Dresden aufgehängt wurde. Der Flyer wurde am 28.07.2022 von der Ethikkommission an der TU Dresden unter dem bereits oben genannten Aktenzeichen akzeptiert und als unbedenklich bewertet. Finanziell wurde das Projekt von der DFG unterstützt. Alle Probanden wurden mit Informationsmaterial zur Studie versorgt und detailliert über den Ablauf, die Teilnahme auf freiwilliger Basis und mögliche Risiken aufgeklärt. Jeder Proband willigte der Studie mit seiner Unterschrift ein und eine Kopie der Einwilligungserklärung wurde zur Mitnahme angeboten. Zurücktreten von der Teilnahme und Widerrufen der bereits erhobenen Daten war zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich. Zum Einschluss in die Studie musste ein normales Riechvermögen, Normosmie genannt, und psychische Unauffälligkeit vorliegen sowie die Volljährigkeit erreicht sein. Die Teilnahme wurde Personen untersagt, die an Krankheiten leiden, die mit Störungen der Riechfunktion einhergehen (z.B. M. Parkinson, Alzheimer, Niereninsuffizienz). Weitere Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Rhinosinusitis, andere Erkrankungen des HNO-Fachbereichs, hirnorganische Erkrankungen und Schwangerschaft. Besonders für den zweiten Teil des Projekts, in dem die fMRT zum Einsatz kam, wurde gesondert darauf geachtet, dass die Probanden keinen Herzschrittmacher, keine Insulinpumpe oder andere Formen von Metallimplantaten im Körper hatten.

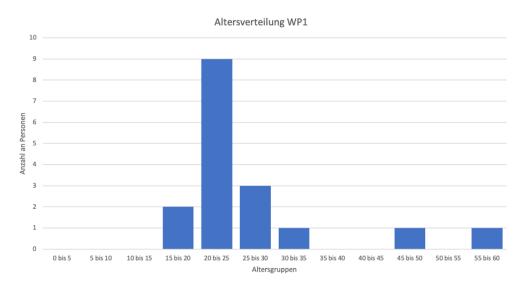
#### 4.2 Studiendesign und Stichproben

Das Projekt wurde in zwei Abschnitte unterteilt (WP1 und WP2), die nacheinander abgearbeitet wurden und inhaltlich aufeinander aufbauen. Die Probandenkollektive für WP1 und WP2 sind, bis auf einen einzigen Probanden, unterschiedlich und nicht überlappend. Nur dieser eine Proband hat an beiden Studien teilgenommen. Somit kann ein Gewöhnungs- bzw.

Lerneffekt, besonders in Hinblick auf Bearbeitung des Salienz-Paradigmas größtenteils ausgeschlossen werden.

#### 4.2.1 Work Package 1 (WP1)

In den ersten Studienteil des Projekts wurden 16 Teilnehmer eingeschlossen, wovon sechs männlich (37,5 %) und zehn weiblich (62,5 %) waren. Das Durchschnittsalter des Kollektivs betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 27,25 Jahre (SD: ± 10,74 Jahre) mit einem jüngsten Alter von 19 Jahren und einem höchsten Alter von 59 Jahren.

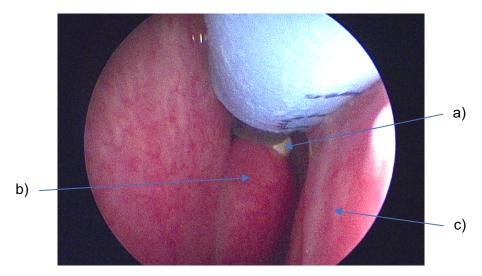


**Abbildung 7:** Altersverteilung im ersten Studienabschnitt (WP1)

Anmerkung: Dargestellt ist die Altersverteilung in Gruppen, die jeweils fünf Jahre umfassen. Die meisten Teilnehmer waren zwischen 20 und 25 Jahre alt.

Für diesen ersten Teil des Projekts haben die Probandinnen und Probanden an einem einmaligen Termin teilgenommen. Zu Beginn wurde eine ausführliche Aufklärung über die Inhalte der Studie und die bestehenden, sehr geringen Risiken durchgeführt. Ebenfalls wurde darauf hingewiesen, dass alle erhobenen Daten pseudonymisiert werden und nur in diesem Format in Auswertung und Publikation Verwendung finden. Es wurde schriftlich das Einverständnis zur Teilnahme und zur Datenverarbeitung gegeben. Das Informationsblatt über die Studie und eine Kopie der Seite mit der Unterschrift beider Parteien wurde jedem Probanden zur Mitnahme angeboten. Anschließend wurde der PHQ-D Gesundheitsfragebogen (Löwe et al., 2002) ausgefüllt, um die psychische Gesundheit zu evaluieren. Vor allem die psychische Gesundheit war eines der grundlegendsten Einschlusskriterien zur Teilnahme am Projekt und es wurden nur Probanden eingeschlossen, die keinen der Cut-off-Werte für die bestimmten Krankheitsbilder im Fragebogen erreicht

haben. Ein weiteres Einschlusskriterium bestand in einer normalen, altersentsprechenden Geruchswahrnehmung, Normosmie genannt, die mit einem Identifikationstest durch die Riechstifte "Sniffin' Sticks" der Firma Burghart Messtechnik GmbH überprüft wurde, wobei mindestens eine Punktzahl von zwölf erreicht werden musste (Hummel et al., 1997). Darauffolgend wurden beide Nasenhöhlen endoskopiert und die Seite ausgewählt, die die besten Voraussetzungen zur Platzierung der Elektroden gewährte. Besonders die mittlere Nasenmuschel musste gut erreichbar und einsehbar sein, da auf dieser die olfaktorische Elektrode platziert und fixiert wurde, um mit dem Elektroden-Kopf möglichst nah an die Riechspalte zu gelangen. Die zweite Elektrode wurde im unteren Bereich der Nasenhöhle, im trigeminalen Innervationsgebiet, positioniert.



**Abbildung 8:** Position der olfaktorischen Elektrode über der mittleren Nasenmuschel in der Video-Endoskopie (eigene Aufnahme)

Anmerkung: Auf dem Bild ist die Endoskopie-Sicht in die Nase von ventral gezeigt. Die Elektrodenspitze wurde überhalb der mittleren Nasenmuschel platziert, um nächstmöglich an die Riechspalte zu gelangen. a) Elektrodenkopf, b) Concha nasalis media, c) Septum nasi.

Während der gesamten Untersuchung trugen die Teilnehmer eine Brille ohne Gläser, die nach frontal mit einem Bügel erweitert war, worauf die Elektroden behutsam abgelegt und mit einem Clip fixiert wurden. Somit konnten die Elektroden ihre Position trotz Gravitation und leichter Bewegung des Kopfes nicht verlieren. Der Stromreiz wurde mit einem Stimulator (DS7A; Digitimer, UK) an die Elektroden übertragen, der zusätzlich mit einem Oszilloskop (Oscilloscope OS-902OG 20 MHz; GoldStar, KR) in Verbindung stand, um über die Zeit der Task dauerhaft Stromimpulse zu generieren. Zuerst wurde jedoch mithilfe punktueller Stromabgabe über den Stimulator die individuelle intranasale Reizschwelle jedes Probanden an der Position der olfaktorischen und trigeminalen Elektrode erhoben. Begonnen wurde, analog zu vorherigen Studien (Meusel et al., 2010; Scheibe et al., 2014), bei einer Stromstärke

von 0,5 mA, welche stetig um jeweils 0,05 mA gesteigert wurde, bis die Teilnehmer einen Reiz (z.B. kribbelnd, stechend, pochend, pulsierend) wahrgenommen haben. Als konstante Spannung wurde während der Schwellenbestimmung, als auch im Nachgang, 250 V gewählt. Die Schwelle wurde bei einer Pulslänge von 500 µs ermittelt. Vor den Probanden wurde dann ein Laptop positioniert, auf welchem das Salienz-Paradigma (Koeppel et al., 2021) vier Mal durchlaufen wurde, während die in Tabelle 1 aufgeführten Stimulationsmuster für jeden Durchlauf entsprechend Pulslänge, Stimulationsdauer und Interstimulus-Intervall (ISI) moduliert wurden.

Probandenkollektiv	Stimulationsmuster	Pulslänge	Stimulationsdauer	ISI	
		(in µs)	(in s)	(in s)	
1 bis 8	1a) (olf.)	100	120	30	
	1b) (olf.)	500	60	90	
	1c) (olf.)	100	60	60	
	2) (trig.)	500	120	30	
9 bis 16	1a') (olf.)	200	15	30	
	1b') (olf.)	200	120	60	
	1c') (olf.)	500	15	90	
	2') (trig.)	500	120	30	

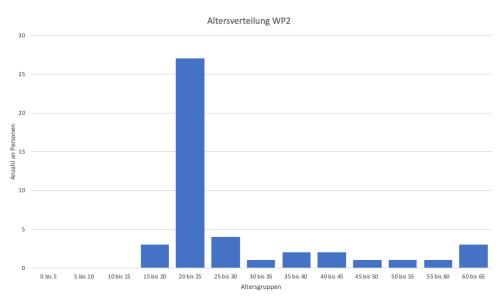
Tabelle 1: Stimualtionsmuster während der Bearbeitung des Salienz-Paradigmas

Anmerkung: Die Tabelle zeigt die verwendeten Stimulationsmuster im ersten Studienabschnitt (WP1). olf. = olfaktorisch, trig. = trigeminal, µs = Mikrosekunden, s = Sekunden, ISI = Interstimulus-Intervall.

Als Stimulationsspannung wurde immer die doppelte Stromstärke der vorher individuell evaluierten Reizschwelle gewählt. Die ersten drei in der Tabelle aufgelisteten Reizmuster wurden durch die olfaktorische Elektrode abgegeben. Beim vierten Stimulationsmuster wurde der elektrische Reiz über die trigeminale Elektrode auf die Schleimhaut übertragen. Die Studienpopulation im Umfang von 16 Personen wurde zusätzlich in zwei Untergruppen aufgeteilt. Diese haben jeweils die Paradigmen mit unterschiedlichen Reizeinstellungen (1a) c) und 2) bzw. 1a') - c') und 2') durchlaufen, um Aufschluss über eine möglichst große Anzahl an Kombinationsmöglichkeiten der Konditionen (Pulslänge, Stimulationsdauer, Interstimulus-Intervall) eruieren zu können. Innerhalb der Subgruppen wurde außerdem die Abfolge der Stimulationsmuster bei Bearbeitung des Paradigmas randomisiert, um einem Gewöhnungseffekt vorzubeugen. Das Paradigma zeigte größtenteils Gesichter neutraler Ausdrucksweise. In randomisierten Abständen kamen jedoch Gesichter auf, die eine positive Ausdrucksweise zeigten. Immer dann wurden die Teilnehmer dazu aufgefordert als Reaktion einen definierten Knopf (J) auf der Tastatur des Laptops zu drücken. Dies zielte darauf ab, neurale Aktivität in Strukturen des Salienz-Netzwerks zu provozieren, insbesondere in der Amygdala, der anterioren Insula und dem ACC (Linden et al., 1999; Downar et al., 2000; Stevens et al., 2000; Kim, 2014). Vor allem die Amygdala reagiert dabei äußerst sensibel auf Gesichtsausdrücke, weshalb das Paradigma ausschließlich auf der Darstellung solcher basierte (Santos et al., 2011). Nach Bearbeitung der vier Paradigma-Durchläufe und der entsprechenden vier Reizkonditionen wurden die Elektroden vorsichtig aus der Nase entfernt. Das verwendete Endoskop und die Elektroden wurden abschließend für mindestens 15 Minuten in eine desinfizierende Lösung eingelegt bevor sie für die Untersuchung am nächsten Probanden Verwendung gefunden haben.

#### 4.2.2 Work Package 2 (WP2)

Für den zweiten Studienabschnitt wurden insgesamt 47 Personen voruntersucht, wovon letztendlich 45 vollständig an allen drei Terminen teilgenommen haben. Ein Proband musste aufgrund von psychischen Auffälligkeiten im PHQ-D Fragebogen bereits in der Voruntersuchung ausgeschlossen werden und ein Weiterer hat die Studie wegen Klaustrophobie im MRT-Scanner an seinem zweiten Termin vorzeitig abgebrochen. Von den 45 Teilnehmern waren 15 männlich (33,3 %) und 30 weiblich (66,7 %). Das Probandenkollektiv hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Durchschnittsalter von 29,58 Jahren (SD: ± 12,76) bei einem geringsten Alter von 19 Jahren und einem höchsten Alter von 64 Jahren.



**Abbildung 9:** Altersverteilung im zweiten Studienabschnitt (WP2)

Anmerkung: Dargestellt ist die Altersverteilung in Gruppen, die jeweils fünf Jahre umfassen. Die meisten Teilnehmer waren zwischen 20 und 25 Jahre alt. Sie gleicht der Verteilung in der Vorstudie (p = 0,771).

Der zweite Studienabschnitt wurde in drei separate Termine unterteilt, an denen jeder der 45 Probanden in chronologischer Reihenfolge teilgenommen hat. Der strukturierte Ablauf kann dem Fließschema aus der Abbildung 10 entnommen werden. Zu Beginn fand eine Voruntersuchung in der HNO-Klinik statt, bei der analog zum Work Package 1 zuerst eine Aufklärung über die Studieninhalte und Risiken erfolgt ist sowie das Einverständnis zur Teilnahme eingeholt wurde. Ebenfalls wurden etwaige Ausschlusskriterien erfragt, wobei hier besonders auf spezifische Ausschlusskriterien des MRT, z.B. Herzschrittmacher, Insulinpumpe oder Klaustrophobie, geachtet wurde. Danach wurde der PHQ-D Fragebogen (Löwe et al., 2002) ausgefüllt, um die psychische Gesundheit zu evaluieren und diese als wesentliches Einschlusskriterium garantieren zu können. Im Anschluss wurde ein Identifikationstest mit den Riechstiften "Sniffin' Sticks" der Firma Burghart Messtechnik GmbH durchgeführt und ab einer Punktzahl von zwölf (aus 16 möglichen Punkten) die Normosmie als weiteres Einschlusskriterium nachgewiesen (Hummel et al., 1997). Der letzte Abschnitt der Voruntersuchung befasste sich mit der Endoskopie der Nasenhöhlen, wobei die Seite ausgewählt wurde, in der die mittlere Nasenmuschel am besten sichtbar war und genügend Platz zur Einbringung der Elektroden zur Verfügung stand. Die Elektroden wurden dann nacheinander unter Endoskopie-Sicht an die olfaktorische Position oberhalb der mittleren Nasenmuschel und an die trigeminale Position gebracht und an dem Bügel der gläserlosen Brille fixiert, die von den Probanden während er gesamten Untersuchung getragen wurde. An diesen beiden Positionen wurde dann die intranasale Reizschwelle im olfaktorischen sowie trigeminalen Innervationsgebiet ermittelt. Begonnen wurde dafür mit einem punktuellen Stromreiz bei einer Stromstärke von 0,5 mA, die kontinuierlich um 0,05 mA gesteigert wurde, bis die Stimulation von den Probanden subjektiv wahrgenommen wurde (Meusel et al., 2010; Scheibe et al., 2014). Dabei war die Spannung konstant bei 250 V und die Pulslänge bei 500 μs.

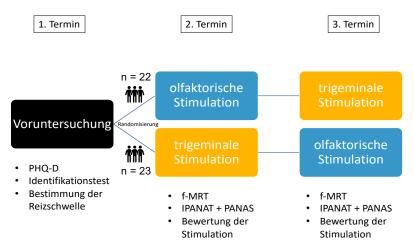
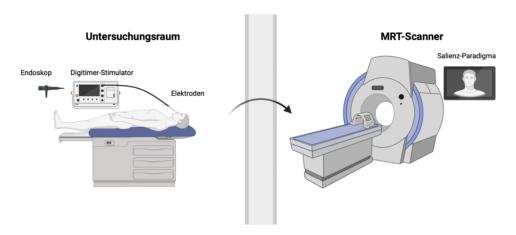


Abbildung 10: Schematischer Ablauf des zweiten Studienabschnittes (WP2)

Anmerkung: Jeder Proband hat an einer Voruntersuchung und zwei fMRT-Terminen teilgenommen.

Der zweite und dritte Termin hat darauffolgend im Neuroimaging-Center stattgefunden, wo der 3T-MRT-Scanner platziert ist und für Forschungszwecke zur Verfügung steht. Beide MRT-Termine haben einen identischen Ablauf gehabt, der sich ausschließlich in dem Ort der intranasalen Stimulation unterschieden hat, wofür die Probanden verblindet waren. Es wurde randomisiert zugeordnet, ob am ersten Termin olfaktorisch oder trigeminal stimuliert wurde. Dementsprechend wurde am zweiten Termin der andere Stimulationsort gewählt. Bei der ungeraden Anzahl an Probanden wurden 22 zuerst olfaktorisch und 23 zuerst trigeminal stimuliert. Vor Beginn der Stimulation hat jeder Teilnehmer den PANAS (Watson und Clark, 1999) und IPANAT (Quirin et al., 2009) Fragebogen ausgefüllt, um den expliziten und impliziten Affekt vor der Reizung der Riechschleimhaut festzuhalten. Danach legte der Proband sich im Untersuchungsraum auf eine Liege und der Kopf wurde auf ein Kissen gelegt. Die Elektroden wurden dann vom Untersucher unter endoskopischer Kontrolle an die entsprechenden Stellen an der Nasenschleimhaut angebracht und fixiert. Während der Stimulation verblieben beide Elektroden in der Nase, obwohl der Stromreiz immer nur über eine abgegeben wurde, um eine Verblindung des Stimulationsortes zu ermöglichen. Es wurde ein Stimulationsmuster mit einer Länge von insgesamt zwölf Minuten durchgeführt, wobei die On-Dauer 60 Sekunden und auch die Off-Dauer (ISI) 60 Sekunden umfasste. Die Pulslänge lag bei 200 µs, die Spannung bei 250 V und als Stromstärke wurde das Doppelte, der in der Voruntersuchung ermittelten Schwelle in Milliampere, gewählt. Die aufgelisteten Werte sind durch die Ergebnisse des ersten Studienabschnittes (WP1) begründet. Der Stromreiz wurde mit einem Stimulator (DS7A; Digitimer, UK) an die Elektroden übertragen, der zusätzlich mit einem Oszilloskop (Oscilloscope OS-902OG 20 MHz; GoldStar, KR) in Verbindung stand, um einen kontinuierlichen Stromimpuls zu generieren. Nach Durchführung der intranasalen Reizung wurden die Elektroden vorsichtig entfernt und der Proband konnte sich in den MRT-Scanner im Nachbarraum legen. Im MRT wurden die Probanden gebeten zu Beginn ihre Augen zu schließen und an so wenig wie möglich zu denken. So wurde zuerst eine anatomische Kartierung des Gehirns und im Anschluss eine Resting-State-Aufnahme gefahren. Abschließend wurden die Augen wieder geöffnet und über ein Spiegelsystem konnte die Salienz-Task (Koeppel et al., 2021) verfolgt werden, die an einem Fernseher hinter dem MRT-Scanner abgespielt wurde. Bei Erscheinen der lächelnden Gesichter mussten die Probanden als Reaktion einen Knopf mit dem rechten Daumen drücken. Während der Task wurde zusätzlich über ein Pulsoxymeter eine Pulskurve aufgezeichnet. Nach Beendigung der MRT-Messungen wurde von den Teilnehmern erneut der PANAS (Watson und Clark, 1999) und IPANAT (Quirin et al., 2009) Fragebogen ausgefüllt, um auch nach der Stimulation den impliziten und expliziten Affekt festhalten zu können. Ebenfalls wurde ein selbst erstellter Fragebogen zur Qualität und Intensität der Stimulation sowie zu Nebenwirkungen ausgefüllt. Eine Woche nach jedem MRT-Termin sind per E-Mail oder Telefon zusätzlich späte

Nebenwirkungen erfragt worden, die zeitverzögert aufgetreten sind. Der Fragebogen beinhaltet auch die Bewertung der Stimulation und der Salienz-Task in Form einer numerischen Rating-Skala (NRS) von - 5 bis + 5.



**Abbildung 11:** Durchführung Elektrostimulation und MRT-Aufnahme (erstellt mit BioRender.com®)

Anmerkung: Nach intranasaler Stimulation im Untersuchungsraum sind die Probanden durch Betreuung eines MTRA in den MRT-Scanner gelegt und mit optimalem Blick auf den Fernseher, der das Salienz-Paradigma präsentiert hat, in der Kopfspule fixiert worden.

#### 5. Material und Methoden

#### 5.1 Patient Health Questionnaire (PHQ-D)

Der PHQ-D ist ein Gesundheitsfragebogen für Patienten, der im klinischen Alltag breite Anwendung findet. Er dient als Screeninginstrument für psychische Erkrankungen. In diesem Projekt kam die autorisierte deutsche Version des Fragebogens zum Einsatz (Löwe et al., 2002). Die Originalversion des PHQ wurde in englischer Sprache verfasst und publiziert (Spitzer et al., 1999). Mehrere Validierungsstudien konnten die diagnostische Wirksamkeit des Fragebogens belegen (Spitzer et al., 1999; Spitzer et al., 2000; Kroenke et al., 2001; Kroenke et al., 2002). Der PHQ-D ermöglicht mit seinen verschiedenen Items die Diagnose von somatoformen Störungen, depressiven Störungen, Angststörungen, Essstörungen und Alkoholmissbrauch. Ergänzend finden sich Fragen zur psychosozialen Funktionsfähigkeit, Stressoren, kritischen Lebensereignissen und für Frauen zu Menstruation, Schwangerschaft sowie Geburt (Löwe et al., 2002). In diesem Projekt wurde der Fragebogen im ersten (WP1) und zweiten Studienabschnitt (WP2) zu Beginn von den Probanden ausgefüllt, um die entsprechenden Krankheitsbilder auszuschließen und die psychische Gesundheit als wesentliches Einschlusskriterium zu garantieren. Die Auswertung des PHQ-D kann mittels einer Schablone oder unter Anwendung eines Auswertungsalgorithmus (kategoriale Auswertung), welcher der Tabelle 2 entnommen werden kann, erfolgen. Alternativ kann der Skalensummenwert der Items gebildet werden, der definierte Schwellenwerte für die psychischen Erkrankungen nicht überschreiten darf (kontinuierliche Auswertung). Die Fragebögen aller Probanden in diesem Projekt wurden kategorial ausgewertet.

Syndrom	Items	Algorithmus	
Somatoformes Syndrom	1 a - m	Mindestens drei der Fragen 1a-m sind mit "stark beeinträchtigt" beantwortet und adäquate organische Ursachen fehlen.	
Major Depressives Syndrom	2 a - i	Fünf oder mehr der Fragen 2a-i sind mit mindestens "an mehr als der Hälfte der Tage" beanwortet; unter diesen befindet sich auch Frage 2a oder 2b. (2i wird auch dann mitgezählt, wenn es mit "an einzelnen Tagen" beantwortet	

Andere Depressive	2 a - i	Fünf oder mehr der Fragen 2a-i	
Syndrome		sind mit mindestens "an mehr als der Hälfte der Tage" beanwortet;	
		unter diesen befindet sich auch	
		Frage 2a oder 2b. (2i wird auch	
		dann mitgezählt, wenn es mit "an	
		einzelnen Tagen" beantwortet ist.	
Paniksyndrom	3 a - 4 k	Bei jeder der Fragen 3a-d ist	
		"JA" markiert und vier oder mehr	
		der Fragen 4a–k sind mit "JA"	
		beantwortet.	
Andere Angstsyndrome	5 a - 5 g	Frage 5a und drei oder mehr der	
		Fragen 5b–g sind mit "an mehr als	
		der Hälfte der Tage" beantwortet	
V. a. Bulimia nervosa	6 a - 8	Jede der Fragen 6a, 6b und 6c	
		und Frage 8 ist mit "JA"	
		beantwortet.	
V.a. "Binge-Eating"	6 a - 8	Jede der Fragen 6a, 6b und 6c ist	
		mit "JA" beantwortet. Bei Frage 8	
		ist entweder "NEIN" angekreuzt	
		oder sie wurde offengelassen.	
Alkoholsyndrom	9 - 10 e	Mindestens eine der Fragen 10a-	
		e ist mit "JA" beantwortet.	

**Tabelle 2:** kategoriale Auswertung des PHQ-D (modifiziert nach Löwe et al., 2002)

Anmerkung: Es sind nur Teilnehmer zur Studie zugelassen worden, die in der kategorialen Auswertung des PHQ-D keine Auffälligkeiten gezeigt haben.

#### 5.2 Riech-Identifikationstest (Sniffin' Sticks)

Die Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik GmbH, Holm) sind ein psychophysisches Testverfahren zur quantitativen Ermittlung des Riechvermögens von Patienten und Probanden im Bereich der klinischen Diagnostik und wissenschaftlichen Forschung (AWMF, 2016; Haehner et al., 2009). In diesem Projekt kam im ersten (WP1) und zweiten (WP2) Studienabschnitt ein Identifikationstest mit 16 Riechstiften zum Einsatz, der es als Screeningmethode erlaubt, das Riechvermögen der Probanden einzuordnen und eine Normosmie als grundlegendes Einschlusskriterium nachzuweisen. Bei der korrekten Auswahl von mindestens zwölf Gerüchen aus 16 Stiften insgesamt ist eine physiologische

Geruchsidentifikation gegeben. Das ist äquivalent zu einer Detektionsrate von 75 % (Hummel et al., 1997). Dafür werden dem Studienteilnehmer die Stifte nacheinander präsentiert, während gleichzeitig auf eine Karte geschaut wird, die vier Gegenstände (z.B. Früchte) in Bildund Textform zeigt. Nur ein Gegenstand ist korrekt und der Proband muss sich nach dem Prinzip der "forced choice" zwingendermaßen für eine Antwortmöglichkeit entscheiden (Göktas et al., 2018). Zwischen der Präsentation der Stifte sollte eine Mindestdauer von 30 Sekunden gewahrt werden, um einer Desensibilisierung des Geruchssystems vorzubeugen (Hummel et al., 1996). Um den Geruch wahrzunehmen, wird die Stiftkappe entfernt und der Stift dem Probanden für drei Sekunden, im Abstand von wenigen Zentimetern, unter die Nasenlöcher gehalten und leicht hin und her bewegt. Der Untersucher trägt dabei medizinische Einweghandschuhe, damit sein eigener Körpergeruch und an den Händen haftende Duftmoleküle nicht die Geruchswahrnehmung des Probanden verfälschen bzw. beeinflussen. Die Ergebnisse werden auf einem Formblatt eingetragen und am Ende die Punktzahl ausgezählt. Eine Musterlösung des Identifikationstests aus 16 Riechstiften wird in der Tabelle 3 dargestellt. Die korrekten Antworten sind grün markiert und fett hervorgehoben.

Ananas	Brombeere	Erdbeere	Orange
Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
Honig	Zimt	Schokolade	Vanille
Pfefferminz	Schnittlauch	Fichte	Zwiebel
Banane	Kokos	Walnuss	Kirsche
Pfirsich	Zitrone	Apfel	Grapefruit
Kaugummi	Gummibärchen	Lakritz	Kekse
Senf	Gummi	Menthol	Terpentin
Zwiebel	Sauerkraut	Möhren	Knoblauch
Zigarette	Wein	Kaffee	Kerzenrauch
Melone	Apfel	Orange	Pfirsich
Gewürznelke	Pfeffer	Zimt	Senf
Ananas	Pflaume	Pfirsich	Birne
Kamille	Rose	Himbeere	Kirsche
Honig	Rum	Anis	Fichte
Brot	Schinken	Käse	Fisch

**Tabelle 3:** Musterlösung eines Identifikationstests

Anmerkung: Die korrekten Antworten des Identifikationstests sind fett hervorgehoben und grün markiert.

Der Identifikationstest konzentriert sich auf die Funktion zentraler geruchsverarbeitender Strukturen im Gehirn und auf die kognitive Fähigkeit, Bilder und Text als visuellen Reiz mit dem assoziierten Geruch zu verbinden (Hedner et al., 2010; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).



**Abbildung 12:** Identifikationstest mit den Sniffin' Sticks (eigene Aufnahme)

Anmerkung: Die Aufnahme zeigt einen Identifikationstest mit den Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH. Zu den 16 Riechstiften gibt es jeweils eine Karte, wovon aus einer Auswahl von vier Darstellungen (Bild und Text) der korrekte Geruch gewählt werden muss.

#### 5.3 Endoskopie der Nasenhöhlen

Um Erkrankungen der Nasenhöhlen zu erkennen, die zum Ausschluss der Studienteilnahme führen würden und um die passende Seite zur intranasalen Schleimhautreizung auszuwählen, kam ein starres Endoskop zum Einsatz. Die Elektroden für die Elektrostimulation wurden ebenfalls unter Endoskopie-Sicht an die olfaktorische sowie trigeminale Position gebracht. An das verwendete 0°-Endoskop (KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen) wurde eine aufladbare LED-Lichtquelle (11301 DG, KARL STORZ SE & Co. KG, Tuttlingen) angeschraubt. Die Spitze des Endoskops wurde vor Benutzung mit einigen Tropfen eines Antibeschlagmittels (Antifog Agent, MoNo chem-pharm Produkte GmbH, Wien AT) benetzt. Nach Benutzung wurde das Endoskop für 15 Minuten in eine desinfizierende Lösung (gigasept® AF forte, Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt) eingelegt, bevor es gründlich mit Wasser abgewaschen und am nächsten Probanden angewendet wurde.

#### 5.4 Elektroden

Für die Bestimmung der intranasalen Reizschwelle und für die Durchführung der elektrischen Stimulationsmuster wurden Elektroden an zwei verschiedene Positionen in der Nasenhöhle eingeführt (olfaktorisch und trigeminal). Die verwendeten Elektroden (COP06S1-80, SEI EMG s.r.l., Cittadella, IT) hatten einen becherförmigen Kopf mit einem Durchmesser von sechs Millimetern und einer Kabellänge von insgesamt acht Metern. Für die elektrische Isolation wurden die Elektroden mit einem Schrumpfschlauch ummantelt. Zur einfachen Differenzierung wurde die olfaktorische Elektrode blau und die trigeminale rot markiert. Über einen Konnektor wurde die Elektrode, die den Stromreiz erhalten sollte, mit dem Digitimer-Stimulator (DS7A; Digitimer, UK) verbunden.

## 5.5 Elektroden-Brille

Zur Fixierung der Elektroden trugen die Probanden während der Untersuchungen und Stimulation der Riechschleimhaut eine gläserlose Brille, die nach ventral mit einem Bügel erweitert war. An dem Bügel war ein Clip befestigt, der in seiner Position über einen Schraubverschluss angepasst werden konnte und den Elektrodenkörper fixierte, damit die Elektroden trotz Gravitation und leichter Bewegungen des Studienteilnehmers ihre Position, die unter endoskopischer Kontrolle gewählt wurde, nicht verloren.

#### 5.6 Digitimer-Stimulator

Zur Generierung eines elektrischen Impulses während der intranasalen Schwellenbestimmung und während der Durchführung der Stimulationsmuster im ersten (WP1) und zweiten (WP2) Studienabschnitt wurde ein Stimulator verwendet (DS7A; Digitimer, UK). An diesen wurde die reizende Elektrode in der Nase und eine Erdungsplatte, die am Unterarm befestigt wurde, verbunden. Zur Bestimmung der Reizschwelle wurde der Stimulator auf eine Spannung von 250 V, eine Pulslänge von 500 µs und eine Stromstärke von 0,5 mA initial eingestellt. Dann wurde punktuell über Knopfdruck ein Stromimpuls abgegeben und die Stromstärke in 0,05 mA Schritten erhöht, bis der Proband den Reiz subjektiv wahrgenommen hat. Während der Stimulationsmuster im Work Package 1 wurde dauerhaft eine Spannung von 250 V und die doppelte Stromstärke der vorher individuell ermittelten Reizschwelle verwendet. Die Pulslänge und die On- sowie Off-Dauer (ISI) wurden entsprechend der Werte in Tabelle 1 moduliert. Im Work Package 2, vor den MRT-Messungen, wurde das zwölfminütige Stimulationsmuster bei einer Pulslänge von 200 µs, einer Spannung von 250 V und der zweifachen Stromstärke der

ermittelten Schwelle durchgeführt. Die On- und die Off-Dauer (ISI) betrugen jeweils 60 Sekunden. Diese Werte sind in den Ergebnissen des ersten Studienabschnittes begründet.

## 5.7 Oszilloskop

Damit während der On-Dauer der Stimulationsmuster kontinuierliche Stromimpulse über den Stimulator an die Elektrode abgegeben werden können, wurde ein Oszilloskop (Oscilloscope OS-902OG 20 MHz; GoldStar, KR) an diesen angebunden. Die Einstellungen des Geräts sind während des gesamten Verlaufs der Studie konstant geblieben und wurden nicht verändert (horizontal: time/div = 0,2 s; vertikal: volts/div = 5 V; Generator: Frequenz = 0,5 Hz; Funktion = Rechteckwelle; Range = 10 Hz).

## 5.8 PANAS-Fragebogen

Vor der Durchführung des intranasalen, elektrischen Stimulationsmusters und unmittelbar nach der MRT-Messungen haben die Probanden den Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) Fragebogen (Watson und Clark, 1988) ausgefüllt. Darüber konnte der positive und negative explizite Affekt des Individuums vor sowie nach olfaktorischer bzw. trigeminaler Reizung erfasst werden. Die deutsche Version des PANAS-Fragebogens (Krohne et al., 1996) besteht aus 20 Wörtern, die unterschiedliche Gefühle und Emotionen beschreiben (z.B. aktiv, verärgert, begeistert). Zu jedem Wort musste angegeben werden ob und in welcher Intensität dieses dem Gefühlszustand der letzten 12 Monate entspricht. Die Intensitätsskala baut sich in fünf eskalierenden Stufen auf: "ganz wenig oder gar nicht", "ein bisschen", "einigermaßen", "erheblich" und "äußerst".

## **5.9 IPANAT-Fragebogen**

Analog zum PANAS-Fragebogen haben die Probanden auch den Implicite Positive and Negative Affect Test (IPANAT) Fragebogen (Quirin et al., 2009) ausgefüllt, um zusätzlich ein Bild über den impliziten positiven und negativen Affekt vor sowie nach Reizung der Nasenschleimhaut generieren zu können. Der IPANAT-Fragebogen beinhaltet sechs fiktive Wörter, die weder dem englischen noch deutschen Vokabular entstammen (SAFME, VIKES, TUNBA, TALEP, BELNI, SUKOV). Die Wörter wurden den Probanden beim erneuten Ausfüllen des Fragebogens in einer randomisierten Reihenfolge präsentiert. Zu jedem artifiziellen Wort wurden den Teilnehmern immer die gleichen sechs Attribute (fröhlich, gut gelaunt, aktiv, hilflos, verkrampft, gehemmt) angezeigt und es sollte zugeordnet werden, in welchem Ausmaß diese das Wort beschreiben: "passt überhaupt nicht", "passt etwas", "passt

ganz gut" und "passt sehr gut". Somit gibt das Individuum indirekt Ausschluss über seinen derzeitigen Empfindungszustand.

## 5.10 MRT-Bildgebung

Für die MRT-Aufnahmen wurde ein 3-Tesla Ganzkörper-MRT (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) mit einer 64-Kanal Kopfspule verwendet. In zwei Fällen musste diese durch eine 20-Kanal Kopfspule ausgetauscht werden, da einer der Probanden einen erhöhten Kopfumfang aufwies und ein anderer eine MRT-taugliche Brille zur Bearbeitung des Salienz-Paradigmas tragen musste, was das Anbringen der mehrkanaligen Spule verhinderte. Zu Beginn wurde eine hochaufgelöste T1-gewichtete magnetization prepared – rapid gradient echo (MP-RAGE) Sequenz gefahren, die als anatomische Grundlage für die funktionellen MRT-Bilder diente (Brant-Zawadzki et al., 1992). Im Anschluss folgte die Durchführung einer Resting-State-Sequenz. Währenddessen wurde die Person im Scanner dazu instruiert die Augen zu schließen, um störende Hirnaktivität durch visuelle Stimuli zu vermeiden. Auch sollte dabei an möglichst wenig gedacht werden. Abschließend wurde die Task-basierte Aufnahme gefahren, wobei die Probanden die Augen wieder öffneten und mit dem Salienz-Paradigma konfrontiert waren.

	MP-RAGE	Resting-State	Task		
Volumes	1	250	248		
Slices	160	35	24		
Slice Thickness	1,0 mm	2,2 mm	2,5 mm		
FoV	256 mm	220 mm	220 mm		
TR	2300 ms	2100 ms	1510 ms		
TE	3,43 ms	30 ms	30 ms		
TA	5 min 12 s	8 min 53 s	6 min 19 s		
Flip Angle	9°	90°	90°		
Voxel Size	1,0 x 1,0 x 1,0 mm <sup>3</sup>	2,2 x 2,2 x 2,2 mm <sup>3</sup>	2,5 x 2,5 x 2,5 mm <sup>3</sup>		

**Tabelle 4:** technische Daten der MRT-Sequenzen

Anmerkung: Die Tabelle zeigt die Einstellungen der verwendeten MRT-Sequenzen. FoV = Field of View, TR = Repetition Time, TE = Echo Time, TA = Acquisition Time, MP-RAGE = magnetization prepared – rapid gradient echo, mm = Millimeter, min = Minute, s = Sekunden, ms = Millisekunden, ° = Grad.

#### 5.11 Salienz-Task

Das Oddball-Paradigma, mit dem die Probanden während der Task-basierten fMRT-Aufnahme konfrontiert waren, orientierte sich an einer Publikation aus der Zeitschrift Neurolmage: Clinical aus dem Jahr 2021 (Koeppel et al., 2021). Es wurde ein soziales Oddball-Paradigma auf Basis von Gesichtern gewählt, um gezielt neuronale Aktivität in Hirnarealen des Salienz-Netzwerks (ACC, anteriore Insula, Amygdala) zu evozieren (Linden et al., 1999; Downar et al., 2000; Stevens et al., 2000; Kim, 2014). Besonders die Amygdala reagiert dabei sehr sensibel auf die Darbietung von Gesichtsexpressionen (Santos et al., 2011). Als Zielstimulus wurden subtil lächelnde Gesichter gewählt, die in eine Abfolge von Gesichtern mit neutraler Ausdrucksweise eingebettet wurden. Diese wurden dem im MRT liegenden Versuchsteilnehmer auf einem Fernseher gezeigt, der mithilfe eines Spiegelsystem über der Kopfspule in der Röhre einsehbar war. Die Präsentationszeit der Stimuli dauerte 1500 ms, gefolgt von einem kürzeren Interstimulus-Intervall (ISI) von 500 ms, in der ein Fixationskreuz gezeigt wurde. Bei Erscheinen der subtil lächelnden Gesichter sollte als Reaktion ein Knopf mit dem rechten Daumen gedrückt werden. Daten über die mittlere Reaktionszeit (RT = 502 - 509) einer anderen Studie mit einem Oddball-Paradigma legen nahe, dass die gewählte Präsentationszeit von 1500 ms für einen Knopfdruck ausreichend ist (Rozenkrants und Polich, 2008). Wurde der Knopfdruck korrekt bei Präsentation eines lächelnden Gesichtes ausgeführt, erschien darauffolgend an Stelle des Fixationskreuzes das Feedback "Super!". Wurde das Gesicht nicht als lächelnd erkannt und dementsprechend der Knopf nicht gedrückt, wurde das Feedback "Falsch!" angezeigt. Zwischen der Darbietung der subtil lächelnden Gesichter als Stimulus wurde mindestens eine Zeitspanne von 14.000 ms gewählt, damit sich das BOLD-Signal nach Anstieg rechtzeitig wieder normalisieren konnte (Downar et al., 2000). Variation der zeitlichen Differenz von 14.000 ms bis 18.000 ms zwischen den Durchläufen führte dazu, dass ein positives, lächelndes Gesicht als Zielstimulus entweder nach sieben, acht oder neun neutralen Gesichtern gezeigt wurde. Bei einer Gesamtanzahl von 176 Gesichtern und einer Dauer des Paradigmas von etwa 6 Minuten und 30 Sekunden entsprach dies einem prozentualen Anteil an Stimuli von 12 % (21 Gesichter) und einem Anteil neutraler Gesichter von 88 % (155 Gesichter). Die Verteilung orientierte sich an einer vorherigen Studie, bei der die Zielstimuli 10 % der Gesamtmenge einnahmen (Wang et al., 2006). Die Präsentationsreihenfolge der Gesichter im Paradigma wurde für jeden Probanden sowie jeden Durchlauf randomisiert. Somit konnte ein Gewöhnungs- und Lerneffekt minimiert werden. Das Paradigma wurde über eine Presentation® Software (Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) erstellt und abgespielt. Die insgesamt 48 verwendeten neutralen Gesichter und subtil lächelnden Stimuli, welche als Basis zur Erstellung des Paradigmas verwendet wurden, stammen aus der Arbeitsgruppe von Univ.

Prof. Dr. Stefan R. Schweinberger vom Lehrstuhl der Allgemeinen Psychologie an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Itz et al., 2014).

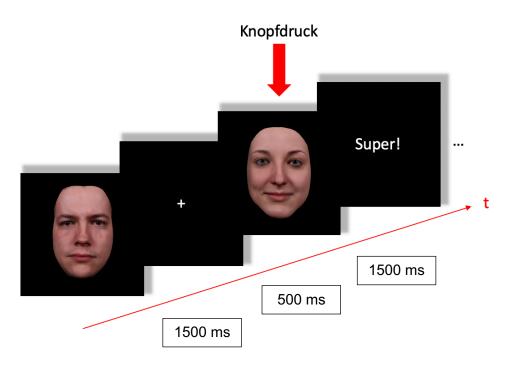


Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung des zeitlichen Ablaufs des Salienz-Paradigmas

Anmerkung: Die Abbildung stellt die chronologische Reihenfolge des Salienz-Paradigmas, welches auf Gesichtern basiert, dar. Die Gesichter wurden für 1500 ms gezeigt. Darauf folgte für 500 ms ein Fixationskreuz. Nach korrektem Knopfdruck bei einem lächelnden Gesicht wurde das Feedback "Super!" angegeben. ms = Millisekunde, t = Zeit.

## 5.12 Fragebogen zur Bewertung der Stimulation

Am Ende eines jeden MRT-Termins haben die Teilnehmer einen selbsterstellten Fragebogen zur Bewertung der intranasalen Stimulation ausgefüllt. Er beinhaltete eine numerische Rating-Skala zwischen - 5 und + 5 für die Einordnung der Stimulation und des Salienz-Paradigmas. Der negative Bereich bedeutete unangenehm und der positive Bereich der Skala angenehm. Ergänzend wurden die Qualität (stechend, kribbelnd, kühlend, brennend) und Intensität (nicht, leicht, mittel, stark, sehr stark) der elektrischen Stimulation abgefragt und Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Missempfindungen, Taubheitsgefühle) dokumentiert. Eine Woche nach dem MRT-Termin wurde per E-Mail oder Telefon nach späten Nebenwirkungen gefragt, die zeitverzögert aufgetreten sind. Grundlage für die abgefragten Inhalte ist eine vorherige Publikation, in der ebenfalls eine elektrische Stimulation in der Nase zur Anwendung kam (Weiss et al., 2016).

## 6. Datenauswertung

## 6.1 Auswertung der Log-Dateien des ersten Studienabschnittes (WP1)

Die Ergebnisse des ersten Studienabschnittes sind aus den Log-Dateien der Salienz-Task entnommen und in SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) berechnet worden. Dabei wurde die Reaktionszeit auf positive Stimuli, der prozentuale Anteil korrekter Reaktionen auf positive Stimuli [hits / (hits + misses)] und die Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)] berücksichtigt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße von 16 Personen und der somit geringen Power sind die Daten nur deskriptiv analysiert worden und es ist kein statistischer Test durchgeführt worden.

## 6.2 Auswertung der funktionellen MRT-Daten

Die Analyse und Auswertung der erhobenen fMRT-Daten wurde mit SPM12 (<a href="https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm">https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm</a>) und der CONN-Toolbox (Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012) durchgeführt. SPM12 wurde für die Auswertung der Task-basierten fMRT-Aufnahmen verwendet und die CONN-Toolbox für die Konnektivitätsanalyse der Resting-State-Daten. Beide Programme laufen über die Plattform MATLAB (The Maths-Works Inc., Natick, MA).

## 6.3 Vorverarbeitung der Task-basierten fMRT-Daten

Zu Beginn wurden die MP-RAGE und Task-Dateien mithilfe eines DICOM-Konverters in SPM12 von einem DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in das NIfTI-Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) überführt, welches die Basis für die Auswertung darstellte. Die Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten erfolgte nach einem definierten Schema, welches in SPM12 hinterlegt ist und dem chronologisch gefolgt wurde. Diese Abfolge beinhaltete eine Schichtzeitkorrektur (slice time correction), eine Neuausrichtung (realignment), eine Ko-registrierung (coregistration), eine Normalisierung (normalization) und eine Glättung (smoothing). Somit wurden die funktionellen Aufnahmen mit einem zweitgradigen B-Spline entsprechend des ersten Bildes der funktionellen Sequenz neuausgerichtet und mit einem viertgradigen B-Spline entzerrt. Die T1-gewichteten, anatomischen MP-RAGE Aufnahmen wurden anhand des gemittelten funktionellen Bildes koregistriert und segmentiert (Bias-Regulierung: 0,0001; Bias-FMHW: 60 mm Cut-off). Mit dem Deformationsfeld, welches während des Segmentierungsprozesses geschätzt wurde, konnten die funktionellen Bilder in den MNI-Raum (Montreal Neurological Institute) mit einer Voxel-

Größe von 2,4 x 2,4 x 2,4 mm³ normalisiert werden. Die räumlich normalisierten EPI-Bilder (Echo-Planar-Imaging) wurden anschließend mit einem Gauß'schen Kernel von 7 mm FWHM (Full Width at Half Maximum) geglättet.

#### 6.4 Statistische Analyse der Task-basierten fMRT-Daten

Nach der Vorverarbeitung wurde die Analyse ereignisbezogen fortgeführt. Dafür wurden die Zeiten der relevanten Ereignisse aus den Log-Dateien, die von der Präsentations-Software (Presentation® Software, Version 18.0, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, www.neurobs.com) bei Bearbeitung des Paradigmas generiert wurden, extrahiert und in SPM12 implementiert. Es wurde zwischen Treffern ("hits": Knopfdruck bei Darstellung eines subtil lächelnden Gesichtes), korrekten Ablehnungen ("correct-rejections": kein Knopfdruck bei Konfrontation mit neutralen Gesichtern) und fehlerhafter Erkennung der positiven Stimuli ("misses": kein Knopfdruck bei Erscheinen eines subtil lächelnden Gesichtes) differenziert. Auf der Ebene des einzelnen Individuums (Single-Subject-Analyse) sind die Treffer gegenüber den korrekten Ablehnungen sowie der olfaktorische zu dem trigeminalen Stimulationsort kontrastiert worden. Nur die Durchgänge, welche keine fehlerhaften Zeiten in den Log-Dateien aufwiesen, sind in die Analyse mit aufgenommen worden. Dies führte dazu, dass Proband 1 (VP01) und Proband 2 (VP02) letztendlich ausgeschlossen werden mussten und nicht Teil der nachfolgenden Gruppenanalyse sind. Für die abschließende Gruppenanalyse über alle Versuchsteilnehmer hinweg wurden zwei Kontraste bzw. Bedingungen erstellt. Die erste Bedingung T1 (hit > cor rej) beschrieb den Kontrast von Treffern zu korrekten Ablehnungen und diente als Qualitätskontrolle. Sie zeigte die Aktivierung der betroffenen Hirnareale bei Konfrontation mit einem positiven Stimulus des Paradigmas, unabhängig von der olfaktorischen oder trigeminalen Stimulationskomponente. Die zweite Bedingung T2 [(hit olf > cor rej olf) - (hit trig > cor rej trig)] diente zur Darstellung des Unterschieds im BOLD-Signal zwischen olfaktorischer und trigeminaler Reizung in der Nase. Weiterführend wurde zur detaillierteren Analyse eine Small Volume Correction durchgeführt, bei welcher sich die statistische Auswertung auf ein bestimmtes oder einige wenige Hirnareale konzentrierte, die unter Berücksichtigung der Hypothese von Interesse waren. Die Masken der ROI's (Regions of Interest) dafür stammten aus dem WFU PickAtlas (ANSIR, Wake Forest University, Winston-Salem, NC, USA). Verwendet wurde eine Maske der rechten und linken Insula, der rechten und linken Amygdala, des rechten und linken ACC, des Salienz-Netzwerks (Insula, Amygdala, ACC) sowie des rechten und linken Precuneus. Ergänzend wurden Masken für das Default-Mode-Netzwerk (mPFC, PCC, Precuneus) und die rechte und linke anteriore Insula über NeuroVault (https://neurovault.org) aus externer Quelle herangezogen (Nowak et al., 2020; Tamm et al., 2017). Die Visualisierung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm bspmview (<a href="https://www.bobspunt.com/software/bspmview/">https://www.bobspunt.com/software/bspmview/</a>), welches auf MATLAB und SPM12 fundiert. Als hinterlegtes Kartensystem in bspmview wurde der Automatic Anatomical Labeling Atlas 3 (Rolls et al., 2020) ausgewählt. Weitere Darstellungen wurden mit MRIcroGL (<a href="https://www.nitrc.org/projects/mricrogl">https://www.nitrc.org/projects/mricrogl</a>) umgesetzt. Außerdem wurden die Spitzen-Beta-Werte von ROI des Salienz-Netzwerks und dem piriformen Cortex für Correct Hits und Correct Rejections des Salienz-Paradigmas eines jeden Probanden bei olfaktorischer sowie trigeminaler Stimulation extrahiert, gemittelt und mit Hilfe von GraphPad Prism (GraphPad Prism 10, GraphPad Software, Boston, MA) abgebildet. Die dafür verwendeten ROI wurden aus der CONN-Toolbox (Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012) entnommen.

# 6.5 Funktionelle Konnektivitätsanalyse der Resting-State-Daten

Die Resting-State fMRT-Daten sind mit der CONN-Toolbox (Whitfield-Gabrieli und Nieto-Castanon, 2012) ausgewertet worden, welche auf Basis von MATLAB (The Maths-Works Inc., Natick, MA) funktioniert und über das Interaktionsfenster in SPM12 aufgerufen werden kann. Zu Beginn wurden die DICOM Resting-State-Dateien mit dem DICOM-Konverter in SPM12 in das NIfTI-Format überführt. Die T1-gewichteten MP-RAGE Aufnahmen dienten als anatomische Grundlage für die funktionellen Resting-State-Aufnahmen. Für die Vorverarbeitung wurde die implementierte Abfolge in der CONN-Toolbox befolgt, bei welcher ein 7mm FWHM Gauß'scher Kernel zur Glättung (smoothing) angewendet wurde. Alle anderen Einstellungen entsprachen den Standardeinstellungen der Toolbox. Als Bedingungen wurde nach olfaktorischer bzw. trigeminaler Stimulation gewichtet. Eine ROI-to-ROI Analyse zur Ermittlung der funktionellen Konnektivität zwischen den Hirnregionen des Salienz-Netzwerks und dem piriformen Kortex als primäre olfaktorische Struktur (Witt und Hansen, 2009) wurde durchgeführt. Funktionelle Konnektivität beschreibt dabei die statistische Abhängigkeit zwischen räumlich getrennten, neurophysiologischen Vorgängen (Friston, 1994). Der ACC, die rechte und linke Amygdala, die rechte und linke anteriore Insula und der rechte und linke piriforme Kortex sind dafür als ROI's in der Toolbox ausgewählt worden. Aufgrund technischer Fehler in der Aufzeichnung der Resting-State-Aufnahmen zweier Probanden mussten diese aus der Analyse ausgeschlossen werden. Somit wurden insgesamt 43 Personen in der Auswertung berücksichtigt.

# 6.6 Statistische Auswertung der Fragebögen, des Identifikationstests und der Schwellen-/Stimulationsspannung

Die Ergebnisse der Verhaltensdaten aus dem PANAS und IPANAT Fragebogen wurden über eine ANOVA Typ 3 mit Messwiederholungen (F-Test) im Statistik-Programm R-Studio

(RStudio, PBC, Boston, MA) ausgerechnet und mit GraphPad Prism (GraphPad Prism 10, GraphPad Software, Boston, MA) dargestellt. Als Alpha-Fehler wurde ein Niveau von 5 % (α = 0.05) gewählt. Für die deskriptive Statistik der Ergebnisse des Riech-Identifikationstests und der individuellen Schwellen- sowie Stimulationsspannung der Probanden bei intranasaler Reizung wurde die Statistik-Software jamovi (https://www.jamovi.org), GraphPad Prism (GraphPad Prism 10, GraphPad Software, Boston, MA) und Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) verwendet. Ergänzend wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben angewandt, um den Unterschied zwischen olfaktorischer und trigeminaler Schwelle zu untersuchen. Ein vorausgehender Shapiro-Wilk Test (p = 0,242) hat gezeigt, dass die Daten einer Normalverteilung folgen. Zusätzlich wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient ermittelt. Der selbsterstellte Fragebogen zur Bewertung der Stimulation wurde deskriptiv mit Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) und statistisch mit jamovi (https://www.jamovi.org) ausgewertet. Die Ergebnisse der NRS für Salienz-Paradigma und Stimulation wurden zwischen olfaktorischer und trigeminaler Kondition mit einem Wilcoxon-Rang Test verglichen. Der Shapiro-Wilk Test zeigte bei den Daten der NRS der Task (p < 0,001) und der NRS zur Stimulation (0,049) keine Normalverteilung an. Die aufgeführten Boxplot-Diagramme zur Darstellung der Ergebnisse der Numerischen Rating Skala wurden mit der Applikation Raincloud-shiny (https://gabrifc.shinyapps.io/raincloudplots/; Allen et al., 2021) erstellt. Zur Ausarbeitung von Unterschieden bei den Nebenwirkungen (Zahnschmerzen, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühle, Missempfindungen) beider Stimulationsorte wurden separate McNemar-Tests in jamovi (https://www.jamovi.org) durchgeführt. Um die Nebenwirkungen in ihrer Gesamtheit zu betrachten, wurde der Summenwert aller Nebenwirkungen für jeden Probanden bei olfaktorischer und trigeminaler Reizung ermittelt und ein Wilcoxon-Rang Test zwischen den beiden Gruppen ausgeführt. Die Qualitäten (stechend, kribbelnd, brennend, kühlend) sind analog dazu ausgewertet worden. Eine Berechnung der Summenwerte mit anschließendem Wilcoxon-Rang Test wurde zur Gesamtbetrachtung aller angegebenen Qualitäten bei olfaktorischer und trigeminaler Stimulation benutzt. Zur separaten Analyse der Qualitäten kamen McNemar-Tests zum Einsatz.

## 7. Ergebnisse

## 7.1 Ergebnisse des ersten Studienabschnittes (WP1)

Die Vorstudie diente der Evaluation eines effizienten Stimulationsmusters während der Bearbeitung des Salienz-Paradigmas. Dafür wurden verschiedene Muster moduliert und ausprobiert während der Versuchsteilnehmer per Tastendruck am Laptop auf die positiven Stimuli (subtil lächelnde Gesichter) reagierte. Die Stimulationsmuster können der Tabelle 1 entnommen werden. Ausgewertet wurde die mittlere Reaktionszeit auf positive Stimuli, der Anteil an korrekten Reaktionen auf positive Stimuli [hits / (hits + misses)] und die Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)]. Diese Endpunkte sind in Bezug auf die vollständigen Stimulationsmuster sowie auch auf die einzelnen Anteile Pulslänge, On-Dauer und Interstimulus-Intervalls (Off-Dauer) berücksichtigt und deskriptiv dargestellt worden.

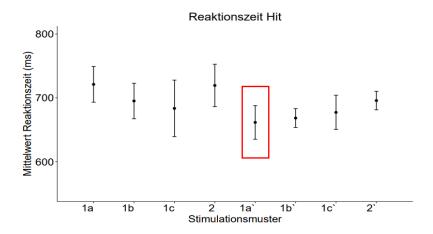


Abbildung 14: Reaktionszeit bei verschiedenen Stimulationsmustern

Anmerkung: Die Abbildung zeigt den Mittelwert und den Standardfehler der Reaktionszeit für den Knopfdruck auf positive Stimuli bei verschiedenen Stimulationsmustern in Millisekunden. ms = Millisekunden.

Bei Betrachtung der mittleren Reaktionszeit stach das Stimulationsmuster 1a') mit der geringsten zeitlichen Verzögerung hervor (M = 661,51 ms; SE = 26,29 ms). Es war durch eine Pulslänge von 200  $\mu$ s, eine On-Dauer von 15 s und eine Off-Dauer von 30 s definiert. Unter Berücksichtigung des Anteils an korrekten Reaktionen zeigte das Muster 1a') unter den olfaktorischen Stimulationen ebenfalls das höchste Ergebnis (M = 0,79; SE = 0,025). Nur die trigeminale Kontrollbedingung 2) (Pulslänge: 500  $\mu$ s; On-Dauer: 120 s; Off-Dauer: 30 s) war dezent höher angesiedelt.

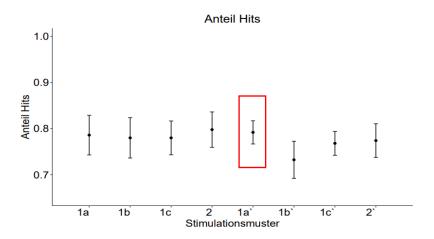


Abbildung 15: Anteil der korrekten Hits bei verschiedenen Stimulationsmustern

Anmerkung: Die Abbildung zeigt den Mittelwert und den Standardfehler des relativen Anteils von korrekten Reaktionen auf positive Stimuli [hits / (hits + misses)] bei verschiedenen Stimulationsmustern.

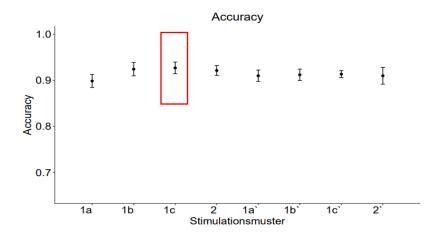


Abbildung 16: Accuracy bei verschiedenen Stimulationsmustern

Anmerkung: Die Abbildung zeigt den Mittelwert und den Standardfehler der Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)] bei verschiedenen Stimulationsmustern.

Die Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)], also die Genauigkeit der Reaktionen bei Bearbeitung der Task zeigte einen Vorteil des Stimulationsmusters 1c), welches durch eine Pulslänge von 100  $\mu$ s, einer On-Dauer von 60 s und einer Off-Dauer von 60 s charakterisiert war (M = 0,93; SE = 0,013). Weiterführend wurden die einzelnen Komponenten der Stimulationsmuster auch für die Endpunkte untersucht und analysiert. Für die schnellste mittlere Reaktionszeit zeigte hierbei eine Pulslänge von 200  $\mu$ s einen ausgesprochenen Vorsprung (M = 664,92 ms; SE = 15,10 ms). Eine On-Dauer von 15 s (M = 669,37 ms; SE = 18,87 ms) und ein ISI von 60 s (M = 675,90 ms; SE = 23,43 ms) gingen ebenfalls mit einer sehr niedrigen Reaktionszeit einher.

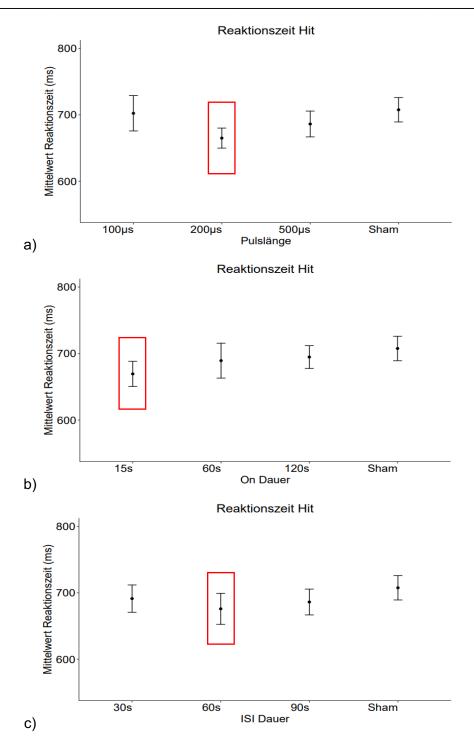


Abbildung 17: Reaktionszeiten bei Pulslänge, On-Dauer und ISI

Anmerkung: Die Darstellungen zeigen den Mittelwert und den Standardfehler der Reaktionszeit auf positive Stimuli bei verschiedenen Pulslängen, On-Dauern und ISI-Dauern. a) Pulslängen, b) On-Dauern, c) ISI-Dauern. ISI = Interstimulus-Intervall, Sham = trigeminale Stimulation, s = Sekunden, ms = Millisekunden, µs = Mikrosekunden.

Auf der Ebene der Accuracy zeigte eine Pulslänge von 500  $\mu$ s das genauste Resultat (M = 0,92; SE = 0,008). Eine On-Dauer von 60 s (M = 0,93; SE = 0,01) und eine Off-Dauer von 60 s (M = 0,92; SE = 0,01) brachten in diesen beiden Kategorien die akkuratesten Ergebnisse.

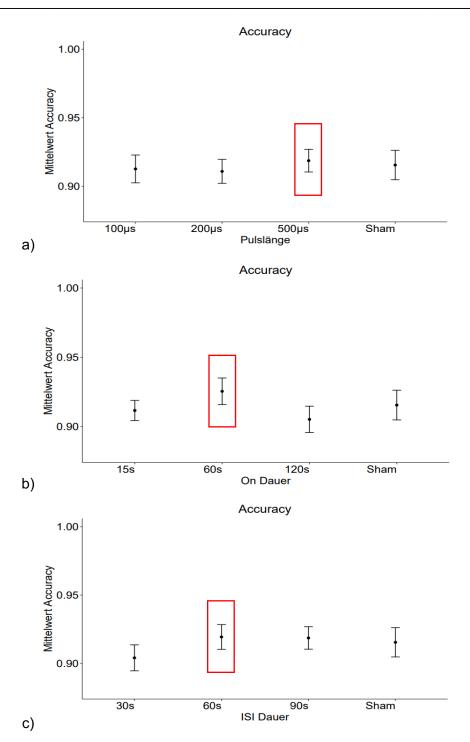


Abbildung 18: Accuracy bei Pulslänge, On-Dauer und ISI

Anmerkung: Die Darstellungen zeigen den Mittelwert und den Standardfehler der Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)] bei verschiedenen Pulslängen, On-Dauern und ISI-Dauern. a) Pulslängen, b) On-Dauern, c) ISI-Dauern. ISI = Interstimulus-Intervall, Sham = trigeminale Stimulation, s = Sekunden, µs = Mikrosekunden.

In Zusammenschau aller oben beschriebenen Ergebnisse scheint ein Stimulationsmuster mit einer Pulslänge von 200  $\mu$ s, einer On-Dauer von 60 s und einem Interstimulus-Intervall (Off-Dauer) von ebenfalls 60 s optimal zur effizienten Bearbeitung des Oddball-Paradigmas. Diese

Einstellungen wurden weiterführend auch für die intranasale Reizung vor den MRT-Messungen im zweiten Studienabschnitt (WP2) verwendet. Die Parameter des Digitimer-Stimulators wurden dementsprechend vor jeder Stimulation auf jener Grundlage angepasst.

#### 7.2 Ergebnisse des zweiten Studienabschnitts (WP2)

#### 7.2.1 Punktzahlen im Identifikationstest

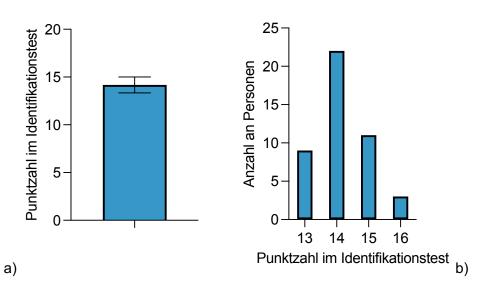


Abbildung 19: Ergebnisse des Identifikationstests

Anmerkung: Die Diagramme verdeutlichen die erreichten Punktzahlen im orthonasalen Identifikationstest mit 16 Riechstiften. a) Mittelwert (14,2) und Standardabweichung (± 0,834), b) absolute Anzahl an Personen für die jeweiligen Punktzahlen.

Im Mittel erzielten die 45 Versuchsteilnehmer eine Punktzahl von 14,2 (SD:  $\pm$  0,834) im Riech-Identifikationstest. Drei Personen (6,7 %) erreichten den maximalen Wert von 16 Punkten. Das schlechteste Ergebnis lag bei 13 Punkten (20 %). Der Großteil der Probanden, 22 Personen (48,9 %), erzielte ein Ergebnis von 14 Punkten (Modalwert). 24,4 % hatten 15 Punkte im Test. Alle eingeschlossenen Individuen lagen somit in einem Bereich der Normosmie (Hummel et al., 1997; Oleszkiewicz et al., 2019).

## 7.2.2 Schwellen- und Stimulationsstromstärke

Die individuelle Schwelle für die elektrische Stimulation in der Nase wurde an zwei verschiedenen Positionen mit Hilfe von Elektroden bestimmt, welche unter endoskopischer Kontrolle eingeführt wurden. An der trigeminalen Position lag die Schwelle im Durchschnitt bei 0,917 mA (SD: ± 0,278 mA). Der niedrigste Wert wurde bei 0,5 mA und der höchste bei 1,65

mA gemessen. An der olfaktorischen Elektrode lag der Mittelwert der Schwelle bei 1,50 mA (SD:  $\pm$  0,401 mA). Die kleinste Schwelle war hier 0,75 mA und der Maximalwert war 2,65 mA. Für die Durchführung der Stimulation wurde im ersten und im zweiten Studienabschnitt immer das Doppelte der individuell ermittelten Schwelle verwendet. Somit wurde im olfaktorischen Innervationsgebiet im Mittel mit einer Stromstärke von 3,00 mA (SD:  $\pm$  0,801 mA) stimuliert. Über die trigeminale Elektrode floss im Mittel eine Stärke von 1,83 mA (SD:  $\pm$  0,556 mA).

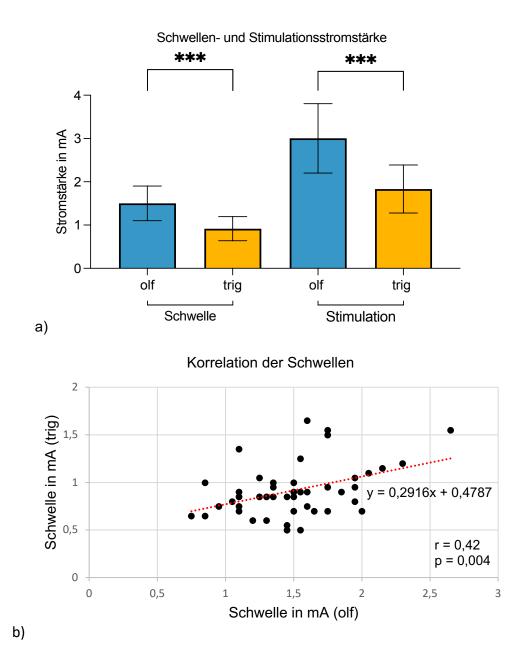


Abbildung 20: Schwellen an olfaktorischer und trigeminaler Position in mA

Anmerkung: Die Abbildungen zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung sowie die Korrelation der elektrischen Schwellen- und Stimulationsstromstärke an der olfaktorisch bzw. trigeminal innervierten Schleimhaut in der Nase. a) Schwellen- und Stimulationsstromstärken in mA, b) Korrelation der Schwellen in mA. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, mA = Milliampere, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, \*\*\* = p < 0,001.

Der Pearson-Korrelationskoeffizient r betrug 0,420 (p = 0,004). Bei der Durchführung eines t-Tests für gepaarte Stichproben zeigte sich statistisch eine signifikant (p < 0,001) höhere Schwelle an der olfaktorischen Position im Vergleich zur trigeminalen Position. Ein vorausgehender Shapiro-Wilk Test hat gezeigt, dass die Daten einer Normalverteilung folgen (p = 0,242).

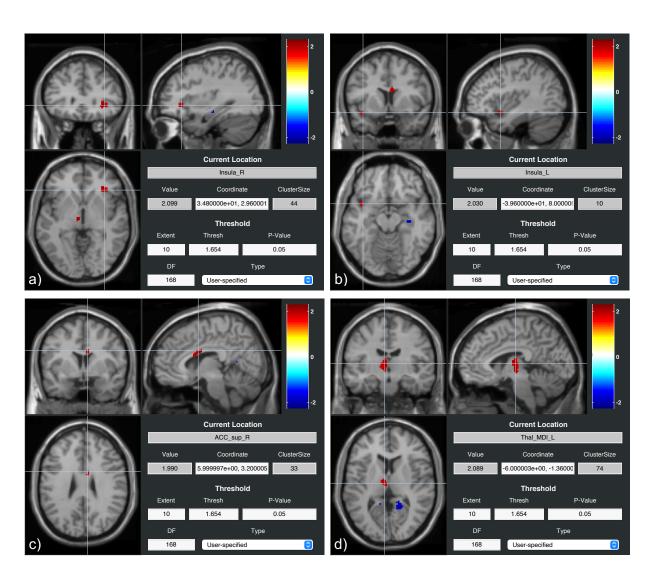
t-Test für gepaarte Stich	proben					
			Statistik	df	р	
Schwelle (trig) in mA	Schwelle (olf) in mA	Student's t	-10.3	44.0	<.001	
Anmerkung. H <sub>a</sub> µ <sub>Messung 1</sub> - Messung 2 ≠ 0						

**Tabelle 5:** Resultate des gepaarten t-Tests der Schwellenwerte

Anmerkung: Die Tabelle zeigt das Ergebnis des statistischen Tests zum Vergleich der Schwelle an olfaktorischer und trigeminaler Elektrodenposition. trig = trigeminal, olf = olfaktorisch, mA = Milliampere, df = Freiheitsgrade,  $H_a$  = Alternativhypothese,  $\mu$  = Mittelwert.

## 7.2.3 Ergebnisse der Task-basierten fMRT-Daten

Der erste definierte Kontrast T1 (hit > cor rej) zeigte die Aktivierung von Hirnarealen, die bei Konfrontation mit positiven Stimuli des Salienz-Paradigmas durch eine neuronale Antwort reagierten. Die positiven Stimuli sind dabei über die korrekten Ablehnungen gewichtet worden. Dieser Kontrast diente als Qualitätskontrolle und zeigte, dass der Versuchsaufbau adäguat funktioniert hat und bei den Probanden in Regionen des Salienz-Netzwerks ein starkes BOLD-Signal erzeugen konnte. Hier wurden die intranasalen Stimulationen im olfaktorischen bzw. trigeminalen Innervationsgebiet in ihrer Differenz noch nicht verglichen. Bei einem strengen, nicht korrigierten Schwellen-p-Wert < 0,001 (und bei einem fehlerkorrigierten Schwellen-p<sub>FWE</sub>-Wert < 0,05 (Family Wise Error)) zeigten sich mehrere signifikante Ergebnisse bei den Salienz-Strukturen. Berücksichtigt wurden nur Aktivitäten ab einer Größe von 10 Voxeln. Die linke Insula (t = 14,311; p < 0,001), die rechte Insula (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; p < 0,001), die linke Amygdala (t = 10,496; die linke Amyg = 9,267; p < 0,001), die rechte Amygdala (t = 8,066; p < 0,001), der linke ACC (t = 7,084; p < 0,001) und der rechte ACC (t = 9,041; p < 0,001) zeigten alle im Kontrast der Treffer zu den korrekten Ablehnungen (hit > cor rej) ein signifikant erhöhtes BOLD-Signal. Der zweite Kontrast T2 [(hit olf > cor rej olf) - (hit trig > cor rej trig)] ermöglichte die Darstellung der Differenz in der neuronalen Aktivierung von olfaktorischer zu trigeminaler Stimulation. Hierbei zeigten sich unter einem strengen Schwellen-p-Wert < 0,001 bzw. einem fehlerkorrigierten Schwellen-p<sub>FWE</sub>-Wert < 0,05 im gesamten aufgezeichneten Gehirn keine statistisch signifikanten Unterschiede im BOLD-Signal. Wurde die Schwelle auf einen liberaleren Wert von p < 0,05 (unkorrigiert) verändert, äußerte sich dies in einer signifikant erhöhten Aktivierung in der rechten anterioren Insula (t = 2,099; p = 0,015; k = 44) mit einer Clustergröße (k) von 44 Voxeln sowie einer Signalerhöhung im rechten ACC (t = 1,990; p = 0,012; k = 33). Ebenfalls war ein Hirnareal von 10 Voxeln vermehrt aktiv, was der linken Insula zuzuordnen ist (t = 2,030; p = 0,022; k = 10). Ergänzend war der rechte (t = -1,939; p < 0,05; k = 71) und linke (t = -1,828; p < 0,05; k = 62) Precuneus, als Bestandteil des Default-Mode-Netzwerks, im Stimulationskontrast mit einer Voxelanzahl von rechts 71 sowie links 62 signifikant vermindert aktiv. Auch der Hippocampus der rechten Hemisphäre (t = -2,098; p < 0,05; k = 13), welcher dem limbischen System zuzuordnen ist, und der linke Gyrus fusiformis (t = -1,830; p < 0,05; k = 10) zeigten ein signifikant reduziertes BOLD-Signal auf einem Volumen von 13 und 10 Voxeln. Der Thalamus auf der linken Seite war vermehrt aktiv (t = 2,089; p = 0,012; k = 74). Berücksichtigt und genannt wurden hier ebenfalls nur Ergebnisse ab einer Größe von einschließlich 10 Voxeln aufwärts. Die beschriebenen Aktivierungen können in der nachfolgenden Abbildung 21 gesichtet werden.



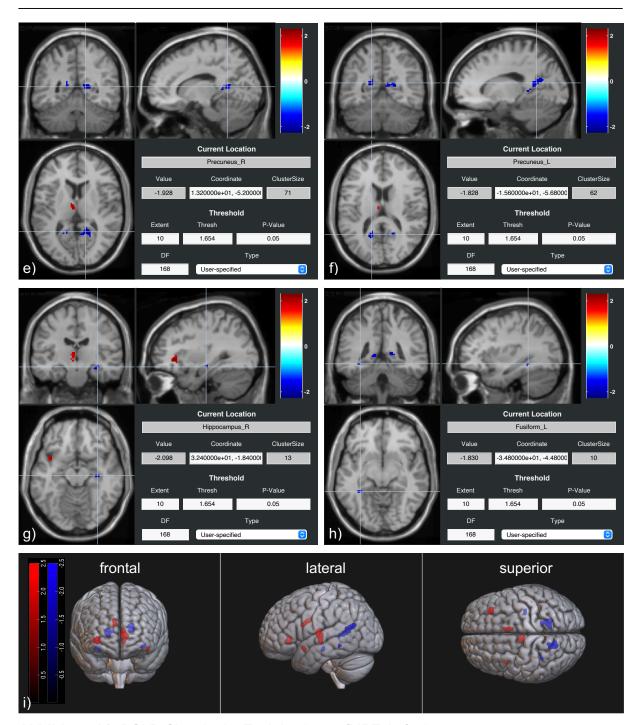


Abbildung 21: BOLD-Signale der Task-basierten fMRT-Aufnahmen

Anmerkung: Die Grafiken zeigen die BOLD-Signale der Task-basierten fMRT-Aufnahmen des Kontrasts T2 [(hit\_olf > cor\_rej\_olf) – (hit\_trig > cor\_rej\_trig)] in saggitaler, frontaler und transversaler Ebene. a) rechte Insula, b) linke Insula, c) rechter ACC, d) linker Thalamus e) rechter Precuneus, f) linker Precuneus, g) rechter Hippocampus, h) linker G. fusiformis i) 3D-Darstellung in frontaler, lateraler und superiorer Ansicht. Die Farbskala visualisiert den t-Wert des BOLD-Signals. p < 0,05 und Extent ≥ 10.

Um diese dargestellten Tendenzen detaillierter zu untersuchen, wurde ergänzend zur Analyse des gesamten aufgezeichneten Gehirns eine Small Volume Correction mit Masken für einzelne Areale und dem Salienz-Netzwerk als ROI durchgeführt. Dabei wurde die statistische

Analyse auf ein kleineres, begrenztes Volumen beschränkt. Die Small Volume Correction wurde bei einem Schwellenwert von p < 0,05 (unkorrigiert) berechnet. Besonders stach hier ein positives Signal im Bereich der rechten Insula hervor (t = 2,10; p = 0,018; k = 9). Bei Anwendung einer Maske, die nur den anterioren Bereich der rechten Insula wiederspiegelte, war dieser BOLD-Kontrast reproduzierbar (t = 2,10; p = 0,018; k = 17). Auch die linke Inselrinde zeigte eine signifikant erhöhte Aktivierung (t = 2,03; p = 0,022; k = 7). In der Amygdala und im ACC, welche weitere Bestandteile des Salienz-Netzwerks sind, konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Wurde das Salienz-Netzwerk als Maske in Gesamtheit mit allen relevanten Regionen (Insula, ACC, Amygdala) betrachtet, zeigten erneut die rechte und linke Insula ein signifikantes BOLD-Signal. (rechte Insula: t = 2,10; p = 0,018; k = 9 und linke Insula: t = 2,03; p = 0,022; k = 7). Die Small Volume Correction für den Precuneus beider Gehirnhälften zeigte keine signifikanten Differenzen im Stimulationskontrast. Die Verwendung der Maske des gesamten Default-Mode-Netzwerks (mPFC, PCC, Precuneus) erzeugte ebenfalls keine Ergebnisse in relevanten Bereichen der grauen Substanz.

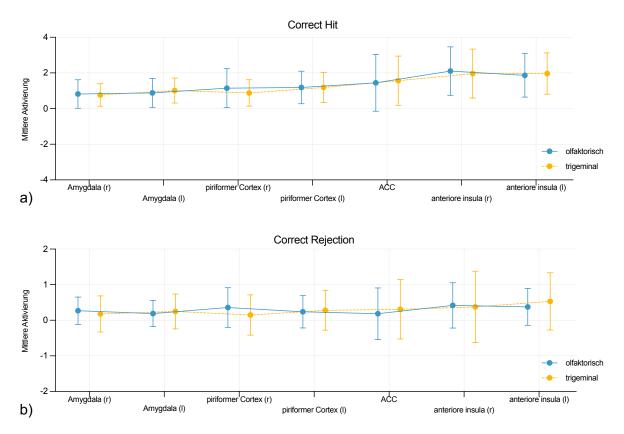


Abbildung 22: Mittlere Aktivierung von ROI bei Correct Hit und Correct Rejection

Anmerkung: Die Abbildungen zeigen die mittlere Aktivierung (Beta-Werte) von ROI des Salienz-Netzwerks (± SD) nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation bei Correct Hit und Correct Rejection des Salienz-Paradigmas. a) Correct Hit, b) Correct Rejection. r = rechts, I = links, ACC = anteriorer cingulärer Cortex.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Task-basierten Analyse des Kontrasts T2 [(hit\_olf > cor\_rej\_olf) – (hit\_trig > cor\_rej\_trig)] noch einmal detailliert aufgeführt. Dargestellt sind die Resultate der Berechnung des gesamten erfassten Gehirns (Whole Brain, WB) und der Korrektur durch begrenzte Volumina (Small Volume Correction, SVC). Es sind zu jeder Hirnregion die x, y und z-Werte des MNI-Koordinatensystems (Montreal Neurological Institute) sowie die Voxelanzahl k, der t-Wert des BOLD-Signals und der p-Wert angegeben.

				MNI-Koordinaten			
Analyse	k	t	p	x	у	Z	graue Substanz
WB	44	2,099	0,015	35	27	- 3	Insula R
	10	2,030	0,022	- 40	8	- 15	Insula L
	33	1,990	0,012	6	3	28	ACC R
	74	2,089	0,012	- 6	- 14	7	Thalamus L
	71	- 1,928	< 0,05	13	- 52	9	Precuneus R
	62	- 1,828	< 0,05	- 16	- 57	14	Precuneus L
	13	- 2,098	< 0,05	32	- 18	- 15	Hippocampus R
	10	- 1,830	< 0,05	- 35	- 45	- 10	G. fusiformis L
		ı	1				
SVC	9	2,10	0,018	35	30	- 3	Insula R
	17	2,10	0,018	35	30	- 3	Insula R ant.
	7	2,03	0,022	- 40	8	- 15	Insula L

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der Task-basierten fMRT-Ergebnisse

Anmerkung: Die Tabelle zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der Task-basierten MRT-Auswertung. WB = Whole Brain, SVC = Small Volume Correction, k = Voxelanzahl, t = t-Wert des BOLD-Signals, p = p-Wert, MNI = Montreal Neurological Institute, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, ant. = anterior, G. = Gyrus, R = rechts, L = links.

#### 7.2.4 Ergebnisse der funktionellen Konnektivität der Resting-State-Daten

Die ROI-to-ROI Analyse der Resting-State-Aufnahmen ergab für die olfaktorische sowie die trigeminale Stimulationskomponente eine signifikante (p-FDR < 0,05; p < 0,001) interne funktionelle Konnektivität innerhalb der Strukturen des Salienz-Netzwerks (ACC, Amygdala, anteriore Insula). Für die olfaktorische Bedingung lagen die höchsten Konnektivitäten zwischen der rechten und linken anterioren Inselrinde (T(44) = 21,98; p-FDR < 0,001), gefolgt von der Konnektivität der Amygdala auf beiden Hemisphären (T(44) = 16,96; p-FDR < 0,001).

Die niedrigste Konnektivität nach olfaktorischer Stimulation hatten die linke anteriore Insula und die rechte Amygdala (T(44) = 2,24; p-FDR = 0,03). Auch die Konnektivität des ACC zu der linken Amygdala war niedrig (T(44) = 3,19; p-FDR= 0,003). Bei Betrachtung der trigeminalen Bedingung zeigte erneut die rechte und linke anteriore Insula die höchste funktionelle Konnektivität (T(44) = 18.77; p-FDR < 0,001). Zusätzlich ergab die Analyse einen hohen Wert für die linke und rechte Amygdala (T(44) = 14,33; p-FDR < 0,001). Die niedrigste Konnektivität nach trigeminaler Stimulation zeigten die rechte anteriore Insula und die linke Amygdala (T(44) = 2.87; p-FDR = 0.006), der ACC und die rechte Amygdala (T(44) = 2.77; p-FDR = 0,006) sowie die rechte anteriore Insula und die rechte Amygdala (T(44) = 3,08; p-FDR = 0,004). In beiden Stimulationsbedingungen (olfaktorisch und trigeminal) war außerdem eine signifikante funktionelle Konnektivität zwischen den Salienz-Strukturen und dem piriformen Cortex, welcher Teil des olfaktorischen Systems ist, nachzuweisen. Nach olfaktorischer Reizung hatte die linke Amygdala eine hohe Konnektivität zum linken piriformen Cortex (T(44) = 16.67; p-FDR < 0,001). Die linke anteriore Insula zeigte hier ebenfalls eine positive Konnektivität zum linken piriformen Cortex (T(44) = 3,80; p-FDR < 0,001). Unter der trigeminalen Bedingung stach besonders die Konnektivität des linken piriformen Cortex zur linken Amygdala hervor (T(44) = 15.44; p-FDR < 0.001).

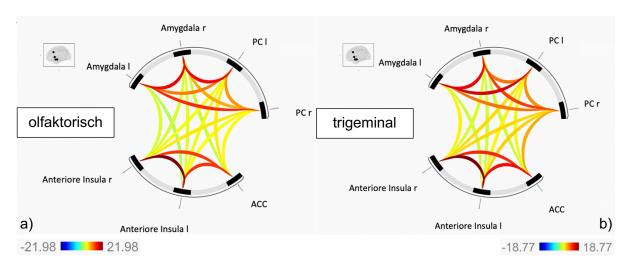
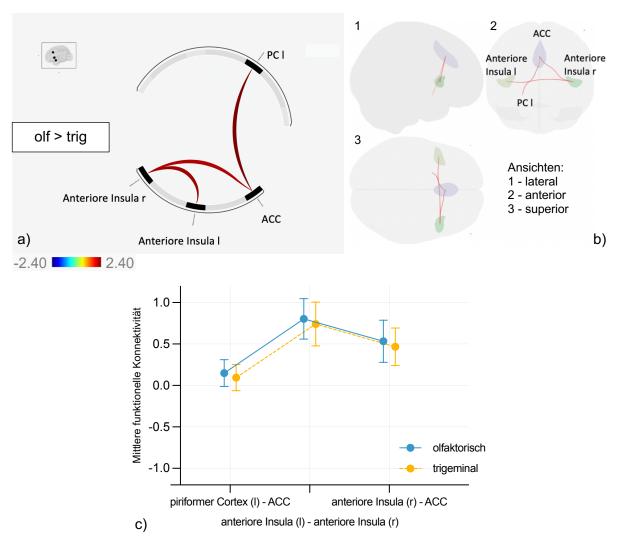


Abbildung 23: funktionelle Konnektivität nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation

Anmerkung: Die Darstellungen zeigen die funktionelle Resting-State Konnektivität von Salienz-Strukturen nach a) olfaktorischer und b) trigemimaler Stimulation. Die Farbskalen stehen für den t-Wert des BOLD-Signals. r = rechts, I = links, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, PC = piriformer Cortex. p < 0.001.

Bei Gewichtung der olfaktorischen über die trigeminale Stimulation für die Resting-State-Analyse ergaben sich bei einem strengen Connection-Threshold p-Wert < 0,001 und p-Wert < 0,01 keine signifikanten Ergebnisse. Wurde die Berechnung mit einem liberaleren und unkorrigierten p-Wert < 0,05 durchgeführt, zeigte sich die Tendenz erhöhter positiver

Konnektivität zwischen dem ACC und linken piriformen Cortex (T(44) = 2,40; p-uncorr. = 0,021; p-FDR = 0,266), zwischen der anterioren Insula in beiden Hirnhälften (T(44) = 2,23; p-uncorr. = 0,031; p-FDR = 0,266) sowie zwischen der rechten anterioren Insula und dem ACC (T(44) = 2,14; p-uncorr. = 0,038; p-FDR = 0,266).



**Abbildung 24:** funktionelle Konnektivität in der Bedingung olf > trig

Anmerkung: Die Abbildungen a) und b) zeigen die funktionelle Konnektivität des Salienz-Netzwerks in der Gewichtung der olfaktorischen über die trigeminale Stimulation. Die Farbskala verdeutlicht den t-Wert des BOLD-Signals. c) Mittlere funktionelle Konnektivität (± SD). r = rechts, I = links, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, PC = piriformer Cortex, olf = olfaktorisch, trig = trigeminal. p < 0,05.

Die mittlere funktionelle Resting-State Konnektivität betrug nach der olfaktorischen Stimulation zwischen dem ACC und dem linken PC 0,149 (SD:  $\pm$  0,162), zwischen der rechten und linken AI 0,804 (SD:  $\pm$  0,245) und zwischen der rechten AI und dem ACC 0,533 (SD:  $\pm$  0,253). Nach der trigeminalen Reizung betrug sie zwischen dem ACC und dem linken PC 0,094 (SD:  $\pm$  0,158), zwischen der rechten und linken AI 0,742 (SD:  $\pm$  0,265) und zwischen der rechten AI und dem ACC 0,467 (SD:  $\pm$  0,227).

Bedingung	Konnektivität	t-Wert	p-FDR	p-uncorr.
olfaktorisch	Al (l) – Al (r)	21,98	< 0,001	
	A (I) – A (r)	16,96	< 0,001	
	A (I) – PC (I)	16,67	< 0,001	
	AI (I) – A (r)	2,24	0,03	
	ACC – A (I)	3,19	0,003	
	AI (I) – PC (I)	3,80	< 0,001	
trigeminal	AI (r) – AI (I)	18,77	< 0,001	
	A (r) – A (I)	14,33	< 0,001	
	PC (I) – A (I)	15,44	< 0,001	
	AI (r) – A (I)	2,87	0,006	
	ACC – A (r)	2,77	0,006	
	Al (r) – A (r)	3,08	0,004	
		1	1	1
olf > trig	ACC – PC (I)	2,40	0,266	0,021
	AI (r) – AI (I)	2,23	0,266	0,031
	AI (r) – ACC	2,14	0,266	0,038

Tabelle 7: Tabellarische Zusammenfassung der funktionellen Konnektivitätsanalyse

Anmerkung: Die Tabelle zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der funktionellen Konnektivitätsanalyse mit t-Wert, p-FDR und unkorrigiertem p-Wert. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, A = Amygdala, AI = anteriore Insula, ACC = anteriorer cingulärer Cortex, PC = piriformer Cortex, (r) = rechts, (I) = links, FDR = False Discovery Rate, uncorr. = unkorrigiert.

# 7.2.5 Ergebnisse der Verhaltensdaten

Die Auswertung der PANAS und IPANAT Fragebögen gab Ausschluss über das Verhalten der Probanden vor und nach der Reizung im olfaktorischen bzw. trigeminalen Innervationsgebiet. Der IPANAT ist ein indirektes Maß für den impliziten Affekt und der PANAS ermöglicht die Darstellung des expliziten Affekts. Der implizit negative Affekt war nach beiden Stimulationskonditionen signifikant vermindert (p = 0,029). Es zeigte sich allerdings kein Unterschied zwischen der olfaktorischen und trigeminalen Elektrodenposition (p = 0,83). Bei Betrachtung des implizit positiven Affekts zeigte sich die Tendenz einer leichten Erhöhung nach der Stimulation, welche jedoch statistisch nicht signifikant war (p = 0,350). Ein Vorteil für die olfaktorische zur trigeminalen Reizung ergab sich hier ebenfalls nicht (p = 0,690).

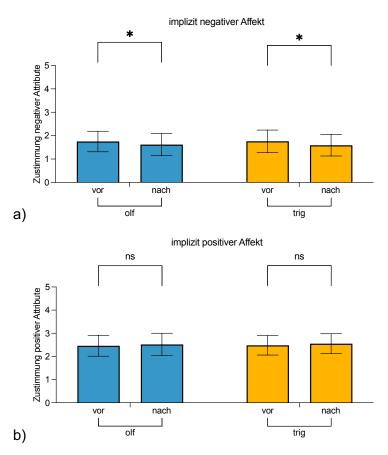
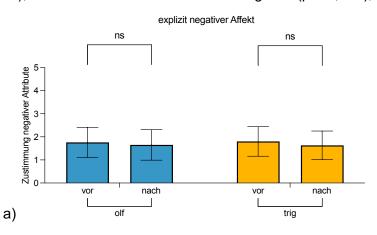


Abbildung 25: Ergebnisse des IPANAT-Fragebogens

Anmerkung: Die Diagramme zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung des implizit negativen und positiven Affekts vor und nach olfaktorischer sowie trigeminaler Stimulation. a) implizit negativer Affekt, b) implizit positiver Affekt. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, \* = p < 0,05, ns = nicht signifikant.

Der explizit negative Affekt war nach der intranasalen Stimulation bei beiden Konditionen leicht reduziert. Dieser Unterschied war aber für eine Signifikanz nicht ausreichend (p = 0,136). Der Vergleich der olfaktorischen und trigeminalen Stimulation war erneut statistisch nicht signifikant (p = 0,899). Für den explizit positiven Affekt zeigte sich sowohl im vorher-nachher Kontrast (p = 0,973), als auch im interkonditionellen Vergleich (p = 0,287), keine Differenz.



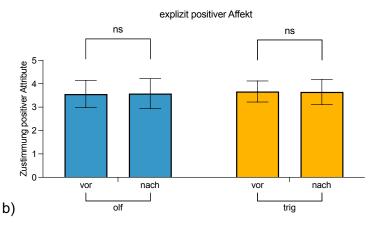


Abbildung 26: Ergebnisse des PANAS-Fragebogens

Anmerkung: Die Diagramme zeigen den Mittelwert und die Standardabweichung des explizit negativen und positiven Affekts vor und nach olfaktorischer bzw. trigeminaler Stimulation. a) explizit negativer Affekt, b) explizit positiver Affekt. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, ns = nicht signifikant.

# 7.2.6 Ergebnisse des Fragebogens zur Bewertung der Stimulation

Während der olfaktorischen Reizung hat ein Teilnehmer leicht geschwitzt, eine Person hat mittelmäßig stark gezittert und drei Probanden sind mit leichter Unruhe aufgefallen. Bei der trigeminalen Stimulation haben zwei Personen leicht geschwitzt und zwei Personen waren leicht unruhig.

Nach dem zwölfminütigem Stimulationsmuster wurden die Probanden gebeten auf einer NRS von - 5 bis + 5 anzugeben, wie sie die intranasale Reizung empfunden haben. An der olfaktorischen Position wurde im Mittel ein Wert von - 0,356 (SD: ± 1,58) angegeben. Die schlechteste Bewertung lag bei - 3 und die beste Angabe bei 4. Die trigeminale Stimulation wurde im Durchschnitt mit - 0,167 (SD: ± 1,83) bewertet. Hier lag das Minimum bei - 3,5 und das Maximum bei 4,5. Das Ergebnis eines Wilcoxon-Rang Tests zeigte einen nichtsignifikanten Unterschied (p = 0,67) zwischen der Wahrnehmung des Stimulationsortes durch die NRS. Ein zuvor berechneter Shapiro-Wilk Test hat bewiesen, dass die Daten nicht normalverteilt waren (p = 0,049). Auch die Salienz-Task sollte nach dem gleichen Schema von - 5 bis + 5 beurteilt werden. Sie wurde nach olfaktorischer Stimulation mit einem Mittelwert von 0,256 (SD: ± 1,95) bewertet. Hier lag der kleinste Wert bei - 4 und der höchste bei 5. Nach trigeminaler Stimulation wurde das Paradigma durchschnittlich bei 0,478 (SD: ± 1,74) angegeben. Das Minimum lag bei - 4 und das Maximum bei 4. Statistisch gab es laut Wilcoxon-Rang Test keinen Unterschied in der Bewertung der Task in Abhängigkeit von der Position der Elektrode (p = 0,164). Auch diese Daten folgten keiner Normalverteilung (Shapiro-Wilk Test: p < 0.001).

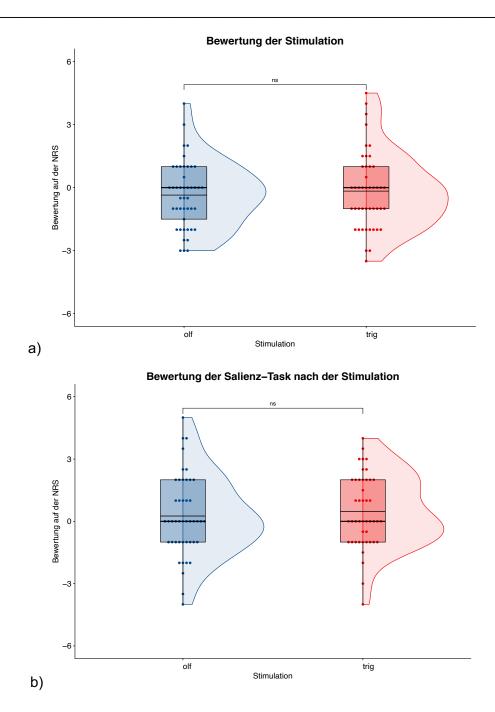


Abbildung 27: Ergebnisse der NRS von Stimulation und Task

Anmerkung: Die Boxplot-Diagramme visualisieren die Bewertung der Stimulation und der Task auf einer Numerischen Rating Skala von -5 bis +5. Der negative Bereich bedeutet eine unangenehme und der positive Bereich eine angenehme Wahrnehmung. a) Bewertung der Stimulation b) Bewertung der Salienz-Task nach der Stimulation. Die schmale horizontale Linie entspricht dem Mittelwert. NRS = Numerische Rating Skala, olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, ns = nicht signifikant.

Zusätzlich wurde nach Nebenwirkungen gefragt, die im Anschluss an die Stimulation aufgetreten sind. Nach der olfaktorischen Reizung haben 5 Personen über leichte und ein Proband über mittlere Zahnschmerzen geklagt. Im Gegensatz dazu sind nach trigeminaler

Stimulation sogar bei 11 Teilnehmern leichte, dreimal mittlere und einmal starke Zahnschmerzen aufgetreten. Somit traten Zahnschmerzen bei Reizung der trigeminalen Schleimhaut signifikant häufiger auf ( $\chi^2 = 5,44$ ; p = 0,020). Zwei Probanden hatten nach olfaktorischer sowie trigeminaler Stimulation leichte Kopfschmerzen. Nach zuletzt genannter gab eine Person mittlere Kopfschmerzen an. Hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Elektrodenposition ( $\chi^2 = 0.333$ ; p = 0.564). Leichte Taubheitsgefühle sind bei olfaktorischer und trigeminaler Stimulation jeweils einmal aufgetreten ( $\chi^2 = 0.00$ ; p = 1,000). Drei Personen haben nach der trigeminalen Reizung leichte Missempfindungen angegeben. Im Vergleich dazu hat diese Form der Nebenwirkung keine Person nach olfaktorischer Stimulation beklagt ( $\chi^2 = 3,10$ ; p = 0,078). In Zusammenschau aller Nebenwirkungen, durch Ermittlung der Summenwerte für jeden Probanden, fiel bei einem Wilcoxon-Rang Test auf, dass die olfaktorische Stimulation mit signifikant weniger Nebenwirkungen einherging als die trigeminale Stimulation (p = 0,004). Bei Befragung der zeitverzögerten Nebenwirkungen, eine Woche nach jedem MRT-Termin, haben zwei Probanden leichte und ein Proband mittlere Kopfschmerzen nach olfaktorischer Reizung angegeben. Ebenfalls wurden einmal leichte Missempfindungen rückgemeldet. Nach trigeminaler Stimulation sind zeitverzögert bei vier Teilnehmern leichte und bei einem Teilnehmer mittlere Kopfschmerzen aufgetreten. Eine Person hat leichte Zahnschmerzen angegeben.

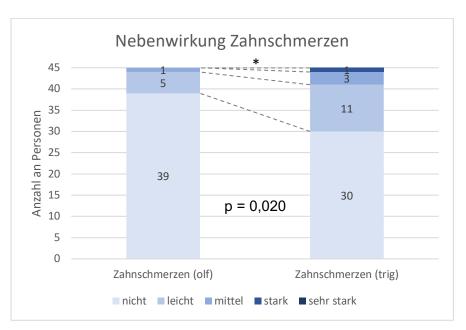


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkung Zahnschmerzen

Anmerkung: Das Diagramm stellt die absolute Häufigkeitsverteilung der Nebenwirkung "Zahnschmerzen" in aufsteigender Instensität nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation dar. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, \* = p < 0.05.

Bei Untersuchung der Stimulationsqualitäten (kribbelnd, stechend, kühlend und brennend) zeigte sich im Wilcoxon-Rang Test der Summenwerte eines jeden Probanden, dass diese Attribute für die trigeminale Stimulation insgesamt signifikant häufiger angegeben wurden (p = 0,039) als dies bei der olfaktorischen Reizung der Fall war. Im Folgenden wurden die Qualitäten separat betrachtet. Das Attribut "kribbelnd" wurde nach der olfaktorischen Bedingung 18-mal in leichter, 16-mal in mittlerer und viermal in starker Intensität angekreuzt. Nach trigeminaler Reizung haben 17 Personen leichtes, 13 Personen mittleres, acht Personen starkes und sogar ein Proband sehr starkes Kribbeln rückgemeldet. Zwischen den Stimulationsorten bestand somit kein statistischer Unterschied ( $\chi^2 = 0.091$ ; p = 0.763). Die Qualität "stechend" wurde nach olfaktorischer Stimulation neunmal in leichter, siebenmal in mittlerer und einmal in starker Intensität angegeben. Insgesamt ist diese Qualität nach Stimulation durch die trigeminale Elektrode signifikant häufiger genannt worden ( $\chi^2$  = 5,33; p = 0,021). Hier haben 13 Probanden eine leichte, acht eine mittlere und vier eine starke Intensität verspürt. Außerdem wurde nach der Qualität "kühlend" gefragt. Jene ist zweimal nach olfaktorischer und fünfmal nach trigeminaler Stimulation in leichter Intensität verspürt worden. Der Unterschied war im McNemar-Test nicht signifikant ( $\chi^2$  = 1,29; p = 0,257). Zuletzt sollte eine Aussage zum Attribut "brennend" gemacht werden. Nach olfaktorischer Reizung haben acht Personen eine leichte und ein Proband eine mittlere Intensität der Qualität verspürt. Bei der trigeminalen Bedingung wurde ebenfalls achtmal eine leichte, jedoch dreimal eine mittlere Intensität angekreuzt. Auch dieser Unterschied war im Vergleich der Stimulationsorte nicht statistisch signifikant ( $\chi^2 = 0.286$ ; p = 0.593).

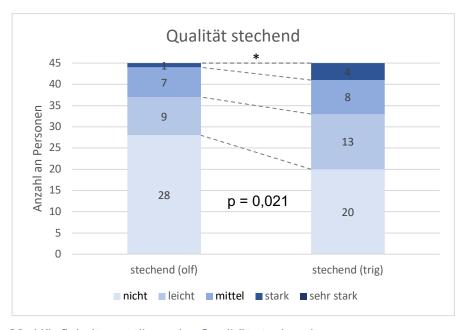


Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Qualität stechend

Anmerkung: Das Diagramm stellt die absolute Häufigkeitsverteilung der Qualität "stechend" nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation intensitätsabhängig dar. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal.

## 7. Ergebnisse

Eine Person hat bei der olfaktorischen Stimulation geäußert, den Geruch von Laub in leichter Intensität wahrgenommen zu haben. Zwei Personen haben ein zuckendes Augenlid angegeben. Auch bei trigeminaler Reizung sind bei zwei Probanden zuckende Augenlider aufgetreten.

Nebenwirkung /	Stimulation	Intensität					p-Wert	χ²-
Qualität		0	1	2	3	4		Wert
							<u> </u>	
Zahnschmerzen	olf	39	5	1	0	0	0,020*	5,440
	trig	30	11	3	1	0		
Kopfschmerzen	olf	43	2	0	0	0	0,564	0,333
	trig	42	2	1	0	0		
Missempfindungen	olf	45	0	0	0	0	0,078	3,100
	trig	42	3	0	0	0		
Taubheitsgefühle	olf	44	1	0	0	0	1,000	0,000
	trig	44	1	0	0	0		
		1						
kribbelnd	olf	7	18	16	4	0	0,763	0,091
	trig	6	17	13	8	1		
stechend	olf	28	9	7	1	0	0,021*	5,330
	trig	20	13	8	4	0		
kühlend	olf	43	2	0	0	0	0,257	1,290
	trig	40	5	0	0	0		
brennend	olf	36	8	1	0	0	0,593	0,286
	trig	34	8	3	0	0		

Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen und Qualitäten

Anmerkung: Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der Nebenwirkungen und empfundenen Qualitäten der Stimulation. olf = olfaktorisch, trig = trigeminal, Intensität: 0 = nicht, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = stark, 4 = sehr stark, p-Wert = Ergebnis des McNemar- bzw. Chi-Quadrat-Tests zum Vergleich der olfaktorischen und trigeminalen Stimulation,  $\chi^2 = \text{Chi-Quadrat}$ ,  $\star = \text{signifikant}$  p < 0,05.

## 7.3 Stichpunktartige Zusammenfassung der Ergebnisse

Es folgt zur Übersicht eine stichpunktartige Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse des ersten und zweiten Studienabschnitts (WP1 und WP2):

- Die elektrische Reizschwelle war an der olfaktorisch innervierten Riechschleimhaut signifikant höher, als an der trigeminalen Elektrodenposition (p < 0,001; r = 0,42).
- Die Task-basierten Aufnahmen zeigten in der Gewichtung der olfaktorischen über die trigeminale Reizung ein signifikant erhöhtes BOLD-Signal in der rechten anterioren (p = 0,015) und linken (p = 0,022) Insula, im rechten ACC (p = 0,012) und im Thalamus der linken Hemisphäre (p = 0,012).
- Der linke (p < 0,05) und rechte (p < 0,05) Precuneus, der rechte Hippocampus (p < 0,05) und der linke G. fusiformis waren im Stimulationskontrast signifikant vermindert aktiv.</li>
- Nach Anwendung einer Small Volume Correction mit ROI-Masken war ebenfalls die rechte (p = 0,018), rechte anteriore (p = 0,018) und linke Insula (p = 0,022) bei der olfaktorischen Reizung signifikant mehr aktiv als bei trigeminaler Stimulation.
- In den Resting-State-Daten zeigte sich im Kontrast olfaktorisch > trigeminal eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem ACC und dem linken piriformen Cortex (p = 0,021), zwischen den anterioren Insulae beider Hemisphären (p = 0,031) sowie zwischen der rechten anterioren Insula und dem ACC (p = 0,038).
- Der implizit negative Affekt war nach beiden Stimulationsentitäten signifikant reduziert (p = 0,029).
- Nach olfaktorischer Stimulation traten statistisch signifikant weniger Nebenwirkungen auf als nach der trigeminalen Stimulation (p = 0,004).

#### 8. Diskussion

Ziel dieser zweigeteilten Studie war es, die Auswirkungen von elektrischer Stimulation der Riechschleimhaut auf das Salienz-Netzwerk zu untersuchen, um den Grundbaustein für eine potentielle und neuartige Therapieoption für Depressionen zu ebnen. Dafür wurde im ersten Studienabschnitt an 16 Probanden ein effizientes Stimulationsmuster zur Bearbeitung einer Salienz-Task ermittelt. Der zweite Studienabschnitt, an dem 45 Personen teilnahmen, fokussierte sich auf die neuronalen Veränderungen in der funktionellen MRT, die eine olfaktorische Reizung im Vergleich zu einer trigeminalen Kontrollstimulation in Salienz-Strukturen bewirken kann. Hier wurden Resting-State und Task-basierte Aufnahmen des Gehirns analysiert. Ebenfalls wurde über psychologische Fragebögen (IPANAT und PANAS) versucht, eine potentielle Beeinflussung des positiven und negativen Affekts durch die Stimulation darzustellen. Eine elektrische Stimulation der olfaktorisch innervierten Schleimhaut wurde bisher in einigen wenigen Publikationen angewandt und beschrieben (z.B. Weiss et al., 2016; Orlandi et al., 1970), jedoch noch nie im Kontext der Neuromodulation von Salienzstrukturen. Bei dieser Arbeit handelte es sich um ein prospektives Studiendesign mit volljährigen, gesunden und normosmischen Probanden.

# 8.1 Effizientes Stimulationsmuster zur Bearbeitung eines Salienz-Paradigmas

Die Ergebnisse des ersten Studienabschnittes legen nahe, dass ein intranasales Stimulationsmuster mit einer Pulslänge von 200 µs, einer On-Dauer von 60 s und einem ISI von ebenfalls 60 s die effizienteste Möglichkeit darstellt ein Salienz-Paradigma zu bearbeiten und gleichermaßen kurze Reaktionszeiten sowie eine hohe Trefferquote (bzw. Accuracy) zu erreichen. Damit kann die erste Arbeitshypothese des Projekts erfolgreich angenommen und bestätigt werden. Die Wahl dieses Musters und seiner Zusammensetzung wurde unter Berücksichtigung der Resultate im Konsens von Experten der klinischen Psychologie und HNO-Ärzten getroffen. Deshalb wurde es weiterführend auch für die zwölfminütige Reizperiode vor den MRT-Messungen im zweiten Studienabschnitt verwendet, um bestmöglich Strukturen des Salienz-Netzwerks zu adressieren und in ihrer neuronalen Aktivität beeinflussen zu können. Bei Betrachtung der geringsten mittleren Reaktionszeit und dem höchsten prozentualen Anteil an Treffern [hits / (hits + misses)] stach besonders das getestete Stimulationsmuster 1a') hervor. Es wurde mit einer Pulslänge von 200 µs durchgeführt. Die beste Accuracy [(hits + correct rejections) / (false alarms + hits + misses + correct rejections)] zeigte das Stimulationsmuster 1c, wo die On- als auch die Off-Dauer (ISI) bei 60 Sekunden lag. Über alle ausprobierten Einstellungen hinweg äußerte sich eine Pulslänge von 200 µs im Mittel mit der niedrigsten Reaktionszeit für den Knopfdruck bei subtil lächelnden Gesichtern

der Salienz-Task. Die höchste Accuracy erzielte im Vergleich zu anderen Zeiteinstellungen eine On-Dauer von 60 Sekunden sowie ein ISI von 60 Sekunden. Das final ausgewählte Stimulationsmuster hatte somit einen aktiven Reizanteil von sechs Minuten, was 50 % der Gesamtdauer entsprach. Eine kurze Pulslänge von 200 µs wurde subjektiv von den Probanden zusätzlich als wesentlich angenehmer empfunden als 500 µs, was auch dazu führte, dass die Stimulation besser und länger toleriert werden konnte und trotzdem noch höhere Ergebnisse bei der Bearbeitung des Paradigmas erlaubte. Dies ist als großer Vorteil des ausgewählten Musters zu werten.

## 8.2 Erhöhte funktionelle Konnektivität und neuronale Aktivität des Salienz-Netzwerks

Die Analyse der erhobenen fMRT-Daten des zweiten Studienabschnittes brachte eindeutig Tendenzen hervor, dass eine elektrische Reizung der olfaktorisch innervierten Riechschleimhaut tiefe Hirnstrukturen des Salienz-Netzwerks erreichen und die neuronale Aktivität dieser beeinflussen kann. Bei Betrachtung der Task-basierten Ergebnisse zeigte die rechte anteriore Insula bei der olfaktorischen Elektrodenposition ein signifikant erhöhtes BOLD-Signal (t = 2,099; p = 0,015; k = 44) im Kontrast zur trigeminalen Stimulation. Zusätzlich war die linke Inselrinde vermehrt aktiv (t = 2,030; p = 0,022; k = 10). Auch nach Durchführung einer Small Volume Correction stellte sich eine signifikant gesteigerte neuronale Aktivität in der rechten anterioren (p = 0,018) und linken (p = 0,022) Insula dar. Besonders die anteriore Insula ist ein wesentlicher Ort der topographischen und funktionellen Überlappung des olfaktorischen Systems und des Salienz-Netzwerks (Soudry et al., 2011). Sie beurteilt den emotionalen Wert von äußeren Einflüssen (Menon und Uddin, 2010; Uddin, 2015) und ist auf diese Weise auch auf höherer Ebene an der Verarbeitung von Riecheindrücken beteiligt (Manzini et al., 2014). Bisher war bekannt, dass sich die neuronale Aktivität in der anterioren Insula durch emotionale Aufgaben als auch durch Darbietung von Gerüchen erhöhen lässt (Kurth et al., 2010). Nun wird durch unsere Ergebnisse klar, dass dies gleichermaßen durch eine elektrische Stimulation der Riechschleimhaut mit Elektroden möglich ist. Ebenfalls eine erhöhte neuronale Aktivität im Stimulationskontrast zeigte der ACC der rechten Hemisphäre (t = 1,990; p = 0,012; k = 33). Der ACC ist, wie auch die Inselrinde, eine zentrale Struktur des Salienz-Netzwerks (Menon und Uddin, 2010). Er initiiert Antworten im motorischen, sensorischen oder Assoziationskortex, wenn das Gehirn mit salienten Stimuli konfrontiert wird (Uddin, 2015). Da der ACC zudem Belohnungen und Handlungen verknüpft, wird ihm eine wichtige Funktion in der Emotionsverarbeitung zugesprochen (Rolls, 2019). Bei Patienten, die an Depressionen leiden ist eine reduzierte Funktion im ACC und anderen Salienzstrukturen nachweisbar (Disner et al., 2011; Yang et al., 2016). Durch die olfaktorische Elektrostimulation konnte der ACC als höheres Glied in der Verarbeitung von Riecheindrücken (Sobel et al.,

2006) angesprochen werden und sein BOLD-Signal gesteigert werden. Somit kann auch die zweite Forschungshypothese des Projekts in ihrer Richtigkeit bestätigt werden. Auch die Auswertung der funktionellen Konnektivität auf Basis der Resting-State Daten untermauert die Hypothese. In der Gewichtung der olfaktorischen über die trigeminale Stimulation präsentierte sich eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen den anterioren Insulae beider Hemisphären (p = 0,03) und zwischen der rechten anterioren Insula und dem ACC (p = 0,04). Ergänzend haben die Task-basierten Daten ein signifikant vermindertes BOLD-Signal im rechten (t = -1.928; p < 0.05; k = 71) und linken Precuneus (t = -1.828; p < 0.05; k = 62) gezeigt. Der Precuneus ist dem Default-Mode-Netzwerk zuzuordnen. Die Strukturen des DMN sind aktiv, auch wenn das Gehirn ruht und keiner zielgerichteten Aufgabe nachgeht (Mak et al., 2017). Bei Patienten mit Depressionen ist aufgefallen, dass das DMN vermehrt aktiv ist, was mit dem krankheitstypischen Grübeln, auch Rumination genannt, der introspektiven Beschäftigung mit sich selbst und Tagträumerei assoziiert ist (Whitfield-Gabrieli und Ford. 2012). Sollte die Erniedrigung der Aktivität von Bestandteilen des DMN durch intranasale Stimulation in Zukunft auch bei Patienten mit affektiven Störungen reproduzierbar sein, könnte dies gegebenenfalls zu einer klinischen Besserung ihrer Symptomatik führen. Darüber hinaus zeigten die Task-basierten fMRT-Daten auch eine signifikante Reduktion des BOLD-Signals im Hippocampus der rechten Hemisphäre (t = -2,098; p < 0,05; k = 13). Der Hippocampus ist dem limbischen System zuzuordnen und spielt eine wesentliche Rolle in der Stimmungsregulation, was auch in seiner Verbindung mit der Amygdala und dem ACC begründet ist (Ruiz et al., 2014; Schumacher et al., 2018). Des Weiteren ist er an der Bildung des Gedächtnisses beteiligt, was bei vielen Patienten mit Depressionen funktionell eingeschränkt ist. Besonders Defizite im Arbeits- und Langzeitgedächtnis sind bei diesem Krankheitsbild typisch (Semovska et al., 2019). Außerdem ist der Hippocampus auf höherer Ebene an der zentralen Verarbeitung von olfaktorischen Reizen und der Implementierung dieser im Gedächtnis involviert (Manzini et al., 2014; Ruggiero et al., 2016). Somit ist anzunehmen, dass auch er eine durch olfaktorische Stimulation beeinflussbare Schnittstelle mit Strukturen des Riechsystems darstellt und gleichermaßen eine bedeutende Relevanz in der Pathophysiologie von Depressionen besitzt. Abschließend äußerte sich im Task-basierten Kontrast der olfaktorischen über der trigeminalen Stimulation ein reduziertes BOLD-Signal in einem kleinen Bereich des linken Gyrus fusiformis (t = - 1,830; p < 0,05; k = 10). Der Gyrus fusiformis, auch Spindelwindung genannt, zählt zu den sekundär visuellen Arealen und seine Funktion liegt vor allem in der Erkennung von Gesichtern (Weiner und Zilles, 2016). Da ein auf Gesichtern basierendes, Salienz-hervorrufendes Oddball-Paradigma verwendet wurde, erstaunt die anatomische Lokalisation dieser Veränderung der neuronalen Aktivität nicht. Trotzdem ist die Spindelwindung ein relevantes Gehirnareal bei Erkrankungen des psychiatrischen und psychosomatischen Formenkreises. Beispielsweise konnte bei Patienten

mit Anorexia nervosa ein erhöhtes BOLD-Signal des Gyrus fusiformis festgestellt werden, als diese ebenfalls mit neutralen und glücklichen Gesichtern konfrontiert wurden (Fonville et al., 2013). Im Gegensatz dazu zeigen Depressive eher eine verminderte Aktivität im Gyrus fusiformis bei fMRT-Untersuchungen (Kustubayeva et al., 2023).

#### 8.3 Veränderung des Affekts nach intranasaler Stimulation

Durch Erhebung des PANAS und IPANAT Fragebogens nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation wurde der explizite und implizite Affekt eines jeden Probanden festgehalten. Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass nach olfaktorischer und trigeminaler Stimulation der implizit negative Affekt signifikant reduziert war (p = 0,0292). Jedoch wurde hier kein Unterschied zwischen den beiden Stimulationsmodalitäten nachgewiesen (p = 0,8304). Auch bei Untersuchung des implizit positiven, explizit positiven und explizit negativen Affekts waren keine signifikanten Ergebnisse im vorher-nachher Vergleich als auch im Vergleich der beiden Stimulationsorte zu sehen. Somit wird deutlich, dass sich der Affekt durch eine intranasale Stimulation bei gesunden Probanden nur bedingt beeinflussen lässt und die olfaktorische Elektrodenposition keinen Vorteil bietet. Weitere Studien sind notwendig, um herauszufinden, ob die Ergebnisse bei einer Stichprobe von depressiven Patienten vielversprechender ausfallen könnten und nicht nur auf der neuronalen, sondern auch auf der Verhaltensebene Veränderungen erzielbar sind.

#### 8.4 Wahrnehmung der Stimulation

Beide Stimulationsorte gingen mit wenigen und vor allem harmlosen Nebenwirkungen, wie Zahn- und Kopfschmerzen in hauptsächlich geringer Intensität einher. Im Vergleich wurde deutlich, dass eine Reizung an der olfaktorischen Elektrodenposition sogar signifikant weniger Nebenwirkungen insgesamt hervorrief als die trigeminale Kontrollstimulation (p = 0,004). Ebenfalls traten keine gesundheitsbedenklichen Nebenwirkungen zeitverzögert nach einer intranasalen Stimulation auf. Dies verdeutlicht, dass ein solches Verfahren bei Stromstärken im mA-Bereich als nahezu risikofrei zu bewerten ist und problemlos im klinischen Alltag einsetzbar wäre. Besonders ist dies im Kontrast zur EKT zu betonen. Hierbei können langfristig kognitive Einschränkungen (Ferrier, 2019), anterograde und retrograde Amnesie (Donahue, 2000; Lisanby et al., 2019) oder sogar eine verminderte verbale und psychomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (Lisanby et al., 2019) auftreten. Ergänzend wurde die Stimulation an der trigeminalen Position signifikant häufiger von den Probanden mit einer kribbelnden, stechenden, brennenden und kühlenden Qualität assoziiert, was ein indirekter Hinweis auf korrekte Positionierung der Elektroden unter endoskopischer Kontrolle darstellt.

Diese Wahrnehmungen sind typisch für die Schleimhaut, die von den Ästen des N. trigeminus innerviert wird (Hummel und Frasnelli, 2019).

## 8.5 Literaturvergleich

Bereits im Jahr 1881 hat der Arzt Julius Althaus in der renommierten Zeitschrift "The Lancet" von seinem Experiment mit elektrischer Stimulation des N. olfactorius berichtet. Ihm gelang es, dass ein Patient durch den Stromreiz an der olfaktorischen Schleimhaut einen Geruch von Phosphor wahrnahm (Althaus, 1881). Auch Aahronsohn versuchte schon im 19. Jahrhundert die Empfindung von Riecheindrücken über Strom zu provozieren, indem er eine elektrisch leitende Lösung mit Natrium-Chorid in seine eigene Nase einführte und darin eine Elektrode platzierte. Er nahm einen elektrischen Geruch wahr, den er Kathoden- und Anodengeruch nannte (Aahronsohn, 1884). Im Einklang damit hat in unserer Studie ebenfalls eine Probandin behauptet einen Geruch von Laub durch die olfaktorische Stimulation wahrgenommen zu haben. Diese frühen Arbeiten, die schon vor über 100 Jahren publiziert worden sind, geben Hinweise darauf, dass der erste Hirnnerv nicht nur durch Geruchsmoleküle, sondern auch durch Elektrizität aktiviert werden kann und darüber Reize in tieferliegende Strukturen des Gehirns fortgeleitet werden können. Ergänzende Evidenz dafür lieferte auch eine Publikation, bei der ein signifikanter Anstieg von Cortisol im Plasma nach elektrischer Stimulation der olfaktorisch innervierten Schleimhaut beobachtet wurde, die in einer Aktivierung des Diencephalons und Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons begründet wurde (Orlandi et al., 1970). Weitere Studien konnten mit fMRT und EEG zeigen, dass eine elektrische Stimulation der olfaktorischen Schleimhaut auch ohne parallel entstehende Geruchsempfindung kortikale Areale des olfaktorischen Systems erreichte und die dortige neuronale Aktivität modulieren konnte (Adair et al., 2020; Ishimaru et al., 1997). In näherer Vergangenheit konnte in ähnlicher Weise auch eine Arbeitsgruppe aus Israel über elektrische Stimulation des olfaktorischen Epithels in der Nase die interhemisphärische Konnektivität zwischen dem linken und rechten piriformen Kortex beeinflussen (Weiss et al., 2016), welcher ein wesentlicher Bestandteil des primären olfaktorischen Kortex darstellt. Diese Ergebnisse dienten als Grundlage und Inspiration für unser Projekt, um noch einen Schritt weiter zu denken und zu versuchen Strukturen des Salienz-Netzwerks zu beeinflussen, die in enger Verbindung mit dem olfaktorischen System stehen. Dieser Ansatz ist insoweit gelungen, dass unsere fMRT-Ergebnisse eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen dem ACC und der rechten anterioren Insula (p = 0,038) sowie zwischen den anterioren Insulae beider Hemisphären (p = 0,031) in den Resting-State Aufnahmen zeigten. Auch das BOLD-Signal der rechten und linken Insula in den Task-basierten Aufnahmen war bei der olfaktorischen Stimulation im Kontrast zur trigeminalen Vergleichsstimulation signifikant erhöht (p = 0,015 und p = 0,022). Die elektrische Stimulation des Nervus olfactorius und anderer Bestandteile des olfaktorischen Systems sind weiterführend Gegenstand der aktuellen Wissenschaft zur Entwicklung eines Riechimplantats, einer sogenannten "künstlichen Nase", die Patienten mit Anosmie und anderen Geruchsstörungen helfen könnte, erneut die Fähigkeit zu erlangen Geruchsempfindungen zu verspüren (Holbrook et al., 2019; Karunanayaka et al., 2023).

## 8.6 Potentielle Limitationen der Studie

der Aussagekraft Eine potentielle Limitation der Studie stellt die ungleiche Geschlechterverteilung dar. Es haben am ersten Studienabschnitt 10 Frauen (62,5 %) und nur 6 Männer (37,5 %) teilgenommen. Die Stichprobe des zweiten Studienteils beinhaltete 30 Frauen (66,67 %) und 15 Männer (33,33 %). Außerdem war der Altersdurchschnitt mit 27,15 und 29,58 Jahren insgesamt eher jung und repräsentierte nicht die Altersverteilung der normalen Gesamtbevölkerung. Ein weiterer limitierender Faktor war, dass die olfaktorische und trigeminale Stimulation nicht in absoluter Vollständigkeit voneinander zu trennen waren. Durch die befeuchtete Schleimhaut der Nasenhöhle, welche ein leitendes Medium darstellt, kann ein Stromreiz eine gewisse Distanz zurücklegen. Somit beinhaltete trotz korrekter Elektrodenposition die olfaktorische Reizung unter Umständen auch eine geringe trigeminale Komponente und die trigeminale Stimulation gewissermaßen eine olfaktorische Komponente. Dafür könnte die Erhöhung des BOLD-Signals im Thalamus bei den Task-basierten Ergebnissen sprechen (t = 2,089; p = 0,012; k = 74). Der Thalamus hat eine maßgebliche Funktion bei der Umschaltung trigeminaler Fasern, die aus dem Nucleus spinalis nervi trigemini entstammen (Anton et al., 1991) und so ihren Weg zum Gyrus postcentralis und ins Bewusstsein finden (Bernard et al., 1989). Olfaktorische Reize werden hingegen nicht zwangsläufig im Thalamus umgeschaltet und häufig unterbewusst wahrgenommen und verarbeitet (Albrecht und Wiesmann, 2006). Zusätzlich lag keine hinreichende Evidenz vor, welche die gewählte zeitliche Länge des Stimulationsmusters von 12 Minuten vor den MRT-Messungen begründete. Lediglich die zuvor erwähnte israelische Arbeitsgruppe (Weiss et al., 2016) stimulierte in ihrem Experiment über eine Dauer von 10 Minuten, was unsere Wahl der zeitlichen Dauer bestärkte. Dieser Wert wurde in explorativer Absicht festgelegt und stellte gegebenenfalls kein Optimum dar. Auch die Stimulation mit einer doppelt so hohen Stromstärke, wie die initial ermittelte Schwelle in mA, wurde frei festgelegt und war nicht wissenschaftlich fundiert. Eine höhere Stromstärke könnte gegebenenfalls den Effekt verstärken, ginge aber höchstwahrscheinlich mit einer erhöhten Anzahl und Stärke von Nebenwirkungen einher. Ergänzend kann als Limitation gewertet werden, dass die Reizschwelle in mA nur im Rahmen der Voruntersuchung bestimmt wurde, die einige Tage (in

seltenen Fällen Wochen) vor den MRT-Aufnahmen stattgefunden hat. Deshalb könnte es durch den Nasenzyklus, welcher den Schwellungszustand der Schleimhaut in der Nase beeinflusst, an den eigentlichen MRT-Terminen zu Änderungen in der Reizschwelle einzelner Individuen gekommen sein. Analog dazu verhielt sich die psychische Gesundheit, die ebenfalls nur in der Voruntersuchung durch Ausfüllen des PHQ-D Fragebogens evaluiert wurde und eine depressive Episode, die sich erst später manifestiert hat, nicht vollständig auszuschließen war.

## 8.7 Ausblick

In Zusammenschau aller Ergebnisse zeigte sich eindeutig die Tendenz, dass eine intranasale Stimulation des Nervus olfactorius bis in tiefe Hirnstrukturen des Salienz-Netzwerks vordringen und die neuronale Aktivität in diesen Arealen beeinflussen konnte. In Zukunft sollten jedoch weitere Studien durchgeführt werden, die die Ergebnisse reproduzieren und bestätigen können. Dafür sollte zunächst eine Stichprobe größeren Umfangs erhoben und analysiert werden. Zusätzlich sollte überprüft werden, ob längere Reizungen und mehrere aufeinanderfolgende Sitzungen den Effekt verstärken können. Sofern gefahrentechnisch umsetzbar, kann auch die Stimulation direkt im MRT-Scanner in Erwägung gezogen werden, um Latenzzeiten zwischen Reizung und Bildgebung so gering wie möglich zu halten. Weiterführend wäre es interessant zu erfahren, wie sich eine solche Stimulation auf die neuronale Aktivität bei Patienten mit Depressionen auswirkt und ob sie auch das klinische Bild mit den klassischen Symptomen von Antriebslosigkeit und Affektverflachung verbessern kann. Die Auswertung der Bewertung der Stimulation hat gezeigt, dass nur wenige und harmlose Nebenwirkungen aufgetreten sind und sie im Allgemeinen gut von den Probanden toleriert wurde. Somit könnte die intranasale Stimulation des N. olfactorius in Zukunft eine attraktive Therapieoption für Patienten mit Depressionen und anderen affektiven Störungen werden, die bereits medikamentös und psychotherapeutisch in Behandlung sind, aber keine deutliche Besserung ihrer klinischen Symptomatik erkennbar ist. Ein großer Vorteil ist dabei die leichte Zugänglichkeit der Riechschleimhaut, die minimalinvasiv unter simpler endoskopischer Kontrolle erreichbar ist. Es müsste nicht oder zumindest nicht umgehend zur Elektrokonvulsionstherapie als Ultima ratio gegriffen werden, die zahlreiche und zum Teil auch irreversible Nebenwirkungen, wie zum Beispiel anterograde und retrograde Amnesie oder andere kognitive Defizite mit sich bringen kann (Ferrier, 2019; Donahue, 2000; Lisanby et al., 2019).

## 9. Zusammenfassung

Einführung: In Deutschland leiden 7 Millionen Menschen an Depressionen (WIdO, 2016). Der schlimmste Ausgang dieser psychischen Erkrankung ist der Suizid des Betroffenen. Man geht davon aus, dass 2% der ambulant behandelten und sogar 6% der stationär betreuten Patienten ihrem Leid durch Suizid ein Ende setzen (Bostwick und Pankratz, 2000). Die Daten betonen die Notwendigkeit für die Erforschung alternativer Therapien für Patienten, die auf die Standardoptionen nicht ansprechen. Aufgrund dessen sticht besonders der Ansatz hervor, tiefe Hirnregionen, die mit der Krankheitsentstehung in Zusammenhang gebracht werden, direkt adressieren zu können. Da das Salienz-Netzwerk in der Pathologie der Depression eine wichtige Rolle spielt und zusätzlich eng mit dem olfaktorischen System verbunden ist, könnte es ein interessantes Zielareal dafür sein (Kurth et al., 2010; Disner et al., 2011). Aus diesem Grund haben wir versucht die neuronale Aktivität in Strukturen des Salienz-Netzwerks über eine elektrische Stimulation der olfaktorischen Schleimhaut in der Nase zu beeinflussen.

Methoden: Insgesamt wurden 45 gesunde Probanden für die Studie untersucht. Eine Normosmie wurde durch einen standardisierten Identifikationstest überprüft (Hummel et al, 1997). Die Teilnehmer haben drei Termine durchlaufen. Am ersten Termin wurden alle Einschlusskriterien überprüft und die individuelle Wahrnehmungsschwelle an der olfaktorischen und trigeminalen Position der Elektrode ermittelt. Der zweite und dritte Termin begann mit der Durchführung eines zwölfminütigen Stimulationsmusters an der olfaktorischen bzw. trigeminalen Schleimhaut, gefolgt von einem fMRT-Scan des Gehirns. Die Reihenfolge der Stimulationsorte wurde für die Probanden randomisiert. Während jeder Sitzung ist eine Resting-State und eine Task-basierte fMRT-Aufnahme mit Konfrontation eines Salienz-Paradigmas durchgeführt worden.

**Ergebnisse:** Die Analyse der Task-basierten Daten zeigte ein erhöhtes BOLD-Signal in der rechten (t = 2,193; p = 0,015) und linken (t = 2,03; p = 0,022) Insula und dem rechten ACC (t = 1,990; p = 0,012), wenn die olfaktorische über die trigeminale Stimulation gewichtet wurde. Außerdem war die neuronale Aktivität im linken (t = -1,77; p < 0,05) und rechten (t = -2,24; p < 0,05) Precuneus, welcher ein Teil des Default-Mode-Netzwerks ist, signifikant vermindert. Auch der rechte Hippocampus (t = -2,098; p < 0,05) und der linke Gyrus fusiformis (t = -1.830; p < 0,05) zeigten eine Reduktion ihrer neuronalen Aktivität. Der Thalamus auf der linken Seite war vermehrt aktiv (t = 2,089; p = 0,012). Bei Anwendung einer Small Volume Correction zeigten besonders die rechte anteriore Insula (t = 2,10; p = 0,018) und die linke Insula (t = 2,03; p = 0,022) ein erhöhtes BOLD-Signal. Die Resting-State Daten zeigten eine signifikant erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen der rechten und linken anterioren Insula (t = 2,23;

p = 0,031) sowie zwischen der rechten anterioren Insula und dem ACC (t = 2,14; p = 0,038). Der ACC hatte auch eine erhöhte funktionelle Konnektivität zum linken piriformen Cortex (t = 2,40; p = 0,021), als Teil des olfaktorischen Systems.

Diskussion: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine intranasale elektrische Stimulation des Nervus olfactorius tiefe Hirnstrukturen des Salienz-Netzwerks erreichen und ihre neuronale Aktivität beeinflussen kann. Besonders die anteriore Insula, welche ein wichtiger Überlappungspunkt des Salienz-Netzwerks und des olfaktorischen Systems ist (Kurth et al., 2010), zeigt ein erhöhtes BOLD-Signal nach olfaktorischer Stimulation. Trotzdem sollten weitere Studien die Resultate mit größeren Stichproben überprüfen und gegebenenfalls sogar direkt im MRT-Scanner stimulieren. Interessant wäre es auch zu sehen, wie sich längere und mehrfache Stimulationen auf die Gehirnaktivität auswirken. Zusätzlich muss geklärt werden, in wie weit diese Veränderungen den klinischen Zustand von Patienten mit Depressionen beeinflussen könnten.

## 10. Abstract

Introduction: Seven million people in Germany suffer from depression (WIdO, 2016). The most shocking outcome is the suicide of the individual affected by this mental disorder. In total, the case fatality for depression is estimated at two percent for outpatients and even six percent for inpatients (Bostwick and Pankratz, 2000). The data emphasizes the need for finding a therapeutic alternative for individuals who do not respond to the standard options. Especially the idea of directly influencing core brain areas which are linked to depression seems like an interesting opportunity. As the salience network is a key component in the pathology of the disease and also closely related to the olfactory system, it serves as a potential target (Kurth et al., 2010; Disner et al., 2011). Hence, we wanted to investigate whether the activity in salience structures in the brain can be influenced by electrical stimulation of the olfactory mucosa in the nose.

**Methods:** A total of 45 healthy subjects were included in the study. Normosmia was tested by a standardized odor identification test (Hummel et al., 1997). Participants had three appointments. On the first appointment all criteria for being included in the study were checked and the individual stimulation threshold was determined in an olfactory and trigeminal position of the electrode. On the second and third appointment the olfactory/trigeminal mucosa was stimulated for 12 minutes followed by an fMRI scan of the brain. Sequence of stimulation site was randomized across participants. During each session a resting-state and a task-based fMRI scan with a salience evoking oddball paradigm was performed.

**Results:** For the whole brain analysis the task-based data showed an increase in the BOLD-signal of the right (t = 2.193; p = 0.015) and left (t = 2.03; p = 0.022) insula, aswell as the right ACC (t = 1.990; p = 0.012) when the olfactory stimulation was weighted against the trigeminal stimulation. Also, the activity in the left (t = -1.77; p < 0.05) and right (t = -2.24; p < 0.05) precuneus as a part of the default mode network was significantly reduced. Adding to that, the right hippocampus (t = -2.098; p < 0.05) and the left fusiform gyrus (t = -1.830; p < 0.05) showed a reduced BOLD-signal, respectively. The thalamus on the left site showed an increase in activity (t = 2.089; p = 0.012). When performing a small volume correction, especially the right anterior insula (t = 2.10; t = 0.018) and the left insula (t = 2.03; t = 0.022) showed a higher BOLD-signal. The resting-state data revealed a significantly increased functional connectivity between the right and left anterior insula (t = 2.23; t = 0.031), as well as between the right anterior insula and the ACC (t = 2.14; t = 0.038). The ACC also has an increased functional connectivity to the left piriform cortex (t = 2.40; t = 0.021) which is an important part of the olfactory system.

**Discussion:** The results suggest that an intranasal electrical stimulation of the olfactory nerve can affect deep brain areas of the salience network and influence its neural activity. Particular the anterior insula, which is an important overlap point of the olfactory system and the salience network (Kurth et al., 2010), has an increased BOLD-signal after this olfactory stimulation by electrodes. Nevertheless, future studies are needed to re-investigate these results in a larger sample, also trying to stimulate directly inside the fMRI-scanner. It would also be interesting to see how multiple and longer stimulations would interfere with brain activation. Additionally, it needs to be further investigated how the change in neural activity correlates with the clinical outcome of depressed patients.

## 11. Literaturverzeichnis

- [1] Aahronsohn, E. (1884). Ueber elektrische Geruchsempfindung. Verhandlungen der Berliner Physiologischen Gesellschaft, 460-465.
- [2] Abrams, R. (2002). *Electroconvulsive therapy* (4th ed). Oxford University Press.
- [3] Adair, D., Truong, D., Esmaeilpour, Z., Gebodh, N., Borges, H., Ho, L., Bremner, J. D., Badran, B. W., Napadow, V., Clark, V. P., & Bikson, M. (2020). Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease. *Brain Stimulation*, *13*(3), 717–750. https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.019
- [4] Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, 77(8), 931–939. https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z
- [5] Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T. R., van Langen, J. & Kievit, R. A. (2021). Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Res, 4*, 63. https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15191.2
- [6] Althaus, J. (1881). A Lecture ON THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE OLFACTORY NERVE. *The Lancet*, *117*(3012), 813–815. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)32489-9
- [7] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596
- [8] Anton, F., & Peppel, P. (1991). Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, *41*(2–3), 617–628. https://doi.org/10.1016/0306-4522(91)90354-Q
- [9] Anton, F., Peppel, P., Euchner, I., & Handwerker, H. O. (1991). Controlled noxious chemical stimulation: Responses of rat trigeminal brainstem neurones to CO2 pulses applied to the nasal mucosa. *Neuroscience Letters*, 123(2), 208–211. https://doi.org/10.1016/0304-3940(91)90932-J
- [10] AWMF (2016). Riech- und Schmeckstörungen S2k-Leitlinie 017/050. Abgerufen am 19.08.2023 unter https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050
- [11] Banovac, I., Sedmak, D., Judaš, M. & Petanjek, Z. (2021). Von Economo Neurons Primate-Specific or Commonplace in the Mammalian Brain? *Front Neural Circuits*, *15*, 714611. https://doi.org/10.3389/fncir.2021.714611
- [12] Bernard, J. F., Peschanski, M., & Besson, J. M. (1989). A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. *Neuroscience Letters*, 100(1–3), 83–88. https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90664-2
- [13] BKK, D. (2018). Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund depressiver Episoden (F32) nach Geschlecht in den Jahren von 2003 bis 2017 (AU-Tage je 1.000 Mitglieder\*). *Statista*
- [14] Borsook, D., Burstein, R., & Becerra, L. (2004). Functional imaging of the human trigeminal system: Opportunities for new insights into pain processing in health and disease. *Journal of Neurobiology*, 61(1), 107–125. https://doi.org/10.1002/neu.20085

- [15] Bostwick, J. M., & Pankratz, V. S. (2000). Affective Disorders and Suicide Risk: A Reexamination. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1925–1932. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1925
- [16] BPtK (2021). Monatelange Wartezeiten bei Psychotherapeut\*innen, Corona Pandemie verschärft das Defizit an Behandlungsplätzen. *BPtK-Auswertung*.
- [17] Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D., & Nitz, W. R. (1992). MP RAGE: A three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence--initial experience in the brain. *Radiology*, *182*(3), 769–775. https://doi.org/10.1148/radiology.182.3.1535892
- [18] Buck, L., & Axel, R. (1991). A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition. *Cell*, *65*, 175–187. https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-x
- [19] Buck, L. B., Kandel, E., Schwartz, J. & Jesell, T. (2000). Smell and Taste: The Chemical Senses. eds Princ Neural Sci New York, NY McGraw-Hill Medical
- [20] Carlsen, J., de Olmos, J., & Heimer, L. (1982). Tracing of two-neuron pathways in the olfactory system by the aid of transneuronal degeneration: Projections to the amygdaloid body and hippocampal formation. *The Journal of Comparative Neurology*, 208(2), 196–208. https://doi.org/10.1002/cne.902080208
- [21] Carlson, J. M., Cha, J., & Mujica-Parodi, L. R. (2013). Functional and structural amygdala Anterior cingulate connectivity correlates with attentional bias to masked fearful faces. *Cortex*, *49*(9), 2595–2600. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.07.008
- [22] Clark, L. A., & Watson, D. (1999). The PANAS-X: Manual for the Positive and Negative Affect Schedule Expanded Form. *University of Iowa*. https://doi.org/10.17077/48vt-m4t2
- [23] Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8
- [24] Croy, I. & Hummel, T. (2020). Olfactory Nerve as a Channel for Electrical Stimulation of the Salience Network. *DFG-Antrag* 53.01
- [25] Croy, I., Negoias, S., Novakova, L., Landis, B. N., & Hummel, T. (2012). Learning about the Functions of the Olfactory System from People without a Sense of Smell. *PLoS ONE*, 7(3), e33365. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033365
- [26] Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, *39*(3), 185–194. https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072
- [27] Cui, R. (2015). Editorial (Thematic Selection: A Systematic Review of Depression). *Current Neuropharmacology*, 13(4), 480–480. https://doi.org/10.2174/1570159X1304150831123535
- [28] Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(8), 467–477. https://doi.org/10.1038/nrn3027
- [29] Donahue, A. B. (2000). Electroconvulsive Therapy and Memory Loss: A Personal Journey: *The Journal of ECT*, *16*(2), 133–143. https://doi.org/10.1097/00124509-200006000-00005

- [30] Downar, J., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nature Neuroscience*, *3*(3), 277–283. https://doi.org/10.1038/72991
- [31] Eranti, S., Psych, M. R. C., Philpot, M., & Psych, F. R. C. (2007). A Randomized, Controlled Trial With 6-Month Follow-Up of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy for Severe Depression. *Am J Psychiatry*.
- [32] Fathy, Y. Y., Hepp, D. H., De Jong, F. J., Geurts, J. J. G., Foncke, E. M. J., Berendse, H. W., Van De Berg, W. D. J., & Schoonheim, M. M. (2020). Anterior insular network disconnection and cognitive impairment in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 28, 102364. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102364
- [33] Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, *10*(11), e1001547. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547
- [34] Ferrier, I. N. (2019). ECT in the Treatment of Depression. In I. N. Ferrier & J. Waite (Hrsg.), *The ECT Handbook* (4. Aufl., S. 24–31). Cambridge University Press. https://doi.org/10.1017/9781911623175.003
- [35] Finger, T. E., Böttger, B., Hansen, A., Anderson, K. T., Alimohammadi, H., & Silver, W. L. (2003). Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(15), 8981–8986. https://doi.org/10.1073/pnas.1531172100
- [36] Fink, M., & Taylor, M. A. (2007). Electroconvulsive Therapy: Evidence and Challenges. *JAMA*, 298(3), 330–332. https://doi.org/10.1001/jama.298.3.330
- [37] Fonville, L., Giampetro, V., Surguladze, S., Williams, S. & Tchanturia, K. (2013). Increased BOLD signal in the fusiform gyrus during implicit emotion processing in anorexia nervosa. *Neuroimage Clinical*, *4*, 266-273. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.002
- [38] Firestein, S. (2001). How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, *413*(6852), 211–218. https://doi.org/10.1038/35093026
- [39] Frasnelli, J., Heilmann, S., & Hummel, T. (2004). Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neuroscience Letters*, *362*(1), 65–69. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.02.059
- [40] Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2(1–2), 56–78. https://doi.org/10.1002/hbm.460020107
- [41] Göktas, Ö., Fräßdorf, S., Walliczek-Dworschak, U., Han, P., & Hummel, T. (2018). Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 97(05), 344–356. https://doi.org/10.1055/s-0043-124025
- [42] Gottfried, J. A. (2006). Smell: Central Nervous Processing. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* (Bd. 63, S. 44–69). KARGER. https://doi.org/10.1159/000093750
- [43] Haehner, A., Mayer, A.-M., Landis, B. N., Pournaras, I., Lill, K., Gudziol, V., & Hummel, T. (2009). High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the "Sniffin' Sticks" Test. *Chemical Senses*, *34*(8), 705–711. https://doi.org/10.1093/chemse/bjp057

- [44] Hamilton, J. P., Chen, M. C., & Gotlib, I. H. (2013). Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: An intrinsic functional organization perspective. *Neurobiology of Disease*, *52*, 4–11. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.01.015
- [45] Han, P., Hummel, T., Raue, C., & Croy, I. (2019). Olfactory loss is associated with reduced hippocampal activation in response to emotional pictures. *NeuroImage*, *188*, 84–91. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.004
- [46] Hatt, H. (2004). Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Chemistry & Biodiversity*, 1(12), 1857–1869. https://doi.org/10.1002/cbdv.200490142
- [47] Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067. https://doi.org/10.1080/13803391003683070
- [48] Holbrook, E. H., Puram, S. V., See, R. B., Tripp, A. G., & Nair, D. G. (2019). Induction of smell through transethmoid electrical stimulation of the olfactory bulb. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 9(2), 158–164. https://doi.org/10.1002/alr.22237
- [49] Hummel, T., & Frasnelli, J. (2019). The intranasal trigeminal system. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 119–134). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00008-3
- [50] Hummel, T., Knecht, M., & Kobal, G. (1996). Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: Electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Research*, 717(1–2), 160–164. https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00094-7
- [51] Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39
- [52] Hummel, T. & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.) (2009). Riech- und Schmeckstörungen (1. Auflage). *Thieme*
- [53] Hünerbein, R. (2017). Magnetresonanztomographie (MRT). *In M. Reiser, F. Kuhn & J. Debus (Hrsg), Duale Reihe Radiologie* (S.92-96). Thieme
- [54] Ishimaru, T., Shimada, T., Sakumoto, M., Miwa, T., Kimura, Y., & Furukawa, M. (1997). Olfactory Evoked Potential Produced by Electrical Stimulation of the Human Olfactory Mucosa. *Chemical Senses*, 22(1), 77–81. https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.77
- [55] Itti, L., & Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(3), 194–203. https://doi.org/10.1038/35058500
- [56] Itz, M. L., Schweinberger, S. R., Schulz, C., & Kaufmann, J. M. (2014). Neural correlates of facilitations in face learning by selective caricaturing of facial shape or reflectance. *NeuroImage*, *102*, 736–747. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.042
- [57] Jaffe, R. (2002). The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd ed. *American Journal of Psychiatry*, 159(2), 331–331. https://doi.org/10.1176/appi.aip.159.2.331

- [58] Karunanayaka, K., Cheok, A. D., & Vedadi, S. (2023). Digital Smell: Toward Electrically Reproducing Artificial Smell Sensations. *IEEE Access*, *11*, 50659–50670. https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3278093
- [59] Kim, H. (2014). Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta-analysis: Oddball Stimulus Processing. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2265–2284. https://doi.org/10.1002/hbm.22326
- [60] Koeppel, C. J., Herrmann, T., Weidner, K., Linn, J., & Croy, I. (2021). Same salience, different consequences: Disturbed inter-network connectivity during a social oddball paradigm in major depressive disorder. *NeuroImage: Clinical*, 31, 102731. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102731
- [61] Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses*, 41(6), 479–486. https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061
- [62] Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, *16*(9), 606–613. https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
- [63] Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2002). The PHQ-15: Validity of a New Measure for Evaluating the Severity of Somatic Symptoms: *Psychosomatic Medicine*, *64*(2), 258–266. https://doi.org/10.1097/00006842-200203000-00008
- [64] Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C.-W., & Tausch, A. (1996). Untersuchung mit einer deutschen Form der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*, *42*, 139–156. https://doi.org/10.1037/t49650-000
- [65] Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: Functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 519–534. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0255-z
- [66] Kustubayeva, A., Eliassen, J., Matthews, G. & Nelson, E. (2023). FMRI study of implicit emotional face processing in patients with MDD with melancholic subtype. *Front Hum Neurosci*, *17*, 1029789. https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1029789
- [67] Lane, A. P., Gomez, G., Dankulich, T., Wang, H., Bolger, W. E., & Rawson, N. E. (2002). The Superior Turbinate as a Source of Functional Human Olfactory Receptor Neurons. *The Laryngoscope*, *112*(7), 1183–1189. https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007
- [68] Lang, J. (1989). *Clinical anatomy of the nose, nasal cavity, and paranasal sinuses*. Thieme; Thieme Medical Publishers.
- [69] Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium: *The Laryngoscope*, *110*(3), 417–421. https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016
- [70] Linden, D. E. J., Prvulovic, D., Formisano, E., Völliger, M., Zanella, F. E., Goebel, R. & Dierks, T. (1999). The Functional Neuroanatomy of Target Detection: An fMRI Study of Visual and Auditory Oddball Tasks. *Cerebral Cortex*, 9(8), 815–823. https://doi.org/10.1093/cercor/9.8.815
- [71] Lisanby, S. H. (2007). Electroconvulsive Therapy for Depression. *New England Journal of Medicine*, 357(19), 1939–1945. https://doi.org/10.1056/NEJMct075234

- [72] Lisanby, S. H., McClintock, S. M., Alexopoulos, G., Bailine, S. H., Bernhardt, E., Briggs, M. C., Cullum, C. M., Deng, Z.-D., Dooley, M., Geduldig, E. T., Greenberg, R. M., Husain, M. M., Kaliora, S., Knapp, R. G., Latoussakis, V., Liebman, L. S., McCall, W. V., Mueller, M., Petrides, G., ... Kellner, C. H. (2020). Neurocognitive Effects of Combined Electroconvulsive Therapy (ECT) and Venlafaxine in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(3), 304–316. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.003
- [73] Lopes Da Silva, F. H., Witter, M. P., Boeijinga, P. H., & Lohman, A. H. (1990). Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiological Reviews*, 70(2), 453–511. https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.2.453
- [74] Löwe, B., Spitzer, R. L., Zipfel, S. & Herzog, W. (2002). Deutsche Übersetzung und Validierung des Patient Health Questionnaire (PHQ). *Medizinische Universitätsklinik Heidelberg*
- [75] Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H. & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connect*, 7(1), 25-33. https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438
- [76] Malnic, B., Godfrey, P. A., & Buck, L. B. (2004). The human olfactory receptor gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(8), 2584–2589. https://doi.org/10.1073/pnas.0307882100
- [77] Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L. B. (1999). Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell*, *96*(5), 713–723. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80581-4
- [78] Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet: Grundlagen des Geruchssinns. *HNO*, 62(12), 846–852. https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2
- [79] Matthews, S. C., Strigo, I. A., Simmons, A. N., Yang, T. T., & Paulus, M. P. (2008). Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 111(1), 13–20. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.05.022
- [80] Melzner, J., Bitter, T., Guntinas-Lichius, O., Gottschall, R., Walther, M., & Gudziol, H. (2011). Comparison of the Orthonasal and Retronasal Detection Thresholds for Carbon Dioxide in Humans. *Chemical Senses*, 36(5), 435–441. https://doi.org/10.1093/chemse/bjr013
- [81] Menon, V. & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214(5-6), 655-67. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0
- [82] Meusel, T., Negoias, S., Scheibe, M., & Hummel, T. (2010). Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa. *Pain*, 151(2), 516–521. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.013
- [83] Moran, D.T., Jafek, B. W. & Rowley, J. C. III. (1991). Ultrastructure of the human olfactory mucosa. In Laing, D. G., Doty, R. L. & Breipohl, W., eds. *The human sense of smell* (S. 3-28). Berlin, Springer
- [84] Mori, K. (2003). Grouping of odorant receptors: Odour maps in the mammalian olfactory bulb. *Biochemical Society Transactions*, *31*(1), 134–136. https://doi.org/10.1042/bst0310134

- [85] Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012
- [86] Negoias, S., Hummel, T., Symmank, A., Schellong, J., Joraschky, P., & Croy, I. (2016). Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging and Behavior*, 10(2), 367–372. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9400-x
- [87] Niimura, Y., & Nei, M. (2005). Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene*, 346, 23–28. https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.09.027
- [88] Nordin, S. & Tuorila, H. (2014). Loss of Smell and Taste: Epidemiology and Impact on Quality of Life. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Management of smell and taste disorders / a practical guide for clinicians* (S. 1-8). Thieme
- [89] Northcutt, R. G. (2002). Understanding Vertebrate Brain Evolution. *Integrative and Comparative Biology*, *42*(4), 743–756. https://doi.org/10.1093/icb/42.4.743
- [90] Nowak, J., Dimitrov, A., Oei, N. Y. L., Walter, H., Adli, M., & Veer, I. M. (2020). Association of naturally occurring sleep loss with reduced amygdala resting-state functional connectivity following psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104585. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104585
- [91] Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Haehner, A. & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3), 719-728. https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1
- [92] Orlandi, F., Alvisi C., Serra, D. & Ferrara, M. (1970). Electrostimulation of the nasal mucosa in subjects with postoperative anosmia. *Folia Endocrinologica*, *23*(3), 307-313. PMID 5313895
- [93] Pabel, L. D., Hummel, T., Weidner, K., & Croy, I. (2018). The impact of severity, course and duration of depression on olfactory function. *Journal of Affective Disorders*, 238, 194–203. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.033
- [94] Paulsen, F., & Waschke, J. (Hrsg.). (2010). Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. Bd. 3: Kopf, Hals und Neuroanatomie (23. Auflage). Elsevier, Urban & Fischer.
- [95] Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). SOMATIC MOTOR AND SENSORY REPRESENTATION IN THE CEREBRAL CORTEX OF MAN AS STUDIED BY ELECTRICAL STIMULATION. *Brain*, 60(4), 389–443. https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389
- [96] Poletti, S. C., Hausold, J., Herrmann, A., Witt, M., & Hummel, T. (2019). Topographical distribution of trigeminal receptor expression in the nasal cavity. *Rhinology Journal*, *57*(2), 147–152. https://doi.org/10.4193/Rhin18.181
- [97] Pribrani, K. H., & Kruger, L. (1954). Functions of the "olfactory brain". *Annals of the Ney York Academy of Sciences*, *58*(2), 109–138. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1954.tb54849.x
- [98] Quirin, M., Kazén, M., & Kuhl, J. (2009). When nonsense sounds happy or helpless: The Implicit Positive and Negative Affect Test (IPANAT). *Journal of Personality and Social Psychology*, 97(3), 500–516. https://doi.org/10.1037/a0016063

- [99] Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., & Atanasova, B. (2018). Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sciences*, 8(5), 80. https://doi.org/10.3390/brainsci8050080
- [100] Rolls, E. T. (2019). The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, 224(9), 3001-3018. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2
- [101] Rolls, E. T., Huang, C. C., Lin, C.P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labeling atlas 3. *Neuroimage*, 206, 116189. https://doi.org/10.116/j.neuroimage.2019.116189
- [102] Rowe, T. B., Macrini, T. E., & Luo, Z.-X. (2011). Fossil Evidence on Origin of the Mammalian Brain. *Science*, 332(6032), 955–957. https://doi.org/10.1126/science.1203117
- [103] Rozenkrants, B., & Polich, J. (2008). Affective ERP processing in a visual oddball task: Arousal, valence, and gender. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2260–2265. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.07.213
- [104] Ruggiero, G. F., & Wick, J. Y. (2016). Olfaction: New Understandings, Diagnostic Applications. *Consult Pharm* 31(11), 624-632. https://doi.org/10.4140/TCP.n.2016.624
- [105] Ruiz, S., Buyukturkoglu, K., Rana, M., Birbaumer, N., & Sitaram, R. (2014). Real-time fMRI brain computer interfaces: self-regulation of single brain regions to networks. *Biol Psychol*, *95*, 4-20. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.04.010
- [106] Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905
- [107] Sakamoto, N., Pearson, J., Shinoda, K., et al. (1999). The human basal forebrain. Part I. An overview. In Bloom, F. E., Björklund, A. & Hökfelt, T., eds. Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 15: The primate nervous system, Part III (S. 1-13). Amsterdam, Elsevier Science B. V.
- [108] Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7
- [109] Santos, A., Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2011). Evidence for a general face salience signal in human amygdala. *NeuroImage*, *54*(4), 3111–3116. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.024
- [110] Schaper, C. D. (2019). *Analytic Model of fMRI BOLD Signals for Separable Metrics of Neural and Metabolic Activity* [Preprint]. Neuroscience. https://doi.org/10.1101/573006
- [111] Scheibe, M., Schulze, S., Mueller, C. A., Schuster, B., & Hummel, T. (2014). Intranasal trigeminal sensitivity: Measurements before and after nasal surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *271*(1), 87–92. https://doi.org/10.1007/s00405-013-2466-4

- [112] Schroeter, J. D., Garcia, G. J. M., & Kimbell, J. S. (2010). A computational fluid dynamics approach to assess interhuman variability in hydrogen sulfide nasal dosimetry. *Inhalation Toxicology*, 22(4), 277–286. https://doi.org/10.3109/08958370903278077
- [113] Schulte, L. H., Sprenger, C., & May, A. (2016). Physiological brainstem mechanisms of trigeminal nociception: An fMRI study at 3T. *NeuroImage*, 124, 518–525. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.023
- [114] Schumacher, A., Villaruel, F.R., Ussling, A., Riaz, S., Lee, A. C. H., & Ito, R. (2018). Ventral Hippocampal CA1 and CA3 Differentially Mediate Learned Approach-Avoidance Conflict Processing. *Curr Biol*, 28(8), 1318-1324.e1314. https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.03.012
- [115] Semkovska, M., Quinlivan, L., O'Grady, T., Johnson, R., Collins, A., & O'Connor, J et al. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, *6*(10), 851-861. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3
- [116] Sliz, D., & Hayley, S. (2012). Major Depressive Disorder and Alterations in Insular Cortical Activity: A Review of Current Functional Magnetic Imaging Research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00323
- [117] Small, D. M. (2012). Flavor is in the brain. *Physiology & Behavior*, *107*(4), 540–552. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.011
- [118] Sobel, N., Prabhakaran, V., Zhao, Z., Desmond, J. E., Glover, G. H., Sullivan, E. V., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Time Course of Odorant-Induced Activation in the Human Primary Olfactory Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83(1), 537–551. https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.1.537
- [119] Song, C., & Leonard, B. E. (2005). The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 627–647. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.010
- [120] Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(1), 18–23. https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007
- [121] Spitzer, R. L. (1999). Validation and Utility of a Self-report Version of PRIME-MDThe PHQ Primary Care Study. *JAMA*, 282(18), 1737–1744. https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737
- [122] Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Kroenke, K., Hornyak, R., & McMurray, J. (2000). Validity and utility of the PRIME-MD Patient Health Questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: The PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 183(3), 759–769. https://doi.org/10.1067/mob.2000.106580
- [123] Stevens, A. A., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., & Gore, J. C. (2000). Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magnetic Resonance Imaging*, *18*(5), 495–502. https://doi.org/10.1016/S0730-725X(00)00128-4
- [124] Stoddart, D. M. (1980). *The Ecology of Vertebrate Olfaction*. Springer Netherlands.
- [125] Stöcker, T. & Shah, N. J. (2013). Grundlagen der MR-Bildgebung. In Schneider, F. & Fink, G. R. (Hrsg.), Funktionelle MRT in Neurologie und Psychiatrie (S.61-78). Springer

- [126] Stuhrmann, A., Dohm, K., Kugel, H. Zwanzger, P., Redlich, R., Grotegerd, D., Rauch, A. V., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T., Zwitserlood, P. & Dannlowski, U. (2013). Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression: associated with anhedonia. *J Psychiatry Neurosci*, 38(4), 249-258. https://doi.org/10.1503/jpn.120060
- [127] Tajima-Pozo, K., Ruiz-Manrique, G., Yus, M., Arrazola, J., & Montañes-Rada, F. (2015). Correlation between amygdala volume and impulsivity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatrica*, 27(6), 362–367. https://doi.org/10.1017/neu.2015.34
- [128] Tamm, S., Nilsonne, G., Schwarz, J., Lamm, C., Kecklund, G., Petrovic, P., Fischer, H., Åkerstedt, T., & Lekander, M. (2017). The effect of sleep restriction on empathy for pain: An fMRI study in younger and older adults. *Scientific Reports*, 7(1), 12236. https://doi.org/10.1038/s41598-017-12098-9
- [129] Tegoni, M., Pelosi, P., Vincent, F., Spinelli, S., Campanacci, V., Grolli, S., Ramoni, R., & Cambillau, C. (2000). Mammalian odorant binding proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482(1–2), 229–240. https://doi.org/10.1016/S0167-4838(00)00167-9
- [130] Thüraüf, N., Gjuric, M., Kobal, G., & Hatt, H. (1996). Cyclic Nucleotide-gated Channels in Identified Human Olfactory Receptor Neurons. *European Journal of Neuroscience*, 8(10), 2080–2089. https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb00729.x
- [131] Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(1), 55–61. https://doi.org/10.1038/nrn3857
- [132] Van Diermen, L., Van Den Ameele, S., Kamperman, A. M., Sabbe, B. C. G., Vermeulen, T., Schrijvers, D., & Birkenhäger, T. K. (2018). Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 212(2), 71–80. https://doi.org/10.1192/bjp.2017.28
- [133] Von Skramlik, E. (1926). Handbuch der Physiologie der niederen Sinne. *Georg Thieme, Leipzig*
- [134] Wang, L., LaBar, K. S., & McCarthy, G. (2006). Mood Alters Amygdala Activation to Sad Distractors During an Attentional Task. *Biological Psychiatry*, *60*(10), 1139–1146. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.021
- [135] Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063–1070. https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063
- [136] Weiner, K. S. & Zilles K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, 83, 48-62. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033
- [137] Weiss, T., Shushan, S., Ravia, A., Hahamy, A., Secundo, L., Weissbrod, A., Ben-Yakov, A., Holtzman, Y., Cohen-Atsmoni, S., Roth, Y., & Sobel, N. (2016). From Nose to Brain: Un-Sensed Electrical Currents Applied in the Nose Alter Activity in Deep Brain Structures. *Cerebral Cortex*, 26(11), 4180–4191. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw222
- [138] Whitfield-Gabrieli, S. & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*, 8, 49-76. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049

- [139] Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073
- [140] WIdO, W. I. d. A. W. (2016). Anzahl der Personen mit einer depressiven Erkrankung in Deutschland nach Schweregrad (ICD-10) in den Jahren 2010 und 2012 (in 1.000). *Statista*
- [141] Wilson, D. A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y., & Barnes, D. C. (2014). Cortical Odor Processing in Health and Disease. *Progress in Brain Research*, 208, 275–305. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00011-5
- [142] Witt, M. & Hansen, A. (2009). Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In Welge-Lüssen, A. & Hummel, T. (Hrsg.), *Riech- und Schmeckstörungen / Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*; 14 Tabellen (S.11-26). Thieme
- [143] World Health Organization (2017). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates
- [144] World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191. https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053
- [145] Yang, Y., Zhong, N., Imamura, K., Lu, S., Li, M., Zhou, H., Li, H., Yang, X., Wan, Z., Wang, G., Hu, B., & Li, K. (2016). Task and Resting-State fMRI Reveal Altered Salience Responses to Positive Stimuli in Patients with Major Depressive Disorder. *PLOS ONE*, *11*(5), e0155092. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155092
- [146] Zhao, K., Jiang, J., Blacker, K., Lyman, B., Dalton, P., Cowart, B. J., & Pribitkin, E. A. (2014). Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *The Laryngoscope*, *124*(3), 589–595. https://doi.org/10.1002/lary.24265