

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Direktor: Herr Prof. Dr. Zahnert

**Riechvermögen bei Patienten mit Hyposmie  
im Vergleich zu gesunden Probanden  
- 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  
Viola Bojanowski  
aus Leinefelde

Dresden 2012

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez. : \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Prüfungskommission

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Vorwort.....	1
1.2	Das olfaktorische System.....	1
1.2.1	Anatomie und Physiologie.....	1
1.2.2	Neuronale Verarbeitung.....	2
1.3	Einflussfaktoren auf die Riechleistung.....	4
1.4	Riechstörungen.....	5
1.4.1	Ätiologische Einteilung von Riechstörungen.....	5
1.4.2	Quantitative und qualitative Einteilung von Riechstörungen.....	8
1.5	Funktionelle Magnetresonanztomografie.....	9
1.5.1	Grundlagen MRT.....	9
1.5.2	Grundlagen fMRT.....	10
1.5.3	Der Geruchssinn im fMRT.....	12
2	Fragestellung.....	13
3	Material und Methoden.....	14
3.1	Allgemeines zum Studiendesign.....	14
3.2	Patientenkollektiv.....	15
3.3	Psychophysische Riechtestung mit Sniffin Sticks.....	15
3.4	fMRT.....	17
3.5	Auswertung.....	20
4	Ergebnisse.....	23
4.1	Ergebnisse der Voruntersuchungen.....	23
4.2	Olfaktorische Hirnaktivierungen.....	26
4.2.1	Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off.....	26
4.2.2	Gruppenabhängige Aktivierungen.....	30
4.2.3	Duftstoffabhängige Aktivierungen.....	34
4.2.4	Seitenabhängige Aktivierungen.....	36
4.3	Bewertung der Gerüche während der fMRT-Untersuchung.....	38
4.3.1	Identifikation.....	38
4.3.2	Intensität.....	39
4.3.3	Hedonik.....	40
5	Diskussion.....	41

5.1	fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit der Gruppe .....	41
5.1.1	Vergleiche von Duft gegenüber keinem Duft (On gegen Off) .....	41
5.1.2	Direkte Gruppenvergleiche .....	43
5.2	Duftbewertungen .....	45
5.3	fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit des Duftstoffes .....	45
5.4	fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit der Seite .....	46
5.5	Einflussfaktoren und Schwachstellen der Studie .....	47
5.5.1	Einflussfaktor Alter .....	47
5.5.2	Einflussfaktor Geschlecht .....	48
6	Zusammenfassung/ Summary .....	49
7	Literaturverzeichnis .....	49
8	Abbildungsverzeichnis .....	58
9	Tabellenverzeichnis .....	59
10	Abkürzungsverzeichnis .....	60
11	Anhang .....	61
11.1	Anamnesebogen .....	61
11.2	SDI-Bogen .....	63
11.3	fMRT-Fragebogen .....	64
11.4	Ergebnistabellen .....	65
11.4.1	Tabellen: Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off .....	65
11.4.2	Tabellen: Gruppenabhängige Aktivierungen .....	67
11.4.3	Tabellen: Duftstoffabhängige Aktivierungen .....	69
11.4.4	Tabellen: Seitenabhängige Aktivierungen .....	71
11.4.5	Tabellen: Bewertung der Gerüche während des fMRT .....	73
	Eidesstattliche Erklärungen .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Vorwort

Wir alle haben gelegentlich Angst vor dem Verlust eines unserer Sinne, denn Defizite in der Wahrnehmung unserer Umwelt können uns stören oder im Alltag sehr stark einschränken. Bei vielen Störungen gibt es in der modernen Medizin unterschiedlichste Ansätze diese auszugleichen. So können bei Sehstörungen zum Beispiel verschiedene Brillen getragen oder die Hornhaut gelasert werden. Bei Hörstörungen gibt es Hörgeräte oder in speziellen Fällen Cochleaimplantate. Doch was kann bei einer Riechstörung helfen? Hier sind die Möglichkeiten der Behandlung auf einige wenige Ansätze beschränkt, die eine Verbesserung bringen können. Wird jedoch die normale Riechfunktion nicht wieder erreicht, gibt es keine technischen Hilfsmittel, die zum Beispiel Gerüche in unserer Umgebung oder in unserem Essen verstärken können. Um neue Wege zur Behandlung zu finden, wird ein besseres Verständnis unseres Geruchssinns benötigt. Eine der neuesten Methoden zur Untersuchung von Gehirnaktivierungen ist die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT). In dieser Studie sollen Unterschiede in der Geruchsverarbeitung des Gehirns bei Patienten mit Riechstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Riechfunktion mit Hilfe des fMRT untersucht werden.

## 1.2 Das olfaktorische System

### 1.2.1 Anatomie und Physiologie

Beim Einatmen gelangen Duftmoleküle auf dem orthonasalen Weg in die Nase und über die Nasenhöhle an die Riechschleimhaut. Dadurch werden Gerüche in unserer Umgebung wahrgenommen. Düfte können auch retronasal über die Mundhöhle das Riechepithel erreichen. Auf diese Weise werden Gerüche beim Essen und Trinken aufgenommen, was allerdings von vielen Menschen als Schmecken interpretiert wird.

Die Riechschleimhaut oder Regio olfactoria befindet sich kraniodorsal der mittleren Nasenmuschel am Nasendach und Nasenseptum. In dieser Schleimhaut befinden sich bipolare olfaktorische Rezeptorneurone (ORN), deren einer Fortsatz in den Nasenraum ragt und den Duftrezeptor trägt, während der andere Fortsatz (Axon) die Information an weitere Neurone weiterleitet. Die ORN stellen somit das erste Neuron der Geruchsbahn dar. Das olfaktorische Epithel ist mehrreihig aufgebaut und besteht neben den ORN aus Stützzellen und Basalzellen. Die Basalzellen sitzen in der Basalmembran und haben lebenslang die Fähigkeit, sich zu regenerieren. So können neue ORN gebildet und geschädigte Neurone ersetzt werden. Dies unterscheidet sie von anderen Nervenzellen, die, einmal angelegt, lebenslang unverändert bestehen bleiben. Normalerweise verfügt der Mensch über 12 bis 30

Millionen ORN, welche sich innerhalb eines Zyklus von 30 bis 50 Tagen ersetzen. Die Fläche des olfaktorischen Epithels beträgt ca. 500 mm<sup>2</sup> bei Erwachsenen und ist bei Neugeborenen noch deutlich größer (Witt, 2009).

Die ORN bilden aus der Vielfalt der genetisch möglichen jeweils nur einen Rezeptor aus (Buck und Axel, 1991, Axel, 1995). Die Duftstoffe binden nicht spezifisch, aber mit unterschiedlicher Affinität an den Rezeptoren und erzeugen so verschiedene Aktivierungsmuster. Die Aktivierungen führen über ein G-Protein und das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) als Second Messenger zu einer Öffnung der Kationenkanäle und zum Einstrom von Calcium. Dies führt zu einer Depolarisation des Membranpotentials und damit zur Signaltransduktion (Frings, 2001).

Bei längerer Aktivierung durch den gleichen Duft kommt es zur Adaptation mit einer Abnahme der Erregbarkeit und einer Verminderung der Reizantwort (Dougherty et al., 2005).

### 1.2.2 Neuronale Verarbeitung

Die Axone der ORN ziehen in mehreren Filiae olfactoriae durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zum Bulbus olfactorius. Alle Filiae olfactoriae zusammen werden als Nervus olfactorius oder I. Hirnnerv bezeichnet. Im Bulbus olfactorius bilden die Axone des ersten Neurons Synapsen mit den Mitralzellen, welche das zweite Neuron in der olfaktorischen Reizleitung darstellen. Dabei konvergieren die Axone mehrerer ORN mit dem gleichen olfaktorischen Rezeptor zu einer gemeinsamen Mitralzelle. Die Schaltstelle, in der sich die Synapsen der ORN und der Mitralzelle treffen und die Reizübertragung erfolgt, wird Glomerulus genannt. Die Glomeruli bündeln somit die Reizantworten auf denselben Duftstoff. Da die Glomeruli immer an der gleichen Stelle und auf beiden Seiten identisch angeordnet sind, entsteht durch einen bestimmten Duft ein spezifisches topografisches Reizmuster im Bulbus olfactoris (Vassar et al., 1994). Innerhalb des Bulbus wirken Interneurone hemmend und modulierend auf die Reizweiterleitung. Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius (Witt, 2009).

Der Tractus olfactorius verläuft lateral des Gyrus rectus im Sulcus olfactorius und projiziert auf den olfaktorischen Cortex, der entwicklungsgeschichtlich zum dreischichtigen Allocortex (Paläocortex) gehört.

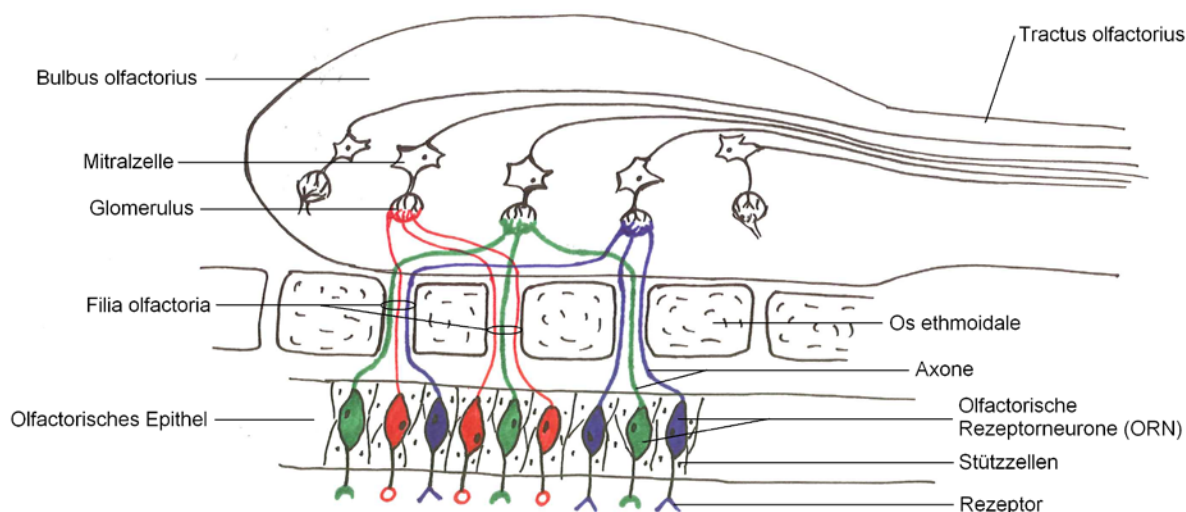


Abbildung 1: Aufbau des olfaktorischen Epithels und des Bulbus olfactorius

Die Abb. zeigt schematisch den Aufbau des olfaktorischen Epithels und die Weiterleitung des Duftreizes über den Bulbus olfactorius. Die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone (1. Neuron) mit dem gleichen Rezeptor konvergieren zum gleichen Glomerulus einer Mitralzelle (2. Neuron). Die Fortsätze der Mitralzellen ziehen als Tractus olfactorius zu den Geruch verarbeitenden Hirnregionen.

Der Großteil der direkten olfaktorischen Afferenzen gelangt zum piriformen Cortex, sowie zur Amygdala und zur Area entorhinalis. Diese Gebiete werden auch als primärer olfaktorischer Cortex (POC) bezeichnet. Höhere nachgeschaltete Hirnareale sind der orbitofrontale Cortex (OFC), Insula, Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, und die Basalganglien. Dort findet die eigentliche Wahrnehmung und Interpretation von Düften statt (Gottfried, 2006).

Die meisten Fasern verlaufen ipsilateral und gelangen so ungekreuzt in die Zielareale, jedoch werden bei einseitiger Darbietung eines Duftes beide Hirnhemisphären aktiviert. Dieser Informationsaustausch erfolgt möglicherweise über den Nucleus olfactorius anterior und die vordere Kommissur. Je nach Eigenschaft des Duftes und die an den Probanden gestellte Aufgabe werden verschiedene Hirnareale angesprochen. Das heißt, dass bei einem Geruchsreiz nicht alle möglichen Bereiche des olfaktorischen Cortex gleichartig aktiviert werden (Savic, 2002).

Weitere Besonderheiten bei der Riechverarbeitung im Vergleich zu anderen Sinneswahrnehmungen sind die engen Verknüpfungen des olfaktorischen Cortex mit Zentren für Emotionen (z.B. Amygdala) und Erinnerungen (z.B. Hippocampus und das limbische System). Außerdem wird der Thalamus mit seiner Filterfunktion für Sinneseindrücke umgangen (Müller, 2005).

### 1.3 Einflussfaktoren auf die Riechleistung

Das Riechvermögen wird durch eine Vielzahl von Faktoren, wie Alter Geschlecht und Rauchen beeinflusst.

Im Alter nimmt auch bei Gesunden die normale Riechleistung ab (Hummel et al., 2007b). Neben dieser normalen Abnahme des Riechvermögens kommt es zu einer höheren Rate an Riechstörungen, die mit zunehmendem Alter weiter ansteigt. So haben mehr als die Hälfte der über 65-jährigen und über 60% der über 80-jährigen eine deutliche Beeinträchtigung des Geruchssinns (Doty et al., 1984, Murphy et al., 2002). Im EEG wurden hierzu niedrigere Amplituden und längere Latenzen gemessen (Stuck et al., 2006). Als anatomisches Korrelat nimmt im Alter die Zahl der ORN ab, wobei als Ursachen eine langsamere Regeneration sowie höhere Apoptoseraten angesehen werden (Cowan und Roskams, 2002). Als zusätzliche negative Einflüsse werden verschiedene Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes, Lebererkrankungen oder Morbus Alzheimer), Medikamenteneinnahme, Durchblutungsstörungen und eine Kalzifizierung der Lamina cribrosa angenommen.

In vielen psychophysischen Tests zeigten Frauen bessere Riechleistungen als Männer, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft oder dem Alter (Doty et al., 1985, Landis et al., 2004, Hummel et al., 2007b). Als Korrelat zeigten sich im EEG nach Duftgabe höhere Amplituden und niedrigere Latenzen bei Frauen als bei Männern (Stuck et al., 2006). Ursächlich werden hormonbedingte Effekte angenommen, bei denen aber die genauen Mechanismen noch unbekannt sind. Verschiedenste Einflüsse von Hormonen auf die Riechfunktion wurden untersucht. So zeigte sich in Tierstudien ein schützender Effekt von Östrogen auf das olfaktorische Epithel (Dhong et al., 1999). In einer anderen Studie bewerteten Frauen mit oraler Kontrazeption Körpergerüche von Männer anders als Frauen ohne Kontrazeption (Wedekind et al., 1995). Auch scheint die Einnahme von oralen Kontrazeptiva den Geruchssinn leicht zu verbessern (Landis et al., 2004). Von Schwangeren werden Veränderungen der Geruchswahrnehmung berichtet. Sie geben eine höhere Empfindlichkeit und andere Beurteilung von Düften an. Dies ließ sich durch Test bisher nicht objektiv nachweisen. Dagegen wurde aber im letzten Trimenon ein Anstieg der Riechschwelle gemessen (Ochsenbein-Kolble et al., 2007). Diese Verschlechterung der Riechfunktion hielt noch bis kurz nach der Geburt an, führte aber auch nach mehreren Schwangerschaften zu keiner längerfristigen Veränderung des Geruchssinns (Wohlgemuth et al., 2008).

Rauchen scheint einen negativen Einfluss auf die Riechleistung zu haben, auch wenn der Effekt eher gering ist. Viele Studien fanden einen besseren Geruchssinn bei Nichtrauchern als bei Rauchern. Außerdem zeigte sich eine dosisabhängige Verschlechterung der Riechfunktion; so wurden die Ergebnisse schlechter, je größer die Zigarettenmenge und je



länger die Dauer des Rauchens waren (Katotomichelakis et al., 2007). Auch nach Entwöhnung wurde noch eine reduzierte Riechfunktion beobachtet, die sich erst nach langer Nichtraucherzeit wieder besserte (Frye et al., 1990). In anderen Studien wurde dagegen kaum ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden (Landis et al., 2004).

## 1.4 Riechstörungen

Aufgrund von Riechstörungen suchen ca. 79.000 Patienten pro Jahr eine HNO Klinik in Deutschland auf. In ca. drei Viertel der Fälle sind sinunasale Probleme die Ursache für eine verminderte Riechleistung. Desweiteren können sie postviral, posttraumatisch, durch toxische Substanzen oder medizinische Maßnahmen (Operationen, Medikamente) entstehen. Andere Riechstörungen sind angeboren oder treten im Rahmen weiterer Grunderkrankungen auf. Bei einigen kann trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache gefunden werden (AWMF, 2007, Damm et al., 2004, Landis et al., 2004).

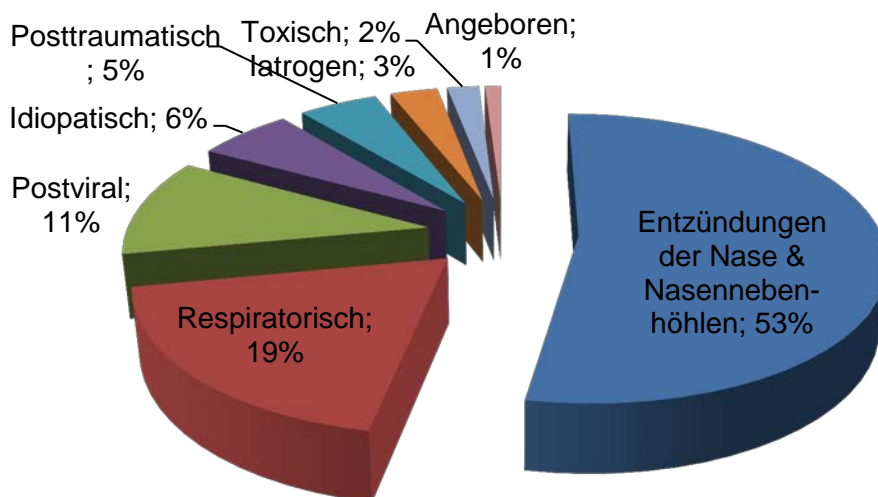


Abbildung 2: Ursachen für Riechstörungen

Die Abb. zeigt die prozentuale Verteilung der Ursachen für Riechstörungen (Damm et al., 2004).

### 1.4.1 Ätiologische Einteilung von Riechstörungen

#### Sinunasale Riechstörungen

Bei den sinunasalen Riechstörungen kann der Duft entweder nicht bis an das Riechepithel gelangen oder das Riechepithel selbst ist in seiner Funktionsfähigkeit eingeschränkt. Man unterteilt diese Gruppe meist nach entzündlichen und nicht entzündlichen Ursachen.

Typische Beispiele für entzündliche Genesen sind die chronische Rhinosinusitis, die allergische Rhinitis oder die hyperreflektorische Rhinitis. Nichtentzündliche Beeinträchtigungen entstehen durch anatomische Gegebenheiten wie Septumdeviation oder Synechien und durch erworbene Veränderungen des Nasenraums nach Operationen oder Tumoren.

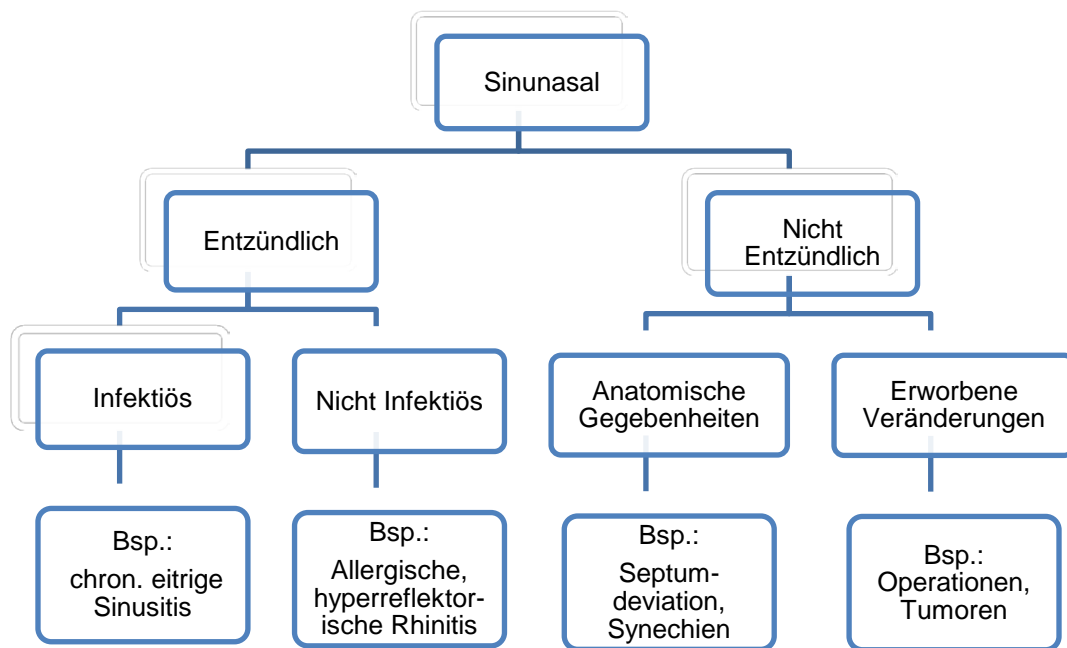


Abbildung 3: Sinunasale Ursachen für Riechstörungen

### Postvirale Riechstörungen

Bei den nicht sinusalen Ursachen tritt eine verminderte Riechfunktion am häufigsten nach viralen Infekten der oberen Atemwege auf. Diese postviralen Riechstörungen präsentieren sich in nahem zeitlichem Zusammenhang nach der Erkältung und persistieren nach Abheilung der Infektion. Meist können sie so anamnestisch erfragt werden. Verschiedene Viren wie Influenzavirus, Parainfluenzavirus, Respiratory Syncytial Virus, Adenoviren oder Rhinoviren werden als die wahrscheinlichsten Erreger angesehen (Welge-Lüssen, 2006). Die postinfektiösen Riechstörungen haben eine relativ hohe Rate (ca. 30%) an spontanen Remissionen (Reden et al., 2006). Die höchste Prävalenz zeigte sich bei Frauen mittleren Alters im Frühling und im Sommer (Sugiura et al., 1998).

### Posttraumatische Riechstörungen

Posttraumatische Riechstörungen treten bei Patienten nach Nasen- oder Schädelverletzungen, nach Schädelhirntrauma mit Abriss der Filiae olfactoriae oder nach Schädigung zentraler olfaktorischer Hirnareale auf (Welge-Lüssen, 2009). Aufgrund von Begleitverletzungen werden Defizite beim Geruchssinn oft erst spät bemerkt. Insgesamt

zeigt sich eine schlechtere Prognose (ca. 10-20% spontane Remissionen) als bei postinfektiösen Riechstörungen (Doty et al., 1997, Reden et al., 2006).

### **Iatrogene Riechstörungen**

Iatrogen verursachte Riechstörungen sind zum einen auf Medikamente und zum anderen auf Operationen wie neurochirurgische Eingriffe oder Nasenoperationen zurückzuführen. Typische Arzneimittel, die diese Nebenwirkung hervorrufen können, sind Antibiotika, Thyreostatika und topisch in der Nase angewandte Mittel.

### **Toxische Riechstörungen**

Toxische Substanzen, die das Riechepithel schädigen können, sind Metalle wie Kadmium oder Chrom, Gase und Lösungsmittel. Häufig waren die Patienten schon über Jahre am Arbeitsplatz einer Exposition ausgesetzt, so dass eine Berufsanamnese notwendig ist (Welge-Lussen, 2009).

### **Kongenitale Riechstörungen**

Kongenitale Riechstörungen können allein oder im Rahmen eines Syndroms auftreten. So besteht z.B. die typische Symptomkonstellation eines Kallmann-Syndroms aus einem Hypogonadismus und einer Anosmie. Bei angeborenen Riechstörungen zeigt sich der Bulbus olfactorius im MRT hypo-, oder aplastisch und der Sulcus olfactorius abgeflacht (Yousem et al., 1996).

### **Riechstörungen als Symptom anderer Erkrankungen**

Bei einigen Krankheiten tritt ein Riechverlust als Symptom auf. So gibt es viele internistische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Hypothyreose oder HIV, die mit einer Verminderung der Riechleistung einhergehen können. In der Neurologie ist die Riechfunktion vor allem bei Morbus Parkinson und der Demenz vom Alzheimer-Typ reduziert (Doty et al., 1988, Hawkes, 2006). Hier kann eine Riechtestung zur Früh- und Differenzialdiagnostik genutzt werden. So geht den ersten motorischen Symptomen eines Morbus Parkinson eine Hyp- oder Anosmie oft mehrere Jahre voraus (Ponsen et al., 2004). Auch haben nahezu alle Patienten mit Parkinson (ca. 90%) eine deutliche Riechstörung, so dass eine normale Riechfunktion eine erneute Überprüfung der Diagnose nötig macht (Muller et al., 2002).

### **Idiopathische Riechstörungen**

Bei einigen Patienten kann man trotz umfangreicher Diagnostik keine Ursache für die Minderung des Geruchssinns finden. Ein Teil dieser Patienten entwickelt im Verlauf eine andere neurologische oder internistische Krankheit. So zum Beispiel einen Morbus Parkinson oder eine Demenz vom Alzheimer Typ (siehe oben).

Riechstörungen erfordern teilweise eine komplexe Diagnostik. Neben der Anamnese, der HNO-ärztlichen Untersuchung und Endoskopie der Nase werden je nach Befund weitere

Untersuchungen wie Blutbild, neurologische und internistische Untersuchungen oder ein MRT des Kopfes notwendig.

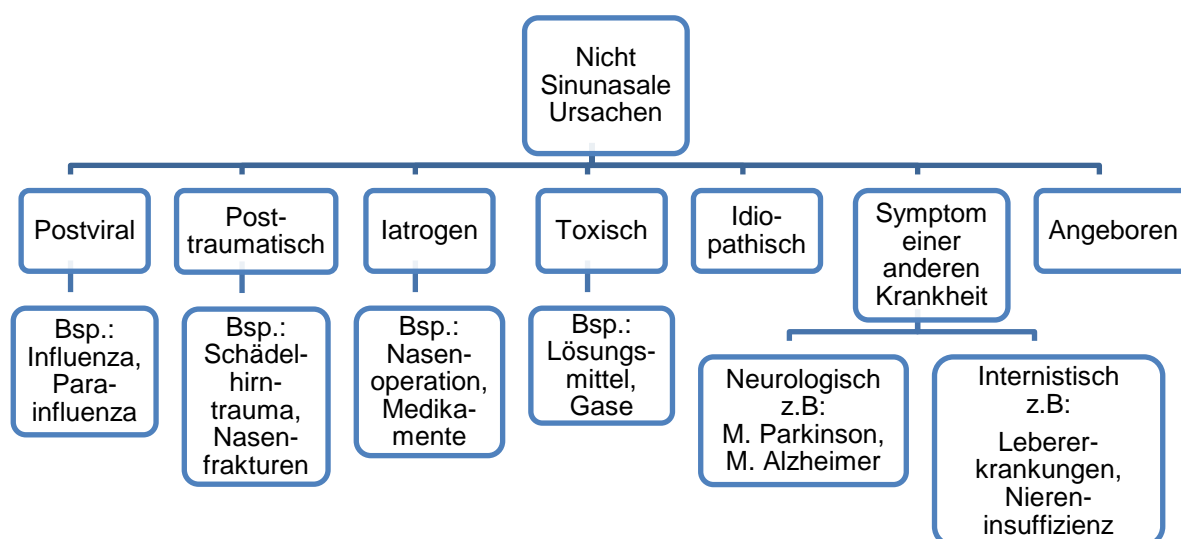


Abbildung 4: Nicht sinunasale Ursachen für Riechstörungen

### 1.4.2 Quantitative und qualitative Einteilung von Riechstörungen

Neben dieser Einteilung nach der Ätiologie kann man Riechstörungen auch quantitativ und qualitativ unterscheiden.

Zu den **quantitativen Riechstörungen** zählen Hyposmie und Anosmie. Die Normosmie beschreibt eine normale Riechleistung. Ein reduziertes Riechvermögen wird als Hyposmie bezeichnet. Bei einer Anosmie werden keine Gerüche mehr wahrgenommen. Bei einer funktionellen Anosmie werden noch vereinzelt Düfte erkannt, insgesamt ist die Riechfunktion aber nicht mehr alltagsrelevant. Eine spezifische Anosmie betrifft nur einzelne Düfte, während die restliche Riechleistung normal ist.

Die Grenzen für quantitative Riechstörungen können durch generelle Normwerte oder durch altersentsprechende Normwerte definiert werden. So kann ein Wert eines älteren Patienten im Riechtest über die gesamte Bevölkerung gesehen einer Hyposmie entsprechen, in seiner Altersgruppe aber noch normal sein (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007b, Landis et al., 2004). (Grenzwerte siehe 3.3.1 Orthonasale Testung)

Insgesamt leiden ca. 5% der Bevölkerung unter Anosmie und ca. 16% unter Hyposmie. Es kommt außerdem zu einem deutlichen Anstieg der Häufigkeit von Riechstörungen im höheren Lebensalter (Landis et al., 2004, Murphy et al., 2002).

**Qualitative Riechstörungen** werden in Parosmien, Phantosmien, Pseudosmien und olfaktorische Intoleranz eingeteilt. Bei der Parosmie kommt es zu einer veränderten Wahrnehmung von Düften in Gegenwart eines Geruchs als Reizquelle. Oft tritt dies nach Infekten oder Traumata auf. Die fehlerhaft wahrgenommenen Düfte werden typischerweise

als unangenehm interpretiert. Dagegen kommt es bei der Phantosmie zu einer Geruchswahrnehmung ohne Vorhandensein einer Duftquelle. Auch bei dieser Riechstörung wird vor allem von unangenehmen Gerüchen berichtet. Fantasievolle Umdeutungen von Gerüchen im Rahmen einer Pseudosmie treten unter sehr starken Affekten auf und haben nur im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen einen Krankheitswert. Eine olfaktorische Intoleranz beschreibt die subjektiv gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität (AWMF, 2007).

## 1.5 Funktionelle Magnetresonanztomografie

### 1.5.1 Grundlagen MRT

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, dessen zugrundeliegendes physikalisches Prinzip die Kernspinresonanz ist, daher werden Kernspintomografie und Magnetresonanztomografie synonym verwendet.

Die Erzeugung der Schnittbilder erfolgt durch starke Magnetfelder und Hochfrequenzimpulse. Atomkerne, insbesondere mit einer ungeraden Nukleonenzahl, eignen sich zur Bildgebung, da sie sich wie kleine Stabmagneten verhalten. Im Körper sind Wasserstoffatome (Protonen) von größter Bedeutung für die MRT-Bildgebung, da sie in allen Geweben vorkommen und sich gut mittels MRT messen lassen. Normalerweise liegen sie völlig ungerichtet vor. Erst durch das Magnetfeld kommt es zu einer Ausrichtung entlang einer Achse. Dabei drehen sich die Protonen zusätzlich um die eigene Achse, was als Spin bezeichnet wird. Durch Hochfrequenzimpulse werden die Protonen „angeregt“, das heißt energetisch aufgeladen und in ihren Drehbewegungen synchronisiert. Nach einer bestimmten Zeit kommt es zum Zurückfallen der Protonen in ihre energieärmere Ausgangstellung. Diese Rückbildung der Anregung wird als Relaxation bezeichnet und gibt registrierbare Schwingungen ab, aus denen die MRT-Bilder berechnet werden können. Die Zeiten bis zur Relaxation sind in den Geweben durch die verschiedenen Wasserstoffgehalte und Gewebeeigenschaften sehr unterschiedlich und somit entscheidend für die Bildkontraste. Die Unterschiede werden in Graustufen umgerechnet und als Schnitt- oder 3D-Bild dargestellt. Man unterscheidet Zeitkomponenten, die als T1- und T2-Zeit bezeichnet werden. Die T1-Zeit wird auch longitudinale Relaxationszeit genannt und beschreibt die Zeit, die Protonen benötigen, um ihre Energie wieder an die Umgebung abzugeben. Dies ist sehr von der Gewebestruktur abhängig. Die T2-Zeit, oder transversale Relaxationszeit, beschreibt die Zeit, in der die Protonen synchron kreisen (Spin) (Stegen, 2001).

Die entstandenen Bilder bestehen aus Voxeln. Diese sind dreidimensionale Bildpunkte, ähnlich einem Pixel in einem zweidimensionalen Bild. Je kleiner die Voxel, das heißt aus je

mehr Voxeln das Bild besteht, desto größer ist die Auflösung und umso schärfer die Konturen. Insgesamt eignen sich MRT-Untersuchungen sehr gut zur Darstellung von Weichteilgeweben. So können bei Fragen zum Geruchssinn zum Beispiel der Bulbus olfactorius, der Tractus olfactorius, oder auch intrakranielle Ursachen für Riechstörungen (Tumore) beurteilt werden. Die anatomischen Aufnahmen mittels MRT-Technik werden auch als strukturelle Bilder bezeichnet.

Vorteile dieses Verfahrens sind die gute Gewebedarstellung ohne schädliche Röntgenstrahlung. Negativ sind die lange Aufnahmedauer und die große Lautstärke im Gerät. Metallteile am und im Körper wie Implantate, Prothesen oder Herzschrittmacher können aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung sein. So könnten sich Metallteile verlagern und zu Verbrennungen oder Verletzungen führen. Herzschrittmacher können außer Funktion gesetzt und die Elektrodenkabel erhitzt werden. Neuere Prothesen, Stents oder Clips sind meistens aus nicht magnetischem Material wie Titan. Diese führen zwar zu Artefakten, welche die Bilddarstellung behindern können, sind aber sonst ungefährlich.

Personen mit Klaustrophobie können in der engen Röhre starke Ängste bekommen, sodass eine Untersuchung ohne Beruhigungsmittel für die Patienten kaum zu ertragen ist. Für Schwangere wird eine Untersuchung nur im Notfall angeraten, auch wenn bisher noch keine negativen Folgen bekannt sind (Stegen, 2001).

### 1.5.2 Grundlagen fMRT

Mit dem funktionellen MRT (fMRT) können neuronale Aktivierungen indirekt dargestellt werden. Kommt es zu einer Stimulation, zum Beispiel durch einen Duftreiz, werden zur Verarbeitung bestimmte Hirnareale aktiviert. Dort verbrauchen die Nervenzellen mehr Energie und Sauerstoff als im Ruhezustand. Sauerstoff wird über Hämoglobin und damit über das Blut transportiert. Als Adaptation an den höheren Bedarf erhöht sich der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) und es wird mehr sauerstoffreiches Blut mit oxygeniertem Hämoglobin herantransportiert. Gleichzeitig wird mehr Sauerstoff verbraucht und damit mehr desoxygeniertes Hämoglobin produziert. Der relative Anteil von zusätzlich herantransportiertem oxygeniertem zu zusätzlich produziertem desoxygeniertem Hämoglobin ist dabei deutlich größer. Die Magnetisierbarkeit einer Substanz mit Hilfe des MRT wird Suszeptibilität genannt. Desoxygeniertes Hämoglobin besitzt andere magnetische Eigenschaft als oxygeniertes Hämoglobin. Oxyhämoglobin hat diamagnetische Eigenschaften und verstärkt das MRT-Signal, während Desoxyhämoglobin paramagnetisch ist und das Signal abschwächt. Dieser Unterschied wird „Blood Oxygenation Level-Dependent“ (BOLD)-Kontrast genannt und kann mittels MRT erfasst werden. Kommt es also in einem

Cortexbereich zu einer Aktivierung mit erhöhtem rCBF und erhöhtem Anteil an oxygeniertem Hämoglobin, wird das MRT-Signal verstärkt.

Da zwischen neuronaler Aktivierung und Anstieg des rCBF eine gewisse Latenzzeit (1-2 Sekunden) vergeht, müssen die Reize und die Pausen zwischen den Reizen eine entsprechende Länge besitzen (Ogawa et al., 1990, Logothetis und Pfeuffer, 2004).

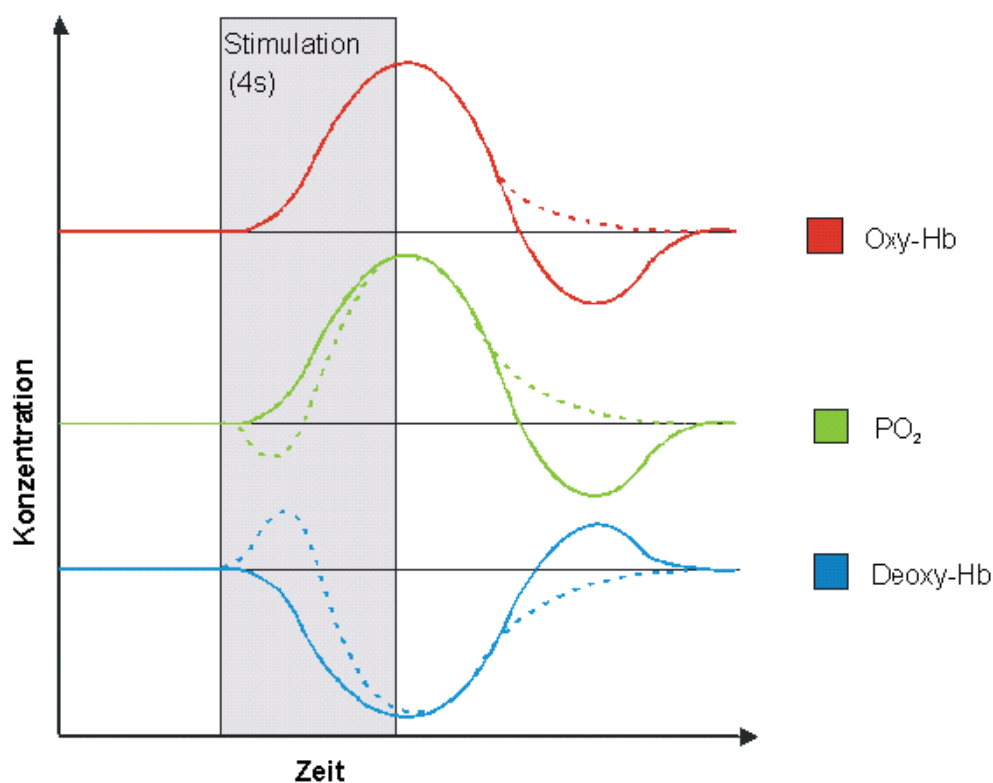


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Effektes

Die Abb. zeigt schematisch den zeitlichen Verlauf des BOLD-Effektes. Ein bis zwei Sekunden nach Beginn der Stimulation zeigt sich ein Anstieg von oxygenierten Hämoglobins (Oxy-Hb) und Partialdruck des Sauerstoffs (PO<sub>2</sub>). Dem gegenüber erfolgt ein Abfall von desoxygeniertem Hämoglobin (Deoxy-Hb) (Leithner, 2003).

Der Unterschied zwischen neuronaler Stimulation und Ruhezustand ist sehr gering und kann mit dem Auge nicht wahrgenommen werden. Da dieser Effekt so klein ist, müssen die Reize wiederholt dargeboten werden. Die Ergebnisse werden gemittelt, so dass Überzufälliges zum Vorschein kommt. Mit speziellen Auswertungsprogrammen wie SPM (Statistical Parametric Mapping) kann dies berechnet und dargestellt werden. Die entstehenden Aufnahmen der Hirnaktivität werden funktionelle Bilder genannt.

### 1.5.3 Der Geruchssinn im fMRT

Mit dem fMRT lassen sich durch Duftreize die verschiedenen Hirnareale nachweisen, die zur Verarbeitung von olfaktorischen Signalen aktiviert werden. Die typischen Cortexgebiete der Geruchsverarbeitung sind die Amygdala, der piriforme Cortex, der OFC, das limbische System, der entorhinale Cortex und die Inselregion. Es werden bei einseitiger Duftdarbietung beide Hirnhemisphären aktiviert (Zatorre et al., 1992, Sobel et al., 1998a, Zald und Pardo, 2000).

Der piriforme Cortex erhält die größten direkten Afferenzen aus dem Tractus olfactorius und wird daher auch als POC-Cortex bezeichnet. Bei einseitiger Duftabgabe werden beide Hemisphären über die Commissura anterior aktiviert. Allerdings gelang es in verschiedenen fMRT-Studien nicht, diese Region darzustellen. Ein möglicher Grund ist eine nur kurze und vorübergehende Aktivierung, die mit den üblichen fMRT-Untersuchungen nicht registriert werden kann (Zald und Pardo, 2000, Poellinger et al., 2001). Außerdem kann in diesem Bereich auch nur durch reines Schnüffeln ohne Duft ein Signal hervorgerufen werden (Sobel et al., 1998a)

Die Amygdala ist eine sehr eng mit dem Riechen verknüpfte Struktur. Sie wird von einigen Autoren ebenfalls zum POC gezählt, da sie Afferenzen aus dem Tractus olfactorius erhält. Daneben empfängt sie auch Bahnen aus dem piriformen Cortex. Dem Mandelkern wird eine Funktion in der Steuerung von Emotionen und der Bewertung von Sinnesreizen zugeschrieben.

Der OFC stellt eine nachgeschaltete höhere Ebene der olfaktorischen Verarbeitung dar, wo Düfte bewusst wahrgenommen werden. Afferenzen erhält diese Region unter anderen aus dem POC. Der OFC wird durch Düfte rechts stärker aktiviert als links (Zatorre et al., 1992, Sobel et al., 1998a, Zald und Pardo, 2000). Dagegen wird der linken Seite eine Rolle in der Bewertung der Düfte zugeschrieben (Royet et al., 2000, Royet et al., 2003). Insgesamt scheint die Aktivierung langandauernder und damit leichter messbar zu sein als im POC (Poellinger et al., 2001).

Eine weitere wichtige Riechstruktur ist der entorhinale Cortex, der Bahnen aus dem POC erhält und eine große Weiterleitung zum Hippocampus zeigt. Hier wurde die größte Korrelation zwischen wahrgenommener Intensität eines Geruchs und gemessener Stärke des Signals beobachtet (Zald und Pardo, 2000). Eine Aufgabe, die diesem Gebiet zugeordnet wird, ist die Erinnerungsverarbeitung und Assoziation. Weitere Regionen, die häufig bei der Duftverarbeitung angesprochen werden, sind die Insula, der Hippocampus, der Thalamus, das Claustrum, sowie weitere Gebiete des temporalen und frontalen Cortex.



## 2 Fragestellung

Über die zentrale Duftverarbeitung von Patienten mit Riechstörungen ist noch wenig bekannt. In dieser Studie wurde die unterschiedliche Geruchsverarbeitung von Patienten mit einem Riechdefizit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit normaler Riechleistung untersucht. Die Fragestellung basierte auf der Annahme, dass eine unterschiedliche olfaktorische Funktion auch ein unterschiedliches zentrales Aktivierungsmuster hervorruft.

Die Riechfunktion wurde mit dem Sniffin Sticks Test (s. Kap 3.3 Psychophysische Riechtestung mit Sniffin Sticks) ermittelt. Anschließend wurde bei beiden Gruppen mit einer fMRT-Untersuchung die Geruchsverarbeitung gemessen. Als Düfte wurden Kaffee und Pfirsich, zwei allgemein bekannte Lebensmittelgerüche, verwendet. Die Darbietung erfolgte jeweils seitengesondert immer nur zum rechten oder linken Nasenloch.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob Unterschiede in der Verarbeitung von Gerüchen bei Patienten mit Hyposmie im Vergleich zu gesunden Probanden vorhanden sind. Ob die typischen olfaktorischen Gebiete nur weniger intensiv, oder auch andere Hirnareale zur Geruchsverarbeitung angesprochen werden, ist bisher nicht ausreichend geklärt.

Als zusätzliche Einflussfaktoren wurden auch die Aktivitätsunterschiede in Abhängigkeit der Seite der Duftdarbietung und in Abhängigkeit des Duftstoffes untersucht. Es wurden zwei Gerüche verwendet, die allgemein bekannt sind und als angenehm beurteilt werden. Die Frage war, ob es bei zwei von ihrer Charakteristik relativ ähnlichen Duftstoffen auch signifikante Unterschiede in der Verarbeitung zu beobachten gibt.

Bisher wurden immer wieder seitenabhängige Unterschiede in der Geruchswahrnehmung gefunden. Inwieweit andere Hirnareale angesprochen werden, wenn ein Duftstoff nur zu einem Nasenloch geleitet wird, wurde durch die seitengesonderte Testung untersucht.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Allgemeines zum Studiendesign

In dieser prospektiven Studie wurden Unterschiede in der Verarbeitung von Gerüchen bei gesunden Probanden und Patienten mit Hyposmie verglichen. Alle Teilnehmer erhielten eine Riechtestung und eine fMRT-Untersuchung. Die Studie entsprach den Anforderungen der Deklaration von Helsinki (Seoul, 2008) und ist von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden geprüft worden (EK 286112007).

Patienten mit Hyposmie wurden über die Riech- und Schmecksprechstunde der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsklinik Dresden eingeschlossen. Die Rekrutierung gesunder Probanden in vergleichbarem Alter für die Kontrollgruppe erfolgte über Aushänge. Vor- und Begleiterkrankungen wurden durch einen standardisierten Anamnesebogen erfragt. Dieser Anamnesebogen ermittelte außerdem Rauchverhalten, Medikamenteneinnahmen und Operationen im Kopf-Halsbereich (siehe Anhang 11.1 Anamnesebogen).

Alle Teilnehmer erhielten eine ausführliche Aufklärung und willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein.

Ausschlusskriterien:

- Personen unter 18 Jahren
- Schwangerschaft
- Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Niereninsuffizienz), die mit Störungen der Riechfunktion einhergehen können
- Akute und chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen; relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- Platzangst
- Personen mit Herzschrittmacher, künstlicher Herzklappe oder irgendeiner Art von Metall im Körper (Clips, Prothesen etc.)

Das orthonasale Riechvermögen wurde anhand von Riechstiften, so genannten Sniffin Sticks bestimmt (siehe 3.3. Psychophysische Riechtestung mit Sniffin Sticks).

Die MRT-Untersuchung beinhaltete funktionelle Aufnahmen zur Untersuchung der olfaktorischen Gehirnaktivierung. Dabei wurden den Teilnehmern Düfte über ein Olfaktometer nach festgelegtem Testprotokoll dargeboten. Es folgte eine strukturelle Aufnahme zur anatomischen Darstellung (siehe 3.4 fMRT).

### 3.2 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 23 Probanden im Alter von 42 bis 71 Jahren an der Studie teil. Es wurden elf Patienten mit Hyposmie eingeschlossen. Diese waren alle weiblich und hatten ein Durchschnittsalter von 59,6 Jahren mit einer Altersspanne von 42 bis 71 Jahren. Die Ursache für die Hyposmie war in zwei Fällen posttraumatisch, in sechs postviral und bei drei idiopathisch.

Die Kontrollgruppe bestand aus zwölf normosmischen Probanden. Von diesen waren fünf weiblich und sieben männlich, das Durchschnittsalter betrug 55,5 Jahre, die Altersspanne 47 bis 69 Jahre.

### 3.3 Psychophysische Riechtestung mit Sniffin Sticks

Psychophysische Riechtestungen beruhen auf der subjektiven Einschätzung von Gerüchen und bedürfen der aktiven Mitarbeit der Probanden. Die Prüfung des orthonasalen Geruchsinns erfolgte mit Riechstiften, den sogenannten Sniffin Sticks. Drei unterschiedliche Riechfunktionen werden mit dem Test geprüft: die Riechschwelle, die Geruchsdiskrimination und die Geruchsidentifikation. Der Test wird kurz SDI (Schwelle, Diskrimination, Identifikation)-Test genannt (Hummel et al., 1997, Kobal et al., 2000).

Bei der Bestimmung der Riechschwelle wurde getestet, ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen werden konnte. Es wurden Stifte mit 16 unterschiedlichen Duftkonzentrationen von Phenylethylalkohol (PEA, Rosenduft) verwendet. Das Verdünnungsverhältnis zur nächsten Stufe ist jeweils 1:2. Den verblindeten Probanden wurden jeweils drei Stifte angeboten, von denen einer den Duftstoff, die anderen nur nichtriechende Lösungsmittel enthielten. Eine Konzentrationsstufe galt als korrekt erkannt, wenn zweimal hintereinander der richtige Stift benannt wurde. Darauf folgte die nächst niedrigere oder bei Nichterkennen die nächst höhere Konzentration. Man begann mit der niedrigsten Konzentration und erhöhte diese, bis der Patient eine Stufe richtig identifizierte und damit seine Schwelle überschritten hatte. Dies entsprach dem ersten Umkehrpunkt. Danach wurde die Konzentration solange wieder reduziert, bis die Schwelle unterschritten und der Proband den richtigen Stift nicht mehr benennen konnte. Nach diesem zweiten Umkehrpunkt wurden die Konzentrationsstufen wieder erhöht usw. Insgesamt wurden sieben Umkehrpunkte bestimmt. Aus den letzten 4 Umkehrpunkten wurde der Durchschnitt gebildet.

Mit der Geruchsdiskrimination wurde die Fähigkeit getestet, Düfte voneinander zu unterscheiden. Den verblindeten Teilnehmern wurden 16 unterschiedliche Triplets der

Sniffin Sticks angeboten. Von drei Stiften enthielten zwei einen identischen Duft. Der Proband wurde aufgefordert, den Stift zu benennen, der sich im Geruch von den anderen beiden unterscheidet.

Für die Geruchsidentifikationstestung bekam der Proband 16 unterschiedliche Alltagsgerüche präsentiert. Bei jedem Stift musste er aus einer Liste von vier Antworten den richtigen Geruch auswählen.



Abbildung 6: Orthonasale Riechtestung mit "Sniffin Sticks"

*Die Abb. zeigt Riechstifte, die sogenannten Sniffin Sticks, die ihren Duft nach Abnahme der Kappe freisetzen. Es werden drei verschiedene Riechfunktionen getestet: die Riechschwelle, die Geruchsdiskrimination und die Geruchsidentifikation.*

In jeder Einzeltestung konnten maximal 16 Punkte und somit insgesamt eine Punktzahl von maximal 48 erreicht werden. Je nach Wert wurde die Riechfunktion quantitativ als Normosmie (normale Riechfunktion), Hyposmie (reduzierte Riechfunktion), oder funktionelle Anosmie (keine/keine ausreichende Riechfunktion) eingestuft. Die Grenzen für quantitative Riechstörungen konnten durch generelle Normwerte oder durch altersentsprechende Normwerte definiert werden. Als genereller Normwert für eine Normosmie wurden SDI-Werte ab 30 bzw. für eine funktionelle Anosmie unter 16 ermittelt. Für die altersadaptierten Normwerte siehe Tab. 1 (Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007b, Landis et al., 2004).

Tabelle 1: Altersabhängige Normwerte des Sniffin Sticks-Test

Alter in Jahren	<15	15-35	35-55	>55
Normosmie	>24,5	>30,3	>28,8	>27,5
Hyposmie	24,5-16	30,3-16	28,8-16	27,5-16
Anosmie	<16	<16	<16	<16

*In Tab. 1 sind die altersabhängigen Grenzwerte zur Einteilung der quantitativen Riechfunktion aufgeführt. Das Ergebnis des Sniffin Sticks-Test wird mit SDI-Werten (Addition aus der Summe von Schwelle, Identifikation und Diskrimination) angegeben. (Kobal et al., 2000)*

In der Kontrollgruppe erzielten alle Probanden einen SDI-Wert, der einer Normosmie entspricht. Das niedrigste eingeschlossene Ergebnis einer 60-jährigen Kontrollperson betrug 29,25. In der Patientengruppe lagen alle SDI-Werte unterhalb der Normosmie. Das höchste Ergebnis eines eingeschlossenen Hyposmikers betrug 26,5.

### 3.4 fMRT

Für die MRT-Untersuchungen wurde ein Siemens, Sonata, 1,5 Tesla-Scanner verwendet. Vor Untersuchungsbeginn wurden die Studienteilnehmer speziell über diese Untersuchung aufgeklärt und nach Kontraindikationen (Metallimplantate, Herzschrittmacher, Prothesen) gefragt. Es folgte die korrekte Lagerung und Anlage der Duftschläuche zur Geruchsgabe während der MRT-Untersuchung. Zuerst erfolgten die funktionellen Aufnahmen mit Geruchsabgabe, die aus jeweils 26 Schnitten mit einer Matrix aus 64\*64 Voxeln und einer Auflösung (Voxelgröße) von 3\*3\*3,75mm bestanden. Als technische Parameter betragen die TE (Echozeit) 40ms, die TR (Repetition Time) 2,5 s und die FA (Flip angel/Anregungswinkel) 90°. Anschließend wurde eine strukturelle T1-gewichtete Bildgebung aus 224 Schichten, einer Matrix von 352\*384\*Voxeln, einer Auflösung von 0,7\*0,7\*1mm, einer TR von 2,2s, einer TE von 3,93ms und einer FA von 15° durchgeführt. Die Duftabgabe erfolgte über ein Olfactometer im Nebenraum des MRT-Gerätes. Die Gerüche wurden über lange Schläuche von den Duftflaschen bis zu den Nasenstücken der Probanden geleitet. Als Geruchsflüssigkeiten wurden Pfirsich und Kaffee, als Kontrollflüssigkeit Wasser verwendet. Raumluft aus einem Wandanschluss wurde mit 2l/min über einen Impulsgeber zu den jeweiligen Duftflaschen geleitet. Der Impulsgeber wurde auf eine Impulslänge von einer Sekunde und einer Impulspause von zwei Sekunden eingestellt. Dies bedeutet, dass zwischen Duftreizdarbietungen von einer Sekunde immer eine Pause von zwei Sekunden lag.

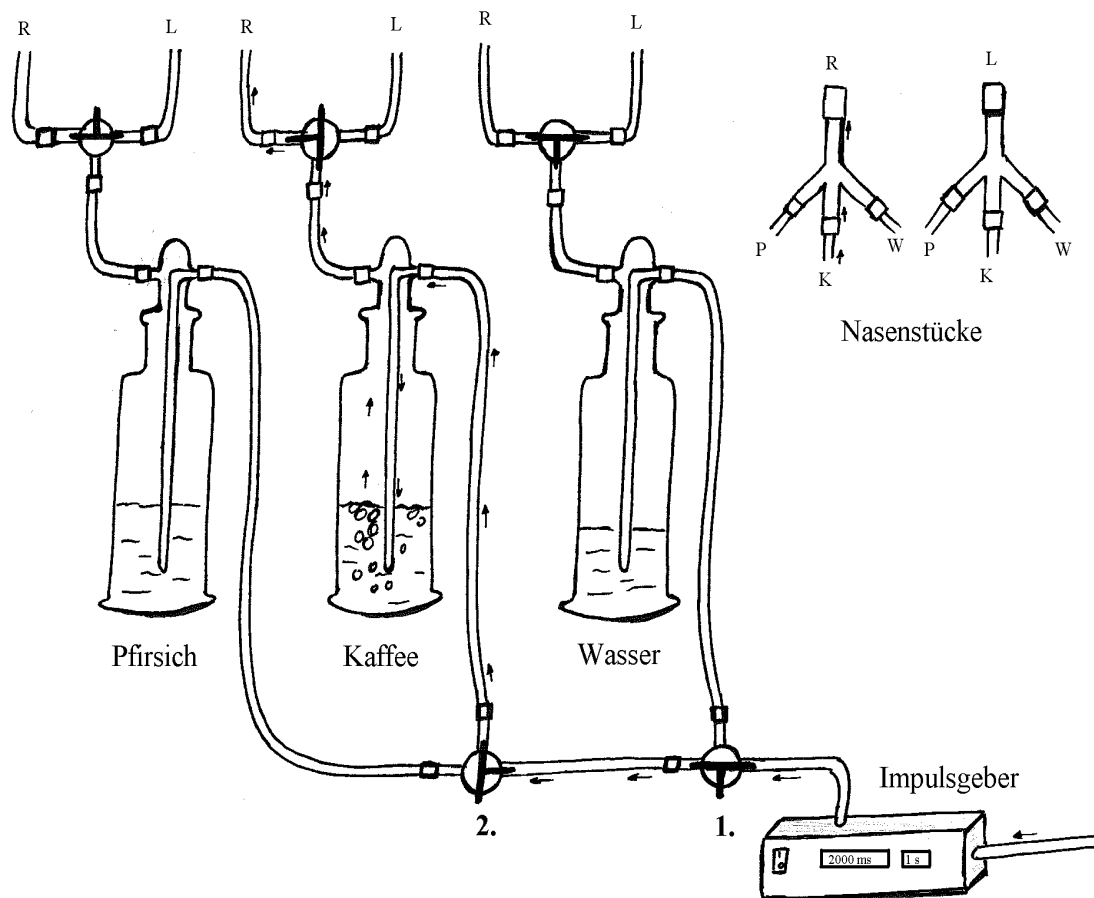


Abbildung 7: Aufbau eines Olfactometers

In der Abb. ist der Weg des Luftstroms für den Geruch Kaffee zum rechten Nasenloch dargestellt. Die Luft wird über den Impulsgeber zum ersten Dreiwegehahn (1.) geleitet, der zu Duft (Kaffee oder Pfirsich) oder keinem Duft (Wasser) führt. Der nächste Dreiwegehahn (2.) trennt zwischen Kaffee und Pfirsich. Der Luftstrom gelangt in die Glasflasche mit der Kaffee-Flüssigkeit. Nach der Flasche wird der Luftstrom zum rechten oder linken Nasenstück geleitet.

Die fMRT-Untersuchung begann mit einer Shim-Sequenz, in der das Magnetfeld ausgerichtet wurde, um möglichst genaue Bilder zu erhalten. Danach folgten die funktionellen Aufnahmen, in denen dem Probanden Duftreize dargeboten wurden. Die kleinste Aufnahmeeinheit war ein Scan. Acht Scans wurden zu einem Block zusammengefasst. Man unterschied ON-Blöcke, in denen ein Geruch dargeboten wurde, von OFF-Blöcken ohne Duftstimulation. Ein Durchgang bestand aus jeweils sechs sich abwechselnden ON- und OFF-Blöcken. Begonnen wurde mit einem OFF-Block. In einem Durchgang, auch Run genannt, wurde immer nur ein Duft (Kaffe oder Pfirsich) verwendet, der zu einer Seite (Rechts oder Links) geleitet wurde. Jeder Durchgang mit einem Duft und

einer Seite bestand daher aus 96 Scans, das heißt in jedem Run wurden 96 Aufnahmen erstellt.

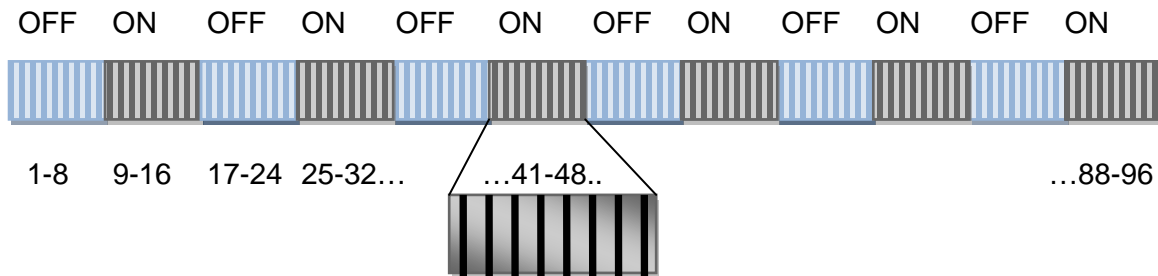


Abbildung 8: Ablauf eines fMRT-Durchgangs

Die Abb. zeigt schematisch den Ablauf eines Durchgangs einer fMRT-Untersuchung. Dieser bestand aus 6 ON- (mit Duftabgabe) und 6 OFF-Blöcken (ohne Duftabgabe). In jedem Block fanden 8 Scans statt. In einem Durchgang wurden daher 96 Scans durchgeführt.

Da es vier Kombinationen von Seite und Duft gab (Pfirsich-Rechts, Pfirsich-Links, Kaffee-Rechts und Kaffee-Links), wurden jeweils vier Durchgänge mit den verschiedenen Duft und Seitenkombinationen durchgeführt. Die Reihenfolge der Durchgänge erfolgte randomisiert. Es wurden somit vier Datensätze mit funktionellen Bildsätzen aufgenommen.

Nach jedem Durchgang wurden den Probanden einige Fragen zu dem zuvor dargebotenen Geruch gestellt (Anhang: 11.4. fMRT-Fragebogen). Die Teilnehmer sollten versuchen, den Duft zu benennen. Da es bei den meisten Gerüchen schwierig ist, sie ohne Vorgabe von möglichen Antworten zu identifizieren, wurden auch ähnliche Lösungen als richtig gezählt. So konnten auch andere Früchte (wie Ananas oder Apfel) statt Pfirsich und kaffeeähnliche Produkte (wie Cappuccino oder Mocca) statt Kaffee benannt werden. Außerdem sollten die Probanden die Intensität des Geruchs zwischen 0 (gar nicht wahrgenommen) bis 10 (extrem stark wahrgenommen) angeben. Die Hedonik konnte von -5 (extrem unangenehm) bis 5 (extrem angenehm) bewertet werden.

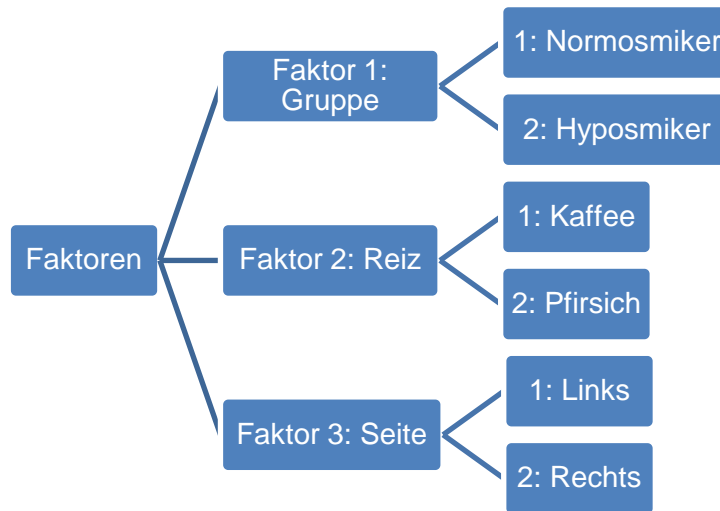
Nach den funktionellen Aufnahmen folgte eine strukturelle MRT-Messung, um ein anatomisches Korrelat zu erhalten. Die strukturellen Bilder wurden von Fachärzten für Neuroradiologie beurteilt. Im Falle eines pathologischen Befundes wären die Probanden darüber informiert worden.

### 3.5 Auswertung

Die statistische Auswertung der fMRT-Datensätze erfolgte mit dem Programm SPM 8 (Statistical Parametric Mapping) auf der Oberfläche Matlab R2007b. Die Daten wurden nach einer standardisierten Reihenfolge bearbeitet. Zuerst mussten die Daten in einem sogenannten Preprocessing so vorbereitet werden, dass mit ihnen danach verschiedene statistische Berechnungen durchgeführt werden konnten. Dabei wurden im ersten Schritt die Daten in ein anderes Datenformat transformiert. Die vom MRT als DICOM-Datensätze aufgenommenen Bilder wurden zu SPM-lesbaren NIFTI-Dateien verarbeitet. Als Zwischenschritte wurden Datensätze, die zu groß waren, mit MRI-Convert reduziert und an allen Bildern eine Nullpunktkorrektur durchgeführt. Als Nullpunkt wurden die Koordinaten der Commissura anterior angenommen. Im Preprocessing folgte das „Realign“, in welchem Bewegungsartefakte korrigiert wurden. Diese traten auf, wenn sich die Probanden während der Messung leicht bewegten und so die Kopfstellung veränderten. In der Segmentierung wurden die strukturellen Bilder in die graue und die weiße Substanz zerlegt. Man erhielt Bilder, die sich wie Negative eines Fotos zueinander verhielten. Dies ermöglichte eine nachfolgende, genauere Normalisierung. Im Schritt „Normalise“ wurden die Gehirne der Probanden einem genormten Gehirn angepasst, so dass alle Gehirne danach die gleiche Form und Größe aufwiesen. Dadurch ließen sich Aktivierungen genauer bestimmten Hirnregionen zuordnen. Als Voraussetzung für die spätere Statistik mussten alle funktionellen Bilder anschließend geglättet („smooth“) werden. In diesem Smooth-Prozess gingen Informationen benachbarter Voxel ineinander über, so dass ein undeutliches Bild ohne starke Kontraste entstand. Die Daten konnten nach diesem Processing für die statistische Analysen verwendet werden. Die statistische Berechnung erfolgte in zwei Ebenen. Die erste Ebene beinhaltete die individuelle und die zweite Ebene die Gruppen-Analyse.

Es wurden t-Tests zur Untersuchung von On- und Off-Bedingungen in den beiden Gruppen durchgeführt. Außerdem wurden in einem Fullfactorial- (oder multifaktoriellen) Design mittels t-Test weitere Beziehungen zwischen Faktoren geprüft. So konnten verschiedenste Vergleiche von Bedingungen und Gruppen angefertigt werden. Den insgesamt drei Faktoren (Gruppe, Reiz und Seite) wurden jeweils 2 Möglichkeiten zugeordnet.





Die Ergebnisse wurden als Voxel bzw. Voxelcluster in einem Grafikenster auf ein schematisches Gehirn („glass brain“) projiziert. Die Cluster wurden ab einer Schwelle größer 5 Voxel (Voxel/Cluster > 5) und einem  $p < 0.001$  berechnet.

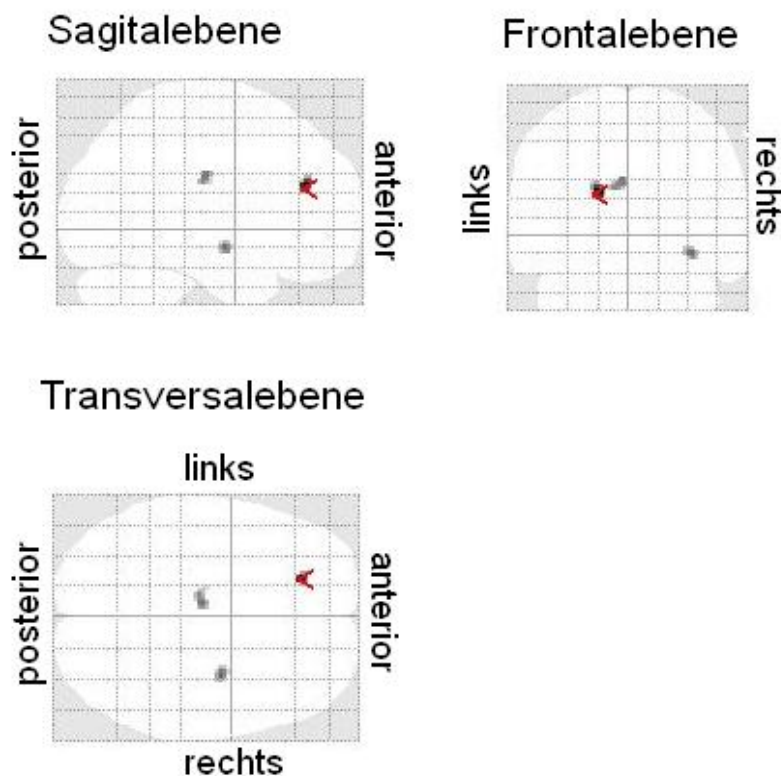


Abbildung 9: Grundschema "glass brain"

Die Abb. zeigt die 3 Ebenen des „glass brain“, in dem die Voxelcluster dargestellt werden. In diesem Beispiel wurde mit dem  $\blacktriangleleft$  (Pfeil) ein Cluster markiert. Dieses wurde in der nächsten Abbildung mit einem Standardhirn hinterlegt.

Zur anschaulicheren Darstellung wurden bestimmte Voxelcluster mit einem Standardhirn („Single Subject“) in T1-Wichtung hinterlegt werden. Die Ebenen entsprachen dabei dem „glass brain“. Über die Skala, welche die t-Werte darstellt, wurden die Farben der Voxelcluster definiert.

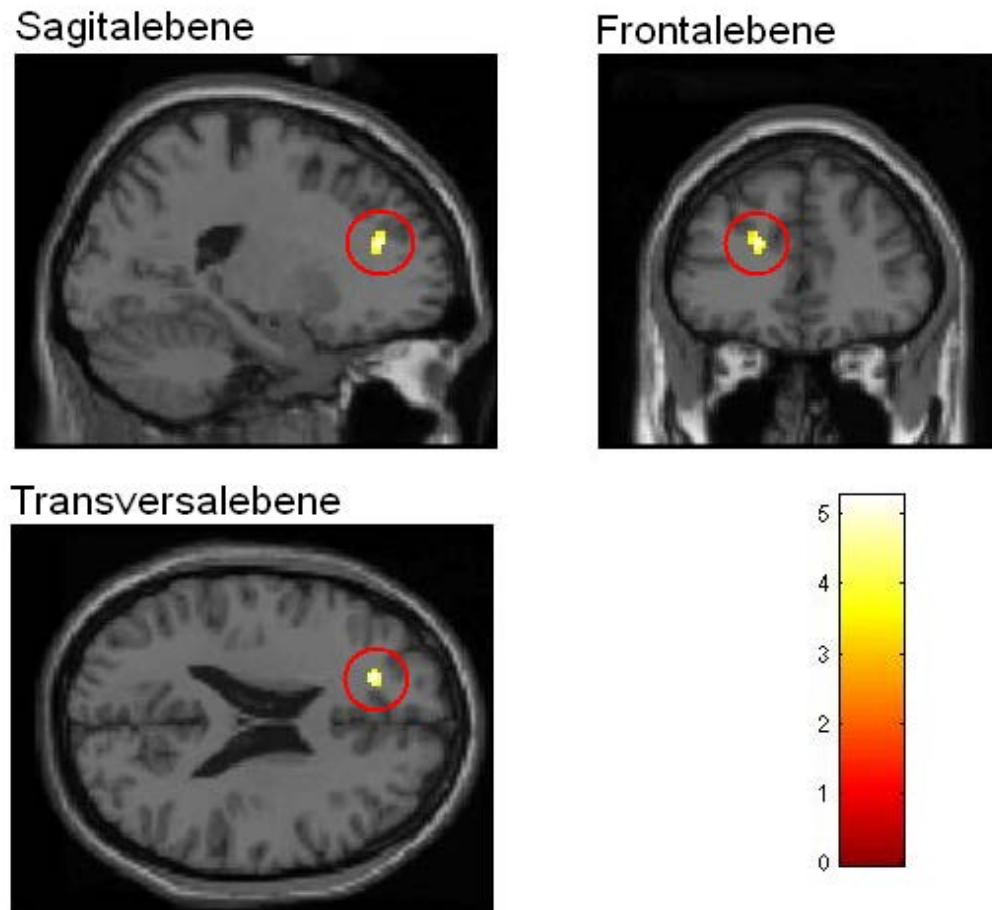


Abbildung 10: Hinterlegung mit einem Standardhirn

*In der Abb. wird ein Voxelcluster das zuvor im „glass brain“ abgebildet war mit einem Standardhirn hinterlegt und mit einem roten Ring markiert. Die Skala stellt den t-Wert der Voxelcluster dar und definiert darüber die Farbe des Clusters.*

Zur besseren Ortskodierung diente das Programm „WFU-Pickaltas“. Mit diesem konnten die Cluster den genauen Hirnarealen zugeordnet werden. Außerdem wurde mit diesem Programm eine Maske erstellt, die über eine Filterfunktion Aktivierungen nur in bestimmten Regionen anzeigt. In der für diese Studie definierten Maske wurden nur Voxelcluster in den Regionen piriformer Cortex, entorhinaler Cortex, paraentorhinaler Cortex, Amygdala, Insula, OFC und im limbischen System angezeigt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Voruntersuchungen

Bei allen Teilnehmern wurde die Riechfunktion mit dem Sniffin Sticks-Test bestimmt. Als Einschlusskriterien in die Gruppe Normosiker oder Hyposmiker dienten die Normwerte nach Kobal (2000). Die SDI-Werte wurden nach den altersabhängigen Grenzwerten (siehe 3.3.1 Orthonasal Testung. - Tab.1 Altersabhängige Normwerte des Sniffin-Sticks-Test) eingeteilt (Kobal et al., 2000).

Daher mussten die Probanden für die Kontrollgruppe in der Altersgruppe über 55 Jahren mindestens einen Wert von 27,5 und in der Altersgruppe von 35-55 Jahren mindestens einen Wert von 28,8 beim Riechtest erreichen. Alle eingeschlossenen Probanden erzielten ein Ergebnis, das einer normale Riechfunktion und damit einer Normosmie entsprach. Die Patienten in der Gruppe mit Riechstörung erzielten alle Werte unterhalb der Normosmie. Der schlechteste SDI-Wert eines Normosmikers betrug 29,25, während 26,25 das beste Ergebnis war, das ein Hyposmiker erreichte. Es wurde ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) der Riechleistung der beiden Gruppen gemessen. Als Mittelwert ergab sich bei der Kontrollgruppe ein SDI-Wert von 33,8, in der Gruppe mit Riechstörungen ein Wert von 19,5.

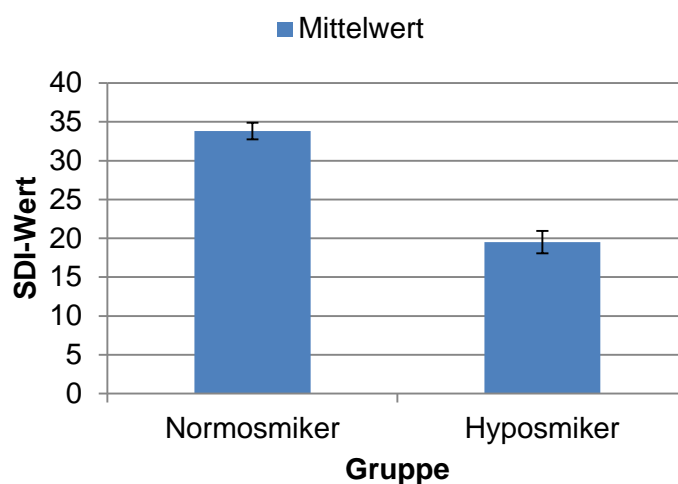


Abbildung 11: Gruppenabhängige SDI-Werte

Die Abb. zeigt für beide Untersuchungsgruppen die Mittelwerte mit ihren Standardfehlern für den Sniffin Sticks Riechtest. Dieser wird aus den Teilfunktionen S-Schwelle, I-Identifikation und D-Diskrimination berechnet (SDI-Wert). Die Kontrollgruppe (Normosmiker) zeigte signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere Ergebnisse (Mittelwert: 33,8) als die Patienten mit Riechstörungen (Hyposmiker) (Mittelwert : 19,5).

Die Altersverteilung der Hyposmiker (Altersdurchschnitt 59,6 Jahre; Altersspanne 42 bis 72 Jahre) zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,2$ ) zu ihrer Kontrollgruppe (Altersdurchschnitt 55,5 Jahre; Altersspanne 47 bis 69 Jahre). Es ergab sich eine unterschiedliche Verteilung von Männern und Frauen innerhalb der beiden Gruppen ( $p=0,001$ ). So wurden nur Frauen in die Gruppe der Hyposmiker eingeschlossen, während sich die Kontrollgruppe aus 5 Frauen und 7 Männern zusammensetzte.

In der Anamneseerhebung wurden Rauchergewohnheiten, Alkoholgenuss, Operationen und Erkrankungen im HNO-Bereich erfragt. Es gaben sechs Hyposmiker und fünf Normosmiker an, gelegentlich, ein Normosmiker regelmäßig Alkohol zu trinken. Nur ein Teilnehmer der Kontrollgruppe konsumierte Nikotin. Ebenso war nur ein Proband regelmäßig Chemikalien (Soda) ausgesetzt. Als Operationen im Kopfbereich wurden nur Tonsillektomien genannt; dieser Eingriff war an zwei Hyposmikern und einem Normosmiker durchgeführt worden.

Da Nebenerkrankungen und Medikamenteneinnahme zu Riechstörungen führen oder diese beeinflussen können, waren diese Angaben bei den Patienten in der Routine der Riech- und Schmecksprechstunde erhoben worden. Sechs Patienten mit Riechstörungen berichteten von Erkrankungen wie Hypertonie, Hypothyreose, Glaukom und Rheuma. Keine der Erkrankungen oder Medikamentengaben wurde in einem zeitlichen oder ursächlichen Zusammenhang mit der Riechstörung gesehen. Die Dauer der Hyposmie lag im Durchschnitt bei zwei Jahren, mit einer Zeitspanne von 0,5 bis 7 Jahren.

Tabelle 2: Charakteristika der Patientengruppe (Hyposmiker)

Probanden- nummer	Alter	weiblich/ männlich	Ursache Hyposmie	Dauer Hyposmie	SDI	S	D	I
4	69	w	Idiopathisch	2	17,25	1,25	10	6
5	42	w	Postviral	3	9	1	4	4
7	63	w	Postviral	1,5	23,25	5,25	12	6
17	66	w	Idiopathisch	2	17	1	8	8
18	57	w	Idiopathisch	0,5	23	5	11	7
22	71	w	Postviral	7	22,25	4,25	9	9
24	54	w	Postviral	0,5	16,25	2,25	10	4
26	53	w	Postviral	0,5	18,5	2,5	9	7
27	58	w	Idiopathisch	5	18,75	2,75	9	7
28	54	w	Post- traumatisch	0,5	22,75	4,75	9	9
29	69	w	Postviral	1	26,5	5,5	13	8
Mittel- werte	59,6			2,1	19,5	3,2	9,5	6,8

In Tab. 2 ist die Gruppenzusammensetzung der Hyposmiker aufgeführt. Sie zeigt jeden Patienten mit zugehöriger Probandennummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (w-weiblich/m-männlich), Ursache der Hyposmie, Dauer der Hyposmie (in Jahren) und SDI-Wert. Der SDI ergibt sich aus der Summer von S-Schwelle, I-Identifikation und D-Diskrimination. Außerdem sind die Mittelwerte aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der Kontrollgruppe (Normosmiker)

Probanden- nummer	Alter	weiblich/ männlich	SDI	S	D	I
2	51	w	31,5	5,5	12	14
3	51	m	41,5	12,5	15	14
6	60	m	29,25	9,25	9	11
8	59	w	34,5	9,5	12	13
12	59	w	32,5	7,5	12	13
13	47	w	38,25	11,25	13	14
14	69	w	31	6	14	11
16	59	m	37,75	9,75	14	14
20	51	m	34,5	7,5	13	14
21	52	m	30	7	11	12
23	54	m	33,75	11,75	8	14
25	54	m	31,25	8,25	11	12
Mittel- werte	55,5		33,8	8,8	12	13

*In Tab. 3 ist die Gruppenzusammensetzung der Kontrollgruppe aufgeführt. Sie zeigt Werte eines jeden Probanden mit zugehöriger Probandennummer, Alter (in Jahren), Geschlecht (w-weiblich, m-männlich) und SDI-Wert. Der SDI ergibt sich aus der Summe von S-Schwelle, I-Identifikation und D-Diskrimination. Außerdem sind die Mittelwerte aufgeführt.*

## 4.2 Olfaktorische Hirnaktivierungen

Zur Darstellung der olfaktorischen Hirnaktivierungen wurden die berechneten Unterschiede als Voxelcluster ausgegeben. Definiert wurden die Voxelcluster durch ihre Größe in Voxel pro Cluster (Vox/Cl), ihren t-Wert und p-Wert. Um einen Überblick über die gesamten Hirnaktivierungen zu bekommen, wurden alle signifikanten Voxelcluster ab einer Größe von 5 Voxel ( $\text{Vox/Cl} \geq 5$ ) und einem  $p < 0,001$  in einem schematischen Hirn, dem sogenannten „glass brain“, angeordnet. Dieses konnte zur anschaulicheren Darstellung mit einem Standardhirn („Single Subject“) in T1-Wichtung hinterlegt werden.

### 4.2.1 Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off

Bei den 12 Normosmikern zeigte sich in der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft) signifikante Voxelcluster in typischen olfaktorischen Hirnarealen wie Amygdala, Insula und OFC, die jeweils auf der linken Seite lokalisiert waren. Starke Aktivierungen wurden außerdem in verschiedenen Bereichen des Kleinhirns gemessen. Insgesamt wurden mehr Aktivierungen in der linken als in der rechten Hemisphäre beobachtet.

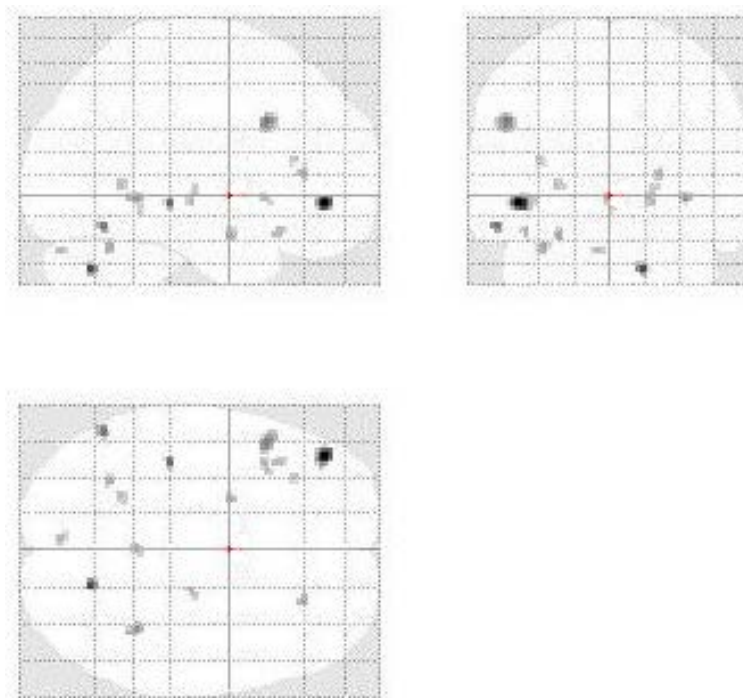


Abbildung 12: Überblick olfaktorischer Aktivierung der Normosmiker (On gegen Off)

Die Abb. zeigt die olfaktorische **Aktivierung der Normosmiker** in einem „glass brain“. Der Vergleich **ON (Duft) gegen OFF (keinen Duft)** wurde mittels t-Test berechnet. Signifikante Voxelcluster wurden in der linken Hemisphäre in der Insula, Amygdala, OFC und verschiedenen Bereichen des Kleinhirns gemessen. ( $p < 0.001$ ,  $\text{Vox/Cl} \geq 5$ )

Die kompletten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.2 Tabellen: Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off - Tab. 4 Aktivierungen der Normosmiker.

Zur anschaulicheren Darstellung wurde das „glass brain“ mit dem Standard-Gehirn hinterlegt und mittels Maske wurden nur die Regionen, welche direkt der Geruchsverarbeitung zugeordnet werden, gefiltert. In der linken Hemisphäre zeigten sich Cluster in der Insula, Amygdala und dem OFC. Die stärkste Aktivierung wurde im OFC mit der größten Clustergröße (39Vox/Cl) und mit der höchsten Signifikanz ( $p = 3,39 \cdot 10^{-7}$ ) gemessen.

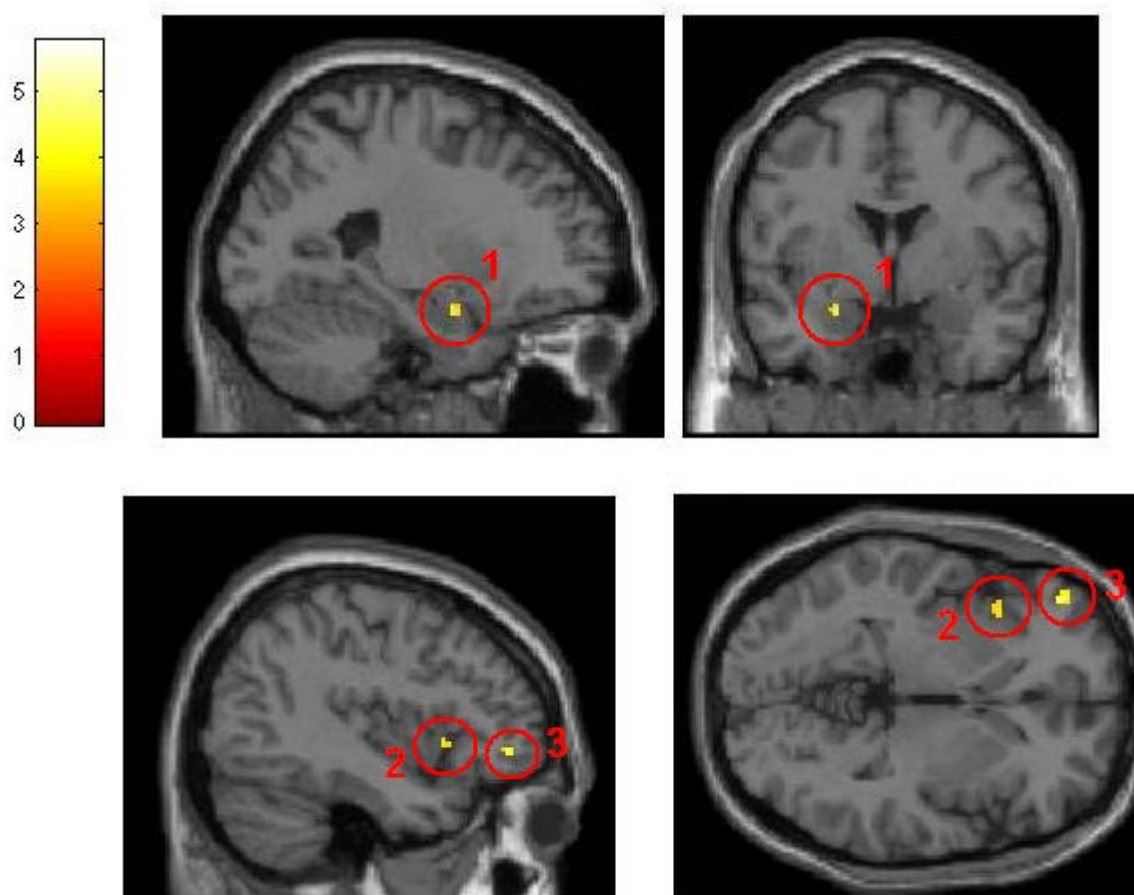


Abbildung 13: Spezielle Voxelcluster bei Normosmikern (On gegen Off)

Die Abb. zeigt eine Aktivierung der **linken Amygdala, der linken Insula und des linken OFC** unter der Bedingung ON vs. OFF bei Normosmikern. Der rote **Ring 1** markiert das Voxelcluster in der linken Amygdala (Koordinaten:  $x: -24\text{mm}$ ,  $y: 0\text{mm}$ ,  $z: -20\text{mm}$ ), **Ring 2** in der linken Insula (Koordinaten:  $x: -16\text{mm}$ ,  $y: 16\text{mm}$ ,  $z: -2\text{mm}$ ) und **Ring 3** im linken OFC (Koordinaten:  $x: -44\text{mm}$ ,  $y: 46\text{mm}$ ,  $z: -4\text{mm}$ ). Die Skala stellt den t-Wert der Voxelcluster dar und definiert darüber die Farbe der Cluster (mit Maske,  $p < 0,001$ ,  $\text{Vox/Cl} \geq 5$ ).

Bei den Hyposmikern wurden unter der Bedingung ON (Duft) gegen OFF (kein Duft) wesentlich weniger und schwächere Hirnaktivierungen gemessen als bei den Normosmikern. Im „glass brain“ der Patienten mit Riechdefizit sah man wesentlich weniger Voxelcluster als bei Patienten mit normalem Geruchssinn. Es wurden allerdings ebenfalls Voxelcluster in der linken Insula und im linken OFC gefunden. Jedoch zeigten sich weder Aktivierungen in der Amydala noch eine Seitendominanz oder eine Aktivierung im Kleinhirn.

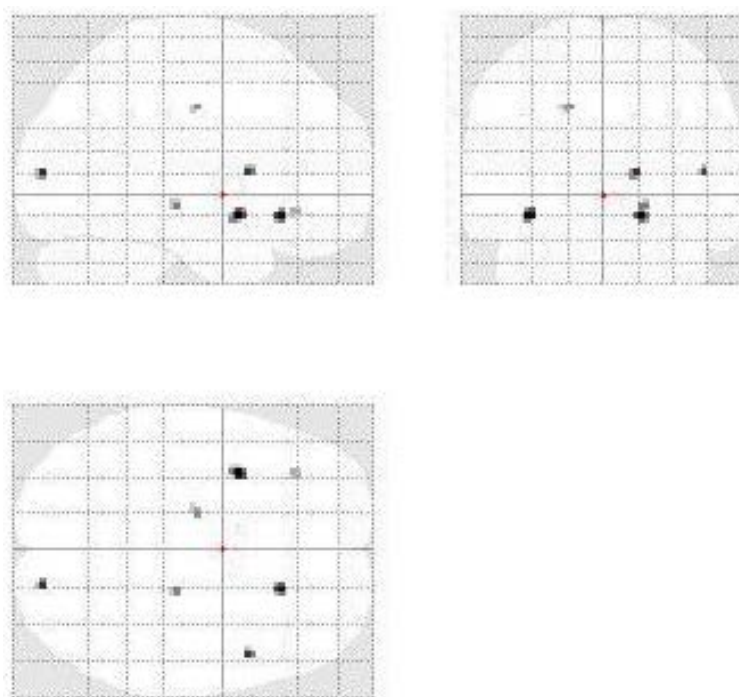


Abbildung 14: Überblick olfaktorische Aktivierung der Hyposmiker (On gegen Off)

Die Abb. zeigt die olfaktorische **Aktivierung der Hyposmiker** in einem „glass brain“. Der Vergleich ON (Duft) gegen OFF (keinen Duft) wurde mittels *t*-Test berechnet. Signifikante Voxelcluster wurden linksseitig in der Insula, im OFC und limbischen System gemessen ( $p < 0.001$ , Vox/CI  $\geq 5$ ).

Die kompletten Cluster mit *p*-Werten, *t*-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.2 Tabellen: Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off - Tab. 5 Aktivierungen der Hyposmiker.

Nach Hinterlegung des „glass brains“ mit dem Standardgehirn erfolgte die Filterung der Cluster nach olfaktorischen Regionen durch die Maske. Zur Darstellung kamen so die Aktivierung der linken Insula und des linken OFC. Die Aktivierung im OFC entsprach dem größten Voxelcluster (mit 18 Vox/CI) mit der höchsten Signifikanz ( $p = 4,75 \cdot 10^{-5}$ ).



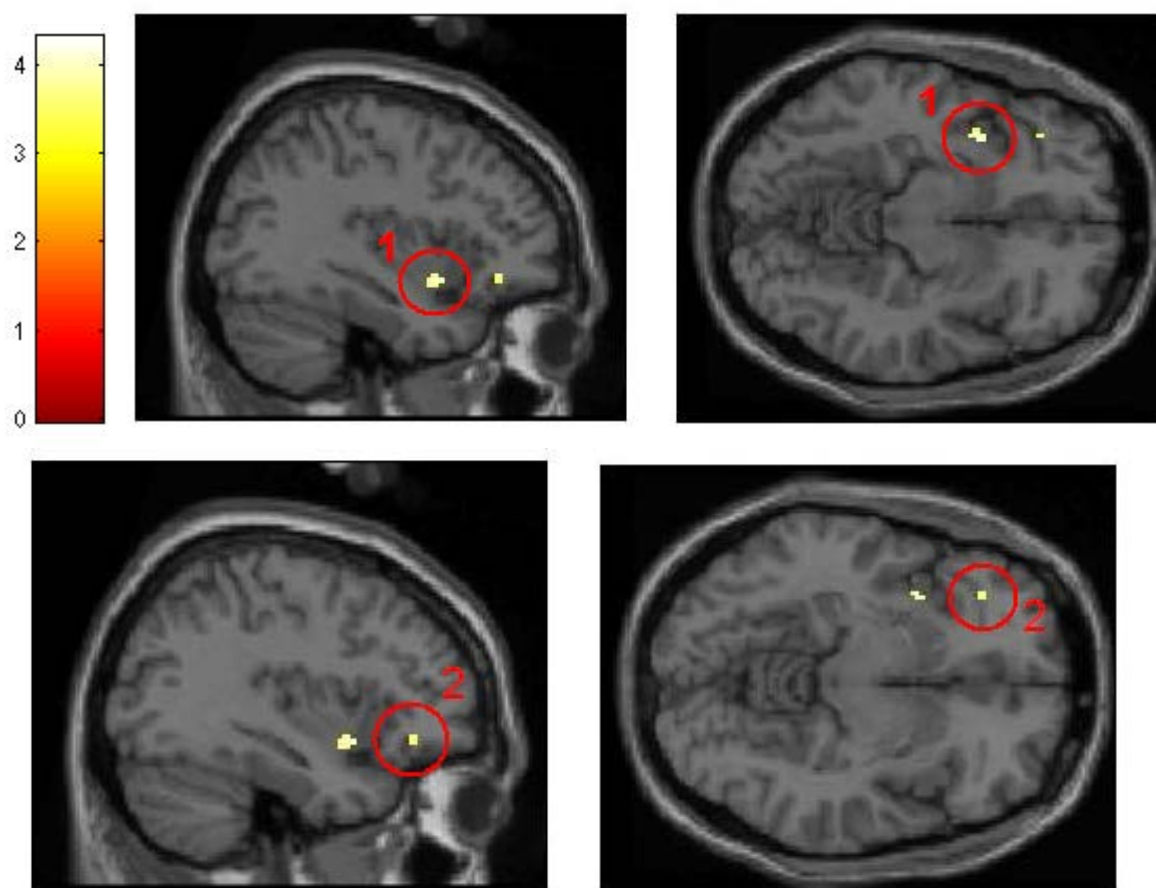


Abbildung 15: Spezielle Voxelcluster bei Hyposmikern (On gegen Off)

Die Abb. zeigt eine Aktivierung der **linken Insula und des linken OFC** unter der Bedingung ON vs. OFF bei den Hyposmikern. **Ring 1** markiert das Voxelcluster in der linken Insula (Koordinaten: x: -36mm, y: 8 mm, z: -10 mm) und **Ring 2** im linken OFC (Koordinaten: x: -36mm, y: 34 mm, z: -8 mm). Die Skala stellt den t-Wert der Voxelcluster dar und definiert darüber die Farbe der Cluster. (mit Maske 1,  $p < 0,001$ ,  $Vox/CI \geq 5$ )

In beiden Gruppen wurden außerdem Aktivierungen im cingulären Anteil des limbischen Systems gefunden. Auch wurden Cluster in verschiedenen Regionen des Frontalhirns gemessen, die nicht zum OFC gehören.

## 4.2.2 Gruppenabhängige Aktivierungen

Im direkten Vergleich zwischen Normosmikern und Hyposmikern mittels t-Test wurden nur die Aktivierungen berechnet, die bei Normosmikern, nicht aber bei Hyposmikern signifikant nachweisbar waren. Es wurden dabei kaum Unterschiede in der Geruchsverarbeitung der beiden Gruppen gefunden. Als Regionen mit direkter olfaktorischer Bedeutung zeigten sich das Cingulum (limbischer Bogen) und der OFC in den gesunden Probanden stärker aktiviert als bei den Patienten mit Geruchsdefiziten. Weitere Aktivitätsunterschiede wurden in unspezifischen Arealen wie dem parietalen Cortex, dem frontalen Cortex und dem Kleinhirn gemessen.

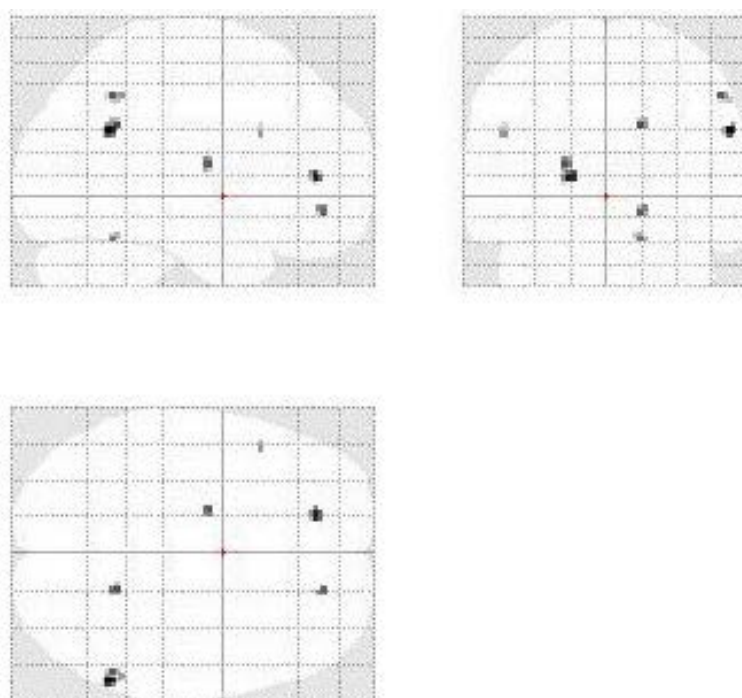


Abbildung 16: Überblick Aktivierungen Normosmiker gegenüber Hyposmikern

Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorischen **Aktivierung der Normosmiker** zu Hyposmikern in einem „glass brain“. Dieser direkte Vergleich wurde mittels t-Test berechnet. Dabei wurden insgesamt wenige signifikante Voxcluster gemessen. Diesen waren vor allem im limbischen Bogen, im Frontal- und im Parietallappen lokalisiert. ( $p < 0.001$ ,  $Vox/CI \geq 5$ )

Alle signifikanten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.3 Tabellen: Gruppen abhängige Aktivierungen - Tab. 6 Aktivierungen Normosmiker gegenüber Hyposmikern.

Nach Filterung durch die Maske für olfaktorische Hirnareale und Hinterlegung des Standardgehirns zeigten sich Aktivierungen im rechten OFC und im linken Cingulum. Das größte Voxelcluster (14 Vox/CI) mit der höchstens Signifikanz ( $p= 7,47 \cdot 10^{-5}$ ) wurde im Cingulum gemessen.

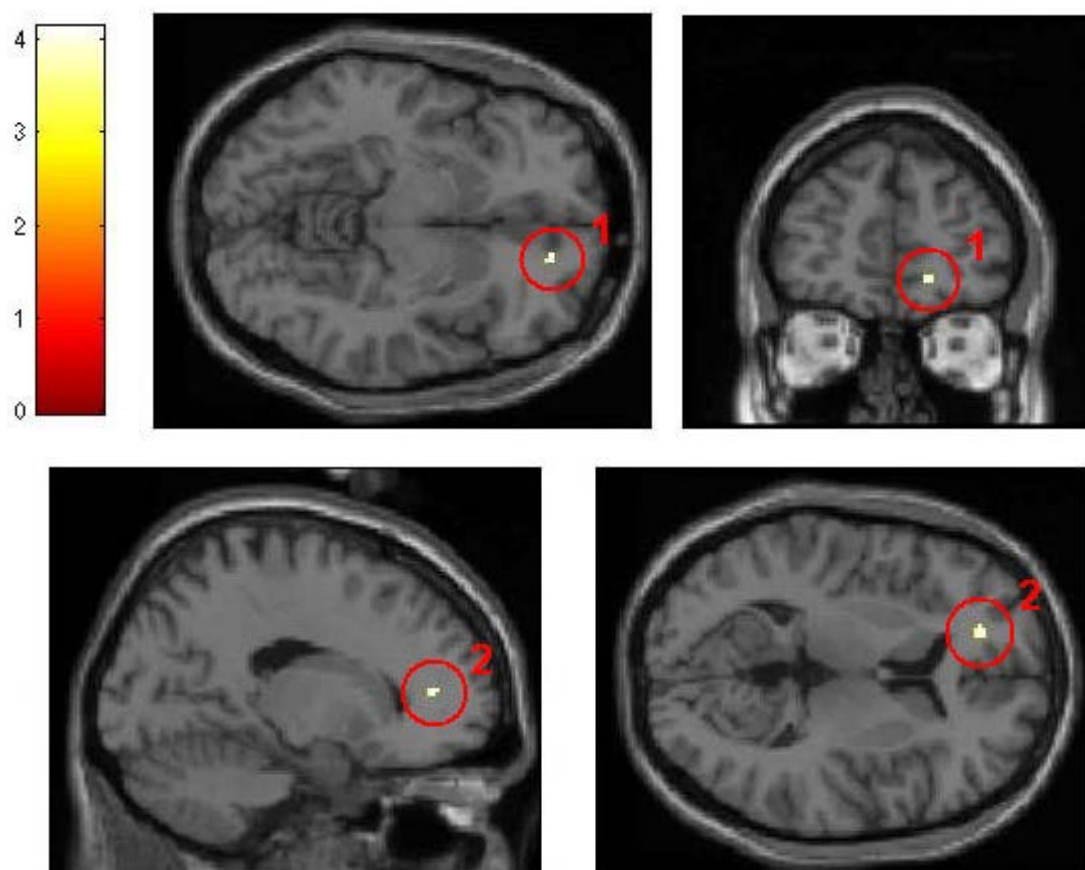


Abbildung 17: Spezielle Voxelcluster von Normosmikern gegenüber Hyposmikern

Die Abb. zeigt Aktivierungen im **linken anterioren Cingulum** und **rechten OFC** bei Normosmikern gegenüber Hyposmikern. Der rote **Ring 1** markiert das Voxelcluster im linken limbischen Bogen (Koordinaten:  $x: -18 \text{ mm}$ ,  $y: 44 \text{ mm}$ ,  $z: 8 \text{ mm}$ ) und **Ring 2** im rechten OFC (Koordinaten:  $x: 16 \text{ mm}$ ,  $y: 48 \text{ mm}$ ,  $z: -8 \text{ mm}$ ). Die Skala stellt den  $t$ -Wert der Voxelcluster dar und definiert darüber die Farbe der Cluster. (mit Maske,  $p < 0,001$ ,  $\text{Vox/CI} \geq 5$ )

Als Kontrolle wurden die Aktivierungen dargestellt, die bei Hyposmikern, nicht aber bei Normosmikern signifikant gemessen wurden. Viele Bereiche im limbischen System zeigten sich bei den Patienten mit Riechstörungen stärker aktiviert. Insgesamt vier verschiedene Areale des limbischen Bogens wurden mit einer höheren Aktivierung als bei der Kontrollgruppe gemessen. Außerdem wurden Cluster in Gebieten des Frontal- und Temporallappens gefunden.

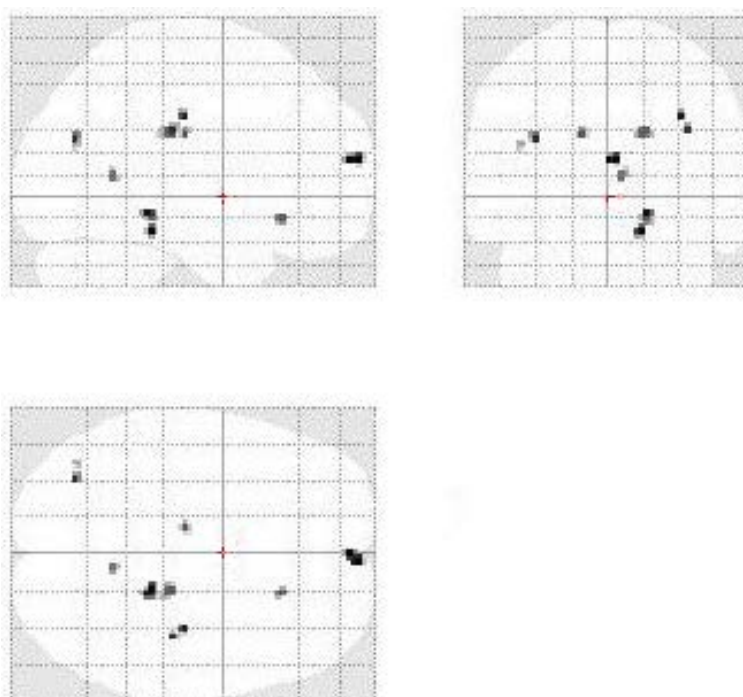


Abbildung 18: Überblick Aktivierungen der Hyposmiker gegenüber Normosmikern

Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorischen **Aktivierung der Hyposmiker** zu Normosmikern in einem „glass brain“. Dieser direkte Vergleich wurde mittels t-Test berechnet. Signifikante Voxelcluster wurden vorallem im Cingulum, im Frontal- und im Temporallappen gemessen. ( $p < 0.001$ ,  $Vox/CI \geq 5$ )

Alle signifikanten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.3 Tabellen: Gruppen abhängige Aktivierungen - Tab. 7 Aktivierungen Hyposmiker gegenüber Normosmikern.

Nach Filterung durch die Maske für Gebiete zur direkten olfaktorischen Geruchsverarbeitung wurden nur noch Cluster im Cingulum angezeigt. Diese wurden zur genaueren Darstellung mit dem T1-Standardhirn hinterlegt. Das größte Voxelcluster (15 Vox/CI) mit der höchsten Signifikanz ( $p = 2,66 \cdot 10^{-4}$ ) wurde im rechten kranialen Cingulum gemessen.

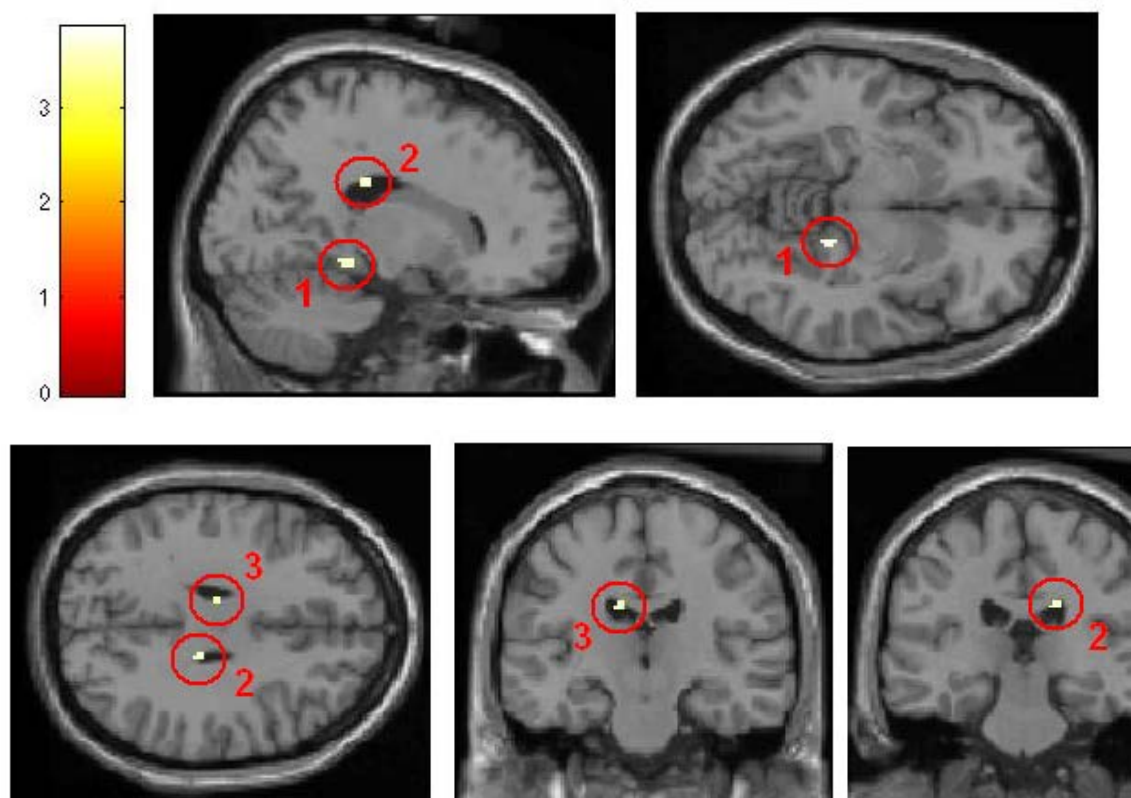


Abbildung 19: Spezielle Voxelcluster Hyposmiker gegenüber Normosmikern

Die Abb. zeigt Aktivierungen in **drei Bereichen des limbischen Bogens** bei Hyposmikern gegenüber Normosmikern. Der rote **Ring 1** markiert das Voxelcluster im rechten limbischen Bogen kaudal (Koordinaten:  $x: 18 \text{ mm}$ ,  $y: -36 \text{ mm}$ ,  $z: -8 \text{ mm}$ ), **Ring 2** im rechten limbischen Bogen kranial (Koordinaten:  $x: 18 \text{ mm}$ ,  $y: -26 \text{ mm}$ ,  $z: 30 \text{ mm}$ ) und **Ring 3** im linken limbischen Bogen kranial (Koordinaten:  $x: -12 \text{ mm}$ ,  $y: -18 \text{ mm}$ ,  $z: 28 \text{ mm}$ ). Die Skala stellt den  $t$ -Wert der Voxelcluster dar und definiert darüber die Farbe der Cluster. (mit Maske,  $p < 0,001$ ,  $\text{Vox}/\text{Cl} \geq 5$ )

Auffällig war die starke Aktivierung im limbischen System der Hyposmiker, ohne dass andere direkte olfaktorische Areale angesprochen wurden. Außerdem wurden in vielen Gebieten des temporalen und frontalen Cortex Cluster gemessen.

### 4.2.3 Duftstoffabhängige Aktivierungen

Die Aktivierungen wurden außerdem in Abhängigkeit des Faktors Duftstoff untersucht. Beide Gerüche, sowohl Kaffee als auch Pfirsich, sind Lebensmittelaromen, die im Allgemeinen als positiv oder angenehm beurteilt werden. Beide Düfte wurden jeweils gegeneinander mittels t-Test verglichen.

Kaffee zeigte kaum einen Aktivitätsunterschied im Vergleich zu Pfirsich. Die wenigen Voxelcluster lagen alle außerhalb von Hirnregionen, die direkt der olfaktorischen Verarbeitung zugeordnet werden. Das größte Voxelcluster (35 Vox/CI) mit der höchsten Signifikanz ( $p = 2,71 \cdot 10^{-6}$ ) lag im Temporallappen.

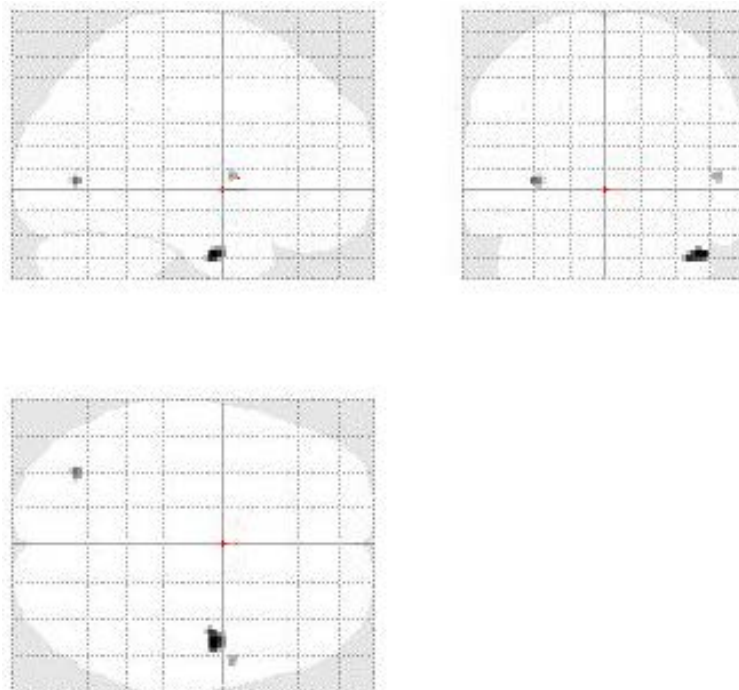


Abbildung 20: Überblick Aktivierungen Kaffee gegenüber Pfirsich

*Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorische Aktivierung des **Duftstoffes Kaffee** zu Pfirsich in einem „glass brain“. Dieser direkte Vergleich wurde mittels t-Test berechnet. Nur sehr wenige signifikante Voxelcluster wurden gemessen. Von diesen lag keines in direkten olfaktorischen Hirnarealen. ( $p < 0.001$ , Vox/CI  $\geq 5$ )*

Alle signifikanten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.4 Tabellen: Duftstoff abhängige Aktivierungen - Tab. 8 Aktivierungen Kaffee gegenüber Pfirsich.

Der Vergleich Pfirsich gegen Kaffee zeigte deutlich mehr Aktivierungen. Von diesen lagen einige in olfaktorischen Hirnarealen, wie dem Hippocampus, dem Cingulum und dem OFC. Die beiden größten Cluster lagen im OFC (Vox/CI 31,  $p= 5,58 \cdot 10^{-7}$ ) und im Cingulum (Vox/CI 26,  $p= 4,73 \cdot 10^{-5}$ )

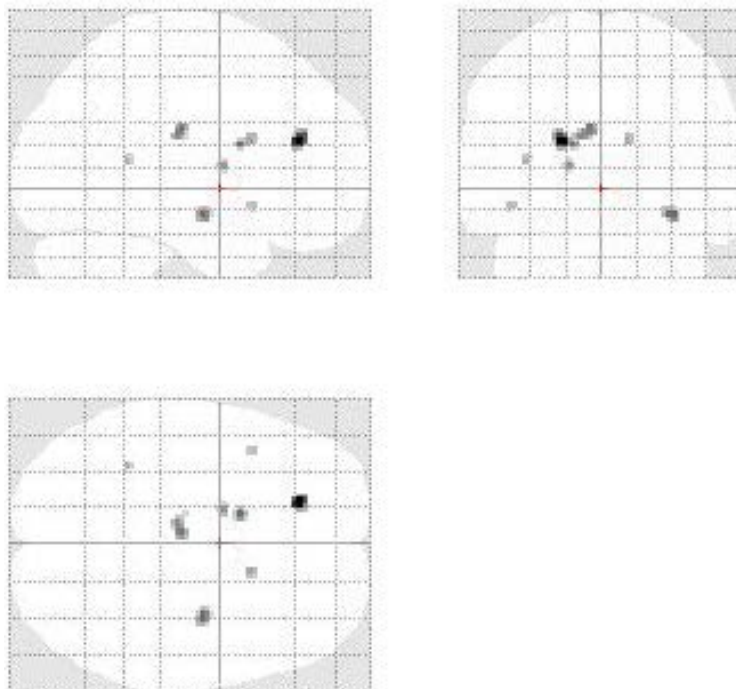


Abbildung 21: Überblick Aktivierungen Pfirsich gegenüber Kaffee

*Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorischen Aktivierung des **Duftstoffes Pfirsich** zu Kaffee in einem glass brain. Dieser direkte Vergleich wurde mittels t-Test berechnet. Signifikante Voxelcluster wurden in den olfaktorischen Hirnarealen wie dem limbischen System und dem OFC gemessen. ( $p < 0.001$ , Vox/CI  $\geq 5$ )*

Alle signifikanten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.4 Tabellen: Duftstoff abhängige Aktivierungen - Tab. 9 Aktivierungen Pfirsich gegenüber Kaffee.

#### 4.2.4 Seitenabhängige Aktivierungen

Als weiterer Faktor wurde die Abhängigkeit der Aktivierungen von der Seite der Stimulation untersucht. Bei Gabe des Duftes zum linken im Vergleich zum rechten Nasenloch wurden relativ wenige Aktivierungen gemessen. Von den durch die Maske definierten olfaktorischen Regionen wurde nur in der Insula ein Cluster gefunden ( $Vox/CI \geq 8$ ,  $p = 7,88 \cdot 10^{-5}$ ). Außerhalb dieser Areale wurden Aktivierungen im Frontal-, Temporal- und Parietallappen beobachtet.

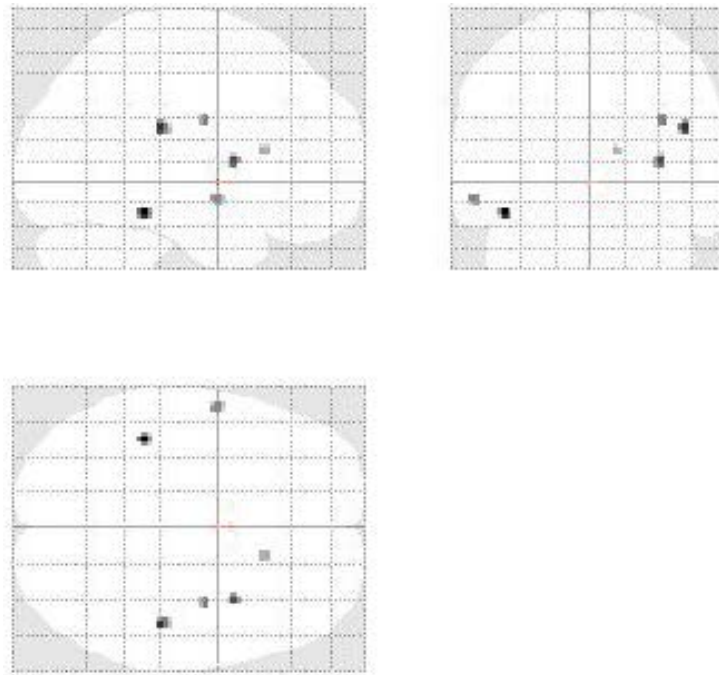


Abbildung 22: Überblick Aktivierungen bei links- gegenüber rechtsseitiger Stimulation

Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorischen Aktivierung der **Stimulationsseite Links** gegenüber Rechts in einem „glass brain“. Dieser direkte Vergleich wurde mittels *t*-Test berechnet. Ein signifikantes Voxelcluster wurde in dem olfaktorischen Hirnareal Insula gemessen. ( $p < 0.001$ ,  $Vox/CI \geq 5$ )

Alle signifikanten Cluster mit *p*-Werten, *t*-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.5 Tabellen: Seitenabhängige Aktivierungen - Tab. 10 Aktivierungen linksseitige gegenüber rechtsseitiger Stimulation.



Bei rechtsseitiger im Vergleich zu linksseitiger Stimulation wurden mehr Aktivierungen beobachtet. Nach Filterung durch die Maske für Gebiete zur direkten olfaktorischen Geruchsverarbeitung wurden Cluster im limbischen Bogen und OFC gemessen. Außerdem wurden außerhalb dieser Areale Aktivierungen im Kleinhirn, im Frontal-, Temporal- und Parietallappen beobachtet. Das größte Cluster (24 Vox/CI,  $p= 3,14 \cdot 10^{-5}$ ) befand sich im Frontallappen. Die nächstgrößeren Voxelcluster wurden im limbischen Bogen (13 Vox/CI,  $p= 2,42 \cdot 10^{-5}$  und 11 Vox/CI,  $p= 9,41 \cdot 10^{-4}$ ) erfasst.

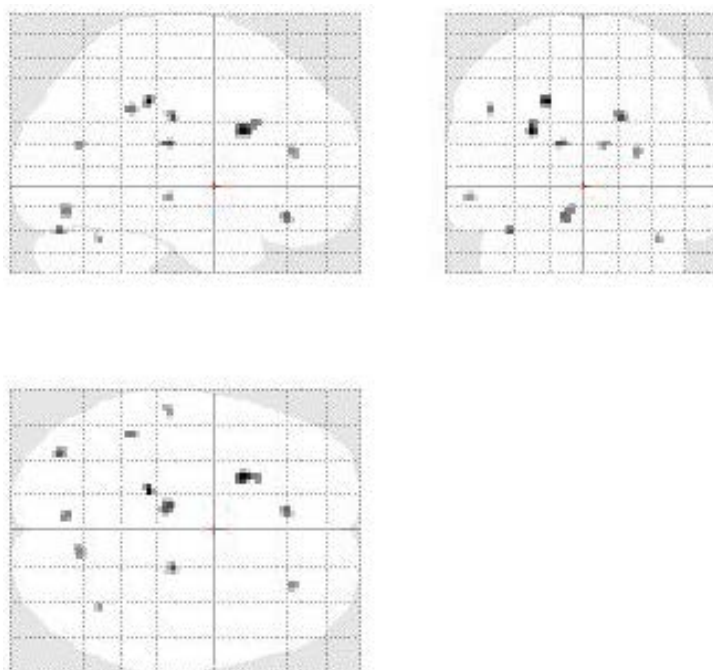


Abbildung 23: Überblick Aktivierungen bei rechts- gegenüber linksseitiger Stimulation

Die Abb. zeigt den Unterschied der olfaktorischen Aktivierung der **Stimulationsseite Rechts** gegenüber Links in einem „glass brain“. Dieser direkte Vergleich wurde mittels t-Test berechnet. Signifikante Voxelcluster wurden in den olfaktorischen Hirnarealen OFC und dem limbischen System gemessen. ( $p < 0.001$ , Vox/CI  $\geq 5$ )

Alle signifikanten Cluster mit p-Werten, t-Werten, Koordinaten und Zuordnung der Hirnareale siehe Anhang 11.5.5 Tabellen: Seiten abhängige Aktivierungen - Tab. 11 Aktivierungen rechtsseitige gegenüber linksseitiger Stimulation.

## 4.3 Bewertung der Gerüche während der fMRT-Untersuchung

### 4.3.1 Identifikation

Nach jedem der vier fMRT-Durchgänge wurden die Teilnehmer gebeten, den Duft zu benennen. Da es bei den meisten Gerüchen schwierig ist, sie ohne Vorgabe von möglichen Antworten zu identifizieren, wurden auch ähnliche Lösungen als richtig gezählt. So konnten auch andere Früchte statt Pfirsich benannt werden.

Beide Düfte wurden von den Normosmikern signifikant besser erkannt. Dabei wurde Pfirsich aber mit einer deutlich höheren Signifikanz ( $p < 0,0001$ ) besser identifiziert und blieb dies auch nach der Aufteilung in rechts- und linksseitige Stimulation. Insgesamt benannten 9% der Hyposmiker und 58% der Normosmiker den Duft Pfirsich korrekt.

Der Geruch Kaffee konnte von der Kontrollgruppe ebenfalls besser identifiziert werden. Das Ergebnis war jedoch schwächer signifikant ( $p = 0,024$ ) und bei seitengetrennter Betrachtung nicht mehr aussagekräftig. Die Hyposmiker benannten in 9% und die Kontrollgruppe in 38% der Fälle den Geruch Kaffee richtig.

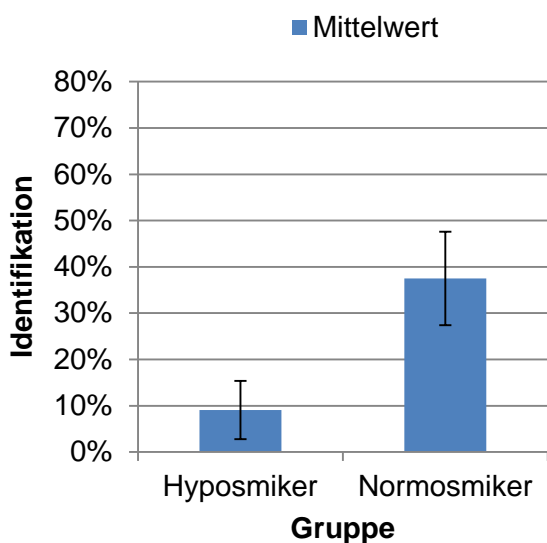


Abbildung 24: Identifikation Kaffee

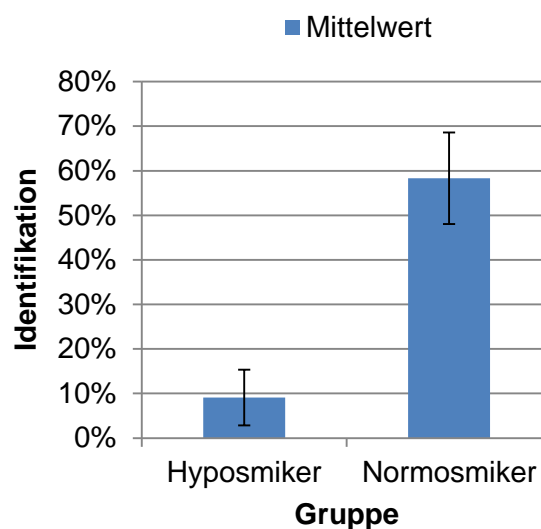


Abbildung 25: Identifikation Pfirsich

Die Abbildungen zeigen in Prozentzahlen die Mittelwerte der identifizierten Düfte mit ihren jeweiligen Standardfehlern für Normosmiker und Hyposmiker. Hyposmiker erkannten sowohl Kaffee als auch Pfirsich nur in 9% der Fälle. Normosmiker benannten in 38% Kaffee und in 58% Pfirsich richtig. Beide Gerüche wurden von der Kontrollgruppe signifikant häufiger korrekt benannt.

### 4.3.2 Intensität

Die Teilnehmer sollten außerdem nach jedem Durchgang die Intensität des Duftes bestimmen. Dabei konnten sie einen Zahlenwert zwischen 0 für gar nicht und 10 für extrem stark wahrgenommen wählen. Pfirsich wurde dabei von den Normosmikern signifikant ( $p=0,005$ ) als intensiver wahrgenommen als von den Hyposmikern. In der seitengetrenten Betrachtung zeigte sich dieses nur für die rechtsseitige Stimulation mit Pfirsichgeruch. Für Kaffee wurde kein signifikanter ( $p=0,21$ ) Unterschied in der wahrgenommenen Intensität zwischen Normosmikern und Hyposmikern gefunden.

Daraus folgt, dass Pfirsich von den gesunden Probanden intensiver wahrgenommen wurde, während Kaffee von beiden Gruppen als gleich stark bewertet wurde.

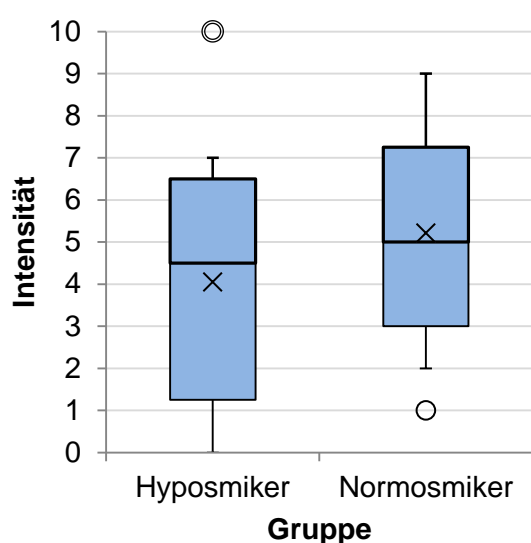


Abbildung 26: Intensität Kaffee

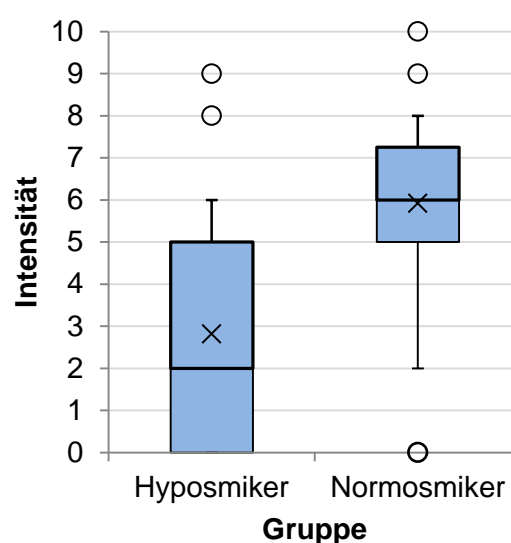


Abbildung 27: Intensität Pfirsich

Die Abbildungen zeigen in Boxplots die Intensitätsbewertung der Düfte für Normosmiker und Hyposmiker. Die Blöcke markieren das obere und untere Quartil und die waagerechte Linie den Median. Das x markiert den arithmetischen Mittelwert. Die Whisker (Antennen) definieren das Maximum und Minimum. Die Kreise zeigen Ausreißer an. Die wahrgenommene Intensität von Kaffee wurde von beiden Gruppen ähnlich beurteilt. Die Intensität von Pfirsich wurde dagegen von Normosmikern signifikant höher bewertet als von den Hyposmikern.

### 4.3.3 Hedonik

Neben der Identifikation und der Intensität sollten die Probanden auch die Hedonik beurteilen. Sie konnten auf der Skala von -5 für extrem unangenehm bis +5 für sehr angenehm einen Zahlenwert bestimmen.

Pfirsich wurde von den Normosmikern signifikant ( $p=0,012$ ) als angenehmer bewertet. Bei der seitengetrenten Betrachtung ließ sich nur noch für die rechtsseitige Pfirsichstimulation ein signifikant höheres Ergebnis bei den gesunden Probanden nachweisen. Kaffee wurde von der Kontrollgruppe ebenfalls signifikant ( $p=0,024$ ) als angenehmer beurteilt. Dies war in der nach rechts- und linksseitiger Stimulation getrennten Darstellung nicht mehr aussagekräftig. Beide Düfte wurden somit von den Normosmikern signifikant als angenehmer beurteilt als von den Hyposmikern.

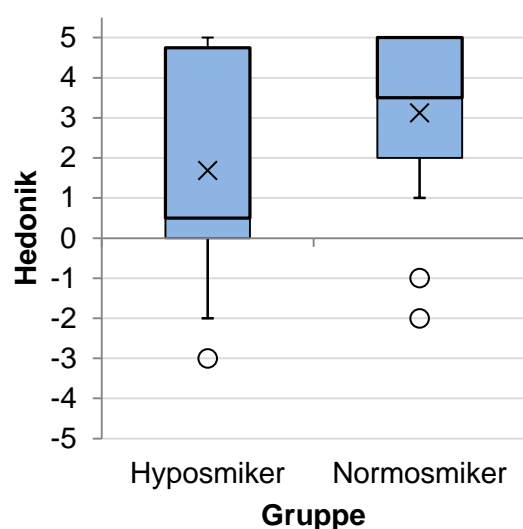


Abbildung 28: Hedonik Kaffee

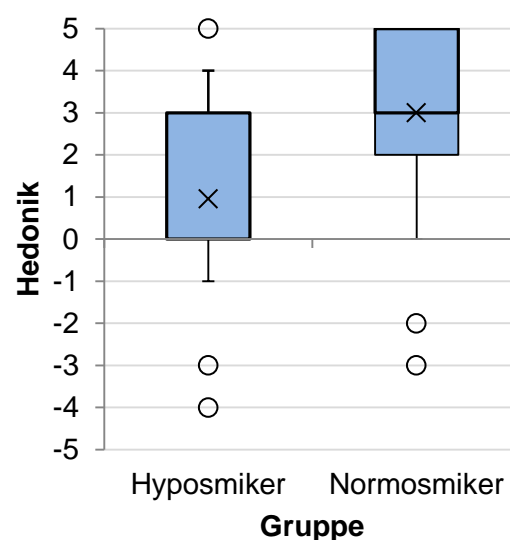


Abbildung 29: Hedonik Pfirsich

Die Abbildungen zeigen in Boxplots die Hedonikbewertung der beiden Düfte für Normosmiker und Hyposmiker. Die Blöcke markieren das obere und untere Quartil und die waagerechte Linie den Median. Das x markiert den arithmetischen Mittelwert. Die Whisker (Antennen) definieren das Maximum und Minimum. Die Kreise zeigen Ausreißer an. Die Hedonik von Kaffee als auch von Pfirsich wurde von den Normosmikern signifikant als angenehmer beurteilt als von den Hyposmikern.

## 5 Diskussion

Die Ergebnisse zeigten Unterschiede in der zentralen Geruchsverarbeitung von Patienten mit Riechstörungen im Vergleich zu Probanden mit normaler Riechfunktion. Dies kann darauf hinweisen, dass eine schwächere subjektive und psychophysische Riechfunktion zu einem anderen zentralen Aktivierungsmuster führt. Weitere Einflüsse auf die Gehirnaktivitäten wurden in Abhängigkeit der Seite und des Duftstoffes gefunden.

- 1) Bei beiden Gruppen wurden Regionen aktiviert, die zum olfaktorischen Cortex gezählt werden. Insgesamt waren nur wenige klare Unterschiede zu beobachten. Normosmiker zeigten jedoch mehr und stärkeres Ansprechen der entsprechenden Areale, während bei den Hyposmikern mehr Bereiche des limbischen Systems aktiviert wurden.
- 2) Während der Gabe von Pfirsich wurden mehr olfaktorische Areale aktiviert als bei dem Duftstoff Kaffee.
- 3) Im Seitenvergleich wurde ein stärkeres Ansprechen der geruchsverarbeitenden Gebiete im Gehirn bei rechtsseitiger Duftdarbietung beobachtet.

### 5.1 fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit der Gruppe

Es wurden unterschiedliche Hirnaktivitäten während der Duftdarbietung bei den beiden Gruppen gemessen. Zuerst wurde jede Gruppe einzeln untersucht und jeweils der Vergleich der Hirnaktivierungen zwischen Duft zu keinem Duft (On gegen Off) berechnet. Anschließend erfolgte der direkte Vergleich der beiden Gruppen.

#### 5.1.1 Vergleiche von Duft gegenüber keinem Duft (On gegen Off)

Die Normosmiker zeigten, wie zu erwarten war, Gehirnaktivitäten in Regionen, die der olfaktorischen Verarbeitung zugeordnet werden, wie der Amygdala, dem OFC, der Insula und dem limbischen System. In diesen Regionen wird typischerweise eine erhöhte Aktivität bei Duftreizung in PET- und fMRT-Untersuchung gemessen (Zald und Pardo, 1997, Zald und Pardo, 2000, Sobel et al., 1998a, Zatorre et al., 1992). Dies bestätigt vor allem die Methode und Durchführung, da die erwarteten Hirnareale aktiviert und gemessen werden konnten. Außerdem wurden viele Aktivitäten im Kleinhirn sowie in Arealen des frontalen und temporalen Cortex gemessen. Insgesamt wurden auf der linken Seite deutlich mehr Aktivierungen gefunden als auf der rechten Seite. Alle olfaktorisch angesprochenen Areale befanden sich in der linken Hemisphäre.

Die Hyposmiker zeigten während der Duftabgabe wesentlich weniger Aktivierungen. In olfaktorischen Gebieten wurden Cluster in der linken Insula und im linken OFC gemessen. Insgesamt wurden wenige Areale im gesamten Cortexbereich angesprochen und keine Aktivitäten im Kleinhirn gefunden. Eine Seitendominanz zeigte sich nicht, jedoch lagen alle angesprochenen Gebiete, die der Geruchsverarbeitung zugeschrieben werden, ebenfalls in der linken Hemisphäre.

Die schwächeren Aktivierungen könnten ein Hinweis darauf sein, dass, wenn ein Duft weniger wahrgenommen wird, auch weniger Signale zur Verarbeitung in die Hirnareale weitergeleitet werden. Da die Patienten mit der Riechstörung zwar eine reduzierte aber noch vorhandene Riechfunktion haben, wurden erwartungsgemäß Areale im olfaktorischen Cortex, so im OFC, im limbischen Bogen und in der Insula, angesprochen.

Bisher wurden verschiedene quantitative Veränderungen bei Patienten mit Riechstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen beobachtet. So führt eine Reduktion der Reizzufuhr zu einem strukturellen Umbau im Gehirn. Ähnlich einer Muskelatrophie bei fehlender Innervation durch Nervenreize, wurde eine Minderung der grauen und weißen Substanz in Regionen der Geruchsverarbeitung bei Patienten mit Riechdefiziten gemessen. Regionen mit Minderung der grauen Substanz waren im Bereich der Insula, des OFC, des Kleinhirns, des Cingulum, des piriformen Cortex und des temporalen Cortex lokalisiert. Eine Reduktion der weißen Substanz ist in ähnlichen Regionen (in der Insula, dem Kleinhirn und dem mittlerem frontalen Cortex) gemessen worden (Bitter et al., 2010). Weitere strukturelle Veränderungen durch einen Riechverlust betrafen den Bulbus olfactorius, der im Falle verschiedener Riechstörungen ebenfalls an Volumen verliert. Der Bulbus wird dabei kleiner, je länger die Riechstörung besteht und je stärker diese ausgeprägt ist (Mueller et al., 2005, Rombaux et al., 2009, Goektas et al., 2009, Rombaux et al., 2010, Haehner et al., 2008). In entgegengesetzter Richtung wurde dagegen eine positive Korrelation zwischen einem guten Geruchssinn (hoher SDI) und der Dicke der Hirnrinde in Bereichen der kortikalen Riechverarbeitung gefunden (Frasnelli et al., 2010).

Neben diesen quantitativen strukturellen Veränderungen konnten in einigen Studien auch quantitative Aktivitätsunterschiede in den olfaktorischen Hirnarealen bei Patienten mit Riechstörungen gemessen werden. Die zentralen Regionen der Geruchsverarbeitung wurden weniger und schwächer angesprochen als bei gesunden Kontrollpersonen (Levy et al., 1998, Levy et al., 1999a).

Eine Untersuchung von Patienten mit Störungen des Geschmacksinns ergab dagegen eine stärkere Aktivierung von Arealen der Geschmacksverarbeitung (Hummel et al., 2007a). Daher kann man nicht in jedem Fall davon ausgehen, dass ein Defizit oder eine Störung in einer Sinneswahrnehmung zu einer Reduktion der Aktivierungen der entsprechenden Gehirnareale führt.

Neben den typischen, der Geruchsverarbeitung zugeschriebenen Hirnarealen werden bei der Duftwahrnehmung und -verknüpfung immer auch andere Gebiete der Hirnrinde angesprochen, so Bereiche des temporalen und frontalen Cortex sowie des Kleinhirns (Sobel et al., 1998b, Kobal und Kettenmann, 2000).

In beiden Gruppen befanden sich die angesprochenen Areale der Geruchsverarbeitung in der linken Hemisphäre. In der Literatur wird vorrangig von einer stärkeren Aktivierung der rechten Seite und von einer rechtsseitigen Dominanz des OFC berichtet (Zatorre et al., 1992, Sobel et al., 1998a, Zald und Pardo, 2000, Savic und Gulyas, 2000). Der linken Seite wird eine Funktion in der emotionalen Bewertung von Sinnesreizen, sowohl olfaktorischen, als auch visuellen und auditiven Stimuli zugesprochen (Royet et al., 2000, Royet et al., 2003). Da die Probanden während der Duftdarbietungen die Aufgabe hatten, den Geruch im Anschluss zu benennen und zu bewerten (nach Intensität und Hedonik), könnte dies das stärkere Ansprechen der linken Seite erklären.

### 5.1.2 Direkte Gruppenvergleiche

Im Gruppenvergleich wurden Aktivitätsunterschiede jeweils direkt zueinander berechnet. Dies bedeutet, dass Hirnaktivitäten dargestellt wurden, die z.B. bei den Normosmikern signifikant mehr auftraten als bei den Hyposmikern. Dieser Vergleich wurde auch für Geruchsverarbeitung der Patienten mit Riechstörung gegenüber der Kontrollgruppe aufgestellt.

In der direkten Gegenüberstellung der beiden Gruppen wurde bei den Normosmikern signifikant mehr Aktivität in einem Teil des linken Cingulums und des rechten OFC beobachtet. Weitere Cluster wurden außerhalb des olfaktorischen Cortex im Kleinhirn und im Parietal- und Frontallappen gemessen.

In der entgegengesetzten Gegenüberstellung der Patientengruppe zur Kontrollgruppe wurden viele signifikante Aktivitäten in verschiedenen Anteilen des Cingulums beobachtet. Weitere Gebiete mit signifikanten Aktivitätsunterschieden waren im temporalen und parietalen Cortex und im Kleinhirn zu finden.

Insgesamt wurden jedoch sehr ähnlich Gebiete angesprochen. Dies war insoweit zu erwarten, da beide Gruppen noch über ein Riechvermögen verfügten und daher im Gehirn auch ähnliche Areale zur Geruchsverarbeitung aktivierten. Die genaue Betrachtung zeigte jedoch einige deutlich signifikante Unterschiede der zentralen olfaktorischen Verarbeitung: Es wurden stärkere Aktivierungen bei den Normosmikern im Gebiet des rechten OFC und des linken Cingulums gemessen, während die Hyposmiker vor allem im limbischen System deutlich mehr Aktivierungen aufwiesen.

Die stärkeren Aktivierungen der Normosmiker im Bereich des rechten OFC und eines Teils des Cingulums zeigten sich in Übereinstimmung mit einer Studie von Levy et al.. In dieser wurden in den frontalen Bereichen und cingulären Regionen des limbischen Systems ein reduziertes Ansprechen der Patienten mit Riechverlust im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet wurde (Levy et al., 1998).

Die Daten der vorliegenden Studie zeigten bei den Hyposmikern außerdem deutlich signifikante, stärkere Aktivierungen in Bereichen des limbischen Bogens, einem Teil des limbischen Systems. Diesem wird eine große Bedeutung bei der Erinnerungsverarbeitung und dem emotionalen Erleben von Reizen zugesprochen. Die Duftwahrnehmung ist eng mit diesem System verknüpft. So können Gerüche auch nach langer Zeit noch erinnert werden. Viele Gerüche bewirken außerdem eine spontane Erinnerung. Das starke Ansprechen des limbischen Systems bei der Patientengruppe mit Riechstörungen könnte man so als eine stärkere emotionale Beteiligung beim Riechen bzw. als ein stärkeres Abrufen von Geruchserinnerungen in einer Situation, in der ein Duft erwartet wird, interpretieren.

In einer anderen Studie wurden Patienten mit idiopathischen Parkinson-Syndrom in zwei Gruppen aufgeteilt. Die einen besaßen noch messbare olfaktorisch evozierte Potentiale, die anderen nicht. Die Riechleistung, die in beiden Gruppen insgesamt schlecht war, zeigte bei den Patienten ohne Potentiale noch niedrigere Werte. In der Gruppe mit der schlechteren Riechleistung wurden im olfaktorischen Cortex fast nur noch Gebiete des limbischen Systems angesprochen, so in der Amygdala, der parahippocampal Region oder anderen temporalen Regionen. Während bei der anderen Gruppe weitere Gebiete, wie OFC und Insula aktiviert wurden (Welge-Lussen et al., 2009). In einer weiteren Studie mit Parkinsonpatienten wurde eine reduzierte neuronale Aktivität in der Amygdala und Insula, eine verstärkte Aktivierung jedoch im Bereich des Cingulums gefunden (Hummel et al., 2010). Auch diese Studienergebnisse könnten für eine Geruchserinnerung sprechen, da die meisten der Parkinsonpatienten nicht nur eine reduzierte Riechfunktion sondern eine funktionelle Anosmie aufwiesen.

Bei Patienten mit einer Hypogeusie (Schmeckstörungen) wurden stärkere Aktivierungen in den typischen Gebieten der Geschmacksverarbeitung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gemessen. Neben den stärkeren Aktivierungen im OFC und der Insula wurde bei der Patientengruppe zusätzlich das Cingulum angesprochen (Hummel et al., 2007a). So könnte das Cingulum auch bei Störungen dieses Sinnes dem Abrufen von Geschmackserinnerungen dienen.

Ergebnissen von Levy et al., zeigten außerdem, dass selbst bei der Geruchsvorstellung ohne tatsächliche Duftdarbietung ähnliche Hirnareale aktiviert wurden wie bei einer wirklichen Geruchswahrnehmung (Levy et al., 1999b).



Das Abrufen von Geruchserinnerungen in Situationen in denen eine Duftwahrnehmung erwartet wird, könnte wie eine Kompensationsmethode bei Reduktion der Riechfunktion darstellen. Dies könnte desweiteren eine Erklärung sein warum Riechstörungen, vor allem wenn sie schleichend beginnen, oft erst sehr spät oder gar nicht bemerkt werden.

### **5.2 Duftbewertungen**

Bei der Identifikation wurden beide Düfte von den Normosmikern besser erkannt als von den Hyposmikern. Dies bestätigt die unterschiedliche Riechleistung der beiden Gruppen.

Pfirsich wurde dabei mit einer deutlich höheren Signifikanz besser erkannt als Kaffee. Diese höhere Signifikanz könnte durch die Auswertungsmethode beeinflusst sein, nach der bei Pfirsich auch anderes Obst (Apfel, Melone etc.) als richtig gewertet wurde, während bei Kaffee nur andere kaffeeähnliche Antworten (Cappuccino, Mocca, Espresso etc.) gezählt wurden.

Pfirsich wurde von der Kontrollgruppe als intensiver bewertet. Kaffee wurde dagegen von beiden Gruppe als gleich intensiv angegeben. Dieser Unterschied in der Wahrnehmung der Intensität könnte die stärkeren Aktivierungen bei Darbietung des Duftstoffes Pfirsich im Vergleich zu Kaffee erklären.

Die Hedoniken der beiden Düfte wurden von den Normosmikern signifikant als angenehmer bewertet. Ursache kann hier sein, dass viele der Patienten mit Riechstörung häufig angaben, keinen Duft wahrgenommen zu haben, und die Frage nach der Hedonik dann oft mit Null benannten.

### **5.3 fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit des Duftstoffes**

Als Duftstoffe wurden Kaffee und Pfirsich den Teilnehmern in gleicher Konzentration angeboten. Die Düfte wurden von den Normosmikern als angenehmer bewertet und Pfirsich von den Kontrollprobanden auch als intensiver wahrgenommen.

Kaffee zeigte im direkten Vergleich zu Pfirsich kaum unterschiedliche Aktivierungen. In der Gegenüberstellung von Pfirsich zu Kaffee wurden dagegen wesentlich mehr Hirnaktivitäten u.a. in den olfaktorischen Gebieten OFC, limbischer Bogen und Hippocampus beobachtet. Dieses stärkere Ansprechen des Duftstoffes Pfirsich entspricht wahrscheinlich der intensiveren Wahrnehmung dieses Geruchs. Da beide Duftstoffe Essensgerüche sind, die als angenehm empfunden werden und auch allgemein bekannt sind, ist es überraschend, dass sie trotz ähnlicher Charakteristik deutliche Unterschiede in der Hirnaktivierung hervorrufen. Dennoch ist der Unterschied sehr deutlich und zeigt so, dass schon geringe

Unterschiede in der Art des Duftstoffes zu gänzlich anderen Ergebnissen im fMRT führen können.

#### **5.4 fMRT Ergebnisse in Abhängigkeit der Seite**

Die Düfte wurden während eines Durchganges immer nur links oder rechts zum Nasenloch geleitet. Bei linksseitiger Duftdarbietung wurden im Vergleich zur rechtsseitigen nur wenige signifikant unterschiedliche Aktivierungen gemessen. Im olfaktorischen Cortex wurde nur die Insula, ansonsten jedoch frontale, parietale und temporale Areale angesprochen.

Im Vergleich dazu zeigte Rechts gegenüber Links viele Aktivierungen, in olfaktorischen Arealen wie dem OFC und dem limbischen Bogen. Andere angesprochene Hirnareale waren im parietalen, temporalen und frontalen Cortex und im Kleinhirn lokalisiert.

Dieses stärkere Ansprechen der zentralen Geruchsverarbeitung bei rechtsseitiger Duftgabe, stimmt mit Berichten über bessere Ergebnisse bei Darbietung über das rechte Nasenloch bei verschiedenen Riechtests überein (Kobal et al., 2000, Savic und Berglund, 2000).

Die Projektionen der Riechbahnen verlaufen mehrheitlich ipsilateral, so dass bei einseitiger Stimulation hauptsächlich die entsprechende Hemisphäre angesprochen werden müsste (Powell et al., 1965). In der meisten Literatur wird von einer Dominanz der rechten Hirnhälfte berichtet. Durch Verknüpfungen der beiden Hemisphären über den Nucleus anterior und die vordere Kommissur werden Duftreize beidseits weitergeleitet. So werden auch bei einseitiger Stimulation immer beide Hemisphären ohne signifikante Abweichungen aktiviert (Savic und Gulyas, 2000).

Den Hemisphären werden im Allgemeinen unterschiedliche Aufgaben zugeschrieben. So ist die Sprache (Broca, 1861) mehrheitlich links lokalisiert, während die Gesichtserkennung (Jeeves, 1984) meist in der rechten Hemisphäre liegt. Auch bei der Duftverarbeitung werden bei verschiedenen Aufgaben unterschiedliche Bereiche des olfaktorischen Cortex aktiviert. Die linke Seite dient vor allem der Bewertung und Erkennung des Duftes, während die rechte Hemisphäre häufiger mit Dufterinnerung und Geruchsdiskrimination verbunden wird. Darauf deuten Studien mit Epilepsie-Patienten hin. Darin konnte je nach Fokus der Epilepsie oder Ort einer Gehirnoperation unterschiedliche Ausfälle in der Riechfunktion beobachtet werden (Jones-Gotman und Zatorre, 1993, Savic et al., 1997, Hummel et al., 1995).

Welche Seite im Gehirn daher aktiviert wird, liegt wohl mehr an der Aufgabe, die der Proband gestellt bekommt, als an der Darbietungsseite des Geruches. Dabei könnte die rechte Nasenseite jedoch eine geringfügig bessere Riechleistung aufweisen, ähnlich der rechten Hand bei Rechtshändern.

## 5.5 Einflussfaktoren und Schwachstellen der Studie

### 5.5.1 Einflussfaktor Alter

Die Patienten für die Gruppe der Hyposmiker wurden über die Riech- und Schmecksprechstunde der HNO- Klinik der Universitätsklinik Dresden rekrutiert. Da erworbene Riechstörungen vor allem ältere Patienten betreffen (Landis et al., 2004, Murphy et al., 2002), waren alle Patienten, die sich vorstellten und in die Studie eingeschlossen wurden, über 40 Jahre alt. Es wurden für die Kontrollgruppe Probanden mit normalem Geruchssinn über Aushänge gesucht und nur Probanden der gleichen Altersgruppe ausgewählt. Durch die Rekrutierung der Teilnehmer wurde so in beiden Gruppen ein ähnlicher Altersdurchschnitt, ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,2$ ), erreicht.

In beiden Gruppen lag der Altersdurchschnitt über 55 Jahre (59,6 Jahren bei den Hyposmikern und 55,5 Jahren bei der Kontrollgruppe). Der jüngste Teilnehmer bei den Hyposmikern war 42 Jahre und bei den gesunden Probanden 47 Jahre alt.

Daher ist ein gewisser Alterseffekt auf die Untersuchungsergebnisse möglich. Im Alter nimmt die normale Riechleistung ab, so dass auch in der Kontrollgruppe von einer schlechteren Riechleistung auszugehen ist, als wenn jüngere Probanden ausgewählt worden wären. (Murphy et al., 2002, Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007b, Stuck et al., 2006). Dies könnte die Riechleistung der beiden Gruppen annähern. Es wurden zwar alle Probanden der Kontrollgruppe mit einem normalen SDI-Wert getestet, dennoch hätte eine Kontrollgruppe aus jüngeren gesunden Probanden möglicherweise bessere Testwerte und eine höhere Riechleistung erreicht.

Dennoch wurden andere Einflussfaktoren, die im Alter auftreten, durch die gleiche Altersverteilung in beiden Gruppen minimiert. Dies betrifft mögliche anatomische Veränderungen, die den Geruchssinn beeinflussen können. Bei Tieren wurde eine geringere Anzahl an Riechrezeptoren im Riechepithel bei höherem Alter der Versuchstiere gefunden (Cowan und Roskams, 2002, Conley et al., 2003). Weitere Faktoren wie Nebenerkrankungen und Medikamenteneinnahme, die einen unspezifischen Einfluss auf das Riechvermögen haben können, sind durch den gleichen Altersdurchschnitt in beiden Gruppen vergleichbar verteilt (Landis et al., 2004).

Wenige Studien untersuchten bisher den Einfluss des Alters auf die zentrale Geruchsverarbeitung im fMRT. Insgesamt wurde jedoch eine relativ unspezifische Reduktion der olfaktorisch angesprochenen Areale mit zunehmendem Alter beobachtet (Yousem et al., 1999, Suzuki et al., 2001). Durch die entsprechende Altersstruktur der beiden Gruppen ist dieser Effekt gleich verteilt. Eine schwächere Aktivierung der Hirnareale ist somit in der Gruppe der Hyposmiker auf die Riechstörung und nicht auf ein höheres Alter zurückzuführen.

### 5.5.2 Einflussfaktor Geschlecht

In der Riechsprechstunde erklärten sich nur Frauen bereit, an der Studie teilzunehmen. Insgesamt scheint der Gesuchsinn den Frauen wichtiger zu sein, da sie unter einer Hyposmie stärker leiden als Männer (Frasnelli und Hummel, 2005). Dies könnte das größere Interesse von Frauen an der Erkrankung und die höhere Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen, erklären. Auf die Aushänge meldeten sich sowohl Frauen als auch Männer, wobei der Anteil der Männer größer war. Für die Teilnahme bekamen die Probanden eine kleine Aufwandsentschädigung, sodass dieser zusätzliche Anreiz die verschiedene Bereitschaft zur Studienteilnahme erklären kann. Es ergab sich daher eine unterschiedliche Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen ( $p=0,001$ ).

In vielen Studien wurde bei Männern und Frauen ein unterschiedliches Riechvermögen gefunden. Gemessene Unterschiede waren dabei sehr dezent, meist erzielten Frauen jedoch leicht bessere Ergebnisse als Männer (Doty et al., 1985, Landis et al., 2004, Hummel et al., 2007b, Kobal et al., 2000). Dies könnte zu einem Angleichen der Riechleistung der beiden Gruppen führen. So könnten Männer mit normaler Riechleistung eine ähnliche Riechfunktion aufweisen wie Frauen, die von einem Riechdefizit berichten. Da in dieser Studie bei allen Teilnehmern ein SDI-Test durchgeführt worden ist, bevor sie in die Gruppen eingeteilt wurden, kann auch bei den Männern in der Kontrollgruppe von einer deutlich besseren Riechleistung im Vergleich zu den Frauen in der Hyposmikergruppe ausgegangen werden.

In den meisten objektiven Testverfahren wie PET- und MRT-Untersuchungen wurden bisher keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Aktivierung von Gebieten der zentralen olfaktorischen Verarbeitung gefunden (Bengtsson et al., 2001, Levy et al., 1997, Savic, 2002, Yousem et al., 1999). Die angesprochenen Areale waren bei beiden Geschlechtern identisch, nur die Stärke der Aktivierungen war verschieden. In diesen Studien, die jeweils nur aus einer kleinen Stichprobe bestanden, wurden die Aktivierungen bei Frauen zum Teil schwächer (Levy et al., 1997), in anderen Studien stärker (Yousem et al., 1999), oder in anderen wiederum ohne Unterschied (Bengtsson et al., 2001) gemessen.

Der Einfluss durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung auf die Ergebnisse dürfte insgesamt nur gering sein, stellt jedoch eine Schwäche in dieser Studie dar.

## 6 Zusammenfassung/ Summary

In dieser Studie wurde die zentrale Verarbeitung von Gerüchen bei Patienten mit Hyposmie im Vergleich zu gesunden Kontrollen mithilfe des fMRT untersucht. Dazu wurden 11 Patienten mit einer Riechstörung (Altersdurchschnitt 59,6 Jahre; Altersspanne 42 bis 72 Jahre) und 12 gesunde Probanden (Altersdurchschnitt 55,5 Jahre; Altersspanne 47 bis 69 Jahre) eingeschlossen. Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine Testung der olfaktorischen Funktion mit den Sniffin Sticks. Während der fMRT-Untersuchung wurden den Probanden mithilfe eines Olfaktometers 2 Düfte (Kaffee und Pfirsich) dargeboten und die entsprechenden Gehirnaktivierungen gemessen.

Die Untersuchungen ergaben bei den Normosmikern Aktivierungen in den erwarteten olfaktorischen Gebieten (Insula, orbitofrontaler Cortex, limbischer Bogen und Amygdala). Die Hyposmiker zeigten ein Ansprechen ähnlicher Regionen (Insula, OFC, limbischer Bogen). Insgesamt wurden weniger und schwächere Aktivierungen bei den Patienten mit Riechdefizit gemessen. Ein stärkeres Ansprechen wurde dagegen in verschiedenen Bereichen des limbischen Systems gefunden, dem eine wichtige Funktion in der Verarbeitung und dem Abrufen von Erinnerungen zugeschrieben wird.

Diese Ergebnisse deuten auf eine ähnliche Duftverarbeitung bei den Patienten mit Riechminderung im Vergleich zu normalen Kontrollen hin, wobei eine schwächere Riechleistung mit einer schwächeren Aktivierung der olfaktorischen Gehirnareale einhergeht. Das stärkere Ansprechen des limbischen Systems kann dagegen als ein vermehrtes Abrufen von Geruchserinnerungen gewertet werden. Anders als bei Seh- oder Hörstörungen werden Riechverluste oft erst spät oder gar nicht bemerkt, wobei die Kompensation der Geruchsminderung durch Geruchserinnerungen als Erklärung dienen könnte. Die Patienten wissen noch relativ gut, wie bekannte Sachen riechen bzw. schmecken. Diese gespeicherten Wahrnehmungen werden in einer Situation, in der ein Duft erwartet wird, abgerufen.

Inwieweit verschiedene Düfte und die Seite der Stimulation eine Rolle in der Duftverarbeitung spielen, wird kontrovers diskutiert. In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Kaffee und Pfirsich sowie zwischen links- und rechtsseitiger Duftgabe. Insgesamt scheinen schon kleine Veränderungen der Gerüche und deren Darbietung die zentrale Verarbeitung zu beeinflussen.

Anhand dieser Studie lassen sich folgende Aussagen treffen:

- 1) Bei Hyposmikern werden durch die Duftwahrnehmung ähnliche Hirnareale angesprochen wie bei gesunden Probanden; sie zeigen aber insgesamt weniger und schwächere Aktivierungen.

- 2) Möglicherweise kompensieren Patienten mit einem Riechdefizit ihre schwächere Riechleistung durch das Abrufen von Geruchserinnerungen, wodurch sich stärkere Aktivierungen im limbischen System finden.
- 3) Schon kleine Unterschiede in der Auswahl des Duftes oder der Darbietung führen zu signifikanten Unterschieden in der Geruchsverarbeitung.

The aim of this fMRI-study was to investigate the central processing of odors in patients with hyposmia compared to normal controls. A total of 11 patients with smell disorder (mean age 59.6 years, range 42 to 72 years) and 12 healthy subjects (mean age 55.5 years, range 47 to 69 years) participated in the study. The two groups were divided by the use of the TDI-Score (which is a comprehensive score of threshold, discrimination, identification) of the Sniffin´Sticks testing device. During fMRI testing subjects were exposed to two different odors (coffee and peach) and the brain activations were measured.

The results of the normosmic group showed activations in typical olfactory areas (insula, OFC, limbic lobe and amygdala). In hyposmic patients, similar regions were activated (insula, OFC, limbic lobe). Overall, the hyposmic group presented with lower activations in these regions and however, higher activation in the limbic system which is assumed to play an important role in the processing and remembering of memories.

These results indicate a similar central olfactory processing of patients with smell disorder and normosmic subjects. Nevertheless, lower smell sensitivity is linked to lower activation of the central olfactory areas. The increase of activation in the limbic system can be regarded as a recall of odor memories. In contrast to visual and hearing impairments, smell disorders can often appear unnoticed. A possible explanation could be a compensation of smell impairment by odor memory. Even if patients cannot perceive odors properly, they still know how things should smell or taste. These memories are remembered when a certain odor is expected.

There is a controversial discussion to which extent changes of odors and the side of stimulation leads to different brain activation. In this study there were significant differences between coffee and peach as well as between right and left sided stimulation. Overall, even small changes of odor quality or stimulation pathways influence the central processing.

The following findings can be claimed:

- 1) Similar brain areas are activated both in hyposmic patients and normosmic subjects whilst smelling an odor. But the hyposmic group shows lower activations.
- 2) It may be hypothesized that hyposmic patients compensate their olfactory deficits by odor memories. Therefore, an increased activation in the limbic system could be found.
- 3) Even small differences in odor properties or stimulation pathways can lead to significant changes in the olfactory central nervous processing.

## 7 Literaturverzeichnis

- AWMF. 2007. Riechstörungen: Leitlinien zu Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnostik und Therapie [Aktualisiert am: 01.05.2007, Aufruf am 1.06.2012].URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>
- AXEL, R. 1995. The molecular logic of smell. *Sci Am*, 273, 154-159.
- BENGTSSON, S., BERGLUND, H., GULYAS, B., COHEN, E. & SAVIC, I. 2001. Brain activation during odor perception in males and females. *Neuroreport*, 12, 2027-2033.
- BITTER, T., BRUDERLE, J., GUDZIOL, H., BURMEISTER, H. P., GASER, C. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2010. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347, 42-47.
- BROCA, P. 1861. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observatoin d'aphémie (Perte de la Parole). *Bulletin de la Société Anatomique de Paris*, 6, 330-357.
- BUCK, L. & AXEL, R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65, 175-187.
- CONLEY, D. B., ROBINSON, A. M., SHINNERS, M. J. & KERN, R. C. 2003. Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol*, 17, 169-175.
- COWAN, C. M. & ROSKAMS, A. J. 2002. Apoptosis in the mature and developing olfactory neuroepithelium. *Microsc Res Tech*, 58, 204-215.
- DAMM, M., TEMMEL, A., WELGE-LUSSEN, A., ECKEL, H. E., KREFT, M. P., KLUSSMANN, J. P., GUDZIOL, H., HUTTENBRINK, K. B. & HUMMEL, T. 2004. Riechstörungen, Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*, 52, 112-120.
- DHONG, H. J., CHUNG, S. K. & DOTY, R. L. 1999. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss. *Brain Res*, 824, 312-315.
- DOTY, R. L., APPLEBAUM, S., ZUSHO, H. & SETTLE, R. G. 1985. Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, 23, 667-672.
- DOTY, R. L., DEEMS, D. A. & STELLAR, S. 1988. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38, 1237-1244.
- DOTY, R. L., SHAMAN, P., APPLEBAUM, S. L., GIBERSON, R., SIKSORSKI, L. & ROSENBERG, L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226, 1441-1443.



- DOTY, R. L., YOUSEM, D. M., PHAM, L. T., KRESHAK, A. A., GECKLE, R. & LEE, W. W. 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 54, 1131-1140.
- DOUGHERTY, D. P., WRIGHT, G. A. & YEW, A. C. 2005. Computational model of the cAMP-mediated sensory response and calcium-dependent adaptation in vertebrate olfactory receptor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 10415-10420.
- FRASNELLI, J. & HUMMEL, T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262, 231-235.
- FRASNELLI, J., LUNDSTROM, J. N., BOYLE, J. A., DJORDJEVIC, J., ZATORRE, R. J. & JONES-GOTMAN, M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res*, 201, 1-11.
- FRINGS, S. 2001. Chemoelectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci*, 58, 510-519.
- FRYE, R. E., SCHWARTZ, B. S. & DOTY, R. L. 1990. Dose-related effects of cigarette smoking on olfactory function. *JAMA*, 263, 1233-1236.
- GOEKTAS, O., FLEINER, F., SEDLMAIER, B. & BAUKNECHT, C. 2009. Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol*, 71, 469-473.
- GOTTFRIED, J. A. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63, 44-69.
- HAEHNER, A., RODEWALD, A., GERBER, J. C. & HUMMEL, T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134, 621-624.
- HAWKES, C. 2006. Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol*, 63, 133-151.
- HUMMEL, C., FRASNELLI, J., GERBER, J. & HUMMEL, T. 2007a. Cerebral processing of gustatory stimuli in patients with taste loss. *Behav Brain Res*, 185, 59-64.
- HUMMEL, T., KOBAL, G., GUDZIOL, H. & MACKAY-SIM, A. 2007b. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264, 237-243.
- HUMMEL, T., PAULI, E., SCHULER, P., KETTENMANN, B., STEFAN, H. & KOBAL, G. 1995. Chemosensory event-related potentials in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 36, 79-85.
- HUMMEL, T., SEKINGER, B., WOLF, S. R., PAULI, E. & KOBAL, G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22, 39-52.

- HUMMEL, T., WITT, M., REICHMANN, H., WELGE-LUESSEN, A. & HAEHNER, A. 2010. Immunohistochemical, volumetric, and functional neuroimaging studies in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 289, 119-122.
- JEEVES, M. A. 1984. The historical roots and recurring issues of neurobiological studies of face perception. *Hum Neurobiol*, 3, 191-196.
- JONES-GOTMAN, M. & ZATORRE, R. J. 1993. Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn*, 22, 182-198.
- KATOTOMICHELAKIS, M., BALATSOURAS, D., TRIPSIANIS, G., DAVRIS, S., MAROUDIAS, N., DANIELIDES, V. & SIMOPOULOS, C. 2007. The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*, 45, 273-280.
- KOBAL, G. & KETTENMANN, B. 2000. Olfactory functional imaging and physiology. *Int J Psychophysiol*, 36, 157-163.
- KOBAL, G., KLIMEK, L., WOLFENSBERGER, M., GUDZIOL, H., TEMMEL, A., OWEN, C. M., SEEBER, H., PAULI, E. & HUMMEL, T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257, 205-211.
- LANDIS, B. N., KONNERTH, C. G. & HUMMEL, T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114, 1764-1769.
- LEITHNER, C. 2003. *Untersuchung der Sauerstoffkonzentrationsveränderungen in der Mikrozirkulation des Hirnkortex von Ratten bei funktioneller Stimulation mittels Phosphorescence Quenching*. Humboldt-Universität.
- LEVY, L. M., HENKIN, R. I., HUTTER, A., LIN, C. S., MARTINS, D. & SCHELLINGER, D. 1997. Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr*, 21, 849-856.
- LEVY, L. M., HENKIN, R. I., HUTTER, A., LIN, C. S. & SCHELLINGER, D. 1998. Mapping brain activation to odorants in patients with smell loss by functional MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 22, 96-103.
- LEVY, L. M., HENKIN, R. I., LIN, C. S. & FINLEY, A. 1999a. Rapid imaging of olfaction by functional MRI (fMRI): identification of presence and type of hyposmia. *J Comput Assist Tomogr*, 23, 767-775.
- LEVY, L. M., HENKIN, R. I., LIN, C. S., HUTTER, A. & SCHELLINGER, D. 1999b. Odor memory induces brain activation as measured by functional MRI. *J Comput Assist Tomogr*, 23, 487-498.
- LOGOTHETIS, N. K. & PFEUFFER, J. 2004. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging*, 22, 1517-1531.

- MUELLER, A., RODEWALD, A., REDEN, J., GERBER, J., VON KUMMER, R. & HUMMEL, T. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16, 475-478.
- MÜLLER, A., LANDIS, B.N., ZAHNERT, T., REICHMANN, H., HUMMEL, T. 2005. Riechen: Normale Funktion und Störungen. *Akt. Neurol.*, 32, 15-27.
- MULLER, A., MUNGERSDORF, M., REICHMANN, H., STREHLE, G. & HUMMEL, T. 2002. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*, 9, 521-524.
- MURPHY, C., SCHUBERT, C. R., CRUICKSHANKS, K. J., KLEIN, B. E., KLEIN, R. & NONDAHL, D. M. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288, 2307-2312.
- OCHSENBEIN-KOLBLE, N., VON MERING, R., ZIMMERMANN, R. & HUMMEL, T. 2007. Changes in olfactory function in pregnancy and postpartum. *Int J Gynaecol Obstet*, 97, 10-14.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87, 9868-9872.
- POELLINGER, A., THOMAS, R., LIO, P., LEE, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. R. & KWONG, K. K. 2001. Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage*, 13, 547-560.
- PONSEN, M. M., STOFFERS, D., BOOIJ, J., VAN ECK-SMIT, B. L., WOLTERS, E. & BERENDSE, H. W. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56, 173-181.
- POWELL, T. P., COWAN, W. M. & RAISMAN, G. 1965. The central olfactory connexions. *J Anat*, 99, 791-813.
- REDEN, J., MUELLER, A., MUELLER, C., KONSTANTINIDIS, I., FRASNELLI, J., LANDIS, B. N. & HUMMEL, T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132, 265-269.
- ROMBAUX, P., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2009. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47, 3-9.
- ROMBAUX, P., POTIER, H., MARKESSIS, E., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2010. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267, 1551-1556.
- ROYET, J. P., PLAILLY, J., DELON-MARTIN, C., KAREKEN, D. A. & SEGEBARTH, C. 2003. fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage*, 20, 713-728.

- ROYET, J. P., ZALD, D., VERSACE, R., COSTES, N., LAVENNE, F., KOENIG, O. & GERVAIS, R. 2000. Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, 20, 7752-7759.
- SAVIC, I. 2002. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neuroscientist*, 8, 204-211.
- SAVIC, I. & BERGLUND, H. 2000. Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses*, 25, 517-523.
- SAVIC, I., BOOKHEIMER, S. Y., FRIED, I. & ENGEL, J., JR. 1997. Olfactory bedside test. A simple approach to identify temporo-orbitofrontal dysfunction. *Arch Neurol*, 54, 162-168.
- SAVIC, I. & GULYAS, B. 2000. PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport*, 11, 2861-2866.
- SEOUL 2008. WMA Declaration of Helsinki; *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*
- SOBEL, N., PRABHAKARAN, V., DESMOND, J. E., GLOVER, G. H., GOODE, R. L., SULLIVAN, E. V. & GABRIELI, J. D. 1998a. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*, 392, 282-286.
- SOBEL, N., PRABHAKARAN, V., HARTLEY, C. A., DESMOND, J. E., ZHAO, Z., GLOVER, G. H., GABRIELI, J. D. & SULLIVAN, E. V. 1998b. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci*, 18, 8990-9001.
- STEGEN, P., WUNSCH, C., KAUFFMANN, G. 2001. Magnetresonanztomographie. In: KAUFFMANN, G. W., MOSER, E., SAUER, R. (ed.) *Radiologie*. 2. ed. München, Jena: Urban & Fischer.
- STUCK, B. A., FREY, S., FREIBURG, C., HORMANN, K., ZAHNERT, T. & HUMMEL, T. 2006. Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol*, 117, 1367-1375.
- SUGIURA, M., AIBA, T., MORI, J. & NAKAI, Y. 1998. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl*, 538, 191-196.
- SUZUKI, Y., CRITCHLEY, H. D., SUCKLING, J., FUKUDA, R., WILLIAMS, S. C., ANDREW, C., HOWARD, R., OULDRED, E., BRYANT, C., SWIFT, C. G. & JACKSON, S. H. 2001. Functional magnetic resonance imaging of odor identification: the effect of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M756-760.
- VASSAR, R., CHAO, S. K., SITCHERAN, R., NUNEZ, J. M., VOSSHALL, L. B. & AXEL, R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79, 981-991.

- WEDEKIND, C., SEEBECK, T., BETTENS, F. & PAEPKE, A. J. 1995. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc Biol Sci*, 260, 245-249.
- WELGE-LUSSEN, A., HUMMEL, T. 2009. Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In: HUMMEL, T., WELGE-LÜSSEN, A. (ed.) *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Thieme, 77-94.
- WELGE-LUSSEN, A., WATTENDORF, E., SCHWERDTFEGGER, U., FUHR, P., BILECEN, D., HUMMEL, T. & WESTERMANN, B. 2009. Olfactory-induced brain activity in Parkinson's disease relates to the expression of event-related potentials: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 162, 537-543.
- WELGE-LÜSSEN, A., WOLFENBERGER, M. 2006. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. In: HUMMEL, T., WELGE-LÜSSEN, A. (ed.) *Taste and Smell. An Update*. Basel: Karger, 63, 125-132.
- WITT, M., HANSEN, A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: HUMMEL, T., WELGE-LÜSSEN, A. (ed.) *Riechen- und Schmecken*. Stuttgart: Thieme, 11-26.
- WOHLGEMUTH, C., BEINDER, E., OCHSENBEIN-KOLBLE, N. & HUMMEL, T. 2008. Changes in olfactory function with several pregnancies? *Swiss Med Wkly*, 138, 466-469.
- YOUSEM, D. M., GECKLE, R. J., BILKER, W., MCKEOWN, D. A. & DOTY, R. L. 1996. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol*, 166, 439-443.
- YOUSEM, D. M., MALDJIAN, J. A., SIDDIQI, F., HUMMEL, T., ALSOP, D. C., GECKLE, R. J., BILKER, W. B. & DOTY, R. L. 1999. Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res*, 818, 480-487.
- ZALD, D. H. & PARDO, J. V. 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 4119-4124.
- ZALD, D. H. & PARDO, J. V. 2000. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol*, 36, 165-181.
- ZATORRE, R. J., JONES-GOTMAN, M., EVANS, A. C. & MEYER, E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360, 339-340.

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des olfaktorischen Epithels und des Bulbus olfactorius .....	3
Abbildung 2: Ursachen für Riechstörungen .....	5
Abbildung 3: Sinunasale Ursachen für Riechstörungen .....	6
Abbildung 4: Nicht sinunasale Ursachen für Riechstörungen.....	8
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf des BOLD-Effektes.....	11
Abbildung 6: Orthnonasale Riechtestung mit "Sniffin Sticks" .....	16
Abbildung 7: Aufbau eines Olfactometers.....	18
Abbildung 8: Ablauf eines fMRT-Durchgangs .....	19
Abbildung 9: Grundschemata "glass brain".....	21
Abbildung 10: Hinterlegung mit einem Standardhirn .....	22
Abbildung 11: Gruppenabhängige SDI-Werte.....	23
Abbildung 12: Überblick olfaktorischer Aktivierung der Normosmiker (On gegen Off).....	26
Abbildung 13: Spezielle Voxelcluster bei Normosmikern (On gegen Off).....	27
Abbildung 14: Überblick olfaktorische Aktivierung der Hyposmiker (On gegen Off) .....	28
Abbildung 15: Spezielle Voxelcluster bei Hyposmikern (On gegen Off) .....	29
Abbildung 16: Überblick Aktivierungen Normosmiker gegenüber Hyposmiker .....	30
Abbildung 17: Spezielle Voxelcluster von Normosmikern gegenüber Hyposmikern .....	31
Abbildung 18: Überblick Aktivierungen der Hyposmiker gegenüber Normosmikern .....	32
Abbildung 19: Spezielle Voxelcluster Hyposmiker gegenüber Normosmikern .....	33
Abbildung 20: Überblick Aktivierungen Kaffee gegenüber Pfirsich.....	34
Abbildung 21: Überblick Aktivierungen Pfirsich gegenüber Kaffee.....	35
Abbildung 22: Überblick Aktivierungen bei links- gegenüber rechtsseitiger Stimulation .....	36
Abbildung 23: Überblick Aktivierungen bei rechts- gegenüber linksseitiger Stimulation .....	37
Abbildung 24: Identifikation Kaffee .....	38
Abbildung 25: Identifikation Pfirsich .....	38
Abbildung 26: Intensität Kaffee .....	39
Abbildung 27: Intensität Pfirsich .....	39
Abbildung 28: Hedonik Kaffee .....	40
Abbildung 29: Hedonik Pfirsich.....	40

## **9 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Altersabhängige Normwerte des Sniffin Sticks-Test.....	17
Tabelle 2: Charakteristika der Patientengruppe (Hyposmiker) .....	24
Tabelle 3: Charakteristika der Kontrollgruppe (Normosmiker).....	25
Tabelle 4: Aktivierungen der Normosmiker (On gegen Off) .....	65
Tabelle 5: Aktivierungen der Hyposmiker (On gegen Off).....	66
Tabelle 6: Aktivierungen Normosmiker gegenüber Hyposmikern.....	67
Tabelle 7: Aktivierungen Hyposmiker gegenüber Normosmikern.....	68
Tabelle 8: Aktivierungen Kaffee gegenüber Pfirsich .....	69
Tabelle 9: Aktivierungen Pfirsich gegenüber Kaffee .....	70
Tabelle 10: Aktivierungen linksseitige gegenüber rechtsseitiger Stimulation.....	71
Tabelle 11: Aktivierungen rechtsseitige gegenüber linksseitiger Stimulation.....	72
Tabelle 12: Duftbewertungen Hyposmiker .....	73
Tabelle 13: Duftbewertungen Normosmiker.....	74

## 10 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb</b>	Abbildung
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level-Dependent
<b>D</b>	Diskrimination (Geruchsunterscheidung)
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomografie
<b>I</b>	Identifikation (Geruchserkennung)
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>OFC</b>	Orbitofrontaler Cortex
<b>ORN</b>	Olfaktorische Rezeptorneurone
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>POC</b>	Primärer olfaktorischer Cortex
<b>rCBF</b>	regionaler cerebraler Blutfluss
<b>S</b>	Schwelle (Riechschwelle)
<b>SDI</b>	Schwellen-, Diskrimination-, Identifikations- Test
<b>SPM</b>	Statistical Parametric Mapping
<b>Tab</b>	Tabelle



## 11 Anhang

### 11.1 Anamnesebogen

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

Bestehen oder bestanden folgende **Krankheitsbilder**?

nein

ja, folgende

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Unfall mit Kopfbeteiligung ?                       | <input type="checkbox"/> häufige Erkältungen / Grippe / Schnupfen?          |
| <input type="checkbox"/> häufige Nasennebenhöhlenentzündungen ?             | <input type="checkbox"/> Nasenpolypen ?                                     |
| <input type="checkbox"/> Heuschnupfen ?                                     | <input type="checkbox"/> behinderte Nasenatmung ?                           |
| <input type="checkbox"/> Kopfschmerzen ?                                    | <input type="checkbox"/> Nasenlaufen ?                                      |
| <input type="checkbox"/> verschleimter Rachen ?                             | <input type="checkbox"/> Schnarchen ?                                       |
| <input type="checkbox"/> Nerven- / Hirnerkrankung ?                         | <input type="checkbox"/> Gelbsucht / Leberentzündung (Hepatitis) ?          |
| <input type="checkbox"/> Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) ?              | <input type="checkbox"/> Nierenerkrankung ?                                 |
| <input type="checkbox"/> Schilddrüsen <b>über</b> funktion (Hyperthyreose)? | <input type="checkbox"/> Schilddrüsen <b>unter</b> funktion (Hypothyreose)? |
| <input type="checkbox"/> Andere (welche)                                    |   |

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

nein

- ja, an
- |   |        |
|---|--------|
| <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen   | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand   | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Nasenmuscheln  | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Gaumenmandeln  | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Rachenmandel ("Polypen")   | wann ? |
| <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links | wann ? |
| <input type="checkbox"/> größere Zahnoperation  | wann ? |
| <input type="checkbox"/> andere Operationen   |        |

Trinken Sie **Alkohol**?

nein

ja  gelegentlich  regelmäßig

Rauchen Sie?

- nein, noch nie
- nein, nicht mehr seit                      Jahren
- ja seit                      Jahren

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

- nein, noch nie                       ja, gegenüber was ?

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

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

# 11.2 SDI-Bogen

**Universitäts HNO Klinik**  
 Direktor: Prof.Dr. med. Th. Zahnert  
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel. 0351-458-4189

## Untersuchung der Riechfunktion mit Sniffin' Sticks

<b>Universitäts HNO Klinik</b> Direktor: Prof.Dr. med. Th. Zahnert Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel. 0351-458-4189								
<b>Untersuchung der Riechfunktion mit Sniffin' Sticks</b>								
<b>Schwelle</b>	VS1							
	VS2							
	VS3							
	VS4							
	VS5							
	VS6							
	VS7							
	VS8							
	VS9						xx !	
	VS10						o	
	VS11						xo	
	VS12	xx !		xx !		xx !	o	
	VS13		o !		xx	xo	xo !	
	VS14	o			xx	xo		
	VS15				xx	o		
	VS16	xo			o !			
	WdP		1	2	3	4	5	6
bei VS		12	13	12	16	12	13	9
<b>12.5</b>								
<b>Diskrimination</b>	1	blau	• grün	rot	1			
	2	blau	• grün	rot	1			
	3	blau	• grün	rot	1			
	4	blau	• grün	rot	1			
	5	blau	• grün	rot	1			
	6	blau	• grün	rot	1			
	7	blau	• grün	rot	1			
	8	blau	• grün	rot	1			
	9	blau	• grün	rot	1			
	10	blau	• grün	rot	1			
	11	blau	• grün	rot	1			
	12	blau	• grün	rot	1			
	13	• blau	grün	rot	0			
	14	blau	• grün	rot	1			
	15	blau	• grün	rot	1			
	16	blau	• grün	rot	1			
	<b>15</b>							
<b>Identifikation</b>	1	• Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas	1		
	2	Rauch	• Schuhleder	Klebstoff	Gras	1		
	3	Honig	Vanille	Schokolade	• Zimt	1		
	4	Schnittlauch	• Pfefferminz	Fichte	Zwiebel	1		
	5	Kokos	• Banane	Walnuss	Kirsche	1		
	6	Pfirsich	Apfel	• Zitrone	Grapefruit	1		
	7	• Lakritz	Gummibärchen	Kaugummi	Kekse	1		
	8	Senf	Gummi	Menthol	• Terpentin	1		
	9	• Zwiebel	Sauerkraut	Knoblauch	Möhren	0		
	10	Zigarette	• Kaffee	Wein	Kerzenrauch	1		
	11	Melone	Pfirsich	Orange	• Apfel	1		
	12	Gewürznelke	Pfeffer	• Zimt	Senf	0		
	13	Birne	Pflaume	Pfirsich	• Ananas	1		
	14	Kamille	Himbeere	• Rose	Kirsche	1		
	15	• Anis	Rum	Honig	Fichte	1		
	16	Brot	• Fisch	Käse	Schinken	1		
<b>14</b>								
<b>Datum der Untersuchung:</b>								
<b>Patient:</b>								
<b>Untersuchungsmodus:</b>								
Seite: beidseits								
Abschwellung: nein								
<b>Testbatterie:</b>								
Schwelle								
Diskrimination								
Identifikation								
<b>Ergebnis:</b>								
SDI-Wert: 41.5								
Schwelle: 12.5								
Diskrimination: 15								
Identifikation: 14								
<b>Normosmie</b>								
Untersucher: J. Frasnelli								
<b>Schwellentestung</b> für Rosengeruch, "Triple forced choice"-Test in Eingabelungstechnik <b>Diskriminationstest:</b> 16 Riechproben; "Triple forced choice" Test <b>Identifikationstest:</b> 16 Riechproben, verbale Identifikation aus Liste mit 4 Begriffen <b>SDI-Wert:</b> Summe der Testergebnisse aus der Schwellentestung, der Diskriminations- und Identifikationstestung; Normosmie >30, Anosmie < 16 <b>Zeichen- und Abkürzungserklärung:</b> VS = Verdünnungsstufe WdP = Wendepunkt x = erkannt; o = nicht erkannt ! = Wendepunkt grau hinterlegt = korrekte Antwort ausgefüllte Kreise = erhaltene Antwort 0/1 = Punktwert falsch/richtig								

## 11.3 fMRT-Fragebogen

PTSD – FMRT 15.3.2008

Probandennummer:

Sequenz 1 KaffeeL – KaffeeR – PfirsichL - PfirsichR  
 Sequenz 2 KaffeeR – KaffeeL – PfirsichR - PfirsichL  
 Sequenz 3 PfirsichL – PfirsichR – KaffeeL - KaffeeR  
 Sequenz 4 PfirsichR – PfirsichL – KaffeeR - KaffeeL

Sequenz 5 KaffeeL – PfirsichR – PfirsichL - KaffeeR  
 Sequenz 6 PfirsichR – KaffeeL – KaffeeR - PfirsichL  
 Sequenz 7 PfirsichL – KaffeeR – KaffeeL - PfirsichR  
 Sequenz 8 KaffeeR – PfirsichL – PfirsichR - KaffeeL

	was gerochen?	Intensität (0-10)	Hedonik (-5 bis +5)
Kaffee L			
Kaffee R			
Pfirsich L			
Pfirsich R			

## 11.4 Ergebnistabellen

### 11.4.1 Tabellen: Aktivierungen unter der Bedingung On gegen Off

Tabelle 4: Aktivierungen der Normosmiker (On gegen Off)

Cluster- nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareale	Seite
1	39	5,753	3,389E-07	-44	46	-4	*(3)	Mittlerer orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links
2	9	4,881	6,539E-06	16	-66	-34		Cerebellum, Lobus posterius	rechts
3	7	4,532	2,073E-05	-40	-28	-4		Lobus temporalis	links
4	8	4,377	3,437E-05	-54	-60	-14		Inferiorer temporaler Cortex, Lobus temporalis	links
5	38	4,323	4,091E-05	-50	18	34		Mittlerer frontaler Cortex, Lobus frontalis	links
6	15	4,129	7,583E-05	36	-44	-2		Lobus temporalis	rechts
7	7	3,871	0,0001702	-24	0	-20	*(1)	Amygdala, Limbisches System	links
8	8	3,820	0,0001991	-32	-58	-26		Cerebellum, Lobus anterior	links
9	12	3,816	0,0002014	-2	-44	-2		Vermis, Lobus anterior cerebellum	links
10	6	3,793	0,000216	24	36	10		Lobus frontalis	rechts
11	12	3,701	0,0002864	20	-18	-4		Sublobär, extranucleär	rechts
12	6	3,688	0,0002979	-6	-80	-26		Cerebellum, Lobus posterius	links
13	9	3,680	0,0003047	-40	16	-2	*(2)	Insula	links
14	6	3,667	0,0003176	-40	24	-16	*	Inferiorer orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links
15	8	3,656	0,000328	-26	-52	4	*	Cingulum	links
16	6	3,554	0,0004451	-34	32	16		Mittlerer frontaler Cortex, Lobus frontalis	links

In der Tab. 4 sind alle signifikanten Aktivierungen der **Normosmiker in der Bedingung ON gegen OFF** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Den jeweiligen Aktivierungen wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 12** abgebildet.

Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen. Es wurden drei dieser **speziellen Aktivierungen in Abb. 13** mit den entsprechenden Nummern dargestellt.

Tabelle 5: Aktivierungen der Hyposmiker (On gegen Off)

Cluster-nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareale	Seite
1	18	4,305	0,0000475	-36	8	-10	* (1)	Insula	links
2	12	4,250	0,0000564	18	28	-10		Lobus frontalis	rechts
3	6	4,063	0,0001010	16	-86	10		Calcarine, Lobus occipitalis	rechts
4	5	4,012	0,0001181	48	12	10		Frontales inferiores Operculum, Lobus frontalis	rechts
5	6	3,724	0,0002833	18	-22	-6		Mesencephalon	rechts
6	5	3,669	0,0003332	-16	-12	40	*	Cingulum	links
7	6	3,523	0,0005129	-36	34	-8	* (2)	Inferiorer orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links

In der Tab. 5 sind alle signifikanten Aktivierungen der **Hyposmiker in der Bedingung ON gegen OFF** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Den jeweiligen Aktivierungen wurden ihr Hirnareale und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 14** abgebildet.

Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen. Es wurden zwei dieser **speziellen Aktivierungen in Abb. 15** mit den entsprechenden Nummern dargestellt. .

## 11.4.2 Tabellen: Gruppenabhängige Aktivierungen

Tabelle 6: Aktivierungen Normosiker gegenüber Hyposmikern

Cluster-nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareal	Seite
1	13	4,1359048	4,2110E-05	58	-54	30		Lobus parietalis	rechts
2	14	3,9753938	7,4653E-05	-18	44	8	* (1)	Cingulum	links
3	6	3,7788417	0,00014779	16	-50	32		Precuneus, Lobus parietalis	rechts
4	9	3,7458706	0,00016539	-20	-6	14		Sublobär, extranucleär	links
5	7	3,731554	0,00017364	54	-52	46		Lobus parietalis	rechts
6	6	3,7193453	0,00018098	16	48	-8	* (2)	Mittlerer orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	rechts
7	5	3,6589384	0,00022187	16	-52	-20		Cerebellum, Lobus anterior	rechts
8	5	3,5094967	0,00036401	-48	18	28		Frontales inferiores Operculum, Lobus frontalis	links

In der Tab. 6 sind alle signifikanten Aktivierungen der **Normosmiker gegenüber Hyposmiker** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 16** abgebildet. Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen. Es wurden diese **speziellen Aktivierungen in Abb. 17** mit den entsprechenden Nummern dargestellt. .

Tabelle 7: Aktivierungen Hyposmiker gegenüber Normosmikern

Cluster- nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareale	Seite
1	17	3,9182537	9,124E-05	4	64	16		Lobus frontalis	rechts
2	9	3,8762836	0,0001056	16	-34	-16		Cerebellum, Lobus anterior	rechts
3	10	3,8336992	0,0001224	18	-36	-8	* (1)	Cingulum, lingual	rechts
4	6	3,8212032	0,0001278	34	-18	36		Lobus frontalis	rechts
5	7	3,761132	0,000157	-34	-70	26		Lobus temporalis	links
6	5	3,7487369	0,0001638	38	-24	30		Lobus frontalis	rechts
7	8	3,6340702	0,0002411	-12	-18	28	* (3)	Cingulum	links
8	7	3,6181464	0,0002543	18	28	-10		Lobus frontalis	rechts
9	15	3,6046612	0,000266	18	-26	30	* (2)	Cingulum	rechts
10	5	3,5363026	0,0003334	6	-52	10	*	Cingulum, Precuneus	rechts
11	5	3,3555117	0,0005981	-42	-70	24		Lobus temporalis	links

In der Tab. 7 sind alle signifikanten Aktivierungen der **Normosmiker gegenüber Hyposmiker** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 18** abgebildet.

Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen. Es wurden drei dieser **speziellen Aktivierungen in Abb. 19** mit den entsprechenden Nummern dargestellt.



### 11.4.3 Tabellen: Duftstoffabhängige Aktivierungen

Tabelle 8: Aktivierungen Kaffee gegenüber Pfirsich

Cluster- nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareal	Seite
1	35	4,8630567	2,705E-06	46	-4	-30		Lobus temporalis	rechts
2	8	4,0381393	5,977E-05	-34	-70	4		Lobus occipitalis	links
3	5	3,5843501	0,0002845	54	4	6		Rolanic Operc., frontal- temporal Space	rechts

In der Tab. 8 sind alle signifikanten Aktivierungen des Dufts **Kaffee gegenüber Pfirsich** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 20** abgebildet. Kein Cluster lag nach Filterung durch die Maske in olfaktorischen Hirnregionen.

Tabelle 9: Aktivierungen Pfirsich gegenüber Kaffee

Cluster- nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareale	Seite
1	31	5,2574887	5,575E-07	-20	38	22	*	Orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links
2	24	4,2102513	3,216E-05	34	-8	-12	*	Hippocampus, Limbisches System, Lobus temporalis	rechts
3	13	4,1899652	3,462E-05	-14	10	20		Caudate, Sublobäre	links
4	26	4,1036386	4,73E-05	-6	-18	28	*	Cingulum	links
5	6	3,8641684	0,0001101	-16	2	10		sublobär, extranucleär	links
6	7	3,7137783	0,0001844	12	14	22		sublobär, extranucleär	rechts
7	5	3,6020629	0,0002683	-36	-44	12		Lobus temporalis	links
8	5	3,4912174	0,0003864	-44	16	-8	*	inferiorer orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links

In der Tab. 9 sind alle signifikanten Aktivierungen des Dufts **Pfirsich gegenüber Kaffee** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 21** abgebildet.

Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen.

#### 11.4.4 Tabellen: Seitenabhängige Aktivierungen

Tabelle 10: Aktivierungen linksseitige gegenüber rechtsseitiger Stimulation

Cluster- nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareal	Seite
1	12	4,3889914	1,664E-05	-42	-36	-14		Lobus temporalis	links
2	12	4,0857172	5,044E-05	46	-28	26		Lobus parietalis	rechts
3	8	3,9599473	7,883E-05	34	8	10	*	Insular	rechts
4	8	3,7287111	0,0001753	36	-6	28		Lobus frontalis	rechts
5	8	3,6635516	0,0002185	-58	0	-8		Lobus temporalis	links
6	6	3,4737105	0,000409	12	22	14		sublobär, extranucleär	rechts

In der Tab. 10 sind alle signifikanten Aktivierungen der **linksseitigen gegenüber der rechtsseitigen Stimulation** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 22** abgebildet.

Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen.

Tabelle 11: Aktivierungen rechtsseitige gegenüber linksseitiger Stimulation

Cluster-nummer	Vox/Cl	T	p(unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Maske	Hirnareale	Seite
1	11	4,2884598	2,415E-05	-18	-32	40	*	Cingulum	links
2	24	4,2170582	3,137E-05	-26	14	26		Lobus frontalis	links
3	13	3,9092951	9,414E-05	18	-20	32	*	Cingulum	rechts
4	11	3,9014363	9,676E-05	-12	-22	20		sublobäre	links
5	7	3,8363235	0,0001213	-36	-76	-22		Cerebellum, Lobus posterius	links
6	8	3,7512922	0,0001624	-10	36	-14	*	Mittlerer Orbitofrontaler Cortex, Lobus frontalis	links
7	5	3,673943	0,000211	-46	-40	36		Lobus parietalis	links
8	8	3,6296639	0,0002447	-8	-72	-12		Cerebellum, Lobus posterius	links
9	10	3,6002889	0,0002699	10	-66	20		Calcarine, Lobus occipitalis	rechts
10	6	3,5811298	0,0002876	26	38	16		Lobus frontalis	links
11	5	3,5509515	0,0003177	36	-56	-26		Cerebellum, Lobus anterior	rechts
12	5	3,5253088	0,0003456	-56	-22	-6		Lobus temporalis	links

In der Tab. 11 sind alle signifikanten Aktivierungen der **rechtsseitigen gegenüber der linksseitigen Stimulation** als Voxelcluster aufgeführt. Die Cluster sind ab einer Größe von 5 Voxeln dargestellt und werden jeweils durch ihren T-Wert, p(unc.)-Wert ( $p < 0,001$ , unkorrigiert) und ihre Koordinaten (x,y,z-Achse in mm) definiert. Der jeweiligen Aktivierung wurden ihr Hirnareal und ihre Seite zugeordnet. Alle Aktivierungen sind als „glass brain“ zur **Übersicht in Abb. 23** abgebildet. Die \* markieren Cluster, welche durch die Maske gefiltert wurden und daher nur Aktivierungen in olfaktorischen Hirnregionen zeigen.

## 11.4.5 Tabellen: Bewertung der Gerüche während des fMRT

Tabelle 12: Duftbewertungen Hyposmiker

Probanden- nummer	Seite	Kaffee - Identifikation	Kaffee- Intensität	Kaffee- Hedonik	Pfirsich- Identifikation	Pfirsich- Intensität	Pfirsich- Hedonik
4	Links	0	10	5	0	5	0
5	Links	0	3	0	0	0	0
7	Links	0	0	0	0	0	0
17	Links	0	0	0	0	0	0
18	Links	0	5	3	0	6	-4
22	Links	0	5	5	0	9	5
24	Links	0	2	1	0	5	4
26	Links	0	3	-2	0	2	-1
27	Links	0	7	0	0	0	0
28	Links	0	1	0	0	0	0
29	Links	1	7	5	1	8	5
4	Rechts	0	5	5	0	0	0
5	Rechts	0	0	0	0	0	0
7	Rechts	0	0	0	0	0	0
17	Rechts	0	4	0	0	0	0
18	Rechts	0	7	4	0	3	3
22	Rechts	0	10	5	0	8	4
24	Rechts	0	7	-3	0	5	-3
26	Rechts	0	0	0	0	1	0
27	Rechts	0	5	2	0	4	3
28	Rechts	0	3	2	0	2	1
29	Rechts	1	5	5	1	4	4

**Identifikation:** 0 - falsch, 1 - richtig; **Intensität:** von 0 - gar nicht bis 10 - extrem stark wahrgenommen; **Hedonik:** von -5 sehr unangenehm bis 5 sehr angenehm

Tabelle 13: Duftbewertungen Normosmiker

Probanden- nummer	Seite	Kaffee - Identifikation	Kaffee- Intensität	Kaffee- Hedonik	Pfirsich- Identifikation	Pfirsich- Intensität PL	Pfirsich- Hedonik
2	Links	0	8	5	1	4	4
3	Links	1	3	2	1	5	2
6	Links	0	3	1	0	2	-2
8	Links	0	8	5	0	8	3
12	Links	0	9	4	1	10	5
13	Links	0	9	5	1	8	5
14	Links	1	2	5	0	5	5
16	Links	0	4	1	1	7	4
20	Links	0	5	-1	0	5	-3
21	Links	1	6	3	1	6	3
23	Links	0	5	2	0	0	0
25	Links	1	4	4	1	6	3
2	Rechts	1	4	5	1	7	4
3	Rechts	1	3	3	1	3	2
6	Rechts	0	2	-2	0	8	3
8	Rechts	0	5	3	0	6	4
12	Rechts	0	1	5	1	9	5
13	Rechts	1	5	5	0	8	5
14	Rechts	0	7	4	0	6	5
16	Rechts	1	7	1	1	6	3
20	Rechts	0	8	5	1	7	2
21	Rechts	1	3	3	0	4	2
23	Rechts	0	8	3	1	5	5
25	Rechts	0	6	4	1	7	3

**Identifikation:** 0 - falsch, 1 - richtig; **Intensität:** von 0 - gar nicht bis 10 - extrem stark wahrgenommen; **Hedonik:** von -5 sehr unangenehm bis 5 sehr angenehm

