

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

Cortical Thickness Analyse nach olfaktorischem Training bei postinfektiöser Dysosmie

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

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
Doctor medicinae (Dr. med.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von

Anne Junghanns

aus Halle (Saale)

Dresden 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Riechen ist Lebensqualität	1
1.2. Riechstörungen	3
1.2.1. Einteilung	3
1.2.1.1. Nach Klinik	3
1.2.1.2. Nach Ätiologie	4
1.2.2. Definition und Pathophysiologie	5
1.2.2.1. Sinunasal	5
1.2.2.2. Postinfektiös	5
1.2.2.3. Posttraumatisch	6
1.2.3. Diagnostik	6
1.2.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung	6
1.2.3.2. Riechtestung	7
1.2.4. Therapie und Prognose	8
1.3. Riechtraining und neuronale Plastizität	9
1.4. Die Neuroanatomie des Riechens	13
1.5. Cortical Thickness	19
1.5.1. Grundlagen	19
1.5.1.1. Der menschliche Kortex	19
1.5.1.2. Die Vermessung des Kortex	21
1.5.2. Analyseverfahren	23
1.5.2.1. Oberflächenbasierte Verfahren	23
1.5.2.2. Volumenbasierte Verfahren	24
1.5.2.3. Computational Anatomy Toolbox	24
2. Material und Methoden	27
2.1. Studiendesign	27
2.2. Probanden- und Teilnahmekriterien	27
2.3. Untersuchungsablauf	28
2.3.1. Anamnese	28
2.3.2. Riechtestung: „Sniffin‘ Sticks“-Testbatterie	29
2.3.2.1. Allgemeines	29
2.3.2.2. Schwellentest	30
2.3.2.3. Diskriminationstest	30
2.3.2.4. Identifikationstest	30
2.3.3. MRT-Untersuchung	31
2.4. Riechtraining	31
2.5. Datenauswertung	32
2.5.1. Riechtestung	32
2.5.2. Cortical Thickness Analyse	32

2.5.2.1.	Datenaufbereitung	32
2.5.2.2.	Statistische Auswertung	34
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Riechtestung	35
3.2.	Cortical Thickness Analyse.....	38
3.2.1.	Vergleich vor und nach Riechtraining	38
3.2.2.	Vergleich nicht klinisch signifikante SDI-Besserung versus klinisch signifikant verbesserte SDI-Besserung	40
3.2.3.	Vergleich Männer versus Frauen.....	42
3.2.4.	Vergleich initiale Parosmiker versus keine initiale Parosmie.....	43
4.	Diskussion	44
4.1.	Riechtestung	45
4.2.	Cortical Thickness Analyse.....	49
4.2.1.	Cortical Thickness in der Riechforschung.....	49
4.2.2.	Veränderungen der Cortical Thickness.....	50
4.2.2.1.	Insgesamt nach Riechtraining	50
4.2.2.2.	Einflussfaktoren	52
4.2.3.	Vergleich nicht klinisch signifikante SDI-Besserung versus klinisch signifikante SDI-Besserung.....	52
4.2.4.	Vergleich Männer versus Frauen.....	53
4.2.5.	Vergleich initiale Parosmie versus keine initiale Parosmie.....	54
4.3.	Fazit	57
5.	Zusammenfassung	58
6.	Summary	60
7.	Literaturverzeichnis	62
8.	Anhang	84
8.1.	Ergänzende Abbildungen	84
8.2.	„Sniffin‘ Sticks“-Untersuchungsprotokoll	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8.3.	Anamnesebogen	87
8.4.	MRT-Aufklärung	89
8.5.	CAT-Report	93
8.6.	Magnetresonanztomographie	94
8.6.1.	Physikalische Grundlagen	87
8.6.2.	Nachteile	96
8.6.3.	Sicherheit und Risiken.....	89
9.	Abbildungsverzeichnis	97
10.	Tabellenverzeichnis	98
	Danksagung	99
	Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	100
	Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Pars anterior des Gyrus cinguli
CAT	engl. <i>Computational Anatomy Toolbox</i>
CSF	Liquor cerebrospinalis
CTH	engl. <i>cortical thickness</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GFM	Gyrus frontalis medius
GM	graue Substanz
MRT	Magnetresonanztomographie
N/A	nicht anwendbar
OB	Bulbus olfactorius
OFC	orbitofrontaler Kortex
PBT	engl. <i>projection-based thickness</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RBM	regionenbasierte Morphometrie
RO	Operculum Rolandi
ROI	engl. <i>region of interest</i>
SBM	oberflächenbasierte Morphometrie
SD	Standardabweichung
SDI-Wert	Schwellen-Diskriminations-Identifikationstestwert
VBM	voxelbasierte Morphometrie
vs.	versus
WM	weiße Substanz

1. Einleitung

1.1. Riechen ist Lebensqualität

Zu den Symptomen eines viralen Infektes der oberen Atemwege gehören Reizhusten, wässrige bis visköse Nasensekretion, eine behinderte Nasenatmung, Niesreiz sowie ein herabgesetztes Riech- und Schmeckempfinden (Arnold und Ganzer, 2005). Letzteres normalisiert sich meistens nach Ausheilen des Infektes wieder. Bleibt der Riechverlust (Dysosmie) bestehen, kann es sich um eine sogenannte postinfektiöse Riechstörung handeln. Es gibt unterschiedliche Angaben dazu, wieviel Prozent der Riechstörungen durch Infekte verursacht werden und wie oft Riechstörungen im Allgemeinen auftreten (Murphy et al., 2002; Brämerson et al., 2004; Landis et al., 2004). Fest steht, dass ihre Prävalenz im Allgemeinen unterschätzt wird. Nach Vennemann et al. (2008) weisen 18 % der allgemeinen Bevölkerung einen beeinträchtigten Geruchssinn auf, weitere 3,8 % zeigen einen kompletten Verlust des Riechvermögens. Riechstörungen sind demzufolge häufig, werden aber meist von den Betroffenen erst spät oder gar nicht wahrgenommen (Landis et al., 2003; Philpott et al., 2006; Shu et al., 2009; Wehling et al., 2011). Frauen haben im Allgemeinen ein besseres Riechvermögen als Männer (Doty und Cameron, 2009; Sorokowski et al., 2019) und leiden konsekutiv auch stärker unter dessen Verlust (Frasnelli und Hummel, 2005). Mit zunehmendem Alter sinkt die Sensitivität zur Wahrnehmung von Gerüchen (Presbyosmie) (Doty, Shaman, Applebaum et al., 1984; Doty, 2018), sodass ca. zwei Drittel der über 80-jährigen Frauen und Männer einen eingeschränkten Geruchssinn haben (Murphy et al., 2002). Diese Abnahme des Riechvermögens mit dem Alter ist nicht automatisch gegeben, die Riechfunktion kann vielmehr als ein Indikator für allgemeine Gesundheit betrachtet werden und sinkt mit steigender Morbidität (Mackay-Sim et al., 2006). Viele verschiedene Erkrankungen sowie deren Medikation interagieren mit dem Geruchssinn (Mackay-Sim 2006, Ackermann 2012). So sind Beeinträchtigungen infolge psychiatrischer Erkrankungen wie Schizophrenie (Turetsky et al., 2009) oder Depression (Pause et al., 2003; Atanasova et al., 2008; Croy, Symmank et al., 2014) bekannt und auch bei endokrinen Erkrankungen (Chernykh et al., 2015) wie Diabetes mellitus Typ II (Naka et al., 2010) oder Hypothyreoidismus (Günbey et al., 2015; Świdziński et al., 2016) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Steinbach et al., 2013) beobachtet worden. Leber- (Temmel et al., 2005) und Nierenerkrankungen (Frasnelli et al., 2002; Koseoglu et al., 2017) können ebenfalls mit Riechstörungen assoziiert sein. Am besten untersucht ist der Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen. Eine Abnahme des Riechvermögens kann ein erster Hinweis auf das Vorliegen von Morbus Parkinson (Pinsen 2004, Haehner, Hummel 2007, Rahayel 2012) oder Morbus Alzheimer (Bacon 1998, Murphy 1999, Christen Zaech 2003, Rahayel 2012) sein.

Zusätzlich zu ihrem gehäuftem Auftreten im Alter sind Riechstörungen also ein Begleitsymptom vieler Erkrankungen und betreffen so im Laufe des Lebens einen großen Teil der Bevölkerung. Verliert eine Person ihren Geruchssinn, fehlt ihr ein wichtiges körpereigenes Warnsystem. Verdorbenes Essen kann nicht mehr eindeutig erkannt werden, austretendes Gas oder giftiger Rauch werden nicht bemerkt (Santos et al., 2004). Als Folge einer gestörten Riechfunktion werden riskante Situationen daher seltener wahrgenommen und vermieden (Pence et al., 2014).

Riechen hat zudem eine ausgeprägte soziale Funktion. So trägt die Wahrnehmung von Gerüchen zur Bindung zwischen Mutter und Kind bei (Porter et al., 1983; Schleidt und Genzel, 1990; Croy et al., 2019) und beeinflusst die Partnerwahl (Wedekind et al., 1995; Havlicek et al., 2008; Mahmut und Croy, 2019). Die Unfähigkeit, den Geruch seines Kindes, des Partners oder auch des eigenen Körpers wahrzunehmen, kann zu Verunsicherung und einem Gefühl der Isoliertheit führen (Temmel et al., 2002; Nordin et al., 2011). Gerüche wirken außerdem direkt auf unsere Emotionen ein, können sie sowohl starke emotionale, als auch physische Reaktionen auslösen (Dong und Jacob, 2016) und beeinflussen, ob wir uns glücklich oder angeekelt, ängstlich oder konzentriert fühlen (Herz, 2009; Croy et al., 2011; Seo et al., 2011; de Groot et al., 2012). Und nicht zuletzt ist der Geruchssinn ein wesentlicher Garant von Lebensqualität, da er bei der Nahrungsaufnahme die Perzeption vielschichtiger Aromen ermöglicht. Etwa 80 % der Geschmacksinformationen werden durch den Geruchssinn vermittelt (Murphy et al., 1977).

Ein verminderter Geruchssinn entspricht demnach zumeist einem Verlust an Lebensqualität (Hummel, Nordin 2005, Kollndorfer 2017). Dies zeigt auch eine Studie von Miwa et al. (2001), in der nur 50 % der Teilnehmer mit einer Riechstörung angaben, mit ihrem Leben zufrieden zu sein. Die Betroffenen berichteten von Schwierigkeiten beim Kochen, von reduziertem Appetit, von Problemen bei der persönlichen Hygiene und in sozialen Beziehungen, sie hätten Angst, verdorbenes Essen zu sich zu nehmen und fühlten sich weniger sicher (Temmel et al., 2002; Croy, Nordin et al., 2014). Als Folge der verminderten Zufriedenheit und Lebensqualität können psychische Probleme auftreten, oft in Form depressiver Symptome (Croy, Nordin et al., 2014; Sivam et al., 2016; Kollndorfer et al., 2017). Wilson et al. (2011) wiesen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der Lebenserwartung und dem Riechvermögen nach. Die hohe Prävalenz und die einschränkenden Auswirkungen von Riechstörungen auf den Alltag unterstreichen die Wichtigkeit ihrer Untersuchung und wissenschaftlichen Betrachtung.

Daher soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag zu einem Forschungsgebiet leisten, dessen Relevanz häufig verkannt wird und dessen zunehmende Erforschung Erkenntnisse für verschiedene medizinische Disziplinen verspricht. Da der Geruchssinn wie alle sensorischen Systeme auf der Erregung und Verbindung zentralnervöser Bahnen basiert, kann die

Untersuchung von Hirnstrukturen zu einem besseren Verständnis von Riechstörungen verhelfen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie sich ein sechsmonatiges Riechtraining auf die Kortexdicke (engl. *cortical thickness*, CTH) von Patienten mit postinfektiöser Riechstörung auswirkt. Im Vorfeld der Untersuchungen sind theoretische Überlegungen und eine entsprechende Literaturanalyse notwendig. Im Folgenden sollen die Charakteristika von Riechstörungen, insbesondere postinfektiöser Ätiologie, skizziert werden.

1.2. Riechstörungen

1.2.1. Einteilung

Klinisch wird zwischen qualitativen und quantitativen Riechstörungen unterschieden, die wiederum jeweils hinsichtlich ihrer Ätiologie unterteilt werden.

1.2.1.1. Nach Klinik

Der Begriff „Dysosmie“ ist ein Überbegriff für qualitative und quantitative Riechstörungen (siehe Tab. 1). Ein intakter Geruchssinn wird als Normosmie bezeichnet.

Tabelle 1: Quantitative und qualitative Riechstörungen. Modifiziert nach: Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016

	<i>Riechstörung (Dysosmie)</i>	<i>Definition</i>
Quantitativ	Hyperosmie	Übernormale Funktion
	Hyposmie	Partieller Verlust
	Komplette Anosmie	Kompletter Verlust
	Funktionelle Anosmie	Beinhaltet sowohl den kompletten Verlust, als auch das Vorhandensein einer Restwahrnehmung
Qualitativ	Parosmie	Missempfindung bei vorhandenem Sinnesreiz
	Phantosmie	Riechempfindung bei nicht vorhandenem Sinnesreiz

Quantitative Riechstörungen sind durch eine Reduktion oder Verstärkung der Riechfähigkeit gekennzeichnet, während qualitative Riechstörungen auf einer veränderten Qualität oder auch auf einer Halluzination der Geruchswahrnehmung beruhen.

Zu den qualitativen Störungen werden Phantosmien und Parosmien gezählt. Bei einer Phantosmie nimmt der Betroffene einen Geruch wahr, ohne dass für diesen eine Quelle

existiert. Bei einer Parosmie ist eine Geruchsquelle vorhanden, der wahrgenommene Geruch entspricht aber nicht dem vorhandenen; er ist verfälscht und in der Mehrheit der Fälle unangenehm. (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016) Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Parosmie und dem Vorhandensein einer Hyposmie (Knecht et al., 1999).

Eine Hyposmie entspricht einem verminderten Geruchssinn und eine Anosmie der Unfähigkeit, Gerüche wahrzunehmen. Dabei schließt die Bezeichnung der funktionellen Anosmie sowohl den kompletten Verlust, als auch eine noch vorhandene Restwahrnehmung ein, die aber nicht ausreichend ist, um für den Alltag von Relevanz zu sein (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Ein gesteigerter Geruchssinn wird als Hyperosmie bezeichnet. Sie ist sehr viel seltener als Hyp- oder Anosmien und kann beispielweise als Begleitsymptom bei Migräne beobachtet werden (Blau 1985).

1.2.1.2. Nach Ätiologie

Ätiologisch lassen sich sinunasale von nichtsinunasalen Ursachen unterscheiden. Sinunasale Erkrankungen sind der häufigste Grund für eine Riechstörung. Laut einer Studie von Damm et al. (2014) sind 72 % der in deutschen HNO-Kliniken behandelten Riechstörungen auf eine sinunasale Ursache zurückzuführen. In 53 % dieser Fälle liegen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen, in 19 % respiratorische Störungen vor. Die nicht sinusal bedingten Dysosmien sind in 11 % der Fälle postinfektiös, bei 6 % idiopathisch, zu 5 % posttraumatisch, 3 % iatrogen und 2 % toxisch bedingt und zu 1 % angeboren (kongenital).

Je nach Klinik variieren diese Zahlen jedoch maßgeblich, z.B. bei postinfektiösen Ursachen, deren Anteil mit bis zu 91 % angegeben wird (Damm et al., 2004). Nordin und Brämerson (2008) verglichen Daten aus verschiedenen Studien zur Prävalenz von Riechstörungen, wobei sich folgende Zahlen für die Häufigkeit der Ursachen ergaben: Postinfektiös (18-45 %), sinusal (7-56 %), posttraumatisch (8-20 %), toxisch oder medikamentös (2-6 %) und kongenital (0-4 %). Es wird angenommen, dass die Abweichungen in diesen Daten durch verschiedene Patientenpopulationen und Einschlusskriterien bedingt werden. Zu den häufigsten Ursachen für Riechstörungen zählen also sinunasale Erkrankungen, virale Infekte und Schädel-Hirn-Traumata.

Im Folgenden sollen die Charakteristika von Riechstörungen anhand dieser drei Ätiologien vorgestellt werden. Aufgrund der Zielstellung der vorliegenden Arbeit wird dabei ein Schwerpunkt auf postinfektiöse Riechstörungen gelegt.

1.2.2. Definition und Pathophysiologie

1.2.2.1. Sinunasal

Sinunasale Riechstörungen treten infolge von Erkrankungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen auf. Die jeweilige Grunderkrankung führt zu einer Beeinträchtigung des Riechens über konduktorische Blockaden und nachfolgende Entzündungsprozesse. Die meisten sinunasalen Dysosmien sind auf eine chronische Rhinosinusitis und die Polyposis nasi et sinuum zurückzuführen. Je länger der Entzündungsprozess besteht, desto schlechter ist, bedingt durch einen fortschreitenden Umbau des Riechepithels, die Prognose. (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016)

1.2.2.2. Postinfektiös

Postinfektiöse Riechstörungen treten im Anschluss an einen viralen Infekt der oberen Atemwege auf. Welche Viren genau die Störung verursachen, ist noch nicht vollständig geklärt, ein Zusammenhang mit Rhino-, Influenza-, Parainfluenza- und Coronaviren wird jedoch angenommen (Suzuki et al., 2007). Laut Sugiura et al. (1998) ist der Parainfluenza Virus Typ 3 als ursächliches Pathogen wahrscheinlich, da die saisonale Hochzeit dieses Virus mit den Zeiten erhöhter Inzidenz von postinfektiösen Dysosmie übereinstimmt. Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass eine Riechstörung zu den häufigsten Symptomen einer Infektion mit SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) zählt. In einer Studie von Moein et al. (2020) wiesen 98 % der untersuchten, mit dem Virus infizierten Patienten einen eingeschränkten Geruchssinn auf. Andere Untersuchungen ergaben, dass eine Dysosmie ein sehr frühes Symptom im Krankheitsverlauf darstellt (Xydakis et al., 2020) und in einigen Fällen das einzige Symptom einer Infektion ist (Hopkins et al., 2020). Wird aktuell ein Patient mit einem Geruchsverlust vorstellig, muss daher der dringende Verdacht auf COVID-19 (engl. *coronavirus disease 2019*) gestellt werden (Lao et al., 2020).

Es ist bekannt, dass Erkältungen bzw. akute Rhinitiden, die im Allgemeinen durch Viren verursacht werden, den Geruchssinn einschränken können (Åkerlund et al., 1995; Hummel et al., 1998). Meist kehrt die Riechfunktion mit Abklingen des Infektes und konsekutivem Abschwellen der Schleimhäute wieder zurück (Seiden, 2004). Bleibt der Geruchsverlust bestehen, nachdem alle anderen Infektsymptome abgeklungen sind, ist eine postinfektiöse Riechstörung anzunehmen. Diese kann sich als Hyp- oder Anosmie äußern und von qualitativen Riechstörungen (Parosmie, Phantosmie) begleitet sein. Die Diagnose wird daher dann gestellt, wenn der Geruchsverlust plötzlich und unmittelbar auf einen Infekt der oberen Atemwege folgt und keine anderen möglichen Ursachen vorliegen. Frauen (Sugiura et al., 1998) und ältere Menschen (Goodspeed et al., 1987; Sugiura et al., 1998) sind häufiger betroffen.

Pathophysiologisch beruht die postinfektiöse Riechstörung auf einer Schädigung olfaktorischer Strukturen durch Viren und deren Toxine. Dabei können die Pathogene den Geruchssinn zum einen über eine degenerative Wirkung auf zentrale Signalwege und zum anderen über eine periphere Zerstörung olfaktorischer Rezeptorneurone beeinträchtigen. Vom olfaktorischen Epithel aus können die Viren über die Fila olfactoria zum zentralen Nervensystem gelangen und dort olfaktorische Signalwege angreifen (Jafek, 2002). Studien demonstrierten außerdem, dass die Anzahl der Riechsinneszellen und Nervenfasern bei Patienten mit postinfektiösem Geruchsverlust reduziert und die Epithelstruktur verändert ist (Yamagishi et al., 1988; Yamagishi et al., 1994).

Es wird angenommen, dass die häufig als Begleiterscheinung auftretenden qualitativen Riechstörungen ebenfalls auf diese viral bedingten, strukturellen Veränderungen zurückzuführen sind. Eine Vermutung ist hierbei, dass der Rezeptorenverlust das Signal eines Duftstoffes verändert. Es gibt Studien, die Phantosmien über Epithelstrukturveränderungen (Holbrook et al., 2005) oder ein verringertes Volumen des Bulbus olfactorius (Mueller et al., 2005) erklären. Laut Lötsch et al. (2016) ist eine Phantosmie, ähnlich wie eine Anosmie, das Resultat eines Funktionsverlustes in olfaktorischen Hirnarealen, während der Parosmie eine komplexe Mischung an geschädigten und intakten Hirnregionen zugrunde liegt.

1.2.2.3. Posttraumatisch

Posttraumatische Riechstörungen bezeichnen den Geruchsverlust nach einem Schädeltrauma. Zur Diagnosestellung muss ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Störung und Trauma gegeben sein (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Schädel-Hirn-Traumata können einen Abriss der Fila olfactoria am Durchtritt durch die Lamina cribrosa zur Folge haben. Dies kann sowohl durch eine Fraktur der Lamina, als auch durch eine Abscherung der Fasern am Knochen geschehen (Reiter et al., 2004). In Verbindung mit Kontusionen zentraler olfaktorischer Strukturen ergibt sich eine posttraumatische, olfaktorische Beeinträchtigung (Lotsch et al., 2015; Lötsch et al., 2016).

Weitere Ursachen, z.B. kongenital, idiopathisch, toxisch oder als Begleitsymptomatik von anderen Grunderkrankungen, sind weniger häufig, müssen aber dennoch mit den entsprechenden diagnostischen Verfahren ausgeschlossen werden.

1.2.3. Diagnostik

1.2.3.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu Beginn der Diagnostik steht eine allgemeine und spezifische Anamnese (siehe Anamnesebogen 8.3. im Anhang). Dabei sollte der Beginn der Störung erfragt werden, also u.a. ob sich die Beschwerden graduell oder plötzlich, wie beispielsweise nach einem Trauma

oder einer Erkältung, manifestierten. Letzteres würde auf eine posttraumatische oder postinfektiöse Ursache hindeuten. Hat der Patient auf der anderen Seite Schwierigkeiten, sich an den Beginn der Beschwerden zu erinnern und fluktuieren diese, ist eine sinunasale Ursache wahrscheinlich. Bei altersbedingten oder mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierten Riechstörungen läge ebenfalls ein gradueller Verlauf, jedoch ohne ein Fluktuieren der Beschwerden vor.

Bei Verdacht auf eine postinfektiöse Ursache ist es besonders wichtig, zu erfragen, ob zwischen dem akuten Infekt und der Riechstörung eine beschwerdefreie Zeit lag. Ist dies der Fall, ist eine sinunasale Ursache wahrscheinlich, die mit systemischen Steroiden behandelt werden kann (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Hat der Patient zur Behandlung des Infektes Medikamente eingenommen, sind diese genau zu erfragen, da viele Medikamente, darunter Antibiotika, den Geruchssinn beeinträchtigen können (Ackerman und Kasbekar, 1997; Schiffman, 2018). Neben der Medikamentenanamnese haben Noxen- und Sozialanamnese einen besonderen Stellenwert. Raucher sind beispielsweise häufiger in ihrem Geruchssinn eingeschränkt (Vennemann et al., 2008) und auch manche Berufe können eine Exposition gegenüber geruchssinnsschädigenden Toxinen bedingen (Henkin, 1994; Werner und Nies, 2018). Um eine kongenitale Ursache auszuschließen, sollte erfragt werden, ob jemals ein Riechvermögen erinnerlich war.

Die körperliche Untersuchung sollte einen HNO-Status inklusive einer endoskopischen Untersuchung des Nasen-Rachenraumes und der Riechspalte einbeziehen, um sinunasale Ursachen wie Septumdeviationen, Tumore oder Polypen, auszuschließen (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

1.2.3.2. Riechtestung

Die Prüfung der Riechfunktion mit einem validierten und standardisierten Testverfahren ist bei Verdacht auf eine Riechstörung obligatorisch, da gezeigt wurde, dass die subjektive Einschätzung des eigenen Riechvermögens nicht zuverlässig ist (Landis et al., 2003; Philpott et al., 2006; Shu et al., 2009; Wehling et al., 2011; Adams et al., 2017). Meist wird ein beeinträchtigter Geruchssinn von den Patienten schlichtweg nicht wahrgenommen und demzufolge in der Anamnese nicht erwähnt. In einer Studie gaben 74,2 % der Patienten mit einer klinisch attestierten Riechstörung an, keine Einschränkungen ihres Geruchssinnes zu spüren (Adams et al., 2017). Daraus lässt sich schließen, dass die Mehrheit der Patienten mit einem beeinträchtigten Geruchssinn sich dessen nicht bewusst ist und in der Folge weder diagnostiziert, noch therapiert wird.

Abhängig vom kulturellen Hintergrund wird die Riechtestung meist mit dem University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) (Doty, Shaman, Kimmelman et al., 1984) oder

den „Sniffin‘ Sticks“ (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997) durchgeführt. Letztere sind der olfaktometrische Standard im europäischen Raum und werden von der „Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie“ (2016) empfohlen. Es handelt sich dabei um ein psychophysisches Verfahren zur Testung der orthonasalen Riechfunktion. Psychophysische Testverfahren hängen von der Mitarbeit des Patienten ab und werden von dessen verbalen und kognitiven Fähigkeiten beeinflusst (Hummel und Welge-Lüssen, 2008a). Demgegenüber überzeugen sie durch ihre schnelle Durchführbarkeit und, im Fall der „Sniffin‘ Sticks“-Testbatterie, durch die Möglichkeit, verschiedene Teilaspekte des Riechens zu beurteilen (Lötsch et al., 2008). Das wird durch die Zusammenstellung aus drei Einzeltests gewährleistet, die die Wahrnehmungsschwelle, Diskrimination und Identifikation von Gerüchen prüfen. Die kombinierte Verwendung dieser drei Tests beruht auf der Annahme, dass sich die Riechfunktion aus mehreren Teilfunktionen zusammensetzt, welche unterschiedlichen Stationen der Geruchsverarbeitung entsprechen (Lötsch et al., 2008; Hedner et al., 2010). So soll der Schwellentest primär den peripheren Anteil des Riechsystems prüfen, während angenommen wird, dass Diskriminations- und Identifikationstest Aufschluss über höherliegende, zentrale Stationen der Geruchswahrnehmung geben (Hedner et al., 2010). Da diese aber z.B. über die Gedächtnisfunktion wiederum an der Erfassung der Schwelle beteiligt sind, ist eine eindeutige Abgrenzung nicht möglich (Hummel und Welge-Lüssen, 2008a).

1.2.4. Therapie und Prognose

Prognostisch günstig bei Riechstörungen sind jugendliches Alter und weibliches Geschlecht des Patienten, ein hoher Grad an olfaktorischer Restfunktion, Nichtraucherstatus, ein großes Volumen des Bulbus olfactorius, ein kurzes Zeitintervall zwischen Auftreten und Behandlung der Störung sowie das initiale Vorhandensein von Parosmie (Hummel und Lötsch, 2010; Kühn et al., 2016).

Je nach Ätiologie existieren verschiedene Therapiemöglichkeiten.

Die konservative Therapie sinunasaler Riechstörungen besteht in der Anwendung topischer, wie bei der allergischen Rhinitis (Stuck et al., 2003), oder oraler Steroide (Stevens, 2001; Banglawala et al., 2014), wie bei der chronisch polypösen Rhinosinusitis. Operative Interventionen können helfen, die Belüftung der Nase und darauffolgend den Entzündungszustand zu verbessern (Yee et al., 2010). Nach Besserung der Grunderkrankung durch konservative oder operative Therapie wird oft auch eine Besserung der Riechstörung verzeichnet (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Wiederholte Operationen können jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine Verbesserung der Riechfunktion verringern (Nguyen et al., 2015).

Postinfektiöse Riechstörungen bessern sich in etwa einem Drittel der Fälle spontan innerhalb eines Jahres, dabei am stärksten in den ersten sechs Monaten nach Infekt. Eine Spontanheilung findet häufiger bei jüngeren Patienten statt (Hummel, 2000). Riechtraining kann die Prognose maßgeblich positiv beeinflussen und ist die derzeit empfohlene Therapie (Damm et al., 2014; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Die intranasale Anwendung von Natriumcitratlösung (Whitcroft et al., 2016), orale und lokal injizierte Kortikosteroide sowie die Einnahme von α -Liponsäure und Caroverin (Harless und Liang, 2016) scheinen einen positiven Effekt bei postinfektiösen Riechstörungen zu haben, wobei höhergradige Evidenznachweise für eine pharmakologische Therapie bei postinfektiöser Riechstörung noch ausstehen (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

Bei posttraumatischer Ursache ist eine spontane Besserung des Riechvermögens ebenfalls möglich, aber insbesondere im Vergleich mit postinfektiösen Riechstörungen selten. In einer Studie lag die Spontanheilungsrate im Laufe eines Jahres bei posttraumatischer Riechstörung bei 10 %, während sich bei 32 % der Patienten mit postinfektiöser Riechstörung eine Besserung zeigte (Reden et al., 2006). Die Einnahme von Zinkglukonat ist gegenüber Steroiden oder einem spontanen Verlauf überlegen (Jiang et al., 2015). Zudem wurde festgestellt, dass Riechtraining die Prognose posttraumatischer Riechstörungen positiv beeinflussen kann (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Langdon et al., 2018; Pellegrino et al., 2019). Es stellt damit einen vielversprechenden Therapieansatz dar, der bei verschiedenen Arten von Riechstörungen Wirksamkeit zeigt (Pekala et al., 2016).

1.3. Riechtraining und neuronale Plastizität

Die positive Wirkung olfaktorischen Trainings auf die Riechfunktion beruht auf der Fähigkeit des Riechsystems, sich zu regenerieren. Das wiederholte, konzentrierte Ausführen einer Tätigkeit führt zu deren besseren Beherrschung. Diese Funktionssteigerung geht mit funktionellen und strukturellen Hirnveränderungen einher. Beispiele dafür gibt es in der Musik (Gaser und Schlaug, 2003; Bermudez und Zatorre, 2005; Kleber et al., 2010), beim Sport (Ross et al., 2003; Cross et al., 2006; Lotze und Halsband, 2006) und auch beim Riechen.

Studien zeigen, dass Menschen, die ihren Geruchssinn täglich benutzen und trainieren, wie Sommeliers (Bende und Nordin, 1997; Tempere et al., 2012) oder Parfümeure (Delon-Martin et al., 2013), nicht nur überdurchschnittliche Testscores bei olfaktometrischer Einschätzung erzielen, sondern auch Veränderungen olfaktorischer Hirnstrukturen aufweisen (Royet et al., 2013). So fanden Delon-Martin et al. (2013) heraus, dass sich der trainierte Geruchssinn der Parfümeure in einer Reorganisation der primär und sekundär olfaktorischen Hirnareale abbildete. Diese Erkenntnisse verhalten sich analog zu anderen sensorischen Systemen (Gaser und Schlaug, 2003; Kleber et al., 2010 u.a.) und unterstützen damit die These, dass

Expertise mit einer Umstrukturierung der jeweils zugehörigen Hirnregionen einhergeht. Bei Schädigung eines Systems und nachfolgendem Funktionsverlust wurde wiederum eine „negative“ Plastizität mit einem Rückgang neuronaler Strukturen nachgewiesen (Bitter, Gudziol et al., 2010; Kollndorfer, Jakab et al., 2015 u.a.). In den letzten Jahrzehnten deutete eine wachsende Anzahl von Studien darauf hin, dass das Gehirn in der Lage ist, Funktionsverluste auszugleichen (Bende und Nordin, 1997; Ferris et al., 2019). Diese Fähigkeit zur Rehabilitation verlorener und zum Erwerb neuer Funktionen beruht auf neuronaler Plastizität. Alle Sinnessysteme des Menschen zeichnen sich durch eine hohe Plastizität aus, aber während das auditorische und visuelle System dahingehend bereits vielfach beschrieben worden sind, fehlt es noch an Verständnis über die neuronale Verarbeitung olfaktorischer Informationen. Die Grundlagen olfaktorischer Plastizität sind daher zunehmend Gegenstand verschiedener Untersuchungen (Mainland et al., 2002; Wilson et al., 2004).

Plastizität findet sich sowohl auf peripherer, als auch auf zentraler Ebene und ermöglicht dem Geruchssinn die Adaptation an Erfahrungen und Gelerntes, was der Optimierung der Sinneswahrnehmungen dient.

Neben der subventrikulären Zone des lateralen Ventrikels und dem Gyrus dentatus des Hippocampus (Ming und Song, 2011; Lazarov und Marr, 2013) ist das Riechepithel eine der wenigen Regionen des menschlichen Nervensystems, in dem sich neuronale Stammzellen befinden, die die Fähigkeit zur lebenslangen Neurogenese besitzen (Graziadei und Graziadei, 1979; Leung et al., 2007). Die Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt zwischen 30 und 120 Tagen (Oboti et al., 2011). Dann werden sie durch Ausdifferenzierung von neuronalen Stammzellen, den Basalzellen, ersetzt (Beites et al., 2005). Deren mitotische Aktivität ist die Voraussetzung für die periphere Plastizität des Riechsystems und dafür, dass sich die Riechfunktion nach viralen Infekten wieder regenerieren kann (Hummel und Welge-Lüssen, 2008b). Die olfaktorischen Rezeptorneurone sind aufgrund ihrer Lage im Epithel äußeren Umwelteinflüssen direkt ausgesetzt, was eine mögliche Erklärung für ihre Fähigkeit zur Regeneration darstellt (Moulton, 1974; Oboti et al., 2011). Wird das Riechepithel geschädigt, kann es durch Neurogenese erneuert werden, wobei die Prognose der Regeneration von altersabhängigen Prozessen wie Telomerverkürzung beeinflusst wird (Watabe-Rudolph et al., 2011). Es wird vermutet, dass eine Beeinträchtigung der Neurogenese mit zunehmendem Alter (Nakamura et al., 1998) ein Grund für die Häufung postinfektiöser Riechstörungen im Alter sein könnte (Reden et al., 2006).

Die meisten Studien, die adaptive Mechanismen von Riechstrukturen untersuchten, konzentrierten sich auf eine einzelne Region, den Bulbus olfactorius (engl. *olfactory bulb*, OB) (Rombaux et al., 2009; Huart et al., 2013). Der OB hat bei der Verarbeitung von olfaktorischen Informationen eine Schlüsselposition inne, denn es findet dort die erste synaptische

Umschaltung statt. Dabei werden die Axone der primären Riechsinneszellen auf die zweiten Neurone der Riechbahn verschaltet (Wurzinger, 2000).

Es gibt viele Studien, die einen positiven Zusammenhang zwischen OB-Volumen und Geruchsfunktion zeigten, sowohl bei gesunden Probanden (Buschhüter et al., 2008; Seubert, Freiherr, Djordjevic et al., 2013; Negoias et al., 2017), als auch bei Patienten mit Geruchsstörungen (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006a; Collet et al., 2009; Han et al., 2018; Yao et al., 2018). Die Patienten wiesen dabei ein geringeres OB-Volumen auf als gesunde Kontrollen, denn Plastizität beruht auf Lernprozessen. Wird der olfaktorische Input verringert, führt die mangelnde Stimulation aufgrund der Plastizität der Strukturen zu einer Abnahme des OB-Volumens.

Auch für sinunasale Riechstörungen ist ein solcher Zusammenhang bekannt. Nasenseptum-Abweichungen (Altundag et al., 2014) und chronische Rhinosinuitiden (Askar et al., 2015; Han et al., 2017) gehen beispielsweise ebenfalls mit einer Verringerung des OB-Volumens einher. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass sowohl beim postinfektiösen als auch beim posttraumatischen Geruchsverlust die OB-Volumina von Anosmikern geringer sind als bei Hyposmikern (Rombaux et al., 2006a; Rombaux et al., 2006b). Je länger ein Geruchsverlust vorlag, desto stärker war die Abnahme des OB-Volumens (Rombaux et al., 2006a; Askar et al., 2015). Verbesserte sich die Riechfunktion, ob spontan oder infolge einer Therapie, führte dies wiederum zu einer Zunahme des OB-Volumens (Haehner et al., 2008; Gudziol et al., 2009).

Zusätzlich zur Plastizität auf Bulbusebene existiert auch eine kortikale Plastizität des Riechsystems. Die meisten Studien, die bisher die Strukturen des olfaktorischen Kortex untersuchten, nutzten dazu die voxelbasierte Morphometrie (engl. *voxel-based morphometry*, VBM). VBM ist eine Methode, mit der regionale Volumen- und Dichteunterschiede zwischen grauer (engl. *gray matter*, GM) und weißer (engl. *white matter*, WM) Substanz in MR-Bildern ermittelt werden können. Wabnegger et al. (2018) untersuchten in ihrer VBM-Studie die Hirnmorphologie bei sogenannten „super smellers“. Das sind Individuen mit besonders niedriger Riechschwelle. Im Vergleich mit Normosmikern wiesen die „super smellers“ ein größeres GM-Volumen im Inselkortex und im Hippocampus auf. Laut Delon-Martin et al. (2013) besitzen Parfümeure ein vergrößertes GM-Volumen im orbitofrontalen Kortex (engl. *orbitofrontal cortex*, OFC) und im piriformen Kortex. Es gibt desweiteren mehrere Studien, die eine Abnahme des GM-Volumen in primären und sekundären olfaktorischen Hirnregionen bei Anosmikern und Hyposmikern zeigten (Bitter, Gudziol et al., 2010; Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014; Yao et al., 2018). Betroffene Regionen waren z.B. die Pars anterior des Gyrus cinguli (engl. *anterior cingulate cortex*, ACC) und der Inselkortex. In beiden Regionen zeigte sich zudem in funktionellen Bildgebungsstudien eine Aktivitätssteigerung bei olfaktorischer Stimulation (Savic, 2002b; Albrecht et al., 2010), was den engen

Zusammenhang zwischen Funktion und Struktur unterstreicht. Weitere in der Mehrheit der Studien von einer GM-Abnahme betroffenen Hirnregionen sind der piriforme Kortex (Bitter, Gudziol et al., 2010; Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013) und der OFC (Bitter, Gudziol et al., 2010; Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014; Han et al., 2018; Yao et al., 2018). Zusätzlich konnten im Gyrus fusiformis (Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013), im Hippocampus (Bitter, Gudziol et al., 2010; Bitter, Brüderle et al., 2010) und im Kleinhirn (Bitter, Brüderle et al., 2010; Bitter, Gudziol et al., 2010; Peng et al., 2013) eine Reduktion der GM beobachtet werden.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen GM-Volumen und Riechverlust nimmt die kongenitale Anosmie eine Sonderstellung ein. Alle zuvor genannten Studien zeigten eine positive Korrelation von Riechfunktion und GM, je besser die Riechfunktion, desto mehr GM. Frasnelli et al. (2013) wiesen bei kongenitaler Anosmie dagegen keine verminderte, sondern eine erhöhte CTH des OFC, des entorhinalen und des piriformen Kortex nach. Diese Ergebnisse decken sich mit Studien des visuellen (Jiang et al., 2009; Park et al., 2009; Voss und Zatorre, 2012; Qin et al., 2013) und auditorischen (Hyde et al., 2007; Albouy et al., 2013) Systems und können durch Synapseneliminierung, dem Gegenstück zur Synaptogenese, erklärt werden (Frasnelli et al., 2013). Der Mechanismus, der einer Zunahme der CTH in primär sensorischen Gebieten bei kongenitalem Verlust zugrunde liegt, ist daher ein anderer als der, durch den die Veränderungen bei erworbenem Sinnesverlust verursacht werden.

Neben den strukturellen Veränderungen des Gehirns bei Riechverlust kann sich auch eine mit olfaktorischem Training verbundene Besserung des Riechvermögens hirmorphologisch abbilden (Gellrich et al., 2018; Al Aïn et al., 2019).

Riechtraining wird bisher erfolgreich bei postinfektiösen, posttraumatischen und idiopathischen Riechstörungen angewandt (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016; Kühn et al., 2016). Es hat einen besonders großen Effekt bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung (Hummel et al., 2009; Damm et al., 2014; Sorokowska et al., 2017). Nach einem viermonatigen Riechtraining wiesen Damm et al. (2014) bei 26 % der untersuchten Patienten mit postinfektiöser Riechstörung eine signifikante Verbesserung des Ergebnisses im „Sniffin‘ Sticks“-Test nach. Unter den Patienten, bei denen die Störung erst seit maximal einem Jahr bestand, erreichten sogar 63 % eine Besserung.

Das Training umfasst das tägliche Riechen an vier Schraubgläschen, die Zitronen-, Eukalyptus-, Nelken- und Rosenduft enthalten. Pro Duft soll der Patient morgens und abends etwa 10 Sekunden aufwenden. Die Dauer des Trainings sollte möglichst lange, aber mindestens 18 Wochen betragen, da so der Effekt gesteigert werden kann (Altundag et al., 2014; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Eine weitere Wirksamkeitssteigerung kann durch einen Wechsel der Düfte während des Trainings erzielt

werden (Altundag et al., 2015). Diese Trainingseffekte waren in einer Studie auch noch bei einer Nachuntersuchung drei Monate später vorhanden, was impliziert, dass Riechtraining eine nachhaltige Funktionsverbesserung bewirkt (Damm et al., 2014). Kollndorfer et al. (2014) fanden heraus, dass das Riechtraining neuronale Plastizitätsprozesse anstößt, indem es zu einer Umstrukturierung neuronaler Bahnen führt. Vor dem Training wies der piriforme Kortex ein umfassendes Netzwerk funktioneller Verbindungen auf, an dem eine Vielzahl von nicht-olfaktorischen Hirnregionen beteiligt waren. Nach dem Training nahmen diese Verbindungen ab, was darauf hindeutet, dass die funktionellen Verbindungen des piriformen Kortex durch das olfaktorische Training reorganisiert wurden. Unterstützt werden diese Ergebnisse von einer Studie, in der eine Neubildung spezifisch olfaktorischer, funktioneller Hirnverbindungen nach dem Riechtraining beobachtet wurde (Kollndorfer, Fischmeister et al., 2015). Gemeinsam impliziert dies neuronale Plastizität als Ursache für den von Damm et al. (2014) beobachteten Langzeiteffekt des Riechtrainings.

Nimmt die Riechfunktion ab, verkleinert sich der OB. Dieser Vorgang ist mit fortschreitendem Alter physiologisch, kann aber durch Riechtraining verlangsamt werden (Schriever et al., 2014). Der Einfluss von Riechtraining auf den OB unterstützt die Beobachtungen, in denen das Trainieren des Geruchssinnes eine Wirkung auf das periphere Riechsystem zeigte. Studien stellten dar, dass sich der Aufbau des Riechepithels verändert und die Neubildung olfaktorischer Rezeptorneurone stimuliert wird (Yee und Wysocki, 2001; Wang et al., 2004). In der Mehrheit der wissenschaftlichen Arbeiten zu den Effekten von Riechtraining wird eine Steigerung der höheren Riechleistungen Identifikation und Diskrimination verzeichnet. Das könnte darauf hinweisen, dass die primäre Trainingswirkung auf zentraler Ebene zu verordnen ist (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass olfaktorisches Training zu Veränderungen der Signalübertragung und der Riechrezeptorneuronenanzahl des Riechepithels führt und es zusätzlich die Aktivität und Organisation zentraler Strukturen beeinflusst.

1.4. Die Neuroanatomie des Riechens

Es gibt das orthonasale und das retronasale Riechen. Beim orthonasalen Riechen werden die Duftmoleküle mit dem Luftstrom bei der Inspiration durch die Nase zum Riechepithel befördert. Beim retronasalen Riechen gelangen sie über die Mundhöhle und den Nasenrachenraum zur Riechspalte (Witt und Hansen, 2008). Die Rezeptorzellen des Geruchssinnes liegen in der Riechschleimhaut der Nase. Sie befindet sich im Bereich der oberen Muschel, dem Nasendach und den oberen Septumanteilen (Regio olfactoria) (Boeninghaus und Lenarz, 2001). Bei ruhiger Inspiration wird die Regio olfactoria nicht direkt angeströmt. Damit sie von ausreichend Duftmolekülen erreicht wird, sind Luftwirbel notwendig, die durch forciertes,

kurzes Einatmen („Schnüffeln“) eine Beströmung der Riechrezeptoren ermöglichen (Hahn et al., 1993). Die Riechschleimhaut nimmt beidseits etwa 2 cm × 5 cm ein (Hummel und Heckmann, 2009). Sie setzt sich aus einem mehrreihigen olfaktorischen Epithel und der Lamina propria zusammen. Das Epithel besteht aus vier Zelltypen, den Sinneszellen (olfaktorische Rezeptorneurone), Stützzellen, Basalzellen und Mikrovillizellen. Die Oberfläche ist mit einer dünnen Schicht Riechschleim bedeckt, der von den Bowman-Drüsen sezerniert wird. Die Basalzellen sind undifferenzierte Stammzellen, aus denen sich verschiedene Zelltypen regenerieren. Sie gewährleisten eine lebenslange Regeneration des Riechepithels. Die olfaktorischen Rezeptorneurone sind primäre Sinneszellen, die selbst Aktionspotentiale generieren und diese über ihre Axone weiterleiten. Sie besitzen zur Epitheloberfläche gerichtete, unbewegliche Zilien, in deren Membran sich G-Protein-gekoppelte Rezeptoren für die Bindung der Geruchsstoffe (Odorantien) befinden. (Witt und Hansen, 2008)

Ein Duftstoffmolekül kann mehrere Geruchsrezeptoren mit unterschiedlicher Intensität aktivieren, wodurch ein für diesen Duftstoff charakteristisches Muster an aktivierten Rezeptoren entsteht (Malnic et al., 1999). Die nachfolgende Signalkaskade führt über eine Depolarisierung der Riechsinneszelle zur Generierung eines Aktionspotenzials. Dieses breitet sich über den Zellkörper auf das basale Axon aus. Die Axone der bipolaren Nervenzellen ziehen als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zum OB. Die Gesamtheit der Fila olfactoria wird als Nervus olfactorius bezeichnet. Im OB erfolgt die synaptische Umschaltung auf Mitral- und Büschelzellen. Deren Fortsätze verlaufen als Tractus olfactorius zum primären olfaktorischen Kortex. (Ulfig, 2008b)

Der OB ist eine paarig angelegte Struktur, die entwicklungsgeschichtlich einer Ausstülpung der Vorderhirnbläschen entspricht, weshalb er wie der Kortex einen schichtartigen Aufbau besitzt. Er befindet sich in der Fossa olfactoria in der vorderen Schädelbasis. Der OB einer Seite ist über die vordere Kommissur mit dem OB der anderen Seite verbunden. Im OB befinden sich die Glomeruli. Das sind funktionelle Einheiten, bei denen es sich um knäuelartige Strukturen bestehend aus den Axonen der Riechsinneszellen und den Dendriten von Mitralzellen handelt, die über exzitatorische Synapsen miteinander verbunden sind. Die Axone der Mitralzellen verbinden sich im Anschluss zum Tractus olfactorius und entsenden zusätzlich exzitatorisch wirkende Kollateralen an die Körnerzellen des OB. Körnerzellen und periglomeruläre Zellen haben einen inhibitorischen Einfluss auf die Dendriten der Mitralzellen. Diese Inhibition wird durch Projektionen aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior gehemmt. Das so entstehende System der lateralen Hemmung kann die nach zentral geleiteten Informationen begrenzen und damit den Riecheindruck kontrastieren.

Die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone konvergieren auf eine geringere Anzahl an Glomeruli, etwa 12-30 Millionen Neurone auf 5000-8000 Glomeruli. Die hohe Konvergenz erhöht die Sensitivität für geringkonzentrierte Duftstoffe und unterstützt die Identifikation

einzelner Gerüche im zentralen Nervensystem. Sie ist damit sehr wichtig für die Signalverarbeitung. (Witt und Hansen, 2008)

Im Gegensatz zu anderen Sinnen projiziert der Geruchssinn ipsilateral, d.h. die Geruchsinformation der linken Riechschleimhaut projiziert in den linken OB und von dort aus in Kortexregionen der linken Hemisphäre (Lundström et al., 2011). Eine weitere Besonderheit der Riechbahn ist, dass die Mehrheit der Fasern ohne vorherige Verschaltung im Thalamus direkt zum Kortex weitergeleitet werden (Hummel und Heckmann, 2009).

Der Tractus olfactorius verläuft im Sulcus olfactorius unter dem Frontallappen (Ulfig, 2008a). Er führt zu nachgeschalteten olfaktorischen Rindengebieten. Diese bezeichnet man in ihrer Gesamtheit als „olfaktorischen Kortex“. Er ist in seinem histologischen Aufbau dem Allokortex zuzuordnen, der phylogenetisch älter ist als der Neokortex. Diese entwicklungsgeschichtliche Besonderheit des Riechsystems ist der Grund dafür, dass die Fasern ohne vorherige Verschaltung im Thalamus den Kortex erreichen und dieser somit keine Funktion in der Sortierung und Zensur der Riechinformation innehat (Witt und Hansen, 2008). Dies wird stattdessen vom OB übernommen, der daher von manchen Forschern als der „Thalamus des Riechsystems“ bezeichnet wird (engl. *thalamus of the olfactory system*) (Kay und Sherman, 2007). Andere wiederum betrachten den OB bereits als den primären olfaktorischen Kortex, da er aufgrund seines schichtartigen Aufbaus unter neuroanatomischen Gesichtspunkten zum Kortex gezählt werden kann (Albrecht und Wiesmann, 2006). Zumeist wird aber erst der dem OB nachgeschaltete Teil der zentralen olfaktorischen Strukturen als primärer Kortex gewertet und die Areale, die aus diesen Rindengebieten Projektionen erhalten, als sekundär olfaktorischer Kortex (siehe Abb. 1).

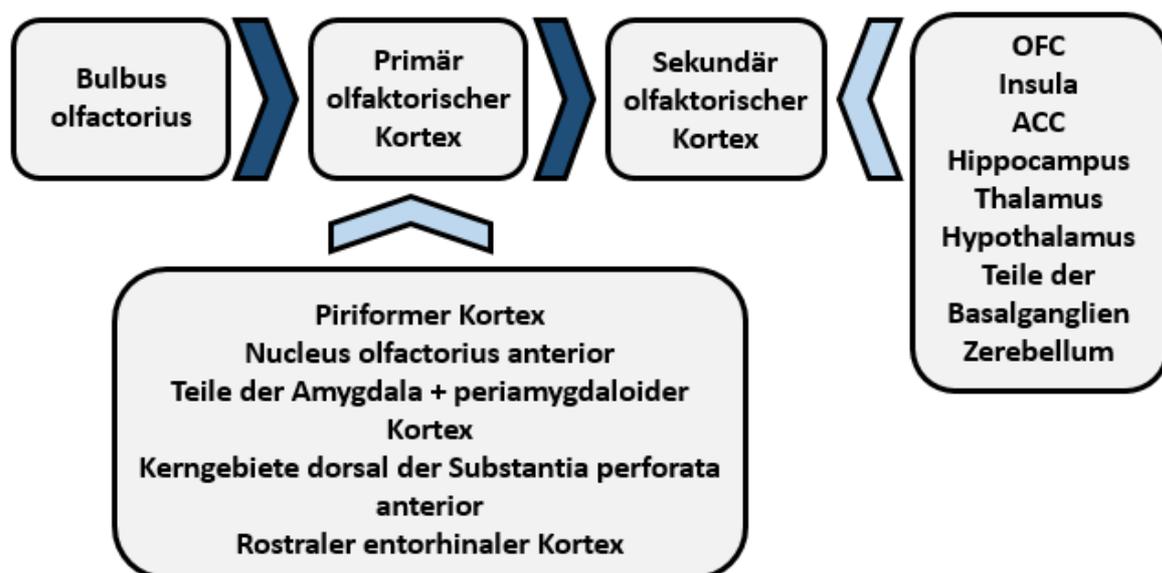


Abbildung 1: Stationen der zentralen Geruchsverarbeitung. OFC= orbitofrontaler Kortex, ACC= Pars anterior des Gyrus cinguli

In dieser Arbeit werden folgende Strukturen als primär olfaktorischer Kortex bezeichnet: Der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Kortex, Teile der Amygdala mit periamygdaloidem Kortex, Kerngebiete dorsal der Substantia perforata anterior (entspricht dem Tuberculum olfactorium bei Tieren) und der rostrale Teil des entorhinalen Kortex. Von dort aus ziehen Fasern zum sekundären olfaktorischen Kortex, bestehend aus OFC, Insula, ACC, Hippocampus, Thalamus, Hypothalamus, Teilen der Basalganglien und Zerebellum. (Buck, 2000; Albrecht und Wiesmann, 2006; Gottfried, 2006; Witt und Hansen, 2008; Doty und Kamath, 2014; Wilson et al., 2014)

Die Projektionen des OB sind ipsilateral. Zur Informationsvermittlung zwischen beiden Hemisphären laufen Fasern aus dem Nucleus olfactorius anterior und dem piriformen Kortex über die vordere Kommissur zum gegenseitigen Bulbus und Kortex. So können Informationen nach Umschaltung in primären Kortexarealen auf die Gegenseite gelangen und dabei reguliert werden (Brunjes et al., 2005). Viele primär olfaktorische Regionen, z.B. der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Kortex und der Kortex periamygdaloideus, stehen in reziproker Verbindung mit dem OB (Albrecht und Wiesmann, 2006). Sowohl der OB, als auch der primär olfaktorische Kortex erhalten Afferenzen vom Hypothalamus und vom Hirnstamm (Aguilar Martínez et al., 2018). Diesen nicht olfaktorischen Neuronen wird ein funktioneller Beitrag zum Lernvermögen und Gedächtnis zugesprochen (Witt und Hansen, 2008).

Die größte primär olfaktorische Struktur ist der piriforme Kortex. Zu ihm verläuft der Großteil der Efferenzen des OB. Er befindet sich zwischen Frontal- und Temporallappen und damit nahe des OFC und der Insel. Entwicklungsgeschichtlich ist er wie die meisten anderen olfaktorischen Kortexgebiete dem dreischichten Allokortex zuzuordnen. Die Mitralzellen des OB bilden im piriformen Kortex Synapsen mit den Dendriten von Pyramidenzellen (Soudry et al., 2011). Der piriforme Kortex ist am Erkennen und Bewerten von Gerüchen beteiligt (Gottfried et al., 2002; Gottfried, 2006; Zelano et al., 2007). Weitere Funktionen umfassen Aufmerksamkeitsprozesse (Zelano et al., 2005) sowie olfaktorisches Lernen und Erinnern (Dade et al., 2002; Gottfried et al., 2004).

Lateral und ventral des piriformen Kortex liegt die Amygdala (Witt und Hansen, 2008). Fasern, die zur Amygdala ziehen, vermitteln die emotionale Komponente des Geruchs (Gottfried, 2006; Soudry et al., 2011). Zudem findet hier eine Integration der olfaktorischen Informationen mit neuroendokrinen Stimuli statt, worüber das Essverhalten beeinflusst wird (King, 2006). Der Hippocampus ist sowohl topografisch, als auch funktionell eng mit der Amygdala verbunden (Pouliot und Jones-Gotman, 2008). Auf Grundlage dieser Verbindung beschreibt das sogenannte Proust-Phänomen die enge Beziehung von Sinneswahrnehmung und autobiografischer Erinnerung (Chu, 2000). Es wird angenommen, dass dieses Phänomen dafür verantwortlich ist, dass olfaktorische Erinnerungen sehr lange anhalten, Düfte also verlässlich mit ihnen verknüpfte Ereignisse wachrufen (Witt und Hansen, 2008; Rolls, 2010).

Bahnen vom piriformen Kortex und der Amygdala projizieren in den entorhinalen Kortex und den Hypothalamus, den Nucleus accumbens, das ventrale Striatum, die Insel, den dorsomedialen Kern des Thalamus und den OFC (Luskin und Price, 1983; Soudry et al., 2011; Wilson et al., 2014; Aguilar Martínez et al., 2018). Piriformer Kortex und Amygdala sind eng mit dem entorhinalen Kortex vernetzt (Gottfried, 2006). Der entorhinale Kortex befindet sich am medialen Temporallappen und trägt diesen Namen, da Teile von ihm vom Sulcus olfactorius umgeben sind (Canto et al., 2008). Er stellt eine Übergangszone vom Allo- zum Neokortex dar (Witt und Hansen, 2008). Die meisten seiner Projektionen führen zum Hippocampus, wo die Geruchsinformationen mit dem Gedächtnis verknüpft werden (Aguilar Martínez et al., 2018). Der entorhinale Kortex wird demzufolge als ein Knotenpunkt zwischen dem Hippocampus auf der einen Seite und einer Vielzahl multimodaler, kortikaler Assoziationsareale auf der anderen Seite angesehen, darunter der parietale und temporale Kortex und der OFC. Dies bedeutet, dass auf der Ebene des entorhinalen Kortex sowohl unimodale, als auch multimodale Informationen konvergieren, die dann wiederum zum Hippocampus weitergeleitet werden (Canto et al., 2008). Weiterhin steht er in enger Beziehung zum piriformen Kortex und scheint eine modulierende Rolle bei dessen Aktivierung zu spielen (Chapuis et al., 2013).

Sowohl vom entorhinalen Kortex, als auch von der Amygdala und dem piriformen Kortex ziehen Fasern zum OFC, wo die bewusste Interpretation und Identifikation von Gerüchen stattfindet (Gottfried et al., 2003; Dahmani et al., 2018). Patienten mit Verletzung des OFC nehmen Gerüche zwar noch wahr, können diese aber nicht mehr identifizieren (Jones-Gotman und Zatorre, 1988). Der OFC ist das wichtigste neokortikale Projektionsareal primär und sekundär olfaktorischer Strukturen. Er liegt basomedial des Gyrus rectus auf dem Orbitadach und erstreckt sich bis zur Inselrinde (Witt und Hansen, 2008). Über eine Vernetzung der Geruchserfahrung mit anderen Sinnen vermittelt der OFC u.a. die Rolle von Gerüchen bei Belohnungsprozessen sowie bei zielgerichtetem Lernen und Verhalten (Gottfried, 2006). Weiterhin ist er in der Urteilsfindung bei verschiedenen Aspekten der Geruchswahrnehmung von Wichtigkeit, z.B. bei der Beurteilung der Intensität von Gerüchen (Zatorre et al., 2000) oder beim Bewerten der Vertrautheit und Hedonik eines Duftes (Royet et al., 2001). Auch an der Diskrimination ist der OFC beteiligt (Savic et al., 2000). Über Projektionen an die Basalganglien, den Hypothalamus und den Hirnstamm beeinflusst der OFC endokrine und autonome Systeme (Albrecht und Wiesmann, 2006).

Ein weiteres sekundär olfaktorisches Areal ist die Insula. Sie stellt eine Übergangszone zwischen Neokortex und Allokokortex dar und dient, ähnlich dem OFC, der multimodalen Integration. Sie ist insbesondere für die Verknüpfung der olfaktorischen mit gustatorischen, aber auch trigeminalen oder mechanosensorischen Informationen wichtig (Mazzola et al., 2017).

Neben der Insula ist auch der ACC wesentlich bei Geschmackswahrnehmung (Small und Prescott, 2005) und Belohnungsreaktionen (Haber, 2011) involviert.

Mit dem Geruchssinn assoziierte Areale der Basalganglien sind das ventrale Striatum inklusive Anteile vom Nucleus caudatus, vom Putamen und vom ventralen Pallidum. Sie stehen in enger topografischer und funktioneller Verbindung mit dem Nucleus accumbens und anderen dopaminergen Belohnungszentren, weshalb ihnen ebenfalls eine Mitwirkung bei Belohnungsprozessen zugesprochen wird (Heimer, 2003; Witt und Hansen, 2008).

Obwohl die direkten Projektionen des OB den Thalamus weitgehend umgehen, scheint dieser beim Geruchssinn dennoch eine modulierende Rolle einzunehmen (Plailly et al., 2008). Insbesondere der mediodorsale Teil des Thalamus partizipiert an der Geruchswahrnehmung, so erhält er Afferenzen vom piriformen und entorhinalen Kortex, von der Amygdala und von Kerngebieten dorsal der SPA, dem Äquivalent zum Tuberculum olfactorium (Cornwall und Phillipson, 1988; Bay und Çavdar, 2013). Der mediodorsale Thalamus selbst projiziert in den OFC (Krettek und Price, 1977; Wilson et al., 2014). Es wird angenommen, dass er zur Diskrimination, dem olfaktorischen Lernen und zu Aufmerksamkeitsprozessen beiträgt (Plailly et al., 2008; Tham et al., 2009; Tham et al., 2011).

Studien haben Aktivierungen des Kleinhirns bei olfaktorischer Stimulation aufgezeigt (Sobel et al., 1998; Savic, 2002b; Albrecht et al., 2010), die in direktem Zusammenhang mit dem „Schnüffelverhalten“ während der Geruchswahrnehmung standen. Demzufolge soll das Kleinhirn an einem Feedback-Mechanismus beteiligt sein, der das Inspirationsvolumen beim Riechen in Abhängigkeit von der Duftstoffkonzentration steuert.

Trotz all dieser Erkenntnisse ist noch nicht abschließend geklärt, wie genau olfaktorische Informationen im Kortex prozessiert werden. PET- und fMRT-Studien ermöglichen aber einen zunehmenden Einblick in die Abläufe der Geruchsverarbeitung. Laut einer Studie von Savic (2002a) scheint die linke Hemisphäre primär vertraute Gerüche zu verarbeiten, während unübliche oder unangenehme Gerüche vor allem die rechte Hemisphäre involvieren. Die PET-Untersuchungen zeigten einen Zusammenhang zwischen aktiviertem Kortexareal und verlangter Aufgabe. So aktivierten einzelne Duftstoffe bekannte olfaktorische Kortexgebiete wie den piriformen Kortex und die Insel, während bei komplexeren Aufgaben wie z.B. bei einer Duftidentifikation zusätzlich weitere Regionen vermehrte Aktivität zeigten, darunter Hippocampus, Nucleus caudatus und visueller Kortex.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass über ein bis zwei Synapsen Informationen aus dem OB zu unterschiedlichsten Kortexregionen gelangen, die in ihren Funktionen von emotionaler Verarbeitung (Amygdala) über das Gedächtnis (entorhinaler Kortex zum Hippocampus) bis hin zur Bewertung und Identifikation (OFC) oder grundlegenden Diskrimination (piriformer Kortex) von Gerüchen reichen (Wilson 2014). Die Mehrheit der Verbindungen zwischen diesen

Regionen sind reziprok, beispielsweise zwischen dem piriformen und dem entorhinalen Kortex sowie zwischen dem piriformen Kortex und dem OFC. Desweiteren sind die meisten olfaktorischen Hirnregionen zumindest teilweise multisensorisch.

Um Erkenntnisse über den olfaktorischen Kortex zu gewinnen, wurden und werden hirnmorphologische Studien durchgeführt. Ein hirnmorphologisches Maß stellt dabei die CTH dar, die im Folgenden vorgestellt wird.

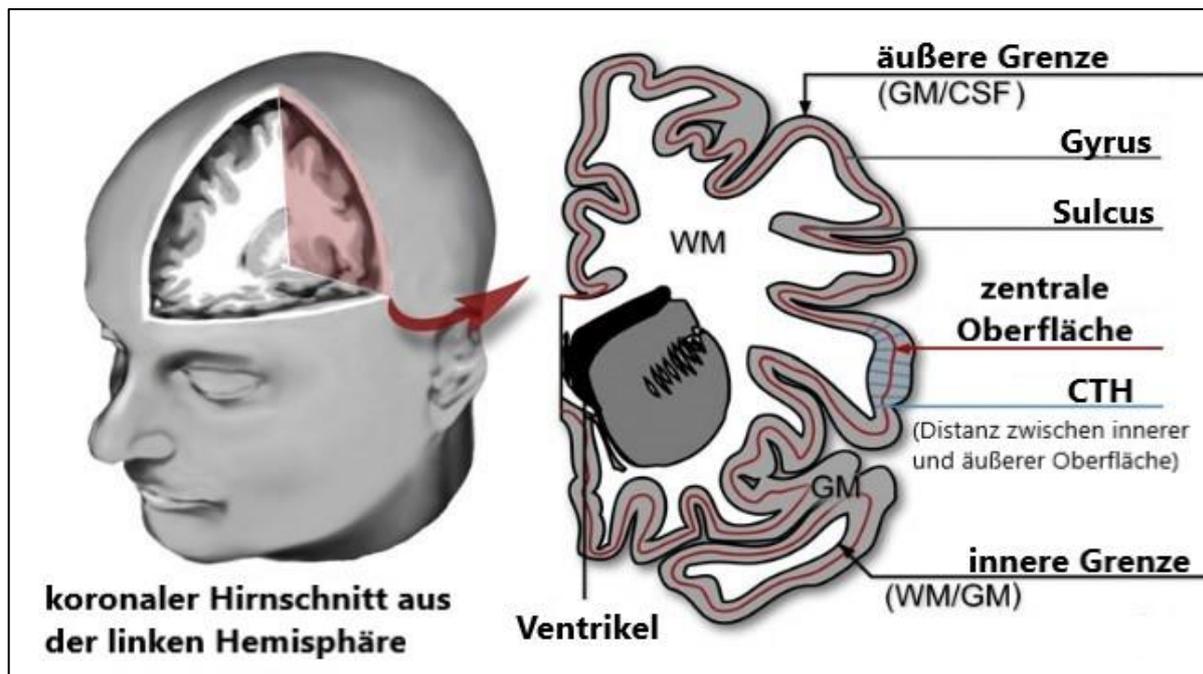
1.5. Cortical Thickness

1.5.1. Grundlagen

1.5.1.1. Der menschliche Kortex

Die Großhirnrinde (lat. *cortex cerebri*, Kortex) ist die äußere, stark gefaltete Schicht des Telencephalons. Sie besteht aus grauer Substanz (lat. *Substantia grisea*, engl. *gray matter*, GM), in der sich u.a. Neuronen und Gliazellen befinden. Die Nervenzellen der Großhirnrinde verarbeiten kodierte Signale der einzelnen Sinnesorgane des Körpers und wandeln sie in gezielte Eindrücke um. Weitere Ansammlungen grauer Substanz befinden sich im Marklager in Form unterschiedlich großer Kerngebiete (Ulfig, 2008c). Umgeben wird der Kortex von Liquor cerebrospinalis (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF). Er umhüllt seinerseits das Marklager aus weißer Substanz (lat. *Substantia alba*, engl. *white matter*, WM), das den Großteil der Nervenfasern enthält. Charakteristisch für den Kortex ist seine starke Faltung. So kann er makroskopisch neben der Trennung in zwei Hemisphären in nach außen gefaltete Gyri cerebri (Hirnwindungen) und nach innen gefaltete Sulci cerebri (Hirnfurchen) gegliedert werden. Der größte Teil der Großhirnrinde besteht mikroskopisch aus dem sechsschichtigen Isokortex (Ulfig, 2008a). Der Kortex kann durch die äußere Oberfläche (oder Grenze) zwischen GM und CSF, die innere Oberfläche zwischen GM und WM und die zentrale Oberfläche (engl. *central surface*) zwischen letzteren beiden beschrieben werden (siehe Abb. 2).

Abbildung 2: Der Kortex. WM= Weiße Substanz, GM= Graue Substanz, CSF= Liquor cerebrospinalis, CTH= Cortical Thickness. Modifiziert nach: Dahnke et al., 2012



Die Kortexdicke bzw. CTH ist definiert als der dreidimensionale Abstand (in Millimeter) zwischen der inneren GM/WM-Grenze und dem nächstgelegenen Punkt auf der äußeren Oberfläche (CSF/GM-Grenze). Sie entspricht der Schichtdicke der GM. Sie ist abhängig von der Dichte, Größe, Anzahl und Anordnung kortikaler Zellen, dem Myelinisierungsgrad und vom Ausmaß dendritischer Verzweigungen. Dies macht sie zu einem direkten und verlässlichen Maß für hirmorphologische Veränderungen (Stolzmann und Boss, 2012; Suh et al., 2019).

Die CTH des Menschen beträgt im Durchschnitt 2,5 mm, variiert dabei aber sowohl intraindividuell in den verschiedenen Hirnregionen, als auch interindividuell, beispielsweise zwischen Männern und Frauen (Luders et al., 2006), jungen und alten (Salat et al., 2004) oder gesunden und erkrankten Menschen (Li et al., 2012 u.a.). Im gesunden Individuum sind je nach Region Werte von 1 mm bis 4,5 mm möglich (Fischl und Dale, 2000). Diese Unterschiede erklären sich durch verschiedene Zelltypen in den entsprechenden Regionen (Geyer et al., 1999) und auch mittels funktioneller Abgrenzungen (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925). Desweiteren zeigten Studien, dass die CTH von Gyri stärker ausgeprägt ist als in Sulci (Fischl und Dale, 2000). Veränderungen der GM können mit Erkrankungen in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise bei Morbus Alzheimer (Li, Wang et al., 2012), der Schizophrenie (Kuperberg et al., 2003) und Morbus Parkinson (Mak et al., 2015). Die Ausdünnung des Kortex ist häufig regional spezifisch, weshalb der Progress einer Atrophie viel über die Entstehung und Auslöser einer Erkrankung verraten kann.

Die Messung der CTH kann daher zum tieferen Verständnis des Progresses dieser Erkrankungen und der beteiligten Hirnregionen beitragen oder auch Informationen über die

Wirkmechanismen von Therapien liefern, sowie über das Ansprechen auf diese. Außerdem werden durch eine Analyse der CTH Erkenntnisse über die allgemeine Entwicklung und Alterungsprozesse des Gehirns gewonnen.

1.5.1.2. Die Vermessung des Kortex

Die Großhirnrinde ist seit über einem Jahrhundert Gegenstand von neurowissenschaftlichem Interesse. Bereits 1909 kartografierte Brodmann mit Hilfe von Schnitten aus seziierten Gehirnen die Großhirnrinde und maß deren Dicke (Brodmann, 1909). Weitere Bemühungen, die Struktur des Kortex zu verstehen, folgten, und zwei Jahrzehnte später wurde eine detaillierte Beschreibung seiner Zytoarchitektur veröffentlicht (von Economo und Koskinas, 1925). Bis zum Ende des vergangenen Jahrhunderts war es üblich, die CTH spezifischer Regionen *post mortem* zu erheben (Fischl und Dale, 2000).

Durch die Fortschritte in der medizinischen Bildgebung in den letzten Jahrzehnten wurde es möglich, den Kortex *in vivo* zu vermessen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Algorithmen und Softwareanwendungen entwickelt. Mit diesen Softwareanwendungen können komplexe Analysen durchgeführt werden, um sowohl die CTH, als auch weitere morphologische Maße des Kortex zu bestimmen.

Zur Messung der CTH *in vivo* müssen zunächst kraniale T1-gewichtete MRT-Bilder der entsprechenden Probanden akquiriert werden. Eine manuelle Analyse anhand von MRT-Bildern ist möglich, aufgrund der komplexen dreidimensionalen Struktur des Kortex aber sehr aufwändig und kompliziert. Aus diesem Grund wurden automatisierte Datenverarbeitungsprogramme entwickelt (Zeng et al., 1998; Fischl und Dale, 2000; Jones et al., 2000; MacDonald et al., 2000; Miller et al., 2000; Chung et al., 2010; Avants et al., 2011). Das Aufkommen von Analyse-Pipelines für MRT-Daten ermöglichte es, große Stichproben zu untersuchen und Vergleiche zwischen Patienten- und Kontrollgruppen zu ziehen. Die sich daraus ergebenden Studien führten in verschiedenen Bereichen zu neuen Kenntnissen.

Es wurde gezeigt, dass die CTH im Allgemeinen mit dem Alter abnimmt (Salat et al., 2004; van Velsen et al., 2013; Madan und Kensinger, 2018) und dass Frauen im Durchschnitt einen dickeren Kortex aufweisen als Männer (Luders et al., 2006). Es ist nun bekannt, dass die Entwicklung der GM bei Frühgeborenen beeinträchtigt sein kann (Kapellou et al., 2006; Nagy et al., 2011; Nosarti et al., 2014; Nam et al., 2015) und dass die Hirnmorphologie bei in Städten aufwachsenden Kindern sich von der Hirnmorphologie ländlich groß gezogener Kinder unterscheidet (Besteher et al., 2017). Die CTH wurde genutzt, um zu untersuchen, inwiefern neurologische Erkrankungen wie Morbus Parkinson (Mak et al., 2015; Campabadal et al., 2017; Gao et al., 2018), Epilepsie (Kamson et al., 2016; Galovic et al., 2019), Multiple Sklerose (Tillema et al., 2016), Chorea Huntington (Rosas et al., 2002; Coppen et al., 2018) und Morbus Alzheimer (Li, Wang et al., 2012; Seiger et al., 2018) den Kortex beeinflussen. Die CTH

Messung ermöglichte desweiteren Einblicke in die Mechanismen psychiatrischer Störungen, darunter Depression (Truong et al., 2013; Suh et al., 2019), Körperdysmorphie Störung (Madsen et al., 2015), Depersonalisationsstörung (Sierra et al., 2014), bipolare affektive Störung (Rimol et al., 2010; Oertel-Knöchel et al., 2015; Abé et al., 2020; Madre et al., 2020), Panikstörung (Asami et al., 2018), Schizophrenie (Rimol et al., 2010; Zugman et al., 2015) und Anorexia nervosa (Fuglset et al., 2016). Ohne eine Analyse der CTH gäbe es möglicherweise ein eingeschränkteres Wissen darüber, wie chronische Schmerzen das Gehirn beeinflussen (Dasilva et al., 2008; Moayedi et al., 2011) oder dass sich verschiedene Schmerzempfindlichkeiten hirnmorphologisch abbilden (Erpelding et al., 2012). Andere Studien fanden Anomalien in den Hirnstrukturen einer Vielzahl von Substanzkonsumenten, wie Rauchern (Kühn et al., 2010; Li et al., 2015), Heroin- (Li et al., 2014) und Marihuanakonsumenten (Jacobus et al., 2014). Es gibt zudem bereits einige Studien, die Zusammenhänge zwischen Sinneswahrnehmungen und CTH festgestellt haben. So führt Blindheit zu Veränderungen des visuellen Kortex (Park et al., 2009; Anurova et al., 2015; Li et al., 2017) und auch ein Hörverlust lässt sich kortikal abbilden (Li, Li et al., 2012).

Der Geruchssinn war ebenfalls bereits Gegenstand hirnmorphologischer Untersuchungen. Es wurde gezeigt, dass die Riechfunktion mit der CTH (Frasnelli et al., 2010; Segura et al., 2013) und dem GM-Volumen (Seubert, Freiherr, Djordjevic et al., 2013; Wabnegger et al., 2018) korreliert. Außerdem wurde ein Einfluss olfaktorischen Trainings auf die CTH nachgewiesen (Gellrich et al., 2018; Al Aïn et al., 2019). Unterstützend dazu fanden Delon-Martin et al. (2013) heraus, dass professionelle Parfümeure mit ihrem trainierten Geruchssinn ein erhöhtes GM-Volumen in olfaktorischen Hirnarealen aufweisen. Nicht nur Training, auch Störungen des Riechens wirken sich auf Hirnstrukturen aus. Der Bulbus olfactorius war dahingehend Gegenstand vieler Untersuchungen (Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006a; Rombaux et al., 2006b; Buschhüter et al., 2008; Seubert, Freiherr, Frasnelli et al., 2013 u.a.), aber auch höherliegende Kortexareale sind von einem beeinträchtigten Geruchssinn betroffen (Frasnelli et al., 2013; Seubert, Freiherr, Frasnelli et al., 2013; Yao et al., 2018 u.a.).

Häufiger wurde zur Untersuchung der GM olfaktorischer Hirnregionen anstelle der CTH das Volumen mittels VBM ermittelt. Veränderungen des GM-Volumens fanden sich sowohl bei idiopathischem (Yao et al., 2014), kongenitalem (Yao et al., 2013; Karstensen et al., 2018), als auch bei postinfektiösem Geruchsverlust (Yao et al., 2018) sowie bei Parosmie (Bitter et al., 2011). Posttraumatischer Geruchsverlust (Han et al., 2018) und chronische Rhinosinusitis (Han et al., 2017) führten zu Veränderungen der GM-Dichte.

Zusammen mit Studien, die bei Anosmikern (Bitter, Gudziol et al., 2010; Peng et al., 2013) und Hyposmikern (Bitter, Brüderle et al., 2010) verschiedener Ätiologie Volumenveränderungen in olfaktorischen Hirnarealen aufzeigten, kann geschlussfolgert werden, dass ein Geruchsverlust mit einer veränderten Hirnmorphologie einhergeht.

Im Vergleich zum GM-Volumen, das sich als Produkt aus der CTH und der Oberfläche ergibt, ist die CTH ein spezifischeres (Ashburner und Friston, 2001; Wierenga et al., 2014) und sensitiveres (Hutton et al., 2009) Maß für GM-Veränderungen. Als Methode zur Beurteilung der Hirnmorphologie wurde in der vorliegenden Arbeit daher eine Analyse der CTH gewählt.

Es existieren verschiedene Verfahren, mit Hilfe derer eine automatisierte Ermittlung der CTH realisiert werden kann.

1.5.2. Analyseverfahren

Die Methoden zur automatisierten Schätzung der CTH können allgemein in oberflächenbasiert und volumenbasiert eingeteilt werden (Fischl und Dale, 2000; Hutton et al., 2008; Clarkson et al., 2011; Gransjøen, 2015). In beiden Ansätzen erfolgt initial eine Segmentierung zur Trennung von WM, GM und CSF. In der vorliegenden Arbeit wird auf die WM/GM-Grenze als innere Grenze Bezug genommen. Die GM/CSF- oder piale Grenze wird als äußere Grenze bezeichnet (siehe Abb. 2).

Für die vorliegende Studie wurde eine volumenbasiertes Verfahren gewählt (Dahnke et al., 2012). Oberflächenbasierte Verfahren werden jedoch häufiger angewandt, weshalb im Folgenden zunächst kurz auf sie eingegangen werden soll, bevor das in der vorliegenden Studie genutzte volumenbasierte Verfahren erklärt wird.

1.5.2.1. Oberflächenbasierte Verfahren

Oberflächenbasierte Verfahren konstruieren Modelle der inneren und der äußeren Oberfläche und berechnen die CTH an einem Punkt als Abstand zwischen beiden Oberflächen (Fischl und Dale, 2000). Dazu wird zunächst ein Modell erstellt, das entweder auf der inneren Grenze (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999; Fischl und Dale, 2000; Shattuck und Leahy, 2002; Xu et al., 1999; Han et al., 1999) oder der äußeren Grenze (Davatzikos et al., 1996) basiert. Dieses Modell wird jeweils verformt bzw. deformiert, um die gegenüberliegende Grenze zu finden und von dieser wiederum ein Modell zu generieren (Fischl, 2012). Die Ergebnisse werden dann topologisch korrigiert und einer oberflächenbasierten Glättung unterzogen (Fischl und Dale, 2000; Han et al., 2004; Mémoli et al., 2004; Lerch und Evans, 2005). Die Verwendung expliziter Oberflächenmodelle ermöglicht eine Subvoxel-Genauigkeit (Fischl und Dale, 2000), eine hohe Empfindlichkeit (Lerch und Evans, 2005) und Robustheit gegenüber verschiedenen Feldstärken, Scanner-Upgrades und Scanner-Herstellern (Han et al., 2006), ist jedoch sehr zeitaufwändig. Die topologische Korrektur und Sicherstellung einer regelmäßigen Oberfläche erhöhen den Rechen- und Zeitaufwand massiv (Fischl et al., 2001; Han et al., 2004). Weiterhin verringern sie die Fähigkeit des Modells, Bereichen mit hoher Krümmung zu folgen, wie sehr dünnen Gyri (Lohmann et al., 2003) oder gegenüberliegenden Seiten von Sulci ohne

erkennbaren CSF dazwischen, was Abweichungen und Fehler bei der CTH-Messung zur Folge haben kann.

Das weltweit am meisten angewandte CTH-Analysetool ist FreeSurfer (Fischl und Dale, 2000; Nakamura et al., 2011). Ein weiteres Beispiel für ein oberflächenbasiertes Verfahren ist Civet-CLASP (Redolfi et al., 2015). In diesem Fall wird über eine sogenannte Laplace-Segmentierung eine skelettnetzbasierte Methode zur Rekonstruktion der Oberflächen verwendet (MacDonald et al., 2000; Redolfi et al., 2015).

1.5.2.2. Volumenbasierte Verfahren

Volumenbasierte Verfahren (Acosta et al., 2009; Aganj et al., 2009; Cardoso et al., 2011 u.a.), die mit einem Voxelgitternetz arbeiten, sind im Vergleich mit oberflächenbasierten Verfahren rechnerisch effizienter. Sie gelten jedoch aufgrund der begrenzten Auflösung des Voxelgitters als ungenauer und fehleranfälliger (Acosta et al., 2009). Zu den Methoden gehören morphologiebasierte (Lohmann et al., 2003), linienintegralbasierte (Aganj et al., 2009; Scott et al., 2009), Laplace'sche (Jones et al., 2000) und registrierungsbasierte (Das et al., 2009) Ansätze.

Seit 2012 gibt es einen neuen, projektionsbasierten Ansatz von Dahnke et. al (2012), der eine geringere Fehleranfälligkeit und weniger topologische Defekte sowohl im Vergleich zu etablierten volumenbasierten, als auch oberflächenbasierten Verfahren aufweist.

1.5.2.3. Computational Anatomy Toolbox

CAT (engl. *Computational Anatomy Toolbox*) stellt eine vollautomatische, volumenbasierte Methode zur Schätzung der CTH dar und nutzt dazu das Prinzip der projektionsbasierten Schätzung (engl. *projection-based thickness*, PBT).

Eine aufwändige Oberflächenrekonstruktion, wie sie oberflächenbasierte Verfahren nutzen, wird nicht benötigt. Stattdessen ermittelt CAT pro Hirnhemisphäre die sogenannte zentrale Oberfläche. Diese stellt die Fläche dar, die genau auf halbem Abstand zwischen GM/WM-Grenze und GM/CSF-Grenze, also im Zentrum des Abstands erzeugt werden kann. Die Konstruktion der zentralen Oberfläche basiert auf dem Prinzip der PBT. Die PBT-Methode wiederum beruht auf Karten einer klassischen CSF/GM/WM-Gewebesegmentierung und hat verschiedene Vorteile verglichen mit bestehenden Verfahren, wie die direkte Schätzung der zentralen Oberfläche, eine geringere Fehleranfälligkeit und weniger topologische Defekte. Hierfür wird das Hirngewebe zunächst segmentiert, d.h. in GM, WM und CSF aufgetrennt. Die Entfernung eines jeden GM-Voxels zur inneren Grenze wird innerhalb der GM mit einer voxelbasierten Distanzmethode geschätzt. Das Ergebnis ist eine WM-Distanzkarte, deren Werte an der Außengrenze zurück zur Innengrenze projiziert werden, was zu einer GM-Thicknesskarte führt. Das Verhältnis der beiden Distanzkarten zueinander wird zur Erstellung

der zentralen Oberfläche genutzt. (Dahnke et al., 2012) CTH kann als die Summe der inneren und äußeren Grenzdistanz beschrieben werden. Auf der äußeren Grenze entspricht die CTH der inneren Grenzdistanz (Lohmann et al., 2003; Sowell et al., 2004). Das heißt, dass der höchste Wert der WM-Distanzkarte innerhalb der GM identisch ist mit der CTH in diesem Gebiet. Die erhaltenen Informationen werden nun auf andere GM-Voxel projiziert.

Im Vergleich zur äußeren oder inneren Oberfläche bildet die zentrale Oberfläche den Kortex besser ab, da weder sulcale noch gyrale Regionen über- oder unterschätzt werden (Dahnke et al., 2012). Als der Mittelwert aus zwei Grenzen ist sie weniger fehleranfällig und gewährleistet eine bessere Abbildung von Volumendaten. Zudem ermöglicht die Verwendung der zentralen Oberfläche eine beträchtliche Zeitersparnis. Während das Preprocessing in CAT innerhalb von einer Stunde pro Proband durchgeführt werden kann, dauert die Vorverarbeitung in FreeSurfer etwa 10 bis 20 Stunden, da die gesamte Oberfläche rekonstruiert wird (Seiger et al., 2018).

Die Daten in der SBM-Pipeline von CAT werden topologisch korrigiert, sphärisch kartiert (engl. *spherical mapping*) und registriert (Yotter, Thompson et al., 2011).

Damit die Daten später über einzelne Probanden hinweg verglichen werden können, müssen topologische Korrekturen der einzelnen Oberflächen erfolgen. Obwohl es diese Korrekturfunktion gibt, ist es erstrebenswert, dem Auftreten topologischer Defekte von vornherein vorzubeugen, da jeder Korrekturschritt erneut Fehler einführen kann. In dieser Hinsicht ist der PBT-Ansatz die beste Wahl im Vergleich zu anderen CTH-Analysemethoden, da es aktuell das Verfahren mit der geringsten Defektproduktionsrate darstellt (Dahnke et al., 2012).

Die in CAT angewandte topologische Korrektur beruht auf Kugelflächenfunktionen (Yotter, Dahnke et al., 2011). Damit werden partielle Volumenfehler sowie sulcale Unschärfen und Asymmetrien korrigiert. Eine sphärische Karte der Kortexoberfläche ist erforderlich, um das Oberflächennetz in ein gemeinsames Koordinatensystem umzuparametrisieren und so eine interindividuelle Analyse zu ermöglichen. CAT verwendet einen Algorithmus zur Reduktion der Flächenverzerrung, was zu einer verbesserten Neuparametrisierung des kortikalen Oberflächennetzes führt (Yotter, Thompson et al., 2011). Der volumenbasierte DARTEL-Algorithmus (engl. *Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie*) wurde in CAT an die Oberfläche adaptiert (Ashburner, 2007), um die Arbeit mit sphärischen Karten zu ermöglichen (Yotter, Thompson et al., 2011). Es wird ein Multi-Grid-Ansatz angewandt, der sphärisch definierte, neuparametrisierte Werte der Sulkustiefe und des Formindex (engl. *shape index*) verwendet, um ein Strömungsfeld abzuschätzen, das die Verformung eines sphärischen Gitters erlaubt.

Eine Voraussetzung für die CTH-Analyse ist die Generierung von MRT-Daten. Für eine Erläuterung der Funktionsweise der MRT, siehe Anhang (8.6.).

Studien haben gezeigt, dass der Kortex über neuronale Plastizitätsprozesse dazu in der Lage ist, sich an sich ändernde Gegebenheiten, wie beispielweise Riechstörungen, anzupassen. (Bitter, Brüderle et al., 2010; Bitter, Gudziol et al., 2010 u.a.). Auch bei Riechtraining ist dieser Zusammenhang beschrieben wurden (Gellrich et al., 2018; Al Aïn et al., 2019). Die CTH ist ein direktes und verlässliches Maß für hirmorphologische Veränderungen.

Diese Studie hat das Ziel, den Einfluss olfaktorischen Langzeittrainings bei postinfektiösen Dysosmien auf die CTH zu untersuchen.

Es wird vermutet, dass das Riechtraining zu einer Verbesserung der „Sniffin‘ Sticks“-Testergebnisse führt, dass sich die CTH in olfaktorischen Hirnregionen verändert und dass diese hirmorphologischen Veränderungen mit den veränderten Testergebnissen korrelieren.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Diese prospektive, klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden genehmigt (Bezeichnung: Veränderungen der Hirnstruktur im Laufe der Zeit bei Patienten mit Riechstörungen, Aktenzeichen EK 96032015) und entsprechend der Deklaration von Helsinki durchgeführt (The World Medical Association, 2018).

Vor Durchführung der Untersuchungen wurden die Teilnehmer ausführlich schriftlich und mündlich über Freiwilligkeit, Ziel und Ablauf, inklusive Risiken, Widerrufsrecht und individuellen Nutzen, aufgeklärt. Alle Probanden erteilten schriftlich ihr Einverständnis. Die Teilnahme wurde nicht finanziell vergütet.

Die Patientenrekrutierung erfolgte über die Zuweisung durch niedergelassene HNO-Ärzte in die Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. habil. T. Zahnert).

2.2. Probanden- und Teilnahme Kriterien

Es konnten die Daten von insgesamt 34 Patienten mit postinfektiöser Riechstörung erhoben und ausgewertet werden.

Die Diagnose der postinfektiösen Riechstörung wurde anamnestisch und mittels psychophysiologischer olfaktorischer Testung („Sniffin‘ Sticks“) gestellt. Eine endoskopische Untersuchung der Nase und des Nasenrachens inklusive einer Beurteilung der Riechspalte aller Patienten bei Erstvorstellung diente dabei dem Ausschluss sinunasaler Ursachen. Es wurden nur Probanden ab dem 18. Lebensjahr eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten beim Zutreffen MRT-spezifischer Ausschlusskriterien (vgl. 8.6. MRT, 8.4. MRT-Aufklärung im Anhang), bei Schwangerschaft und Erkrankungen, die mit Störungen des Riechvermögens einhergehen können (z.B. Morbus Parkinson (Haehner et al., 2007), Niereninsuffizienz (Frasnelli et al., 2002)), bei endoskopischen Auffälligkeiten sowie bei dauerhafter Einnahme geruchssinnsschädigender Medikamente wie beispielsweise Zytostatika (Amézaga et al., 2018).

Von den ursprünglich 48 untersuchten Probanden wurden drei Patienten aufgrund eines normosmischen SDI-Wertes $\geq 30,75$ (Oleszkiewicz et al., 2019) ausgeschlossen. Von den verbleibenden 45 Probanden nahmen 8 nicht an der Nachuntersuchung teil. Weitere 3 Patienten wurden im Zuge der CTH-Analyse aufgrund mangelhafter Qualität der MRT-Aufnahmen ausgeschlossen. Insgesamt konnten so die Daten von 34 Patienten ausgewertet werden.

Von den 34 Teilnehmern waren 19 (55,9 %) weiblich und 15 (44,1 %) männlich (siehe Tab. 2). Das durchschnittliche Alter lag bei 60,6 Jahren ($\pm 10,3$ SD) bei einer Spannweite von 38 bis 80 Jahren. Die durchschnittliche anamnestisch erhobene Dauer der Beeinträchtigung lag bei 15,3 ($\pm 19,6$) Monaten (Spannweite 2 bis 84 Monate) mit einem Medianwert von 8,5 Monaten.

17 der 34 Patienten (50 %) gaben bei Ersttermin zusätzlich zum postinfektiösen Riechverlust eine qualitative Riechstörung an. Insgesamt wurde eine Parosmie von 15 Patienten (44,12 %) und eine Phantosmie von 9 Patienten (26,47 %) bejaht, bei 7 Patienten (20,59 %) trat beides auf. Am Zweittermin gaben noch 13 Patienten (38,24 %) eine qualitative Riechstörung an, davon alle 13 Patienten eine Parosmie und 7 Patienten (20,59 %) zusätzlich eine Phantosmie.

Tabelle 2: Probandenkollektiv. Angaben als arithmetische Mittel mit Standardabweichung. T1= vor Riechtraining.

	n	Alter	Erkrankungsdauer	SDI-Wert T1	Parosmie T1
<i>Gesamt</i>	34	60,6 \pm 10,3	15,3 \pm 19,6	15,5 \pm 4,1	15
<i>Männer</i>	15	58,5 \pm 11,7	14,7 \pm 20,3	16,4 \pm 4,2	6
<i>Frauen</i>	19	62,4 \pm 8,9	15,8 \pm 19,5	14,9 \pm 4,2	9

2.3. Untersuchungsablauf

Die Erhebung der Daten erfolgte zweigeteilt an zwei Untersuchungstagen in der Zeit vom Mai 2015 bis November 2016. Beide Termine wurden im Abstand von sechs Monaten zueinander individuell mit den einzelnen Probanden vereinbart (siehe Abb. 3 Versuchsablauf).

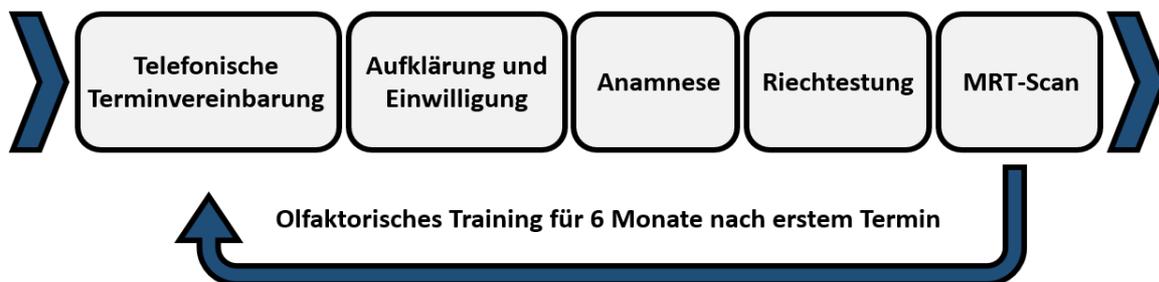


Abbildung 3: Versuchsablauf

2.3.1. Anamnese

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung wurde zunächst eine Anamnese erhoben (siehe 8.3. Anamnesebogen im Anhang). Erfragt wurden u.a. auslösende Ereignisse, die zeitliche Entwicklung der Störung, begleitende Symptome sowie weitere relevante Erkrankungen, Operationen, Medikamente oder Noxen (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

Die Anamnese am Zweittermin erfolgte in verkürzter Form im Rahmen der Wiedervorstellung. Dies stellt den einzigen Unterschied im Ablauf zwischen beiden Untersuchungstagen dar. Im Anschluss wurde mittels „Sniffin‘ Sticks“ der SDI-Wert zur Einschätzung der Riechleistung erhoben.

2.3.2. Riechtestung: „Sniffin‘ Sticks“-Testbatterie

2.3.2.1. Allgemeines

Um den Geruchsverlust zu quantifizieren, wurde der Geruchssinn der Patienten mit den „Sniffin‘ Sticks“ getestet (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Die „Sniffin‘ Sticks“-Testbatterie (Burghart Messtechnik GmbH, Wedel) ist das in Deutschland am meisten angewandte olfaktometrische Testverfahren und gehört, wie auch der weltweit meist verwendete University of Pennsylvania Smell Identification Test („UPSIT“) (Doty, Shaman, Kimmelman et al., 1984), zu den psychophysischen Methoden zur Einschätzung des Geruchssinnes.

In jedem Einzeltest konnten 16 Punkte erreicht werden, was als Gesamtpunktzahl 48 Punkte ergab. Je nach Ergebnis fand entsprechend der normativen Daten von Oleszkiewicz et al. (2019) eine Unterteilung in Normosmie, Hyposmie oder funktionelle Anosmie statt. Eine klinisch signifikante Änderung des SDI-Wertes wurde für die vorliegende Studie analog anderer Studien durch einen Punkteunterschied von mindestens 6 Punkten definiert (vgl. Reden et al., 2006; Hummel et al., 2009; Damm et al., 2014).

Bei der Testdurchführung wurde auf eine ruhige, gut belüftete Umgebung geachtet, um andere anwesende, ablenkende Gerüche zu vermeiden. Der Untersucher war angehalten, der Testperson während der Durchführung keinerlei Hinweise zu geben (Rumeau et al., 2016).



Abbildung 4: „Sniffin‘ Sticks“-Testbatterie. Quelle: Yilmaz et al., 2015

Als Dufträger dienten in allen drei Tests 14 cm lange, wiederverwendbare Filzstifte (siehe Abb. 4). Sie enthalten vier Milliliter einer Lösung, die aus einem flüssigen Geruchsstoff, einem mit

Lösungsmittel verbundenen Geruchsstoff oder nur Lösungsmittel besteht (Hummel et al., 2007).

2.3.2.2. Schwellentest

Der Schwellentest prüft, ab welcher Konzentration ein Duft von der Testperson wahrgenommen wird. Als Duftstoff dient der rosenähnliche Phenylethylalkohol. Der Test besteht aus 48 Stiften à 16 Tripletts, die 16 Verdünnungsstufen des Phenylethylalkohols entsprechen. Dabei entspricht die höchste Verdünnungsstufe einer Konzentration von 4 %, die pro Reihe jeweils in einem Verhältnis von 1:2 abnimmt.

Beginnend mit der niedrigsten Verdünnungsstufe, wurden der verblindeten Testperson in zufälliger Reihenfolge drei Stifte angeboten. Davon enthielten zwei Stifte das geruchlose Lösungsmittel Propylenglykol und ein Stift Phenylethylalkohol. Die Stifte wurden für ca. drei Sekunden im Abstand von etwa zwei Zentimetern bilateral unter den Nasenlöchern der Testperson geschwenkt. Der Proband musste nun entscheiden, welcher Stift seiner Meinung nach den Duft enthält. Dies wurde in aufsteigender Reihenfolge solange wiederholt, bis die Wahl zutraf. War dies der Fall, wurde das entsprechende Verdünnungstriplett erneut dargeboten. Lag der Proband zum zweiten Mal richtig, entsprach dies dem Überschreiten seiner Geruchsschwelle. Nun wurde in Umkehr des bisherigen Vorgehens mit der nächstniedrigeren Verdünnungsstufe fortgefahren, bis der Proband falsch lag und so erneut in aufsteigender Reihenfolge vorgegangen wurde. Dies wurde solange wiederholt, bis es siebenmal zu einer Umkehr kam. Aus den Stufen der letzten vier Umkehrpunkte wurde ein Mittelwert gebildet, der die erreichte Punktzahl für diesen Test darstellte. (Hummel und Welge-Lüssen, 2008a; Hummel et al., 2009)

2.3.2.3. Diskriminationstest

Der Diskriminationstest besteht ebenfalls aus 16 Stiftriplets. Es handelt sich um einen überschwelligen Test, d.h. jeder der Stifte enthält einen überschwellig konzentrierten Duft. Je Triplett riechen zwei Stifte identisch, der dritte enthält einen anderen Geruchsstoff. Analog dem Vorgehen beim Schwellentest, hielt der Untersucher dem verblindeten Patienten die Stifte in zufälliger Reihenfolge mit etwa 2 cm Abstand unter die Nase. Die Aufgabe des Probanden war, den anders riechenden Stift zu benennen. Auch hier musste eine Entscheidung getroffen werden (engl. *forced choice*). Jede korrekte Wahl entsprach einem Punkt.

2.3.2.4. Identifikationstest

Für den Identifikationstest durften die Probanden die Augenbinde abnehmen bzw. die Augen öffnen. Nacheinander wurden ihnen für je ca. fünf Sekunden 16 Stifte präsentiert, die alle einen überschwelligen, aus dem Alltag bekannten Geruchsstoff enthielten. Unter Zuhilfenahme eines

vorgegebenen „Multiple choice“-Katalogs wählten sie aus je vier Optionen den Duft aus, den sie zu erkennen glaubten. (Hummel et al., 2001)

2.3.3. MRT-Untersuchung

Im Anschluss an die Geruchstestung wurde ein MRT-Scan durchgeführt. Alle Probanden erteilten ihr schriftliches Einverständnis nach Aufklärung über das Verfahren und dessen Kontraindikationen (siehe 8.4. MRT-Aufklärung im Anhang) und wurden dazu aufgefordert, am Körper befindliche, metallische Gegenstände zu entfernen. Die Lagerung erfolgte in Rückenlage mit unterpolsterten Knien, den Armen seitlich am Körper und dem Kopf in der Kopfspule, Mund geschlossen. Zur Verminderung späterer Bewegungsartefakte wurde der Kopf mittels Polsterung leicht fixiert. Jedem Probanden wurde ein Notfallknopf gegeben und Gehörschutz angeboten. Es wurde nochmalig auf Ruhiglage hingewiesen.

Die MRT-Untersuchung wurde am Siemens 3 Tesla Scanner (Siemens Magnetom Verio, Erlangen) der Abteilung Neuroradiologie am Uniklinikum Dresden mit einer 12-Kanal-Empfängerkopfspule durchgeführt. Die Messungen begannen zunächst mit einer Shimming-Sequenz zum Feldabgleich (Reese et al., 1995). Die T1-gewichteten Aufnahmen wurden unter Verwendung der hochauflösenden dreidimensionalen MP-RAGE-Sequenz (engl. *magnetization prepared gradient rapid acquisition gradient echo*) mit folgenden Parametern erhoben: Repetitionszeit TR 2530 ms, Echozeit TE 2,34 ms, TI 1100 ms, FOV 256 mm, Anregungswinkel (engl. *flip angle*) 7°, Voxelgröße von 1*1*1 mm und 192 Schichten mit einer Schichtdicke von 1 mm. Neuroradiologen untersuchten unabhängig zur Studie die Aufnahmen auf eventuelle pathologische Auffälligkeiten.

Vorbereitung und MRT-Scan dauerten pro Proband ca. 30 Minuten. Anamnese und „Sniffin‘ Sticks“-Testung nahmen ca. vierzig Minuten in Anspruch, was eine Gesamtdauer von etwa einer Stunde pro Termin ergibt.

Bis zur Wiedervorstellung nach sechs Monaten absolvierten die Patienten in Selbstverantwortung ein olfaktorisches Training.

2.4. Riechtraining

Die Patienten führten zweimal täglich über sechs Monate ein olfaktorisches Training durch. Dazu bekamen alle Patienten beim Ersttermin vier braune, 50 ml umfassende Schraubgläschen. Diese enthielten Mulltupfer, die mit je einem Milliliter folgender Duftstoffe versehen wurden: Eugenol (Nelke), Phenylethylalkohol (Rose), Citronellal (Zitrone) und 1,8-Cineol (Eukalyptus). Alle Gläschen wurden mit dem jeweiligen Duft beschriftet. Die Patienten erhielten die Anweisung, täglich morgens und abends für etwa je ca. 10 Sekunden an den einzelnen Gläschen zu riechen und sich dabei auf den Duft zu konzentrieren (Hummel et al., 2009). Die vier Duftstoffe wurden entsprechend der Geruchsklassifikation von Hans Henning

ausgewählt (Hummel et al., 2009). Henning entwickelte 1916 in „Der Geruch“ das sogenannte Geruchsprisma („Henning-Prisma“) mit den sechs Ecken würzig (= Nelke, Eugenol), blumig (= Rose, Phenylethylalkohol), fruchtig (= Zitrone, Citronellal), harzig (= Eukalyptus, 1,8-Cineol), brenzlich und faulig (Henning, 1916). Vier der sechs Basisgeruchsqualitäten sind damit im Training repräsentiert. Zwei Gründe führten zur Auswahl dieser Duftstoffe. Zum einen sind sie leicht identifizierbar und werden von den meisten Menschen als angenehm wahrgenommen, was die Wahrscheinlichkeit einer kontinuierlichen Durchführung des Riechtrainings erhöht. Zum anderen aktivieren Eugenol und 1,8-Cineol neben dem olfaktorischen auch das trigeminale System, was den Effekt des Riechtrainings verstärkt (Kobal und Hummel, 1988).

2.5. Datenauswertung

Zur statistischen Auswertung wurden Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmont, USA, Version 16.0.4266.1001) und GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, San Diego, Kalifornien, USA, Version 5.01) verwendet.

2.5.1. Riechtestung

Die „Sniffin' Sticks“-Testwerte wurden zunächst mittels Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden die Werte vor und nach Riechtraining unter Verwendung gepaarter t-Tests und im Fall der Schwelle und des SDI-Gesamtwertes mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Um den Einfluss von Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Parosmie auf die SDI-Veränderung nach Training und den Ausgangs-SDI zu prüfen, wurden die Probanden je in zwei Gruppen geteilt: Probanden über und unter 60, Männer und Frauen, diejenigen mit einer Erkrankungsdauer von unter und über neun Monaten und zuletzt die Probanden mit initialer Parosmie und ohne diese. Nach Prüfung auf Normalverteilung der Daten wurden die Gruppen jeweils mit einem ungepaarten t-Test in Bezug auf Ausgangs-SDI und SDI-Differenz verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei 95 % festgelegt. Der angegebene p-Wert bezieht sich immer auf eine zweiseitige Testung.

Zusätzlich wurden Alter und SDI-Differenz sowie Erkrankungsdauer und SDI-Differenz mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient auf Korrelation geprüft.

2.5.2. Cortical Thickness Analyse

2.5.2.1. Datenaufbereitung

Die vor Verwendung anonymisierten MRT-Daten wurden zunächst mittels MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>, Version 1.0.20190902) vom DICOM-Format (engl. *Digital Imaging and Communications in Medicine*) ins NIfTI-Format (engl. *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) konvertiert.

Die CTH-Analyse wurde mithilfe der *Computational Anatomy Toolbox* (CAT, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat>, Version 12.6, r1450) durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine Erweiterung von SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>, Version 6225).

CAT verfügt über verschiedene Pipelines zur hirnmorphologischen Analyse, darunter für voxelbasierte Morphometrie (engl. *voxel-based morphometry*, VBM), oberflächenbasierte Morphometrie (engl. *surface-based morphometry*, SBM), verformungsbasierte Morphometrie (engl. *deformation-based morphometry*) und regionen- oder labelbasierte Morphometrie (engl. *region-based morphometry*, RBM). Die Ermittlung der CTH ist Teil der SBM, während die *Region of interest* (engl., ROI) Analyse durch die RBM gewährleistet wird.

Um mit SPM12 zu arbeiten, ist eine Vorinstallation von MATLAB (MATrix LABoratory) notwendig. In dieser Studie wurde die MATLAB Version R2019b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) verwendet. CAT wurde von Christian Gaser und Robert Dahnke (Universitätsklinikum Jena, Abteilungen für Psychiatrie und Neurologie) entwickelt und ist eine kostenlose, aber urheberrechtlich geschützte Software, die unter den Bedingungen der General Public License (veröffentlicht von der Free Software Foundation) vertrieben wird.

Die Datenverarbeitung kann im Wesentlichen in vier Schritte eingeteilt werden. Zu Beginn steht das Preprocessing, d.h. die Vorverarbeitung der Daten, es folgt eine Qualitätsprüfung, dann das Glätten der Daten und schlussendlich die statistische Auswertung inklusive einer ROI-Analyse, mittels derer die in der vorliegenden Studie über den Trainingszeitraum veränderten Hirnregionen ermittelt wurden.

Das Preprocessing umfasst folgende Vorverarbeitungsschritte: (1) Bias-Korrektur von Intensitätsungleichmäßigkeiten, (2) Segmentierung (Gewebeklassifizierung) in GM, WM und CSF und (3) räumliche Normalisierung (für einen beispielhaften Output der Vorverarbeitung siehe 8.5. CAT-Report im Anhang).

Die MRT-Daten wurden mit der Längsschnittsegmentierungspipeline vorverarbeitet. Eine Bias-Korrektur gewährleistete den Ausgleich von Signalinhomogenitäten. Darauf folgte die Segmentierung. Zusätzlich wurden die Daten unter Verwendung eines modifizierten DARTEL-Algorithmus (Ashburner, 2007; Goto et al., 2013) mit 1,5 mm auf den MNI-Raum normalisiert. Die Parameter sind entsprechend des Preprocessing-Protokolls (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/CAT12-Handbuch.pdf>) voreinzustellen. Es wurden die Standardeinstellungen der SBM verwendet. Die entstandenen normalisierten, korrigierten und segmentierten Bilder wurden mit einem 15 mm FWHM Gaußschen Glättungskern geglättet.

Automatisierte, in CAT implementierte Maßnahmen zur Qualitätskontrolle sowie eine visuelle Überprüfung der Daten führten zum Ausschluss von drei Patienten.

2.5.2.2. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der MRT-Daten wurden die in CAT implementierten statistischen Tools genutzt. Als Signifikanzniveau wurde ein α von 5 % festgelegt. Mithilfe programmeigener Algorithmen wurde zunächst ein statistisches Modell der Längsschnittdaten unter Verwendung des „Flexible factorial“ Test-Designs generiert. Das „Flexible factorial“-Test-Design muss bei Längsschnittanalysen gewählt werden, da es einberechnet, dass es sich bei den geglätteten Surface-Daten pro Subjekt um abhängige Daten handelt. Als Hauptfaktor diente die Zeit zwischen beiden Untersuchungspunkten. Das Programm berechnete ein SPM.mat-File, auf dem im Anschluss die Schätzung des statistischen Modells basierte. Für die darauffolgende ROI-Analyse wurde unter Verwendung des erstellten statistischen Modells ein t-Kontrast $\text{Zeit 2} > \text{Zeit 1}$ verwendet, durch den eine Berücksichtigung der Unterscheidung zwischen Zeitpunkt 2 und 1 definiert wurde. Diese erste Analyse ermittelte Unterschiede in den individuellen Kortices der Patienten über den Trainingszeitraum hinweg.

Der Einfluss von Geschlecht, initialer Parosmie und SDI-Veränderung auf die CTH-Veränderung der in dieser ersten Analyse signifikant veränderten Regionen wurde nach Prüfung auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test über ungepaarte t-Tests und den Mann-Whitney-U-Test untersucht. Dazu wurde die Kohorte in je zwei Gruppen, klinisch signifikante oder nicht signifikante SDI-Veränderung, männlich und weiblich sowie initiale Parosmie vorhanden und nicht vorhanden, eingeteilt. Dann erfolgte ein paarweiser Gruppenvergleich der CTH-Differenzen mittels Mann-Whitney-U-Test und ungepaartem t-Test. Im Anschluss wurden weitere ROI-Analysen mit den statistischen Tools in CAT durchgeführt. Um den Effekt des Riechtrainings gezielter zu betrachten, folgte eine Aufteilung der Patientengruppe in Probanden mit klinisch signifikant verbessertem SDI-Wert und mit nicht klinisch signifikant verbessertem SDI-Wert nach Training. Da erneut Längsschnittdaten miteinander verglichen wurden, kam das „Flexible factorial“-Test-Design zur Anwendung, diesmal mit den einzelnen Subjekten als Haupeffekt, während Zeit und Gruppe in Interaktion gesetzt wurden. Dies wurde so analog für Männer und Frauen sowie für Patienten mit und ohne initiale Parosmie wiederholt. Es wurde ein t-Kontrast mit $\text{Zeit 2} > \text{Zeit 1}$ gewählt.

Es gibt verschiedene Hirnatlanten, mithilfe derer eine Zuordnung der Hirnregionen vorgenommen werden kann. Die vorliegende Studie nutzt den in CAT implementierten Destrieux Atlas (2009) (Fischl et al., 2004; Destrieux et al., 2010).

3. Ergebnisse

Es konnten die Daten von 34 Patienten in die statistische Auswertung eingeschlossen werden.

3.1. Riechtestung

Entsprechend Oleszkiewicz et al. (2019) wurden 13 (38,24 %) der 34 Patienten zum ersten Untersuchungszeitpunkt als Hyposmiker und 21 (61,76 %) als funktionelle Anosmiker gewertet. Nach Absolvierung des Riechtrainings waren 8 (23,53 %) Patienten normosmisch, 18 (52,94 %) hyposmisch und nur noch 8 (23,53 %) funktionell anosmisch.

Eine klinisch signifikante SDI-Verbesserung von 6 Punkten oder mehr trat bei der Hälfte der Patienten (n=17) auf. Insgesamt verbesserte sich der SDI-Wert von 27 Patienten (79,41 %), während er sich bei 7 (20,59 %) verschlechterte.

Tabelle 3: „Sniffin' Sticks“-Testwerte vor und nach 24-wöchigem Riechtraining (n=34). T1= vor Riechtraining, T2= nach Riechtraining

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
SDI-Wert T1	15,54 \pm 4,12	7	25,5
T2	20,89 \pm 5,68	12	36,5
Schwelle T1	1,68 \pm 1,41	1	7,5
T2	3,48 \pm 2,78	1	11,5
Diskrimination T1	7,32 \pm 2,60	3	13
T2	9,29 \pm 2,55	4	14
Identifikation T1	6,44 \pm 2,12	2	11
T2	8,18 \pm 2,67	2	13

Im Durchschnitt erreichten die Patienten am ersten Untersuchungstag einen SDI-Wert von 15,54 Punkten. Nach dem Riechtraining lag der Mittelwert mit 20,89 Punkten um 5,35 Punkte höher (siehe Tab. 3, Abb. 5). Der Schwellenwert nahm um durchschnittlich 1,8 Punkte, der Diskriminationswert um 1,97 Punkte und der Identifikationswert um 1,74 Punkte zu (siehe Abb. 6).

Der Vergleich der „Sniffin‘-Sticks“-Ergebniswerte beider Untersuchungszeitpunkte mittels gepaarter zweiseitiger t-Tests und Wilcoxon-Test konnte einen signifikanten Mittelwertunterschied beider Datensätze in Bezug auf alle Einzeltests sowie den SDI-Gesamtwert zeigen (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Vergleich der Mittelwerte der „Sniffin' Sticks“-Testergebnisse vor und nach Riechtraining (n=34).

	Test	p-Wert
SDI	Gepaarter t-Test	<0,0001
S	Wilcoxon-Test	0,0013
D	Gepaarter t-Test	0,0018
I	Wilcoxon-Test	<0,0001

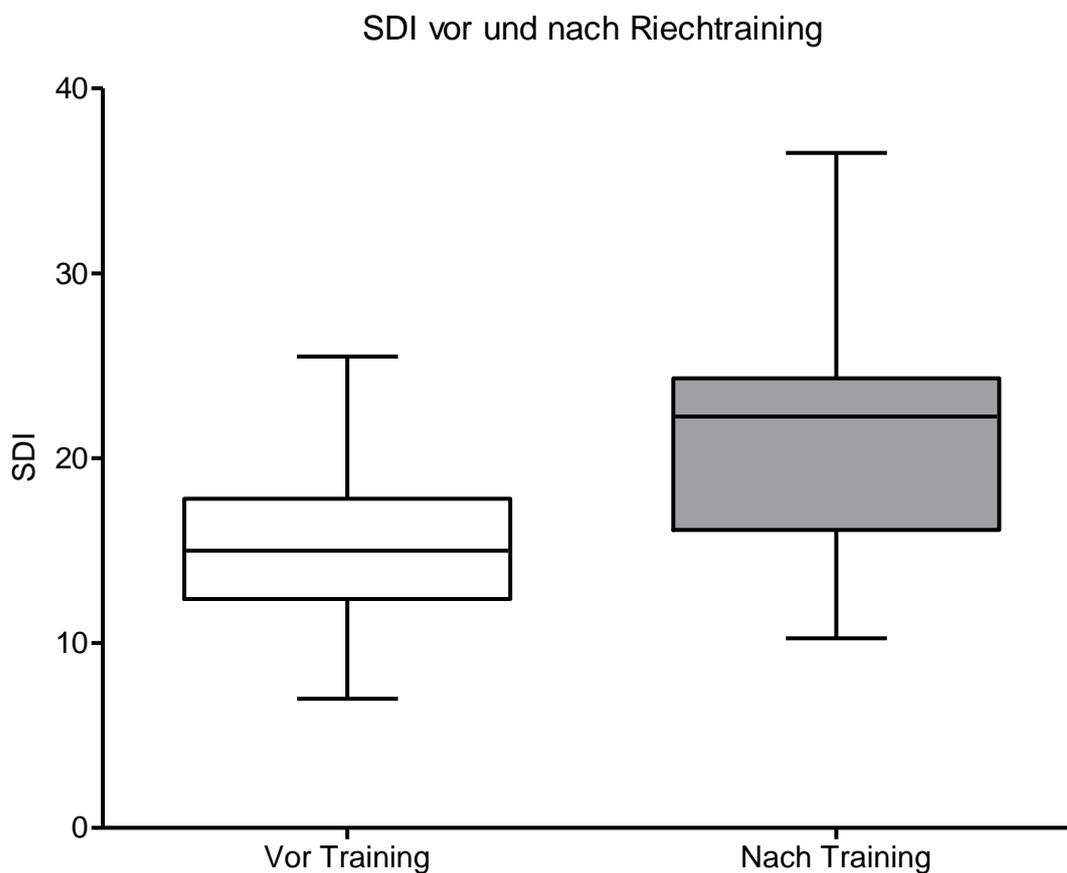


Abbildung 5: SDI-Werte vor und nach Riechtraining (n=34). Die Box entspricht dem Bereich, in dem 50 % der Daten liegen, die Querlinie kennzeichnet den Median. Die Fehlerindikatoren zeigen die Spannweite.

Einzelwerte "Sniffin' Sticks"

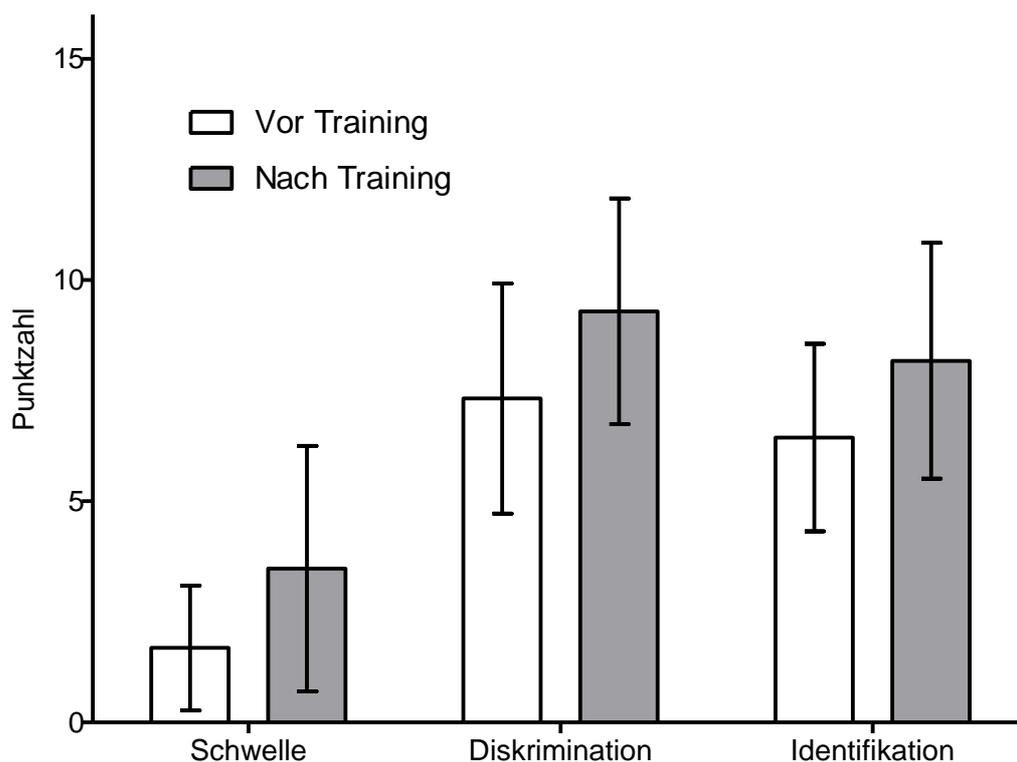


Abbildung 6: SDI-Einzelwerte vor und nach Riechtraining (n=34). Die Balken entsprechen jeweils dem arithmetischen Mittel, die Fehlerindikatoren zeigen die Standardabweichung.

Weder beim SDI-Wert, noch bei den einzelnen Testergebnissen konnten Mittelwertunterschiede zwischen den Geschlechtern verzeichnet werden. Frauen erzielten jedoch eine stärkere Verbesserung ihres SDI-Wertes durch Training. Sie steigerten sich im Durchschnitt um 6,32 Punkte, während sich die Männer um durchschnittlich 4,11 Punkte verbesserten. Dabei zeigten 11 der 19 Frauen (57,9 %) und 6 der 15 Männer (40 %) eine klinische Verbesserung mit einer SDI-Zunahme von mehr als 6 Punkten. Die Mittelwerte der SDI-Werte zum Ersttermin sowie die SDI-Differenzen unterschieden sich im ungepaarten t-Test nicht signifikant voneinander (siehe Tab. 5).

Die Patienten, die zum Ersttermin eine Parosmie angaben, verbesserten sich durchschnittlich um 7,88 Punkte im Vergleich zu 3,34 Punkten bei Nicht-Parosmikern. Unter Ersteren zeigten 11 von 15 Patienten eine signifikante Verbesserung (73,33 %), sowie 6 von insgesamt 19 Probanden ohne initiale Parosmie (31,58 %). Die SDI-Differenzen der beiden Gruppen unterschieden sich im ungepaarten t-Test signifikant ($p=0,024$).

Die teilnehmenden Patienten, die unter 60 Jahren alt waren (n=16, Durchschnittsalter 52), zeigten keine signifikanten Mittelwertunterschiede in den „Sniffin' Sticks“-Testwerten im Vergleich mit den Patienten, die über 60 Jahre alt waren (n=18, Durchschnittsalter 68). Sie verbesserten sich um 5,78 Punkte, während die ältere Gruppe eine geringfügig niedrigere SDI-Verbesserung von 4,95 Punkten aufwies. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ergab

keine Korrelation für das Alter und die SDI-Differenz ($r=-0,21$).

Bei Teilung der Patienten in zwei Gruppen von Probanden mit einer Erkrankungsdauer von je über 9 oder unter 9 Monaten ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied weder bezüglich der SDI-Differenzen, noch des Ausgangs-SDIs. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte keine Korrelation zwischen SDI-Differenz und Dauer der Riechstörung ($r=0,05$).

Tabelle 5: Untersuchung von Einflussfaktoren auf den SDI-Wert am ersten Untersuchungstag (T1) und auf die SDI-Differenz nach und vor Training (Δ SDI). Es wurden ungepaarte *t*-Tests durchgeführt.

	SDI T1	p-Wert	Δ SDI	p-Wert
Alter		0,766		0,69
≤ 60 (n=16)	15,31 ± 4,61		5,78 ± 6,34	
> 60 (n=18)	15,75 ± 3,9		4,95 ± 5,66	
Geschlecht		0,297		0,287
m (n=15)	16,4 ± 4,17		4,11 ± 5,6	
w (n=19)	14,87 ± 4,19		6,32 ± 6,12	
Erkrankungsdauer T1		0,782		0,817
≤ 9 Monate (n=18)	15,74 ± 4,59		5,57 ± 6,99	
> 9 Monate (n=16)	15,33 ± 3,83		5,09 ± 4,63	
Parosmie T1		0,513		0,024
Ja (n=15)	16,08 ± 4,8		7,88 ± 5,61	
Nein (n=19)	15,12 ± 3,71		3,34 ± 5,48	

3.2. Cortical Thickness Analyse

3.2.1. Vergleich vor und nach Riechtraining

Unter Verwendung des Destrieux Hirnatlas (Destrieux et al., 2010) zeigten sich nach Riechtraining signifikante Veränderungen der CTH in vier Hirnregionen (siehe Abb. 7 und Tab. 6; für eine Darstellung ohne Kennzeichnung der Regionen siehe Anhang Abb. 12). In der linken Hemisphäre sind das der Gyrus frontalis medius (GFM) (engl. *middle frontal gyrus*, G_front_middle), der Gyrus subcentralis (G_and_S_subcentral, engl. *subcentral gyrus (central operculum) and sulci*) bzw. das Operculum Rolandi (engl. *Rolandic operculum*, RO) und der Gyrus temporalis transversus bzw. die Heschl'schen Querwindungen (G_temp_sup-G_T_transv, engl. *anterior transverse temporal gyrus of Heschl*). Rechtsseitig verändert ist die CTH des Sulcus corporis callosi (engl. *pericallosal sulcus*, S_pericallosal).

Tabelle 6: Signifikant veränderte Hirnregionen nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Training (n=34). CTH-Werte gemittelt in mm angegeben. lH = linke Hemisphäre, rH = rechte Hemisphäre

	Region nach Destrieux Atlas (2009)	CTH vor Training	CTH nach Training	T-Wert	p-Wert	MNI-Koordinaten x y z
l H	G_and_S_subcentral	2,74	2,77	2,2	0,017	-57 -11 16
	G_front_middle	2,71	2,74	1,99	0,028	-37 30 32
	G_temp_sup-G_T_transv	2,48	2,53	1,88	0,034	-48 -21 5
r H	S_pericallosal	1,73	1,77	1,92	0,032	7 -8 26

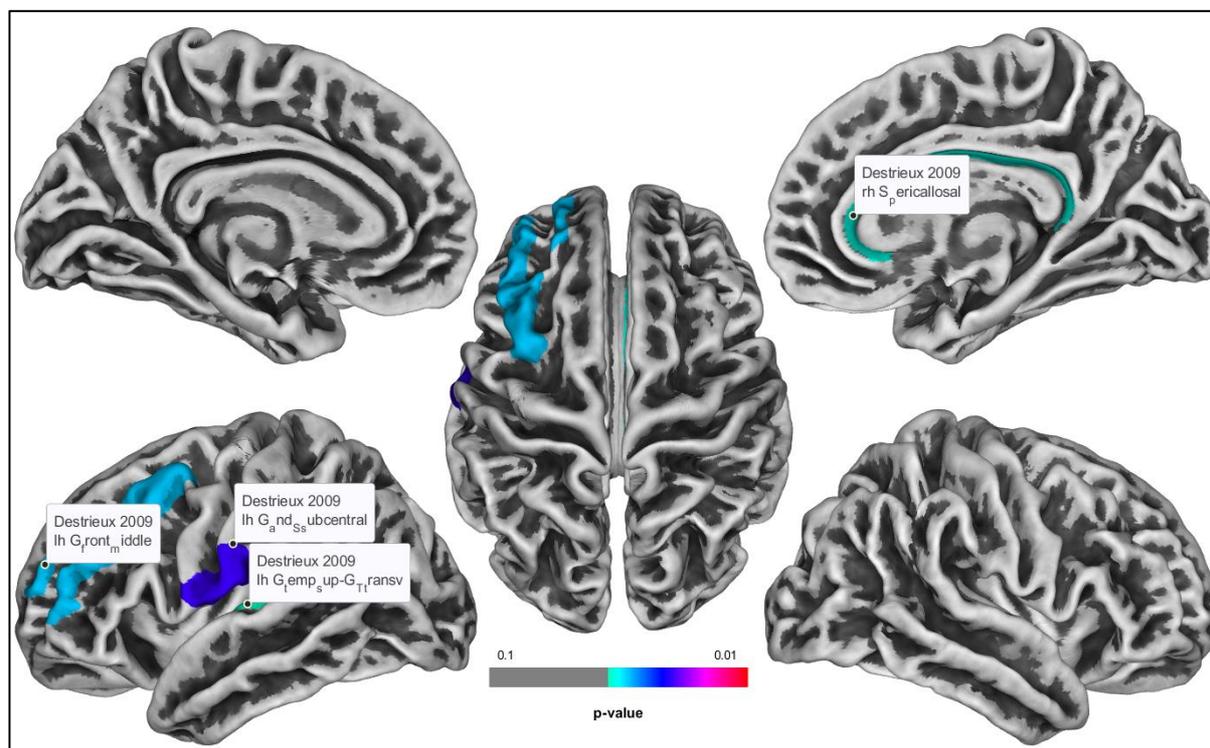


Abbildung 7: Bildliche Darstellung der signifikant veränderten Hirnregionen nach dem Destrieux Atlas (2009) aller Probanden (n=34) nach Training. P-Wert < 0,05

Ein Vergleich der CTH-Zunahme in diesen Regionen zwischen den Patienten, die im SDI-Wert eine klinisch signifikante Verbesserung zeigten und denen, die sich nicht klinisch signifikant verbesserten, zeigte keinen signifikanten Unterschied (siehe Tab. 7). Ebenso unterschieden

sich die durchschnittlichen CTH-Differenzen dieser Gebiete bei initialen Parosmikern nicht von denen, die bei Ersttermin keine Parosmie aufzeigten. Auch für das Geschlecht konnte kein Einfluss auf den Zugewinn an CTH in diesen Regionen ermittelt werden.

Tabelle 7: Zusammenhangsprüfung CTH-Differenzen der jeweiligen Hirnregion und klinisch signifikante SDI-Verbesserung, initiale Parosmie, Geschlecht. lH = linke Hemisphäre, rH = rechte Hemisphäre, kl.sign.=klinisch signifikant verändert

		p-Wert		p-Wert		p-Wert	
	Region nach Destrieux Atlas (2009)	Test	Kl. sign. SDI vs. nicht kl. sign. SDI	Test	Initiale Parosmie vs. keine initiale Parosmie	Test	Männer vs. Frauen
lH	G_and_S_subcentral	Mann-Whitney-U	0,78	Mann-Whitney-U	0,6	Mann-Whitney-U	0,92
	G_front_middle	Ungepaarter t-Test	0,45	Mann-Whitney-U	0,75	Mann-Whitney-U	0,2
	G_temp_sup-G_T_transv	Mann-Whitney-U	0,73	Mann-Whitney-U	0,56	Mann-Whitney-U	1
rH	S_pericallosal	Ungepaarter t-Test	0,83	Ungepaarter t-Test	0,17	Ungepaarter t-Test	0,87

Bei Prüfung auf Rangkorrelation nach Spearman konnte kein Zusammenhang zwischen SDI-Differenz und der CTH der einzelnen Regionen nachgewiesen werden.

Im Anschluss wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt: Patienten mit klinisch signifikant und nicht signifikant verbessertem SDI-Wert nach Riechtraining, Männer und Frauen und Patienten mit und ohne initiale Parosmie.

Die Auftrennung in Parosmiker und Nicht-Parosmiker erfolgte aufgrund des erhobenen signifikanten Einflusses initialer Parosmie auf die SDI-Verbesserung nach Riechtraining.

3.2.2. Vergleich nicht klinisch signifikante SDI-Besserung versus klinisch signifikant verbesserte SDI-Besserung

Es wurde untersucht, ob die Patienten mit klinisch signifikant verbessertem SDI-Wert nach Riechtraining signifikante Hirnveränderungen im Vergleich zu den Patienten ohne klinisch signifikante Verbesserung aufwiesen.

Bei Verwendung des Destrieux-Atlas (2009) ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Daraufhin wurde das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ auf $\alpha=0,1$ erhöht. Bei der permissiver

gewählten Schwelle wiesen folgende Hirnregionen CTH-Zunahmen auf (siehe Abb. 8 und Tab. 8): Linksseitig der Gyrus occipitalis superior, der Sulcus occipitotemporalis lateralis, der Sulcus orbitalis und rechtsseitig die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior.

Tabelle 8: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Änderungen bei Patienten mit klinisch signifikant ($n=17$) vs. nicht signifikant ($n=17$) verbessertem SDI-Wert nach Riechtraining. Regionen nach dem Destrieux-Atlas (2009). lH = linke Hemisphäre, rH = rechte Hemisphäre

Region nach Destrieux-Atlas (2009)		p-Wert	T-Wert	MNI-Koordinaten x y z	
lH	G_occipital_sup	Gyrus occipitalis superior	0,085	1,4	-15 -87 27
	S_oc-temp_lat	Sulcus occipitotemporalis lateralis	0,093	1,35	-42 -50 -14
	S_orbital-H_Shaped	Sulcus orbitalis	0,096	1,33	-24 35 -12
rH	G_front_inf-Orbital	Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior	0,068	1,53	48 32 -7

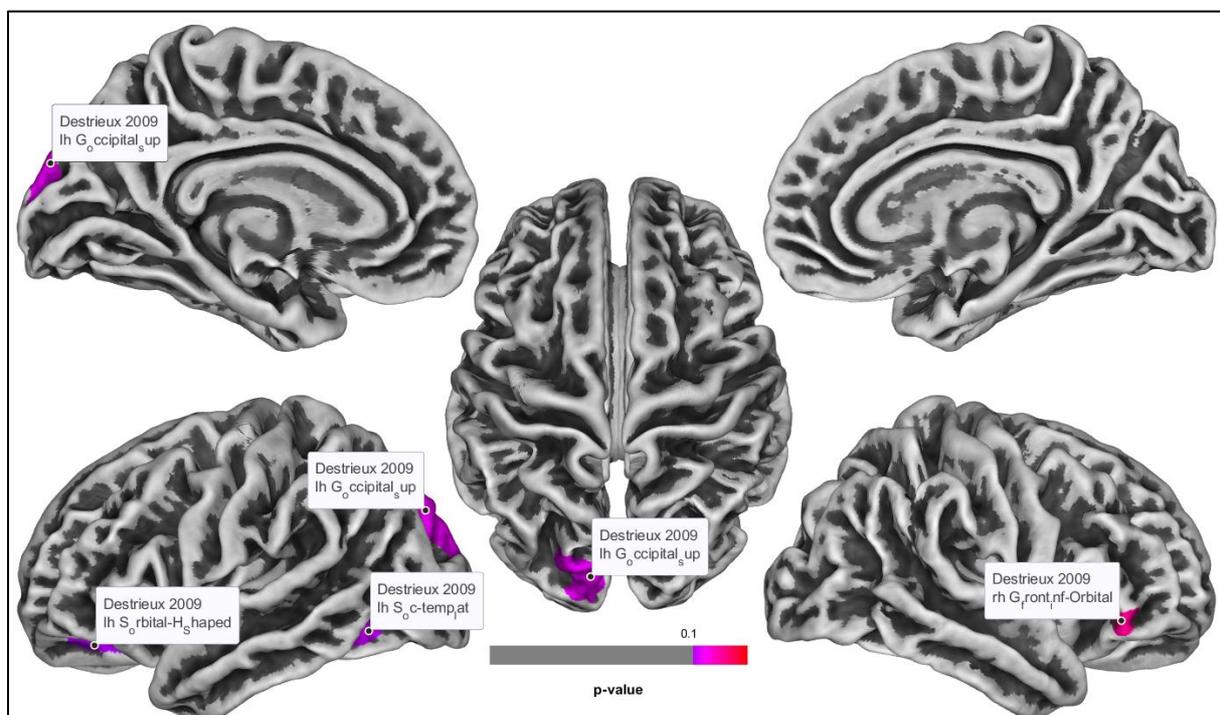


Abbildung 8: Bildliche Darstellung der Hirnregionen mit CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining. Vergleich der Patienten mit klinisch signifikant ($n=17$) vs. nicht signifikant ($n=17$) verbessertem SDI-Wert nach Riechtraining. P-Wert < 0,1

3.2.3. Vergleich Männer versus Frauen

Ein Vergleich der Kortices von Männern und Frauen über den Trainingszeitraum erbrachte bei einem Signifikanzniveau von 0,05 folgende Ergebnisse (siehe Abb. 9 und Tab. 9). Linksseitig zeigte die CTH des Sulcus orbitalis und des Cuneus eine CTH-Zunahme, rechtsseitig die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior und beidseitig das Wernicke-Areal.

Tabelle 9: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Änderungen zwischen Männern (n=15) und Frauen (n=19) nach Riechtraining. Regionen nach dem Destrieux-Atlas (2009). lH = linke Hemisphäre, rH = rechte Hemisphäre

Region nach Destrieux-Atlas (2009)		p-Wert	T-Wert	MNI-Koordinaten x y z	
lH	S_orbital-H_Shaped	Sulcus orbitalis	0,02	2,14	-24 35 -12
	G_and_S_frontomargin	Wernicke-Areal	0,021	1,12	-24 54 -6
	G_cuneus	Cuneus	0,029	1,97	-6 -83 15
rH	G_front_inf-Orbital	Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior	0,023	2,07	48 32 -7
	G_and_S_frontomargin	Wernicke-Areal	0,0499	1,7	23 56 -8

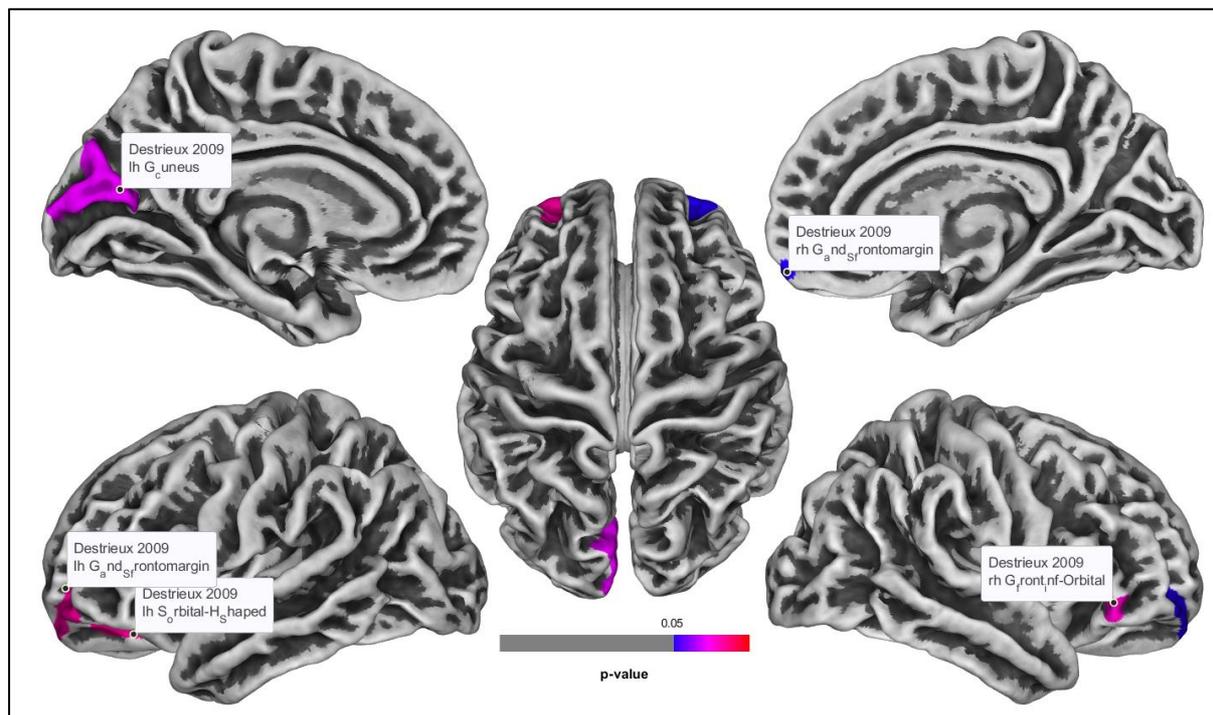


Abbildung 9: Bildliche Darstellung der Hirnregionen mit Unterschieden in der CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining zwischen Männern ($n=15$) und Frauen ($n=19$). P -Wert $< 0,05$

3.2.4. Vergleich initiale Parosmiker versus keine initiale Parosmie

Ein Vergleich der Patienten, die bei Ersttermin eine Parosmie bejahten, mit den Patienten, die keine Parosmie aufwiesen, ergab folgende CTH-Zunahmen nach Riechtraining (siehe Abb. 10 und Tab. 10): Links im Bereich des Sulcus frontalis medius und dem RO, rechts in der Pars superior des Sulcus circularis und im anterioren und mittleren Bereich des Gyrus cinguli.

Tabelle 10: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Änderungen zwischen initialen Parosmikern und Nicht-Parosmikern nach Riechtraining. Regionen nach dem Destrieux-Atlas (2009). lH= Linke Hemisphäre, rH= Rechte Hemisphäre

Region nach Destrieux-Atlas (2009)		p-Wert	T-Wert	MNI-Koordinaten x y z
lH	S_front_middle	0,026	2,02	-26 44 19
	G_and_S_subcentral	0,033	1,9	-57 -11 16
rH	S_circular_insula_sup	0,027	2	35 6 12
	G_and_S_cingul-Mid-Ant	0,041	1,79	10 15 36
	G_and_S_cingul-Ant	0,046	1,74	11 39 8

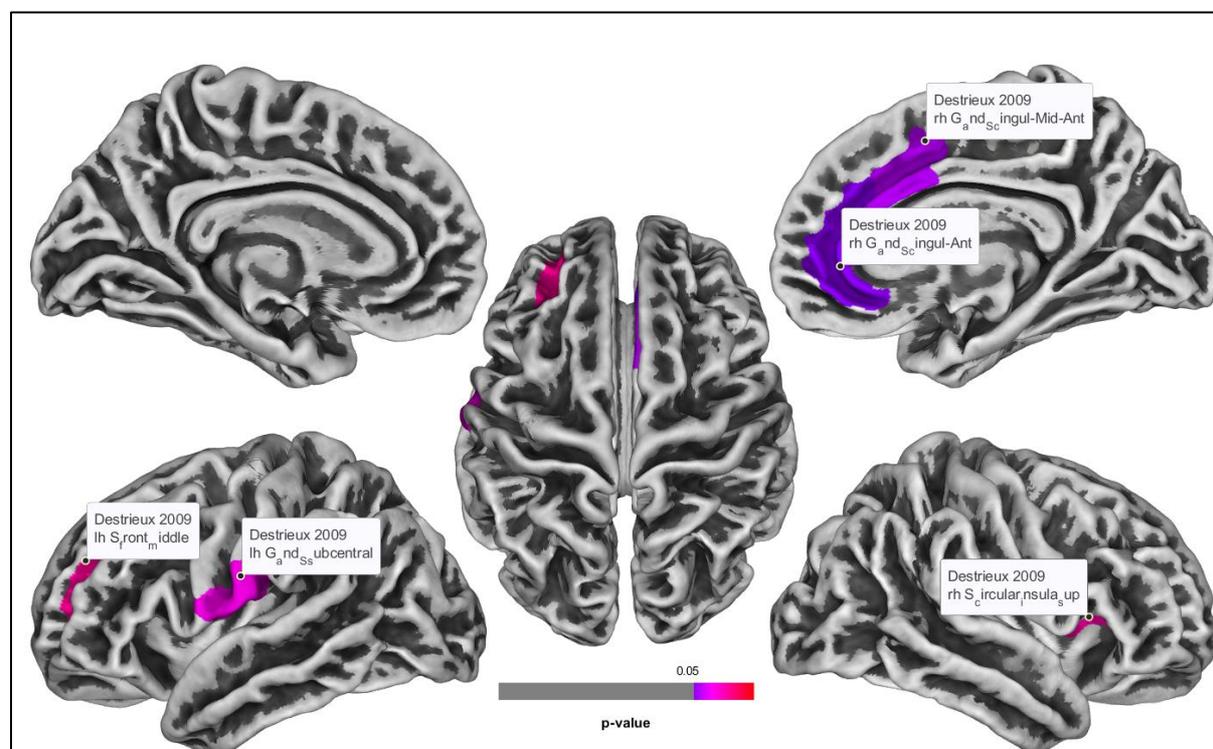


Abbildung 10: Bildliche Darstellung der Hirnregionen mit Unterschieden in der CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining zwischen Patienten mit initialer Parosmie (n=15) und Patienten ohne initiale Parosmie (n=19). P-Wert < 0,05

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die CTH von 34 Patienten mit postinfektiöser Riechstörung untersucht, die ein sechsmonatiges olfaktorisches Training absolvierten.

Die im Voraus der Untersuchungen getätigte Annahme, dass sich das Riechvermögen infolge des Trainings bessern wird, hat sich bestätigt. Die Hälfte der Patienten wies im Anschluss eine klinisch signifikante Verbesserung des SDI-Wertes auf. Durchschnittlich nahm der SDI-Wert um 5,5 Punkte zu. Einen signifikanten Einfluss auf die Zunahme des SDI-Wertes hatte eine initiale Parosmie. Frauen verbesserten sich stärker als Männer, wobei hier der Unterschied nicht signifikant war. Die Einzeltestwerte (S, D, I) verbesserten sich signifikant.

Die Analyse der CTH ergab über den Trainingszeitraum Zunahmen der Kortexdicke in vier Regionen: Linkshemisphärisch im Bereich des GFM, des RO und im Gyrus temporalis transversus und rechtsseitig im Sulcus des Corpus callosum. Keine dieser Regionen ist Teil des primären oder sekundären olfaktorischen Kortex. Bei Unterteilung der Stichprobe in Männer und Frauen, initiale Parosmiker und Nicht-Parosmiker sowie Patienten mit klinisch signifikanter SDI-Wert-Verbesserung und keiner klinisch signifikanten Verbesserung konnte jeweils kein signifikanter Einfluss auf die CTH-Werte in diesen vier Regionen gezeigt werden. Die vorliegende Studie wurde in der Annahme durchgeführt, dass das Riechtraining zu einer Verbesserung der „Sniffin‘ Sticks“-Testergebnisse führen wird, dass sich die CTH in olfaktorischen Hirngebieten verändert und dass diese hirnmorphologischen Veränderungen mit den veränderten Testergebnissen korrelieren werden. Von den drei Annahmen konnte nach Abschluss der Datenanalyse nur die erstgenannte bestätigt werden.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse im Einzelnen diskutiert werden.

4.1. Riechtestung

Die Patienten der vorliegenden Studie mit postinfektiöser Riechstörung zeigten nach sechs Monaten (24 Wochen) olfaktorischen Trainings eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes um durchschnittlich 5,5 Punkte. Eine SDI-Zunahme nach Training ist in Übereinstimmung mit vorherigen Untersuchungen. Es wurde bereits vielfach gezeigt, dass Riechtraining einen positiven Einfluss auf das Riechvermögen von Patienten mit Dysosmien hat (Damm et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016; Gellrich et al., 2018 u.a.). Riechstörungen postinfektiöser Ätiologie sprechen dabei am stärksten auf ein Training an (Sorokowska et al., 2017). Kollndorfer, Jakab et al. (2015) führten dies darauf zurück, dass bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust die trigeminale Wahrnehmung unbeeinträchtigt bleibt, die eine wichtige Rolle in der Rehabilitation des Riechvermögens durch Training bei diesen Patienten spielt. Die einzelnen Studien über die Wirkung von Riechtraining bei postinfektiöser Dysosmie unterscheiden sich teilweise erheblich voneinander. Es variieren dabei u.a. das Ausmaß der

Verbesserung sowohl des Gesamtwertes, als auch der einzelnen Werte, die Trainingsdauer und der Stichprobenumfang.

Die erreichte SDI-Verbesserung in der vorliegenden Arbeit liegt etwa im Mittelfeld der Ergebnisse vergleichbarer Studien. Demzufolge gibt es Untersuchungen, die eine geringere Zunahme des SDI-Wertes zeigten. Geißler et al. (2014) testeten 39 Patienten nach 32 Wochen olfaktorischen Trainings und wiesen über diesen Zeitraum eine SDI-Besserung um 4,6 Punkte nach. Bei Damm et al. (2014) zeigten 61 Patienten nach 18 Wochen Riechtraining mit hochkonzentrierten Duftstoffen und darauffolgenden 18 Wochen Training mit niedrig konzentrierten Düften eine SDI-Zunahme von 4,41. Fleiner et al. (2012) berichten über eine Verbesserung von 5,27 Punkten nach 32 Wochen Riechtraining bei Untersuchung von 16 Patienten. Demgegenüber stehen zwei Studien, die eine höhere SDI-Differenz verzeichneten. Konstantinidis et al. (2013) ermittelten nach 16 Wochen Training bei 49 Patienten eine Verbesserung des SDI um 6,26 Punkte, während Konstantinidis et al. (2016) eine SDI-Verbesserung von 9,1 Punkten nach 16 Wochen Riechtraining (n=36) und insgesamt 11,4 Punkten nach 56 Wochen (n=34) anführen.

Worauf diese Unterschiede zurückzuführen sind, kann nicht eindeutig bestimmt werden. Unterschiedliche Patientenkohorten, Ein- und Ausschlusskriterien und Trainingsregime sind als größte Einflussfaktoren anzunehmen. Mit längerem Trainingszeitraum steigt der SDI (Sorokowska et al., 2017), wobei die Studie von Geißler et al. (2014) trotz eines langzeitlichen 32-wöchigen Trainings die geringste SDI-Zunahme der angeführten Studien verzeichnete. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass andere vergleichbare Studien Patienten, die ihr Training unterbrachen, ausschlossen, oder aber die Probanden durch Führen eines Riechtrainingstagebuches stärker zur Einhaltung des Trainingsregimes motivierten.

In der vorliegenden Arbeit haben sich alle Einzeltestwerte durch das Riechtraining signifikant verbessert. In den meisten Studien wird vor allem der Identifikationstestwert durch Riechtraining beeinflusst (Fleiner et al., 2012; Konstantinidis et al., 2013; Sorokowska et al., 2017), weniger häufig die Diskrimination und selten der Schwellenwert. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass Riechtraining Umbauprozesse auf neuronaler Ebene bewirkt (Kollndorfer et al., 2014; Kollndorfer, Fischmeister et al., 2015) und sich diese neuronale Plastizität vor allem auf zentraler Ebene äußert, wodurch die Riechtestwerte am stärksten beeinflusst werden, die mit höheren zentralen Aufgaben verknüpft sind (Hedner et al., 2010). Der Effekt des Riechtrainings beruht aber nicht nur auf zentralen, sondern auch auf peripheren Umbauprozessen. Das wird u.a. durch Untersuchungen belegt, nach denen das olfaktorische System des Menschen auch über eine ausgeprägte periphere Plastizität verfügt (Wang et al., 2004), was sich in einer Verbesserung der Schwelle nach Riechtraining äußert (Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2014). Dies verhält sich in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, da zusätzlich zu einer signifikanten Verbesserung von Diskriminations-

und Identifikationsvermögen auch eine signifikant gebesserte Riechschwelle erhoben wurde. Um einen definitiven Effekt von Riechtraining auf die Verbesserung des Riechvermögens festzustellen, wäre ein Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne olfaktorisches Training notwendig gewesen. Dies ist bei Riechstudien insbesondere deshalb von Wichtigkeit, weil die olfaktorischen Rezeptorneurone zur lebenslangen Regeneration befähigt sind, was eine hohe Spontanheilungsrate von Riechstörungen bedingt. Es kann aufgrund der Studienlage aber auch ohne Kontrollgruppe dafür argumentiert werden, dass der vorliegende Effekt eher auf Riechtraining, als auf spontane Besserung zurückzuführen ist.

Die Spontanheilungsrate postinfektiöser Riechstörungen wird auf etwa 30-60 % geschätzt (Reden et al., 2006; Hummel und Stuck, 2010). In der vorliegenden Arbeit konnten sich fast 80 % der Patienten nach sechs Monaten verbessern, 24 % waren nach Training normosmisch. Es kann davon ausgegangen werden, dass bei Verlängerung des Trainings eine zusätzliche Besserung eingetreten wäre. Die Kontrollgruppe in der Studie von Konstantinidis et al. (2016) wies über einen Zeitraum von 56 Wochen eine Steigerung des SDI-Wertes um 5,3 Punkte auf. Nach 16 Wochen war jedoch erst eine Besserung um 1,3 Punkte zu verzeichnen. Dies lässt den Schluss zu, dass ein Zeitraum von 24 Wochen wie in der vorliegenden Studie nicht ausreichend ist, um Vergleiche mit einer Spontanheilungsrate tätigen zu können, die sich in der Literatur häufig auf einen Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr bezieht (Reden et al., 2006 u.a.). Zu beiden Zeitpunkten liegt die beobachtete Zunahme des Riechvermögens zudem unter der SDI-Verbesserung der vorliegenden Riechtrainingsstudie. Dies ist auch bei der Kontrollgruppe von Konstantinidis et al. (2013) der Fall, die eine spontane Besserung um 1,5 Punkte nach 16 Wochen zeigte. Das spricht dafür, dass in der vorliegenden Studie eine zusätzliche Wirkung von Riechtraining vorhanden ist. Desweiteren ist eine spontane Besserung des Riechvermögens umso wahrscheinlicher, je zeitiger nach Auftritt der Störung mit dem Training begonnen wird. In der vorliegenden Stichprobe liegt der Median der erhobenen Erkrankungszeiträume bei 8,5 Monaten. Die größte spontane Besserung findet jedoch in den ersten sechs Monaten nach Erkrankung statt (Hummel, 2000), weshalb die SDI-Zunahme in der vorliegenden Arbeit als ein Effekt des Riechtrainings gewertet werden kann. Als weiterer Punkt muss das Alter der Probanden betrachtet werden. Je älter eine Person mit Riechstörung ist, desto geringer kann im Allgemeinen die Wahrscheinlichkeit für eine spontane Besserung angenommen werden (Reden et al., 2006; Hummel und Lötsch, 2010). Die Spontanheilungsrate bezieht sich auf Patienten jeden Alters mit einer postinfektiösen Riechstörung, die im Durchschnitt geringeren Alters sind (Goodspeed et al., 1987; Sugiura et al., 1998), als die untersuchten Patienten in dieser Studie. Dadurch spricht das hohe durchschnittliche Alter ihrer Kohorte eher dafür, dass die erreichte SDI-Änderung durch das Riechtraining gefördert wurde.

Bei der Datenerhebung hätten zusätzlich zwei weitere Faktoren berücksichtigt werden können.

Dies bezieht sich zum einen darauf, dass die Rate an Reinfektionen im Zeitraum des Riechtrainings einen signifikanten Einfluss auf dessen Effekt hat (Damm et al., 2014). In der vorliegenden Studie wurden Reinfektionen bei den Probanden nicht überprüft, wodurch eine Beeinflussung der Ergebnisse durch diesen Faktor nicht ausgeschlossen werden kann.

Zum anderen erfolgte die Erhebung bestehender Diagnosen zum Ausschluss von Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen rein anamnestisch. Da keine Screeningverfahren eingesetzt wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten mit unbekanntem neurodegenerativen Erkrankungen an der Studie teilnahmen, was wiederum zusätzliche äußere Einflussfaktoren auf die Ergebnisse nicht ausschließen lässt. Eine Durchführung des Mini-Mental-Status-Tests als Screeningverfahren für kognitive Defizite hätte beispielsweise Aufschluss über eine ergebnisrelevante Einflussnahme durch eine beginnende Demenz gegeben.

Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Einfluss von initialer Parosmie auf die SDI-Zunahme zeigen. Dies stimmt mit einer Studie von Hummel und Lötsch (2010) überein, nach der eine initiale Parosmie einen positiven prognostischen Faktor bei Riechstörungen darstellt. Parosmien sind ein häufiges Begleitsymptom von postinfektiösen Riechstörungen (Reden et al., 2007). Es existieren zwei Hypothesen, die die Ursache der qualitativen Störung erklären sollen. Nach der „peripheren“ Theorie resultiert aus einer Abnahme funktionierender olfaktorischer Rezeptorneurone, beispielsweise nach viraler Schädigung, die Unfähigkeit, ein komplettes Duftprofil zu erstellen. Die unvollständigen Duftprofile führen dann zu dem verzerrten Sinneseindruck, der eine Parosmie kennzeichnet. Laut der „zentralen“ Theorie wird sie zu einem späteren Punkt der Geruchsverarbeitung in den jeweiligen interpretativen und integrativen Hirnregionen ausgelöst, wo durch eine fehlerhafte Verarbeitung verzerrte Geruchseindrücke entstehen (Leopold, 2002; Frasnelli et al., 2004). In der Literatur existiert die These, dass Parosmie ein Indikator für olfaktorische Regeneration bzw. Reorganisation ist, da sie oft zeitlich versetzt zur ursprünglichen Schädigung auftritt (Bonfils et al., 2005; Reden et al., 2007; Bitter et al., 2011). Demnach impliziert das Auftreten von Parosmie ein Vorhandensein regenerativer Prozesse auf zentraler Ebene, was eine Erklärung dafür sein könnte, dass die Patienten mit initialer Parosmie in der vorliegenden Studie eine signifikant stärkere Verbesserung ihres SDI-Wertes erzielten.

Andere bekannte, als günstig eingestufte prognostische Faktoren wie etwa weibliches Geschlecht, jüngeres Alter und kürzere Erkrankungsdauer kann diese Studie nicht bestätigen. Daraus kann geschlossen werden, dass eine Erholung des Riechvermögens in der vorliegenden Arbeit unabhängig vom Alter, der Erkrankungsdauer oder dem Geschlecht stattfand. Dies ist in Übereinstimmung mit den Veröffentlichungen von Konstantinidis et al. (2013) und Geißler et al. (2014), welche ebenfalls für keinen dieser Faktoren einen signifikanten Effekt nachweisen konnten.

4.2. Cortical Thickness Analyse

4.2.1. Cortical Thickness in der Riechforschung

Hirnmorphologische Analysen gewinnen in der Riechforschung zunehmend an Bedeutung. VBM wurde verwendet, um strukturelle Korrelate der Riechfunktion bei Normosmikern (Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013 u.a.), Anosmikern (Bitter, Gudziol et al., 2010; Peng et al., 2013) und Hyposmikern (Bitter, Brüderle et al., 2010), bei Parosmie (Bitter et al., 2011), bei kongenitalen Anosmikern (Frasnelli et al., 2013; Yao et al., 2013), bei idiopathischem (Yao et al., 2014), postinfektiösem (Gellrich et al., 2018; Yao et al., 2018) und posttraumatischem (Han et al., 2018) Geruchsverlust sowie bei chronischer Rhinosinusitis (Han et al., 2017) zu untersuchen.

Die CTH ist demgegenüber ein selten gewähltes hirnmorphologisches Maß. So wurde sie bisher in zwei Studien zur Ermittlung neuroanatomischer Korrelate der Riechfunktion verwendet (Frasnelli et al., 2010; Segura et al., 2013), sowie in einer Untersuchung von Hirnveränderungen bei kongenitaler Anosmie (Frasnelli et al., 2013). Al Aïn et al. (2019) wiesen bei gesunden Probanden Veränderungen der CTH nach sechswöchigem Riechtraining nach.

Die Ergebnisse von Gellrich et al. (2018), Yao et al. (2018) und Al Aïn et al. (2019) sollen im Folgenden kurz dargestellt werden, da es sich hierbei ebenfalls um Untersuchungen von Hirnstrukturen bei postinfektiöser Riechstörung (Gellrich et al., 2018; Yao et al., 2018) bzw. bei Riechtraining (Gellrich et al., 2018; Al Aïn et al., 2019) handelt. Gellrich et al. (2018) fanden in ihrer VBM-Studie bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden GM-Volumenabnahmen in hippocampalen und parahippocampalen Hirnregionen. Nach 12-wöchigem Riechtraining zeigten die 30 Patienten eine GM-Zunahme im Hippocampus, Thalamus und Kleinhirn. Bei klinisch signifikant verbessertem SDI-Wert konnte zudem ein größeres Volumen des OFC nachgewiesen werden. Dieser zeigte sich auch bei Yao et al. (2018) verändert. Hier wies der rechte OFC von 19 Patienten mit postinfektiöser Riechstörung ein reduziertes Volumen auf, wobei die Volumenabnahme mit der Erkrankungsdauer korrelierte. Al Aïn et al. (2019) untersuchten die CTH von 12 gesunden Probanden, die über sechs Wochen ein olfaktorisches Training durchführten. Sie ermittelten CTH-Zunahmen des rechten Gyrus frontalis inferior (trianguläre und operculäre Anteile), des linken Gyrus temporalis inferior, beider fusiformer Gyri sowie des rechten entorhinalen Kortex.

Die veränderten Hirnregionen in diesen verwandten Studien zeigen keine Überschneidungen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, in der nach 24-wöchigem Riechtraining im linken Gyrus frontalis medius, im Gyrus temporalis transversus, im RO sowie im rechten Sulcus corporis callosi von Patienten mit postinfektiöser Riechstörung CTH-Zunahmen nachgewiesen wurden.

4.2.2. Veränderungen der Cortical Thickness

4.2.2.1. Insgesamt nach Riechtraining

Keine der Regionen, die eine signifikante Zunahme der CTH verzeichneten, gehört zu den primär oder sekundär olfaktorischen Hirnarealen.

4.2.2.1.1. Gyrus frontalis medius

Der GFM ist für das Arbeitsgedächtnis von Bedeutung (Ullsperger und Yves v. Cramon, 2006). Er beinhaltet mit der Brodmann Region 9 das frontale Augenfeld, das die Einstellbewegungen des Auges bei Fixation reguliert (Trepel, 2015). Bei Blindheit ist eine Verdickung des Gyrus frontalis medius nachweisbar (Park et al., 2009). Zudem spielt der linke GFM bei der semantischen Verarbeitung und damit beim Sprachverständnis eine Rolle (Jeon et al., 2009). Er ist keine Struktur, die typischerweise mit der Geruchsverarbeitung assoziiert wird, es gibt aber Studien, die auf einen möglichen Zusammenhang hinweisen. Hummel et al. (2010) verglichen in einer fMRT-Studie den Einfluss des Riechens von Phenylethylalkohol, einem Duft angenehmer Valenz, mit dem Einfluss der Wahrnehmung von Schwefelwasserstoff, einem Duft unangenehmer Valenz, auf die Aktivierung von Hirngebieten bei Patienten mit Morbus Parkinson und gesunden Kontrollen. Rosenduft aktivierte bei den Kontrollen den GFM beidseitig, bei Parkinson-Patienten rechtsseitig. In einer Studie von Pardini et al. (2009) wiederum war das GM-Volumen des rechten GFM von Patienten mit frontotemporaler Demenz signifikant mit dem UPSIT-Testscore korreliert.

Diese Veröffentlichungen lassen eine Beteiligung des GFM an olfaktorischen Aufgaben vermuten. Da er nicht zum olfaktorischen Kortex gehört, jedoch zu höheren kortikalen Prozessen wie dem Arbeitsgedächtnis beiträgt und dazu Informationen aus diversen Kortexarealen miteinander verknüpft, ist diese Beteiligung vermutlich auf ebenjene höheren kortikalen Funktionen zurückzuführen, die insbesondere für die Geruchsidentifikation und -diskrimination von Bedeutung sind (Hedner et al., 2010).

Grabowski (2016) wies eine bilaterale Verdünnung des GFM bei Parkinson-Patienten nach, die keine demenziellen Symptome aufwiesen. Es ist bekannt, dass bei Morbus Parkinson schon in frühesten Stadien der Erkrankung Beeinträchtigungen des Riechvermögens auftreten (Haehner et al., 2007). Eine Abnahme der GM des GFM aufgrund des Riechverlustes ist in diesem Fall aber eher nicht anzunehmen. Zum einen wurden geruchsassoziierte CTH-Veränderungen beim Morbus Parkinson bereits untersucht. Eine Studie beschäftigte sich mit der Untersuchung hirmorphologischer Korrelate progressiven Geruchsverlustes bei Morbus Parkinson und fand Abnahmen der CTH im linken Putamen, rechten Thalamus und rechtem Nucleus (Campabadal et al., 2017). Der GFM war nicht Teil dieser mit der Geruchsfunktion assoziierten Areale. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Abnahme des Riechvermögens bei Morbus Parkinson und einer Abnahme der CTH des GFM wurde bisher

nicht nachgewiesen. Zum anderen führte die Studie von Grabowski (2016) einen Zusammenhang der CTH mit verschiedenen kognitiven Funktionen wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis an, was nahelegt, dass die CTH-Abnahme des GFM in diesem Fall vorrangig auf einen allgemeinen kognitiven Funktionsverlust zurückzuführen ist.

4.2.2.1.2. Operculum Rolandi

Die Autoren des Destrieux Atlas bezeichnen den Gyrus subcentralis auch als zentrales Operculum, was einer weniger geläufigen Bezeichnung für das RO entspricht (Duvernoy, 1999). Das RO verbindet den Gyrus präcentralis mit dem Gyrus postcentralis (Müller und von Kummer, 2014). Ihm wird eine Rolle bei Sprachproduktion und -verständnis zugesprochen (Tonkonogy und Goodglass, 1981; Villa und Caltagirone, 1984; Zarnhofer et al., 2012). Es scheint außerdem wichtig für die introzeptive Körperwahrnehmung zu sein (Blefari et al., 2017) und wird bei der Nahrungsaufnahme aktiviert (Stice et al., 2008; Lundström et al., 2011). Eine elektrische Stimulation des RO löst bei Epilepsiepatienten gustatorische Halluzinationen aus (Hausser-Hauw und Bancaud, 1987). Auch in olfaktorische Prozesse scheint es involviert zu sein. Darauf weisen die Ergebnisse der fMRT-Studie von Hummel et al. (2010) hin (vgl. 4.2.2.1.1.), in der das Aktivierungsverhalten von Hirnarealen bei Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden nach Darbietung von Phenylethylalkohol und Schwefelwasserstoff untersucht wurde. Eine Stimulation mit Phenylethylalkohol führte bei den Patienten zu einer Aktivierung des rechten RO, was bei Kontrollen beim Wahrnehmen von Schwefelwasserstoff der Fall war. In einer weiteren fMRT-Studie führte olfaktorische Stimulation auch bei gesunden Probanden zu einer Aktivierung des RO (Bitter, Gudziol et al., 2010). Desweiteren wiesen Sommeliers bei Riechtestungen eine verstärkte Aktivierung des RO im fMRT auf als Kontrollprobanden (Banks et al., 2016).

Die Zunahme der CTH nach olfaktorischem Training in der vorliegenden Arbeit unterstützt diese Ergebnisse, nach denen das RO an der Geruchsverarbeitung beteiligt sein könnte. Für einen weiteren Beleg dieser These und eine Klärung der genauen Funktion des RO beim Riechen müssen noch weitere Untersuchungen folgen.

4.2.2.1.3. Gyrus temporalis transversus

Die Gyri temporales transversi (Heschl'sche-Querwindungen) bilden den primären auditorischen Kortex (Zatorre und Binder, 2000; Morosan et al., 2001). Bei Musikern wurde im Vergleich zu Nichtmusikern ein erhöhtes GM Volumen (Schneider et al., 2002) sowie eine größere CTH (Bermudez und Zatorre, 2005) in dieser Region nachgewiesen.

Bisher ist kein Zusammenhang mit dem Geruchssinn bekannt.

4.2.2.1.4. Sulcus corporis callosi

Der Sulcus corporis callosi trennt das Corpus callosum vom Gyrus cinguli (Duvernoy, 1999). Er grenzt damit an den ACC, der zu den sekundär olfaktorischen Regionen zählt. Das Corpus callosum wiederum besteht aus über 190 Millionen Axonen und ist Teil der weißen Substanz des Gehirns. Es verbindet die Hemisphären miteinander und ist wichtig für grundlegende Kognitionsprozesse, wie die Fähigkeit zur Problemlösung. (Hinkley et al., 2012) Für den Sulcus selbst sind weder explizite Funktionen, noch Assoziationen mit dem Geruchssinn beschrieben.

4.2.2.2. Einflussfaktoren

Weder Geschlecht, noch initiale Parosmie oder erreichte SDI-Zunahme hatten einen signifikanten Einfluss auf die CTH-Zunahme der vier Regionen. Dies deutet darauf hin, dass die hirnmorphologischen Veränderungen als unabhängig von diesen Faktoren zu werten sind. Von besonderem Interesse ist dabei, dass die Patienten, deren SDI-Wert sich klinisch signifikant verbesserte, keinen größeren CTH-Zuwachs aufwiesen als die Patienten, die sich nicht klinisch signifikant verbesserten. Aufgrund der aktuellen Studienlage wurde zu Beginn der Arbeit die Annahme getätigt, dass ein Riechtraining zu Veränderungen in olfaktorischen Hirnregionen führen wird, die dann mit den Riechtestwerten korrelieren. Weder trat eine CTH-Zunahme in olfaktorischen Kortices auf, noch konnte bei den apparenten Veränderungen ein Zusammenhang mit der Riechfunktion nachgewiesen werden.

4.2.3. Vergleich nicht klinisch signifikante SDI-Besserung versus klinisch signifikante SDI-Besserung

Der Vergleich von signifikanten CTH-Zunahmen nach Riechtraining zwischen den Probanden mit klinisch signifikanter SDI-Zunahme und den Patienten ohne klinisch signifikante CTH-Zunahme zeigte linksseitig Veränderungen im Gyrus occipitalis superior, im Sulcus occipitotemporalis lateralis und im Sulcus orbitalis sowie rechtsseitig in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior. Diese Ergebnisse müssen aufgrund des veränderten Signifikanzniveaus unter Vorbehalt diskutiert werden, da die Anfälligkeit für Zufallsbefunde dadurch erhöht ist.

Der Gyrus frontalis inferior setzt sich aus drei Teilen zusammen, der Pars opercularis und der Pars triangularis, die zusammen das Broca-Sprachzentrum bilden, sowie der Pars orbitalis (Ulfig, 2008a). Die Funktionen des Gyrus frontalis inferior sind vielgestaltig. Er beinhaltet das motorische Sprachzentrum des Hirns, das sogenannte Broca-Areal. Zudem ist er als Teil des präfrontalen Kortex wichtig für die Erzeugung und Regulierung von Emotionen (Tabei, 2015; Dixon et al., 2017). Eine spezifische Funktion der in der vorliegenden Arbeit veränderten Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior ist schwierig bestimmbar. Es gibt eine Studie, in der die

Pars orbitalis eine starke Assoziation mit Anosognosie bei Hemiplegie zeigte, woraus die Autoren schlossen, dass diese Gehirnregion eine wichtige Rolle in der körpereigenen Wahrnehmung spielt (Kortte et al., 2015). Es ist keine direkte Involvierung des Gyrus frontalis inferior mit dem Geruchssinn bekannt, wenngleich eine Beteiligung als höheres Kortexareal in integrative und bewertende Prozesse vorstellbar ist.

Der Sulcus occipitotemporalis lateralis grenzt an den Gyrus fusiformis. Es gibt Studien, die eine Reduktion der GM des Gyrus fusiformis bei Riechstörungen zeigen (Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013). Damit liegt der Sulcus in Nachbarschaft eines Areals, das mit dem Geruchssinn assoziiert zu sein scheint, für ihn selbst ist aber bisher kein solcher Zusammenhang bekannt.

Der Gyrus occipitalis superior ist ein visuelles Assoziationsareal höherer Ordnung (Ulfig, 2008a). Es wurde bisher kein Zusammenhang mit dem Geruchssinn nachgewiesen.

4.2.4. Vergleich Männer versus Frauen

Die geschlechtergetrennten Gruppen zeigten voneinander signifikant verschiedene CTH-Veränderungen im Sulcus orbitalis und Cuneus der linken Hemisphäre, im Wernicke-Areal beidseitig und in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior.

Auch in diesem Gruppenvergleich ist die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior betroffen. In Anbetracht dessen, dass 65 % der klinisch signifikant verbesserten Probanden Frauen sind und der beobachtete Unterschied in dieser Region im vorherigen Gruppenvergleich nur bei erhöhtem Signifikanzniveau auftrat, ist anzunehmen, dass der zuvor erhobene Effekt auf die Prädominanz von Frauen in der klinisch signifikant verbesserten Gruppe zurückgeführt werden kann. Wieso Frauen und Männer sich in diesem Trainingszeitraum in dieser Region in Bezug auf die CTH unterscheiden, ist nicht bestimmbar. Bislang gibt es keine Studien dazu, wie sich männliche und weibliche Kortexdicken über definierte Zeiträume im Vergleich zueinander entwickeln, wenngleich einige Querschnittsstudien Unterschiede der CTH zwischen Männern und Frauen beobachteten (Im et al., 2006; Luders et al., 2006).

Der orbitofrontale „H“-Sulcus setzt sich aus dem Sulcus orbitalis lateralis, medialis und transversus zusammen. Laut einer fMRT-Untersuchung ist der Sulcus orbitofrontalis Teil von Organisationsmechanismen, die bei Aktivierung des OFC durch Nahrungsstimuli eine Rolle spielen (Troiani et al., 2019).

Der Cuneus befindet sich oberhalb des Sulcus calarinus und ist Teil des visuellen Kortex (Johns, 2014).

Das Wernicke-Areal ist als sensorisches Sprachzentrum von zentraler Bedeutung für das Sprachverständnis (Binder, 2017).

Es sind keine Assoziationen mit dem Geruchssinn und keine geschlechterspezifischen Unterschiede des Wernicke-Areals, Cuneus oder orbitofrontalen Sulcus bekannt.

4.2.5. Vergleich initiale Parosmie versus keine initiale Parosmie

Bei einem Vergleich der initialen Parosmiker mit den Patienten ohne initiale Parosmie zeigten sich signifikant unterschiedliche CTH-Veränderungen im Bereich des Sulcus frontalis medius und des RO linksseitig und in der Pars superior des Sulcus circularis sowie im anterioren und mittleren Bereich des Gyrus cinguli rechtsseitig.

Das RO war auch bereits bei einem allgemeinen Vergleich der Kortices vor und nach Training verändert. Es gibt Hinweise für eine Beteiligung an der Geruchswahrnehmung (siehe 4.2.2.1.2.). Würde die signifikante Veränderung des RO bei einem Vergleich aller Patienten jedoch durch das Riechtraining verursacht sein, wäre auch eine signifikante Änderung seiner CTH beim Gruppenvergleich der klinisch signifikant verbesserten mit den nicht verbesserten Patienten zu erwarten. Mit einer durchschnittlichen SDI-Zunahme von 10,06 Punkten übertrifft die Gruppe der klinisch verbesserten Patienten sowohl die SDI-Zunahme bei Parosmikern, die bei 7,88 Punkten liegt, als auch die 5,35 Punkte der gesamten Kohorte. Aus diesem Grund ist es nicht wahrscheinlich, dass die Veränderung der CTH des RO mit dem veränderten Riechvermögen in Zusammenhang steht.

Der Sulcus frontalis medius trennt den Gyrus frontalis superior vom Gyrus frontalis medius (Ulfig, 2008a). Eine Verbindung zum Geruchssinn ist nicht bekannt.

Der Sulcus circularis insulae begrenzt die Insel fast vollständig als Ganzes (Ulfig, 2008a). Er gilt als auditorisches Assoziationsareal und scheint einen Einfluss auf das Suchtverhalten zu haben (Lin et al., 2019). Ein Zusammenhang mit dem Geruchssinn ist nicht bekannt.

Der ACC dagegen gehört zu den sekundär olfaktorischen Arealen (Albrecht und Wiesmann, 2006; Peng et al., 2013). Geruchsverlust führte in mehreren Studien zur Abnahme des GM-Volumens des ACC (Bitter, Gudziol et al., 2010; Bitter, Brüderle et al., 2010; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014). Desweiteren wiesen funktionelle Bildgebungsstudien eine Aktivitätssteigerung im ACC bei olfaktorischer Stimulation nach (Savic, 2002b; Albrecht et al., 2010). Er ist wesentlich an der Geschmackswahrnehmung (Small und Prescott, 2005) sowie an Belohnungsreaktionen (Haber, 2011) beteiligt.

Analog der CTH-Änderung des RO würde man bei einem Zusammenhang zwischen Riechtraining und CTH-Veränderung ebenfalls eine signifikante CTH-Zunahme des ACC beim Gruppenvergleich der klinisch signifikant verbesserten mit den klinisch nicht signifikant verbesserten Patienten erwarten, da hier die SDI-Steigerung noch ausgeprägter ist. Auf der anderen Seite kann die Vermutung getätigt werden, dass der ACC in besonderem Maß an der Duftverarbeitung bei Parosmie beteiligt ist. Eine kürzlich veröffentlichte fMRT-Studie führt an, dass olfaktorische Stimuli von hyposmischen Patienten ohne Parosmie anders prozessiert werden als von Patienten mit Parosmie (Iannilli et al., 2019). Hierbei zeigten die hyposmischen Probanden ohne Parosmie eine verstärkte Aktivierung des ACC, was für eine verminderte Rolle des ACC in der Geruchsverarbeitung bei Vorliegen von Parosmie spricht. Bitter et al.

(2011) verglichen in einer VBM-Studie die GM von Parosmiepatienten mit Kontrollen. Sie fanden neben einer Volumenreduktion der Insula anterior, des Hippocampus und des OFC eine Abnahme des rechtsseitigen ACC. Verbindet man die Ergebnisse dieser Studie, in der der ACC bei Parosmie von einer GM-Abnahme betroffen ist, damit, dass diese Region eine geringere Aktivierung auf olfaktorische Stimuli bei Parosmikern in der Studie von Iannilli et al. (2019) zeigte, lässt sich ableiten, dass eine mangelnde Beteiligung des ACC an der Geruchsverarbeitung zu den verzerrten Dufteindrücken bei Parosmie beiträgt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten darauf hinweisen, dass der ACC in der Tat eine besondere Rolle bei Parosmie spielt, ohne dass dabei jedoch eine Aussage zur Art dieser Beteiligung getroffen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Arbeit entgegen der Erwartungen kein signifikanter Effekt von sechsmonatigem Riechtraining auf die CTH von primär oder sekundär olfaktorischen Hirnarealen bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung nachgewiesen werden konnte. Es gibt mehrere Studien, die gezeigt haben, dass sich das Riechvermögen in seinen hirmorphologischen Korrelaten durch entsprechende Untersuchungen abbilden lässt. In der Mehrheit der Fälle wurde das Volumen des Kortex als Maß gewählt, während es nur wenige Studien gibt, die die Dicke der GM in Zusammenhang mit dem Geruchssinn untersuchten (Frasnelli et al., 2010; Frasnelli et al., 2013; Segura et al., 2013; Al Ain et al., 2019). Diese vier Studien wiesen alle einen Zusammenhang zwischen Riechvermögen und Veränderungen der CTH in olfaktorischen Hirnarealen nach. Die vorliegende Arbeit kann diesen Zusammenhang nicht bestätigen.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass Funktionsänderungen des Geruchssinnes, wie in diesem Fall die Zunahme des SDI-Wertes nach Riechtraining, nicht auf kortikaler Ebene von Veränderungen der CTH reflektiert werden. Dagegen spricht aber die Tatsache, dass alle anderen CTH-Studien zum Geruchssinn ebendiese Veränderungen nachweisen konnten. Als weitere Hypothese könnte angeführt werden, dass die CTH-Veränderungen bei Riechtraining über einen Zeitraum von sechs Monaten zu geringen Ausmaßes sind, um nachgewiesen zu werden. Auch diese Annahme kann anetrachts des aktuellen Forschungsstands in Zweifel gezogen werden, da Al Ain et al. (2019) Veränderungen der CTH bereits nach einem kürzeren Zeitraum zeigten.

Was die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben könnte, ist, dass eine konsequente Durchführung des olfaktorischen Trainings nicht überprüft wurde. Die Probanden absolvierten das Training in Eigenverantwortung über sechs Monate. Die Aufrechterhaltung eines täglichen Trainingsregimes über einen langen Zeitraum erfordert Motivation. Diese Motivation hätte beispielsweise durch regelmäßigen Kontakt mit den Probanden gestärkt werden können, ob in Form von Anrufen oder auch Zwischentestungen, auf die die Patienten

dann hätten „hintrainieren“ können. Auch das Protokollieren der Durchführung des Trainings mittels eines Riechtagebuches hätte zum Einhalten motiviert und dem Untersucher zusätzlich die Möglichkeit gegeben, Versäumnisse nachzuvollziehen. So ist in der vorliegenden Studie nicht ersichtlich, ob das Training aufrechterhalten wurde, weshalb es wahrscheinlich ist, dass Daten von Patienten ausgewertet wurden, die dieses nicht zur Gänze durchführten. Das wiederum senkt die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse bezüglich des Riechtrainings und könnte dazu beigetragen haben, dass keine signifikanten Veränderungen in olfaktorischen Hirnregionen nachgewiesen wurden. Dieser Punkt ist insbesondere deshalb von Relevanz, weil die einzige andere Studie zu Veränderungen der CTH durch Riechtraining von Al Aïn et al. (2019) ein sehr kontrolliertes und extensives Trainingsschema in Form von 20 Minuten Riechtraining am Tag über sechs Wochen applizierte, was eine mögliche Ursache für die Unterschiede in den vorliegenden Ergebnissen darstellt.

Analog zu den Riechtestwerten kann auch bei der CTH ohne Kontrollgruppe nicht valide geschlussfolgert werden, dass die beobachteten Veränderungen auf das olfaktorische Training zurückzuführen sind. Stattdessen könnten die beobachteten Veränderungen auf anderen Faktoren basieren.

Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass eine CTH-Messung mit ROI-Analyse für die Darstellung funktioneller Unterschiede insofern ungeeignet ist, als dass Ungenauigkeiten in der Analyse nicht zu vermeiden sind. Der in dieser Studie verwendete Destrieux-Atlas nimmt, wie andere Hirnatlanten auch, eine Aufteilung des Kortex in Regionen vor. Diese Untergliederung lässt annehmen, dass Hirnregionen streng funktionell voneinander abgegrenzt werden können, was in der Realität aber nicht der Fall ist. Einzelne Funktionen können durch mehrere Regionen realisiert werden, wie auch einzelne Regionen teils mehrere Funktionen vereinen. Dadurch werden u.U. Veränderungen in funktionellen Subeinheiten nicht sichtbar, wenn sie Teil einer größeren Region sind. Insbesondere der primär olfaktorische Kortex besteht jedoch aus recht kleinen Strukturen, die im Destrieux-Atlas zu größeren Regionen gehören und nicht extra abgegrenzt werden, wodurch eine eventuelle Veränderung der CTH in diesen Bereichen aus diesem Grund nicht von der vorliegenden Studie erfasst wurde.

Auch aus technischer Perspektive ist die Auflösung von Wichtigkeit, denn es gibt Hinweise darauf, dass MRT-Daten, die mit einem 7-Tesla-Gerät generiert wurden, genauere Abschätzungen der CTH ermöglichen. So wurde gezeigt, dass die CTH-Messwerte von Daten eines 7-Tesla-Scanners geringer ausfallen, als wenn die Daten wie in der vorliegenden Studie mithilfe eines 3-Tesla-Gerätes gewonnen wurden (Lüsebrink et al., 2013).

Nicht zuletzt muss beachtet werden, dass die gewählte Analyseschwelle ($\alpha=0,05$, unkorrigiert) an betrachten vergleichbarer Studien (Frasnelli et al., 2013; Segura et al., 2013; Al Aïn et al., 2019) als sehr liberal zu werten ist. Mit einem niedrigeren Signifikanzniveau hätte die

Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art in der Analyse reduziert werden können.

4.3. Fazit

Postinfektiöse Dysosmien zeigen ein hohes Besserungspotential, zu dem Riechtraining einen positiven Beitrag leisten kann. Dies ist in Einklang mit früheren Studien (Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016 u.a.). Einen signifikanten Effekt auf die Steigerung des Riechvermögens hatte das Vorhandensein einer initialen Parosmie (vgl. Hummel und Lötsch, 2010), was für die These spricht, dass Parosmie als Indikator für olfaktorische Regenerationsprozesse betrachtet werden kann.

Die CTH-Veränderungen von Parosmikern unterscheiden sich von denen bei Patienten ohne Parosmie, u.a. im ACC. Dies stützt die Theorie, dass Parosmie auf einer verschiedenartigen zentralen Verarbeitung olfaktorischer Informationen beruht. Desweiteren entspricht es den Erkenntnissen einer kürzlich veröffentlichten fMRT-Studie, die beobachtete, dass Patienten mit Parosmie olfaktorische Stimuli auf zentraler Ebene anders verarbeiten als vergleichbare Kontrollen (Iannilli et al., 2019). Weiterführende hirmorphologische Studien zur Parosmie werden zu einem besseren Verständnis ihrer Besonderheiten auf zentraler Ebene beitragen. Nach der Durchführung von Riechtraining zeigten die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten Zunahmen der CTH in vier Hirnregionen: Im linken GFM, RO und Gyrus temporalis transversus sowie im rechten Sulcus corporis callosi. Dies spricht für das Vorhandensein neuronaler Plastizität auf zentraler Ebene. Nachweisbare Veränderungen der Kortexstruktur sind bereits nach einem sechsmonatigen Zeitraum vorhanden.

Es konnten keine CTH-Veränderungen des primären oder sekundären olfaktorischen Kortex nachgewiesen werden. Ein funktioneller Zusammenhang der veränderten Regionen mit dem Geruchssinn ist nicht auszuschließen, aber nach aktuellem Forschungsstand nicht bekannt. Um das Wissen über die zentralen Aspekte des Geruchssinnes und seiner Störungen zu erweitern und zu konkretisieren, müssen in Zukunft weitere Studien zu strukturell-funktionellen Zusammenhängen des Riechsystems folgen.

5. Zusammenfassung

Ein Großteil der Bevölkerung erlebt im Laufe des Lebens eine Einschränkung des Geruchssinnes. Etwa ein Fünftel der Menschen weist eine Riechstörung (Dysosmie) auf (Brämerson et al., 2004). Infekte der oberen Atemwege zählen zu den häufigsten Ursachen von Riechstörungen. Als Therapie der Wahl von postinfektiösen Dysosmien hat sich die Durchführung eines olfaktorischen Trainings etabliert (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

So konnte nachgewiesen werden, dass Riechstörungen mit einer Abnahme grauer Substanz im olfaktorischen Kortex einhergehen (Bitter, Gudziol et al., 2010; Gellrich et al., 2018; Yao et al., 2018 u.a.). Zunahmen wurden wiederum bei Probanden festgestellt, die ihren Geruchssinn beruflich oder therapeutisch trainierten (Delon-Martin et al., 2013). Die Mehrheit der hirmorphologischen Riechstudien maß das Volumen der grauen Substanz, während es nur wenige Studien gibt, die ihre Dicke (engl. *cortical thickness*, CTH) untersuchten (Frasnelli et al., 2010; Frasnelli et al., 2013; Segura et al., 2013; Al Aïn et al., 2019). Bei der CTH handelt es sich um ein direktes und verlässliches Maß für hirmorphologische Veränderungen.

Die vorliegende Studie stellt die erste Arbeit zu Veränderungen der CTH nach Riechtraining bei postinfektiöser Dysosmie dar.

Bei der CTH handelt es sich um ein direktes und verlässliches Maß für hirmorphologische Veränderungen. Die vorliegende Studie untersuchte die CTH und das Riechvermögen von 34 Patienten zwischen 38 und 80 Jahren mit postinfektiöser Riechstörung, die ein sechsmonatiges olfaktorisches Training absolvierten. Das Durchschnittsalter der 15 Männer und 19 Frauen lag bei 61 Jahren, 44 % gaben bei Erstuntersuchung eine Parosmie an.

An beiden Untersuchungstagen vor und nach Riechtraining erfolgte eine Testung des Riechvermögens mittels „Sniffin‘ Sticks“ sowie eine T1-gewichtete, kranielle MRT-Untersuchung. Für das Riechtraining erhielten die Patienten vier Gläser mit den überschwellig konzentrierten Duftstoffen Phenylethylalkohol (Rose), Citronellal (Zitrone), Eugenol (Nelke) und 1,8-Cineol (Eukalyptus). Die Probanden wurden instruiert, zweimal täglich für jeweils ca. 10 Sekunden an jedem Gläschen zu riechen. Für die Analyse der CTH wurde die „Computational Anatomy Toolbox“ (CAT) verwendet. Dieses Programm ermöglicht eine automatisierte, projektionsbasierte Schätzung der CTH (Dahnke et al., 2012).

Analog zu den Ergebnissen früherer Studien (vgl. u.a. Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016) verbesserte sich durch Training das Riechvermögen der Patienten. Der SDI-Wert nahm um durchschnittlich 5,5 Punkte zu. Es wurde ein signifikanter Einfluss von initialer Parosmie auf die Verbesserung festgestellt ($p=0,024$). Dies ist in Einklang mit einer Studie von Hummel et al., die eine initiale Parosmie als positiven prognostischen Faktor bei Riechstörungen anführt (Hummel und Lötsch, 2010) und spricht dafür, dass das Vorhandensein von Parosmie einen Indikator für kortikale Regenerationsprozesse darstellt.

Die CTH-Analyse zeigte signifikante Zunahmen ($p < 0,05$) der CTH in vier Hirnregionen nach Riechtraining: Im linken Gyrus frontalis medius, Operculum Rolandi und Gyrus temporalis transversus sowie im rechten Sulcus corporis callosi. Diese Zunahmen der CTH sprechen für das Vorhandensein neuronaler Plastizität auf zentraler Ebene. Es wurden keine CTH-Veränderungen des primären oder sekundären olfaktorischen Kortex nachgewiesen. Lediglich bei einem Vergleich der Patienten mit initialer Parosmie und den Patienten ohne initiale Parosmie konnte ein signifikanter Gruppenunterschied der CTH der rechtsseitigen Pars anterior des Gyrus cinguli gezeigt werden. Dies unterstützt die Theorie, nach der Parosmie auf einer abweichenden zentralen Verarbeitung olfaktorischer Informationen beruht. Desweiteren entspräche es den Erkenntnissen einer kürzlich veröffentlichten fMRT-Studie, die zeigte, dass Patienten mit Parosmie olfaktorische Stimuli auf zentraler Ebene anders prozessieren als vergleichbare Kontrollen (Iannilli et al., 2019).

6. Summary

During their lives most people experience a deterioration of their sense of smell. About 20 % of the adult population has an olfactory dysfunction (Brämerson et al., 2004). Upper respiratory tract infections are among the most common causes of olfactory disorders. Olfactory training has been established as the treatment of choice for post-infectious olfactory disorders (Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016).

There are many studies that report a direct link between functional gains or losses and consecutive structural changes of gray matter in the brain. More precisely, olfactory alterations as, for example, dysfunctions or, on the other hand, superior smelling abilities, lead to morphological changes in the primary and secondary olfactory cortex (Bitter, Gudziol et al., 2010; Delon-Martin et al., 2013). There have been studies that investigated brain changes in patients with postinfectious olfactory dysfunction (Gellrich et al., 2018; Yao et al., 2018), as well as in healthy participants who underwent olfactory training (Al Aïn et al., 2019).

The majority of previous morphological olfactory studies assessed the volume of gray matter, whereas only few studies measured cortical thickness (CTH) (Frasnelli et al., 2010; Frasnelli et al., 2013; Segura et al., 2013; Al Aïn et al., 2019). Yet, examining CTH allows for a direct and reliable measurement of gray matter changes.

This study represents the first CTH analysis in patients with post-infectious dysfunction before and after olfactory training. It investigates the link between CTH and olfactory function in 34 patients with post-infectious smell disorder, aged 38-80, who underwent a six-months olfactory training. Of the 15 men and 19 women, 44 % presented parosmia on first examination. On both examination days before and after olfactory training, olfactory function was assessed using "Sniffin' Sticks", followed by MRI data acquisition. All patients were given four glass bottles containing the suprathreshold odours phenylethyl alcohol (rose), citronellal (lemon), eugenol (clove) and 1,8-cineol (eucalyptus). They were instructed to open and concentrate on the smell of each bottle for about 10 seconds twice a day.

The CTH analysis was carried out with the "Computational Anatomy Toolbox" (CAT). This program estimates CTH using a projection-based thickness method (Dahnke et al., 2012).

In consistency with the findings of previous studies, patients in this study demonstrated improved olfactory function after smell training. The TDI value increased by an average of 5.5 points. Initial parosmia had a significant influence on the improvement ($p=0.024$). This is in line with a study by Hummel and Lötsch (2010) that found initial presence of parosmia to have a positive effect on prognosis of olfactory dysfunctions. This suggests that the presence of parosmia can be interpreted as an indicator for the development of regeneration processes within the central olfactory system. The CTH analysis revealed significant increases of gray matter ($p<0.05$) in 4 brain regions after olfactory training. Those changes were found in the left middle frontal gyrus, Rolandic operculum and transverse temporal gyrus and in the right

pericallosal sulcus.

These results offer further proof for neuronal plasticity on a central level. No CTH changes were detected in the primary or secondary olfactory cortex. However, comparing the patients who presented with initial parosmia to the patients without initial parosmia, a significant difference of CTH of the rightsided ACC was revealed. This supports the theory that parosmia is based on a different central processing of olfactory information. Furthermore, it corresponds to the findings of a recently published fMRI study that observed different odour processing in patients with parosmia compared to controls (Iannilli et al., 2019).

7. Literaturverzeichnis

- Abé C, Liberg B, Song J, Bergen SE, Petrovic P, Ekman CJ, Sellgren CM, Ingvar M, Landén M. 2020. Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk, Mania, and Lithium Use. *Biol Psychiatry*, 87:271–281 DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.08.015.
- Ackerman BH, Kasbekar N. 1997. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*, 17(3):482–96 DOI: 10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x.
- Acosta O, Bourgeat P, Zuluaga MA, Fripp J, Salvado O, Ourselin S. 2009. Automated voxel-based 3D cortical thickness measurement in a combined Lagrangian-Eulerian PDE approach using partial volume maps. *Med Image Anal*, 13(5):730–743 DOI: 10.1016/j.media.2009.07.003.
- Adams DR, Wroblewski KE, Kern DW, Kozloski MJ, Dale W, McClintock MK, Pinto JM. 2017. Factors Associated with Inaccurate Self-Reporting of Olfactory Dysfunction in Older US Adults. *Chem Senses*, 42(3):223–231 DOI: 10.1093/chemse/bjw108.
- Aganj I, Sapiro G, Parikshak N, Madsen SK, Thompson PM. 2009. Measurement of cortical thickness from MRI by minimum line integrals on soft-classified tissue. *Hum Brain Mapp*, 30(10):3188–3199 DOI: 10.1002/hbm.20740.
- Aguilar Martínez N, Aguado Carrillo G, Saucedo Alvarado PE, Mendoza García CA, Velasco Monroy AL, Velasco Campos F. 2018. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Rev Médica del Hosp Gen México*, 81(4):268–275 DOI: 10.1016/j.hgmx.2017.05.007.
- Al Aïn S, Poupon D, Héту S, Mercier N, Steffener J, Frasnelli J. 2019. Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *Neuroimage*, 189:45–54 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.008.
- Åkerlund A, Bende M, Murphy C. 1995. Olfactory Threshold and Nasal Mucosal Changes in Experimentally Induced Common Cold. *Acta Otolaryngol*, 115(1):88-92 DOI: 10.3109/00016489509133353.
- Albouy P, Mattout J, Bouet R, Maby E, Sanchez G, Aguera PE, Daligault S, Delpuech C, Bertrand O, Caclin A, Tillmann B. 2013. Impaired pitch perception and memory in congenital amusia: The deficit starts in the auditory cortex. *Brain*, 136(5):1639–1661 DOI: 10.1093/brain/awt082.
- Albrecht J, Kopietz R, Frasnelli J, Wiesmann M, Hummel T, Lundström JN. 2010. The neuronal correlates of intranasal trigeminal function-an ALE meta-analysis of human functional brain imaging data. *Brain Res Rev*, 62(2):183–196 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.001.
- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische system des menschen. *Anatomie und physiologie. Nervenarzt*, 77(8):931–939 DOI: 10.1007/s00115-006-2121-z.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 125(8):1763–1766 DOI: 10.1002/lary.25245.
- Altundag A, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, Hummel T. 2014. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *J Craniofac Surg*, 25(2):359–362 DOI: 10.1097/SCS.0000000000000617.
- Amézaga J, Alfaro B, Ríos Y, Larraioz A, Ugartemendia G, Urruticoechea A, Tueros I. 2018. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer*, 26(12):4077–4086 DOI: 10.1007/s00520-018-4277-z.
- Anurova I, Renier LA, De Volder AG, Carlson S, Rauschecker JP. 2015. Relationship between Cortical Thickness and Functional Activation in the Early Blind. *Cereb Cortex*,

- 25(8):2035–2048 DOI: 10.1093/cercor/bhu009.
- Arnold W, Ganzer U. 2005. Nase. In: Checkliste HNO-Heilkunde. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 228–265.
- Asami T, Takaishi M, Nakamura R, Yoshida H, Yoshimi A, Whitford TJ, Inoue T, Hirayasu Y. 2018. Cortical thickness reductions in the middle frontal cortex in patients with panic disorder. *J Affect Disord*, 240(January):199–202 DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.064.
- Ashburner J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1):95–113 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.
- Ashburner J, Friston KJ. 2001. Why Voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14:1238–1243 DOI: 10.1006/nimg.2001.0961.
- Askar SM, Elnashar IS, El-Anwar MW, Amer HS, El Shawadfy MA, Hosny SM, Bazeed MF, Ahmed AF, Ghanem MA. 2015. Ipsilateral reduced olfactory bulb volume in patients with unilateral nasal obstruction. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*, 152(5):959–963 DOI: 10.1177/0194599815573196.
- Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C. 2008. Olfaction: A potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 32(7):1315–1325 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.003.
- Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3):2033–2044 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.025.
- Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. 2014. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(12):986–994 DOI: 10.1002/alr.21373.
- Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, Baldock D, Noback M, Pierce ME, Frasnelli J, James J, Beall E, Zhuang X, Cordes D, Leger GC. 2016. Structural and functional MRI differences in master sommeliers: A pilot study on expertise in the brain. *Front Hum Neurosci*, 10(August):12 DOI: 10.3389/fnhum.2016.00414.
- Bay HH, Çavdar S. 2013. Regional connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rat. *J Integr Neurosci*, 12(2):201–219 DOI: 10.1142/S021963521350012X.
- Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE, Calof AL. 2005. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res*, 306(2):309–316 DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.03.027.
- Bende M, Nordin S. 1997. Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiol Behav*, 62(5):1065–1070 DOI: 10.1016/S0031-9384(97)00251-5.
- Bermudez P, Zatorre RJ. 2005. Differences in gray matter between musicians and nonmusicians. *Ann N Y Acad Sci*, 1060:395–399 DOI: 10.1196/annals.1360.057.
- Besteher B, Gaser C, Spalthoff R, Nenadić I. 2017. Associations between urban upbringing and cortical thickness and gyrification. *J Psychiatr Res*, 95:114–120 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.012.
- Binder JR. 2017. Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(8):58 DOI: 10.1007/s11910-017-0764-8.
- Bitter T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects - A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42–47 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.06.003.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses*, 35(5):407–415 DOI: 10.1093/chemse/bjq028.

- Bitter T, Siegert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177:177–182 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.016.
- Blefari ML, Martuzzi R, Salomon R, Bello-Ruiz J, Herbelin B, Serino A, Blanke O. 2017. Bilateral Rolandic operculum processing underlying heartbeat awareness reflects changes in bodily self-consciousness. *Eur J Neurosci*, 45(10):1300–1312 DOI: 10.1111/ejn.13567.
- Boenninghaus H-G, Lenarz T. 2001. Nasenhaupthöhle. In: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Springer, S. 210.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted odorant perception: Analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 131(2):107–112 DOI: 10.1001/archotol.131.2.107.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *Laryngoscope*, 114(4):733–737 DOI: 10.1097/00005537-200404000-00026.
- Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Barth, Leipzig.
- Brunjes PC, Illig KR, Meyer EA. 2005. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Res Rev*, 50(2):305–335 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.08.005.
- Buck LB. 2000. Smell and Taste: The Chemical Senses Odors Are Detected by Nasal Olfactory Sensory Neurons A Large Family of Odorant Receptors Permits Discrimination of a Wide Variety of Odorants. *Princ neural Sci*, 4:625–647.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*, 42(2):498–502 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.
- Campabadal A, Uribe C, Segura B, Baggio HC, Abos A, Garcia-Diaz AI, Marti MJ, Valdeoriola F, Compta Y, Bargallo N, Junque C. 2017. Brain correlates of progressive olfactory loss in Parkinson's disease. *Park Relat Disord*, 41:44–50 DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.05.005.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP. 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast*, 2008 DOI: 10.1155/2008/381243.
- Cardoso MJ, Clarkson MJ, Ridgway GR, Modat M, Fox NC, Ourselin S. 2011. LoAd: A locally adaptive cortical segmentation algorithm. *Neuroimage*, 56(3):1386–1397 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.013.
- Chapuis J, Cohen Y, He X, Zhang Z, Jin S, Xu F, Wilson DA. 2013. Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination. *J Neurosci*, 33(33):13449–13459 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1387-13.2013.
- Cheetham CEJ, Park U, Belluscio L. 2016. Rapid and continuous activity-dependent plasticity of olfactory sensory input. *Nat Commun*, 7(1):1–11 DOI: 10.1038/ncomms10729.
- Chernykh NM, Nosulia E V., Kim IA. 2015. The sense of smell in endocrine disorders (A literature review). *Ross Rinol*, 23(2):57 DOI: 10.17116/rosrino201523257-61.
- Chu S. 2000. Odour-evoked Autobiographical Memories: Psychological Investigations of Proustian Phenomena. *Chem Senses*, 25(1):111–116 DOI: 10.1093/chemse/25.1.111.
- Chung MK, Worsley KJ, Nacewicz BM, Dalton KM, Davidson RJ. 2010. General multivariate linear modeling of surface shapes using SurfStat. *Neuroimage*, 53(2):491–505 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.032.
- Clarkson MJ, Cardoso MJ, Ridgway GR, Modat M, Leung KK, Rohrer JD, Fox NC, Ourselin S. 2011. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *Neuroimage* DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.053.

- Collet S, Grulois V, Bertrand B, Rombaux P. 2009. Post-traumatic olfactory dysfunction: a cohort study and update. *B-ENT*, 5 Suppl 13:97–107.
- Coppen EM, Grond J van der, Hafkemeijer A, Barkey Wolf JJH, Roos RAC. 2018. Structural and functional changes of the visual cortex in early Huntington's disease. *Hum Brain Mapp*, 39(12):4776–4786 DOI: 10.1002/hbm.24322.
- Cornwall J, Phillipson OT. 1988. Afferent projections to the dorsal thalamus of the rat as shown by retrograde lectin transport-I. The mediodorsal nucleus. *Neuroscience*, 24(3):1035–1049 DOI: 10.1016/0306-4522(88)90085-1.
- Cross ES, Hamilton AF d. C, Grafton ST. 2006. Building a motor simulation de novo: Observation of dance by dancers. *Neuroimage*, 31(3):1257–1267 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.033.
- Croy I, Mohr T, Weidner K, Hummel T, Junge-Hoffmeister J. 2019. Mother-child bonding is associated with the maternal perception of the child's body odor. *Physiol Behav*, 198:151–157 DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.09.014.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses*, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.
- Croy I, Olgun S, Joraschky P. 2011. Basic Emotions Elicited by Odors and Pictures. *Emotion*, 11(6):1331–1335 DOI: 10.1037/a0024437.
- Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, Hummel T. 2014. Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*, 160:80–86 DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Van Roon-Mom WMC, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (80-)*, 315(5816):1243–1249 DOI: 10.1126/science.1136281.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2002. Olfactory learning: Convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain*, 125(1):86–101 DOI: 10.1093/brain/awf003.
- Dahmani L, Patel RM, Yang Y, Chakravarty MM, Fellows LK, Bohbot VD. 2018. An intrinsic association between olfactory identification and spatial memory in humans. *Nat Commun*, 9(1):1–12 DOI: 10.1038/s41467-018-06569-4.
- Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. 2012. Cortical thickness and central surface estimation. *Neuroimage*, 65:336–348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.050.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink KB. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*, 124(4):826–831 DOI: 10.1002/lary.24340.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *Epidemiologie und therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO*, 52(2):112–120 DOI: 10.1007/s00106-003-0877-z.
- Das SR, Avants BB, Grossman M, Gee JC. 2009. Registration based cortical thickness measurement. *Neuroimage*, 45(3):867–879 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.016.
- Dasilva AF, Becerra L, Pendse G, Chizh B, Tully S, Borsook D. 2008. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PLoS One*, 3(10) DOI: 10.1371/journal.pone.0003396.
- Davatzikos C, Prince JL, Nick Bryan R. 1996. Image registration based on boundary mapping. *IEEE Trans Med Imaging*, 15(1):112–115 DOI: 10.1109/42.481446.
- Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet JP. 2013. Perfumers' expertise induces

- structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage*, 68:55–62 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.044.
- Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*, 53(1):1–15 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.010.
- Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde KH. 2016. Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“. [Aufruf am: 31.01.2020] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckstörungen_2017-03.pdf.
- Dixon ML, Thiruchselvam R, Todd R, Christoff K. 2017. Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychol Bull*, 143(10):1033–1081 DOI: 10.1037/bul0000096.
- Dong S, Jacob TJC. 2016. Combined non-adaptive light and smell stimuli lowered blood pressure, reduced heart rate and reduced negative affect. *Physiol Behav*, 156:94–105 DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.01.013.
- Doty RL. 2018. Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngol Clin North Am*, 51(4):815–825 DOI: 10.1016/j.otc.2018.03.014.
- Doty RL, Cameron EL. 2009. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav*, 97(2):213–228 DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.02.032.
- Doty RL, Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol*, 5(FEB):1–20 DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00020.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: Changes with age. *Science* (80-), 226(4681):1441–1443 DOI: 10.1126/science.6505700.
- Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. 1984. University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*, 94(2):176–178 DOI: 10.1288/00005537-198402000-00004.
- Duvernoy H. 1999. Surface anatomy. In: *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. Springer, Wien, S. 5–42.
- von Economo C, Koskinas GN. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Wien.
- Erpelding N, Moayed M, Davis KD. 2012. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain*, 153(8):1602–1609 DOI: 10.1016/j.pain.2012.03.012.
- Ferris CF, Cai X, Qiao J, Switzer B, Baun J, Morrison T, Iriah S, Madularu D, Sinkevicius KW, Kulkarni P. 2019. Life without a brain: Neuroradiological and behavioral evidence of neuroplasticity necessary to sustain brain function in the face of severe hydrocephalus. *Sci Rep*, 9(1):16479 DOI: 10.1038/s41598-019-53042-3.
- Fischl B. 2012. FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2):774–781 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021.
- Fischl B, Dale AM. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20):11050–11055 DOI: 10.1073/pnas.200033797.
- Fischl B, Van Der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. 2004. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex*, 14(1):11–22 DOI: 10.1093/cercor/bhg087.
- Fischl B, Liu A, Dale AM. 2001. Automated manifold surgery: Constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(1):70–80 DOI: 10.1109/42.906426.

- Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. 2012. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear, Nose Throat J*, 91(5):198–215 DOI: 10.1177/014556131209100508.
- Frasnelli J, Fark T, Lehmann J, Gerber J, Hummel T. 2013. Brain structure is changed in congenital anosmia. *Neuroimage*, 83:1074–1080 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.070.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* DOI: 10.1007/s00405-004-0796-y.
- Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. 2004. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 261(7):411–415 DOI: 10.1007/s00405-003-0703-y.
- Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res*, 201(1):1–11 DOI: 10.1007/s00221-009-1999-7.
- Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T. 2002. Olfactory Function in Chronic Renal Failure. *Am J Rhinol*, 16(5):275–279 DOI: 10.1177/194589240201600511.
- Fuglset TS, Endestad T, Hilland E, Bang L, Tamnes CK, Landrø NI, Rø Ø. 2016. Brain volumes and regional cortical thickness in young females with anorexia nervosa. *BMC Psychiatry*, 16(1):1–8 DOI: 10.1186/s12888-016-1126-9.
- Galovic M, Van Dooren VQH, Postma TS, Vos SB, Caciagli L, Borzi G, Cueva Rosillo J, Vuong KA, De Tisi J, Nachev P, Duncan JS, Koepp MJ. 2019. Progressive Cortical Thinning in Patients with Focal Epilepsy. *JAMA Neurol*, 76(10):1230–1239 DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1708.
- Gao Y, Nie K, Mei M, Guo M, Huang Z, Wang Limin, Zhao J, Huang B, Zhang Y, Wang Lijuan. 2018. Changes in cortical thickness in patients with early Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages. *Front Hum Neurosci*, 12:469 DOI: 10.3389/fnhum.2018.00469.
- Gaser C, Schlaug G. 2003. Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*, 23(27):9240–9245 DOI: 10.1523/jneurosci.23-27-09240.2003.
- Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. 2014. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6):1557–1562 DOI: 10.1007/s00405-013-2747-y.
- Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, Schriever VA, Hummel T. 2018. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *Laryngoscope*, 128(7):1531–1536 DOI: 10.1002/lary.27045.
- Geyer S, Schleicher A, Zilles K. 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage*, 10(1):63–83 DOI: 10.1006/nimg.1999.0440.
- Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA. 1987. Chemosensory dysfunction: Clinical evaluation results from a taste and smell clinic. *Postgrad Med*, 81(1) DOI: 10.1080/00325481.1987.11699680.
- Goto M, Abe O, Aoki S, Hayashi N, Miyati T, Takao H, Iwatsubo T, Yamashita F, Matsuda H, Mori H, Kunimatsu A, Ino K, Yano K, Ohtomo K. 2013. Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra provides reduced effect of scanner for cortex volumetry with atlas-based method in healthy subjects. *Neuroradiology*, 55(7):869–875 DOI: 10.1007/s00234-013-1193-2.
- Gottfried JA. 2006. Smell: Central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63(p 509):44–69 DOI: 10.1159/000093750.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 22(24):10819–10828 DOI: 10.1523/jneurosci.22-24-10819.2002.

- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ. 2003. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science* (80-), 301(5636):1104–1107 DOI: 10.1126/science.1087919.
- Gottfried JA, Smith APR, Rugg MD, Dolan RJ. 2004. Remembrance of odors past: Human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*, 42(4):687–695 DOI: 10.1016/S0896-6273(04)00270-3.
- Grabowski T. 2016. Involvement in Mild PD. , 30(14):1893–1900 DOI: 10.1002/mds.26128.Cerebral.
- Gransj en AM. 2015. Cortical thickness analysis – The methods. *Radiogr Open*, 2(1):52 DOI: 10.7577/radopen.1529.
- Graziadei PPC, Graziadei GAM. 1979. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J Neurocytol*, 8(1):1–18 DOI: 10.1007/BF01206454.
- de Groot JHB, Smeets MAM, Kaldewaij A, Duijndam MJA, Semin GR. 2012. Chemosignals Communicate Human Emotions. *Psychol Sci*, 23(11):1417–1424 DOI: 10.1177/0956797612445317.
- Gudziol V, Buschh uter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis-a longitudinal study. *Brain*, 132(11):3096–3101 DOI: 10.1093/brain/awp243.
- G nbey E, Karlı R, G kosmanođlu F, D zg n B, Ayhan E, Atmaca H,  nal R. 2015. Evaluation of olfactory function in adults with primary hypothyroidism. *Int Forum Allergy Rhinol*, 5(10):919–922 DOI: 10.1002/alr.21565.
- Haber SN. 2011. *Neuroanatomy of Reward: A View from the Ventral Striatum*. CRC Press/Taylor & Francis.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(6):839–842 DOI: 10.1002/mds.21413.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 134(6):621–624 DOI: 10.1001/archotol.134.6.621.
- Hahn I, Scherer PW, Mozell MM. 1993. Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. *J Appl Physiol*, 75(5):2273–2287 DOI: 10.1152/jappl.1993.75.5.2273.
- Han P, Whitcroft KL, Fischer J, Gerber J, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. 2017. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 7(6):551–556 DOI: 10.1002/alr.21922.
- Han P, Winkler N, Hummel C, Hähner A, Gerber J, Hummel T. 2018. Alterations of Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 35(22):2632–2640 DOI: 10.1089/neu.2017.5393.
- Han X, Pham DL, Tosun D, Rettmann ME, Xu C, Prince JL. 2004. CRUISE: Cortical reconstruction using implicit surface evolution. *Neuroimage*, 23(3):997–1012 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.043.
- Harless L, Liang J. 2016. Pharmacologic treatment for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(7):760–767 DOI: 10.1002/alr.21727.
- Hausser-Hauw C, Bancaud J. 1987. Gustatory hallucinations in epileptic seizures: Electrophysiological, clinical and anatomical correlates. *Brain A J Neurol*, 110(2):339–359 DOI: 10.1093/brain/110.2.339.
- Havlicek J, Saxton TK, Roberts SC, Jozifkova E, Lhota S, Valentova J, Flegr J. 2008. He sees, she smells? Male and female reports of sensory reliance in mate choice and non-mate

- choice contexts. *Pers Individ Dif*, 45(6):565–570 DOI: 10.1016/j.paid.2008.06.019.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*, 32(10):1062–1067 DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Heimer L. 2003. A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse. *Am J Psychiatry*, 160(10):1726–1739 DOI: 10.1176/appi.ajp.160.10.1726.
- Henkin RI. 1994. Drug-Induced Taste and Smell Disorders: Incidence, Mechanisms and Management Related Primarily to Treatment of Sensory Receptor Dysfunction. *Drug Saf*, 11(5):318–377 DOI: 10.2165/00002018-199411050-00004.
- Henning H. 1916. *Der Geruch*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- Herz RS. 2009. Aromatherapy facts and fictions: A scientific analysis of olfactory effects on mood, physiology and behavior. *Int J Neurosci*, 119(2):263–290 DOI: 10.1080/00207450802333953.
- Hinkley LBN, Marco EJ, Findlay AM, Honma S, Jeremy RJ, Strominger Z, Bukshpun P, Wakahiro M, Brown WS, Paul LK, Barkovich AJ, Mukherjee P, Nagarajan SS, Sherr EH. 2012. The Role of Corpus Callosum Development in Functional Connectivity and Cognitive Processing. In: Maurits NM (Hrsg) *PLoS One*, 7(8):e39804 DOI: 10.1371/journal.pone.0039804.
- Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. 2005. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope*, 115(12):2144–2154 DOI: 10.1097/01.MLG.0000181493.83661.CE.
- Hopkins C, Surda P, Kumar N. 2020. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology* DOI: 10.4193/Rhin20.116.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2013. Plasticity of the human olfactory system: The olfactory bulb. *Molecules*, 18(9):11586–11600 DOI: 10.3390/molecules180911586.
- Hummel T. 2000. Perspectives in olfactory loss following viral infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 126(6):802–803 DOI: 10.1001/archotol.126.6.802.
- Hummel T, Fliessbach K, Abele M, Okulla T, Reden J, Reichmann H, Wüllner U, Haehner A. 2010. Olfactory fMRI in patients with Parkinson's disease. *Front Integr Neurosci*, 4(OCTOBER 2010) DOI: 10.3389/fnint.2010.00125.
- Hummel T, Heckmann JG. 2009. Erkrankungen der inneren Nase, der Nasennebenhöhlen, des Mittelgesichts und der vorderen Schädelbasis: Riechen. In: Reiß M (Hrsg) *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 331–332.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the „Sniffin“ Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects". *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. 2001. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: Reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 110(10):976–981 DOI: 10.1177/000348940111001015.
- Hummel T, Lötsch J. 2010. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 136(4):347–351 DOI: 10.1001/archoto.2010.27.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner AA, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-BB, Reden J, Hähner AA, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-BB. 2009. Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3):496–499 DOI: 10.1002/lary.20101.
- Hummel T, Rothbauer C, Barz S, Grosser K, Pauli E, Kobal G. 1998. Olfactory function in acute

- rhinitis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. S. 616–624 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10632.x.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. „Sniffin“ sticks’. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hummel T, Stuck BA. 2010. Therapie von Riechstörungen. *HNO*, 58(7):656–660 DOI: 10.1007/s00106-010-2137-3.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008a. Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In: *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 43–60.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008b. Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien. In: *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 77–94.
- Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage* DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.043.
- Hutton C, De Vita E, Ashburner J, Deichmann R, Turner R. 2008. Voxel-based cortical thickness measurements in MRI. *Neuroimage* DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.027.
- Hyde KL, Lerch JP, Zatorre RJ, Griffiths TD, Evans AC, Peretz I. 2007. Cortical thickness in congenital amusia: When less is better than more. *J Neurosci*, 27(47):13028–13032 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3039-07.2007.
- Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. 2019. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL*, 81(4):185–192 DOI: 10.1159/000500558.
- Im K, Lee JM, Lee J, Shin YW, Kim IY, Kwon JS, Kim SI. 2006. Gender difference analysis of cortical thickness in healthy young adults with surface-based methods. *Neuroimage* DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.11.042.
- Jacobus J, Squeglia LM, Sorg SF, Nguyen-Louie TT, Tapert SF. 2014. Cortical thickness and neurocognition in adolescent marijuana and alcohol users following 28 days of monitored abstinence. *J Stud Alcohol Drugs*, 75(5):729–743 DOI: 10.15288/jsad.2014.75.729.
- Jafek BW. 2002. Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*, 27(7):623–628 DOI: 10.1093/chemse/27.7.623.
- Jeon HA, Lee KM, Kim YB, Cho ZH. 2009. Neural substrates of semantic relationships: Common and distinct left-frontal activities for generation of synonyms vs. antonyms. *Neuroimage*, 48(2):449–457 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.049.
- Jiang J, Zhu W, Shi F, Liu Y, Li J, Qin W, Li K, Yu C, Jiang T. 2009. Thick visual cortex in the early blind. *J Neurosci*, 29(7):2205–2211 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5451-08.2009.
- Jiang RS, Twu CW, Liang KL. 2015. Medical treatment of traumatic anosmia. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*, 152(5):954–958 DOI: 10.1177/0194599815571272.
- Johns P. 2014. Functional neuroanatomy. In: *Clinical Neuroscience*. Elsevier, S. 27–47 DOI: 10.1016/b978-0-443-10321-6.00003-5.
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ. 1988. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia*, 26(3):387–400 DOI: 10.1016/0028-3932(88)90093-0.
- Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace’s equation. *Hum Brain Mapp*, 11(1):12–32 DOI: 10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K.
- Kam M, Curtis MA, McGlashan SR, Connor B, Nannmark U, Faull RLM. 2009. The cellular

- composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J Chem Neuroanat*, 37(3):196–205 DOI: 10.1016/j.jchemneu.2008.12.009.
- Kamson DO, Pilli VK, Asano E, Jeong JW, Sood S, Juhász C, Chugani HT. 2016. Cortical thickness asymmetries and surgical outcome in neocortical epilepsy. *J Neurol Sci*, 368:97–103 DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.065.
- Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, Maalouf E, Duggan P, Ajayi-Obe M, Hajnal J, Allsop JM, Boardman J, Rutherford MA, Cowan F, Edwards AD. 2006. Abnormal Cortical Development after Premature Birth Shown by Altered Allometric Scaling of Brain Growth. In: Volpe J (Hrsg) *PLoS Med*, 3(8):1382–1390 DOI: 10.1371/journal.pmed.0030265.
- Karstensen HG, Vestergaard M, Baaré WFC, Skimminge A, Djurhuus B, Ellefsen B, Brüggemann N, Klausen C, Leffers AM, Tommerup N, Siebner HR. 2018. Congenital olfactory impairment is linked to cortical changes in prefrontal and limbic brain regions. *Brain Imaging Behav*, 12(6):1569–1582 DOI: 10.1007/s11682-017-9817-5.
- Kay LM, Sherman SM. 2007. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci*, 30(2):47–53 DOI: 10.1016/j.tins.2006.11.007.
- King BM. 2006. Amygdaloid lesion-induced obesity: Relation to sexual behavior, olfaction, and the ventromedial hypothalamus. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*, 291(5) DOI: 10.1152/ajpregu.00199.2006.
- Kleber B, Veit R, Birbaumer N, Gruzelier J, Lotze M. 2010. The brain of opera singers: Experience-dependent changes in functional activation. *Cereb Cortex*, 20(5):1144–1152 DOI: 10.1093/cercor/bhp177.
- Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T. 1999. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Scheiz Med Wochenschr*, 129:1039–46.
- Kobal G, Hummel C. 1988. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Evoked Potentials*, 71(4):241–250 DOI: 10.1016/0168-5597(88)90023-8.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin“ Sticks’: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattng S, Schöpf V. 2015. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin*, 9(September):401–410 DOI: 10.1016/j.nicl.2015.09.004.
- Kollndorfer K, Jakab A, Mueller CA, Trattng S, Schöpf V. 2015. Effects of chronic peripheral olfactory loss on functional brain networks. *Neuroscience*, 310:589–599 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.045.
- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattng S, Schöpf V. 2014. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast*, 2014 DOI: 10.1155/2014/140419.
- Kollndorfer K, Reichert JL, Brückler B, Hinterleitner V, Schöpf V. 2017. Self-esteem as an important factor in quality of life and depressive symptoms in anosmia: A pilot study. *Clin Otolaryngol*, 42(6):1229–1234 DOI: 10.1111/coa.12855.
- Konstantinidis I, Tsakirpoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction.

- Laryngoscope, 123(12) DOI: 10.1002/lary.24390.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2):170–175 DOI: 10.4193/Rhino15.264.
- Kortte KB, McWhorter JW, Pawlak MA, Slentz J, Sur S, Hillis AE. 2015. Anosognosia for hemiplegia: The contributory role of right inferior frontal gyrus. *Neuropsychology*, 29(3):421–432 DOI: 10.1037/neu0000135.
- Koseoglu S, Derin S, Huddam B, Sahan M. 2017. The effect of non-diabetic chronic renal failure on olfactory function. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 134(3):161–164 DOI: 10.1016/j.anorl.2016.04.022.
- Krettek JE, Price JL. 1977. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. *J Comp Neurol*, 171(2):157–191 DOI: 10.1002/cne.901710204.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlessek D, Hummel T. 2016. Riechstörungen: Update zur Diagnostik und Therapie. *HNO*, 64(7):517–529 DOI: 10.1007/s00106-016-0175-1.
- Kühn S, Schubert F, Gallinat J. 2010. Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biol Psychiatry*, 68(11):1061–1065 DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.004.
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SCR, Van der Kouwe AJW, Salat DH, Dale AM, Fischl B. 2003. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* DOI: 10.1001/archpsyc.60.9.878.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114(10):1764–1769 DOI: 10.1097/00005537-200410000-00017.
- Langdon C, Lehrer E, Berenguer J, Laxe S, Alobid I, Quintó L, Mariño-Sánchez F, Bernabeu M, Marin C, Mullo J. 2018. Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *J Neurotrauma*, 35(22):2641–2652 DOI: 10.1089/neu.2017.5230.
- Lao WP, Imam SA, Nguyen SA. 2020. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg* DOI: 10.1016/j.wjorl.2020.04.001.
- Lazarov O, Marr RA. 2013. Of mice and men: Neurogenesis, cognition, and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 5(AUG):43 DOI: 10.3389/fnagi.2013.00043.
- Leopold D. 2002. Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chem Senses*, 27(7):611–615 DOI: 10.1093/chemse/27.7.611.
- Lerch JP, Evans AC. 2005. Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage*, 24(1):163–173 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.045.
- Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. 2007. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci*, 10(6):720–726 DOI: 10.1038/nn1882.
- Li Jianhong, Li W, Xian J, Li Y, Liu Z, Liu S, Wang X, Wang Z, He H. 2012. Cortical thickness analysis and optimized voxel-based morphometry in children and adolescents with prelingually profound sensorineural hearing loss. *Brain Res*, 1430:35–42 DOI: 10.1016/j.brainres.2011.09.057.
- Li M, Tian J, Zhang R, Qiu Y, Wen X, Ma X, Wang J, Xu Y, Jiang G, Huang R. 2014. Abnormal cortical thickness in heroin-dependent individuals. *Neuroimage*, 88:295–307 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.10.021.
- Li Q, Song M, Xu J, Qin W, Yu C, Jiang T. 2017. Cortical thickness development of human

- primary visual cortex related to the age of blindness onset. *Brain Imaging Behav*, 11(4):1029–1036 DOI: 10.1007/s11682-016-9576-8.
- Li Yang, Wang Y, Wu G, Shi F, Zhou L, Lin W, Shen D. 2012. Discriminant analysis of longitudinal cortical thickness changes in Alzheimer's disease using dynamic and network features. *Neurobiol Aging*, 33(2):427.e15-427.e30 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.008.
- Li Y, Yuan K, Cai C, Feng D, Yin J, Bi Y, Shi S, Yu D, Jin C, von Deneen KM, Qin W, Tian J. 2015. Reduced frontal cortical thickness and increased caudate volume within fronto-striatal circuits in young adult smokers. *Drug Alcohol Depend*, 151:211–219 DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.03.023.
- Lin F, Wu G, Zhu L, Lei H. 2019. Region-Specific Changes of Insular Cortical Thickness in Heavy Smokers. *Front Hum Neurosci*, 13 DOI: 10.3389/fnhum.2019.00265.
- Lledo PM, Gheusi G. 2003. Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport*, 14(13):1655–1663 DOI: 10.1097/00001756-200309150-00001.
- Lohmann G, Preul C, Hund-Georgiadis M. 2003. Morphology-based cortical thickness estimation. In: *Information processing in medical imaging*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 89–100 DOI: 10.1007/978-3-540-45087-0_8.
- Lotsch A, Reither N, Bogdanov V, Hahner A, Ultsch A, Hill K, Hummel T. 2015. A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinol J*, 53(4):365–370 DOI: 10.4193/rhin15.010.
- Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses*, 33(1):17–21 DOI: 10.1093/chemse/bjm058.
- Lötsch J, Schaeffeler E, Mittelbronn M, Winter S, Gudziol V, Schwarzacher SW, Hummel T, Doehring A, Schwab M, Ultsch A. 2014. Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct Funct*, 219(6):1991–2000 DOI: 10.1007/s00429-013-0618-3.
- Lötsch J, Ultsch A, Eckhardt M, Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2016. Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *NeuroImage Clin*, 11:99–105 DOI: 10.1016/j.nicl.2016.01.011.
- Lotze M, Halsband U. 2006. Motor imagery. *J Physiol Paris*, 99(4–6):386–395 DOI: 10.1016/j.jphysparis.2006.03.012.
- Luders E, Narr KLL, Thompson PM, Rex DEE, Woods RPP, DeLuca H, Jancke L, Toga AWAW. 2006. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp*, 27(4):314–324 DOI: 10.1002/hbm.20187.
- Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J. 2011. Central processing of the chemical senses: An overview. *ACS Chem Neurosci*, 2(1):5–16 DOI: 10.1021/cn1000843.
- Lüsebrink F, Wollrab A, Speck O. 2013. Cortical thickness determination of the human brain using high resolution 3T and 7T MRI data. *Neuroimage*, 70:122–131 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.016.
- Luskin MB, Price JL. 1983. The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 216(3):264–291 DOI: 10.1002/cne.902160305.
- MacDonald D, Kabani N, Avis D, Evans AC. 2000. Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *Neuroimage*, 12(3):340–356 DOI: 10.1006/nimg.1999.0534.
- Mackay-Sim A, Johnston ANB, Owen C, Burne THJ. 2006. Olfactory ability in the healthy population: Reassessing presbyosmia. *Chem Senses*, 31(8):763–771 DOI: 10.1093/chemse/bjl019.
- Madan CR, Kensinger EA. 2018. Predicting age from cortical structure across the lifespan. *Eur*

- J Neurosci, 47(5):399–416 DOI: 10.1111/ejn.13835.
- Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P, Alonso-Lana S, Salgado-Pineda P, Guerrero-Pedraza A, Moro N, Bosque C, Gomar JJ, Ortíz-Gil J, Goikolea JM, Bonnin CM, Vieta E, Sarró S, Maristany T, McKenna PJ, Salvador R, Pomarol-Clotet E. 2020. Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder: A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrification analyses. *NeuroImage Clin*, 25 DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102131.
- Madsen SK, Zai A, Pirnia T, Arienzo D, Zhan L, Moody TD, Thompson PM, Feusner JD. 2015. Cortical thickness and brain volumetric analysis in body dysmorphic disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*, 232(1):115–122 DOI: 10.1016/j.psychresns.2015.02.003.
- Mahmut MK, Croy I. 2019. The role of body odors and olfactory ability in the initiation, maintenance and breakdown of romantic relationships – A review. *Physiol Behav*, 207(May):179–184 DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.05.003.
- Mainland JD, Bremner EA, Young N, Johnson BN, Khan RM, Bensafi M, Sobel N. 2002. Olfactory plasticity: One nostril knows what the other learns. *Nature*, 419(6909):802 DOI: 10.1038/419802a.
- Mak E, Su L, Williams GB, Firbank MJ, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Owen AM, Khoo TK, Brooks DJ, Rowe JB, Barker RA, Burn DJ, O'Brien JT. 2015. Baseline and longitudinal grey matter changes in newly diagnosed Parkinson's disease: ICICLE-PD study. *Brain*, 138(10):2974–2986 DOI: 10.1093/brain/awv211.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5):713–723 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80581-4.
- Mazzola L, Royet JP, Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Mauguière F. 2017. Gustatory and olfactory responses to stimulation of the human insula. *Ann Neurol*, 82(3):360–370 DOI: 10.1002/ana.25010.
- Mémoli F, Sapiro G, Thompson P. 2004. Implicit brain imaging. In: *NeuroImage*. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.072.
- Miller MI, Massie AB, Ratnanather JT, Botteron KN, Csernansky JG. 2000. Bayesian construction of geometrically based cortical thickness metrics. *Neuroimage*, 12(6):676–687 DOI: 10.1006/nimg.2000.0666.
- Ming G li, Song H. 2011. Adult Neurogenesis in the Mammalian Brain: Significant Answers and Significant Questions. *Neuron*, 70(4):687–702 DOI: 10.1016/j.neuron.2011.05.001.
- Miwa T, Furukawa M, Tsuhata T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. 2001. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 127(5):497–503 DOI: 10.1001/archotol.127.5.497.
- Moayeddi M, Weissman-Fogel I, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman B V., Tenenbaum HC, Davis KD. 2011. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *Neuroimage*, 55:277–286 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.013.
- Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. 2020. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* DOI: 10.1002/alr.22587.
- Moreno MM, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N. 2009. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(42):17980–17985 DOI: 10.1073/pnas.0907063106.
- Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. 2001. Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage*, 13(4):684–701 DOI: 10.1006/nimg.2000.0715.
- Moulton DG. 1974. Dynamics of cell populations in the olfactory epithelium. *Ann N Y Acad Sci*,

- 237(1):52–61 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1974.tb49843.x.
- 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(5):475–478 DOI: 10.1097/00001756-200504040-00011.
- Müller A, von Kummer R. 2014. Gehirnoberfläche. In: Forsting M, Jansen O (Hrsg) MRT des Zentralnervensystems. Georg Thieme Verlag, S. 30–37.
- Murphy C, Cain WS, Bartoshuk LM. 1977. Mutual action of taste and olfaction. *Sens Processes*, 1(3):204–11.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *J Am Med Assoc*, 288(18):2307–2312 DOI: 10.1001/jama.288.18.2307.
- Nagy Z, Lagercrantz H, Hutton C. 2011. Effects of preterm birth on cortical thickness measured in adolescence. *Cereb Cortex*, 21(2):300–306 DOI: 10.1093/cercor/bhq095.
- Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA. 2010. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 267(4):547–550 DOI: 10.1007/s00405-009-1123-4.
- Nakamura H, Fujiwara M, Kawasaki M, Nonomura N, Takahashi S. 1998. Age-related changes in dividing cells of the olfactory epithelium of the maturing guinea pig. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 255(6):289–292 DOI: 10.1007/s004050050061.
- Nakamura K, Fox R, Fisher E. 2011. CLADA: Cortical longitudinal atrophy detection algorithm. *Neuroimage*, 54(1):278–289 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.052.
- Nam KW, Castellanos N, Simmons A, Froudust-Walsh S, Allin MP, Walshe M, Murray RM, Evans A, Muehlboeck JS, Nosarti C. 2015. Alterations in cortical thickness development in preterm-born individuals: Implications for high-order cognitive functions. *Neuroimage*, 115:64–75 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.015.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2017. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*, 11(4):998–1005 DOI: 10.1007/s11682-016-9567-9.
- Nguyen DT, Bey A, Arous F, Nguyen-Thi PL, Felix-Ravelo M, Jankowski R. 2015. Can surgeons predict the olfactory outcomes after endoscopic surgery for nasal polyposis? *Laryngoscope*, 125(7):1535–1540 DOI: 10.1002/lary.25223.
- Nordin S, Brämerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: Epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(1):10–15 DOI: 10.1097/ACI.0b013e3282f3f473.
- Nordin S, Hedén Blomqvist E, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A. 2011. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol*, 131(8):826–832 DOI: 10.3109/00016489.2010.539625.
- Nosarti C, Nam KW, Walshe M, Murray RM, Cuddy M, Rifkin L, Allin MPG. 2014. Preterm birth and structural brain alterations in early adulthood. *NeuroImage Clin*, 6:180–191 DOI: 10.1016/j.nicl.2014.08.005.
- Oboti L, Peretto P, de Marchis S, Fasolo A. 2011. From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *Eur J Histochem*, 55(4):194–199 DOI: 10.4081/ejh.2011.e35.
- Oertel-Knöchel V, Reuter J, Reinke B, Marbach K, Feddern R, Alves G, Prvulovic D, Linden DEJ, Knöchel C. 2015. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders. *J Affect Disord*, 174:627–635 DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.060.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-*

- Laryngology, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Pardini M, Huey ED, Cavanagh AL, Grafman J. 2009. Olfactory function in corticobasal syndrome and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 66(1):92–96 DOI: 10.1001/archneurol.2008.521.
- Park HJ, Lee JD, Kim EY, Park B, Oh MK, Lee SC, Kim JJ. 2009. Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *Neuroimage*, 47(1):98–106 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.076.
- Pause BM, Raack N, Sojka B, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. 2003. Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. *Psychophysiology*, 40(2):209–225 DOI: 10.1111/1469-8986.00023.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH. 2016. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(3):299–307 DOI: 10.1002/alr.21669.
- Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T. 2019. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* DOI: 10.1002/lary.27832.
- Pence TS, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2014. Risk factors for hazardous events in olfactory-impaired patients. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*, 140(10):951–955 DOI: 10.1001/jamaoto.2014.1675.
- Peng P, Gu H, Xiao W, Si LF, Wang JF, Wang SK, Zhai RY, Wei YX. 2013. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *Br J Radiol*, 86(1032) DOI: 10.1259/bjr.20130207.
- Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, Clark A, Murty GE. 2006. Comparison of subjective perception with objective measurement of olfaction. *Otolaryngol - Head Neck Surg*, 134(3):488–490 DOI: 10.1016/j.otohns.2005.10.041.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. 2008. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci*, 28(20):5257–5267 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008.
- Porter RH, Cernoch JM, McLaughlin FJ. 1983. Maternal recognition of neonates through olfactory cues. *Physiol Behav*, 30(1):151–154 DOI: 10.1016/0031-9384(83)90051-3.
- Pouliot S, Jones-Gotman M. 2008. Medial temporal-lobe damage and memory for emotionally arousing odors. *Neuropsychologia*, 46(4):1124–1134 DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.017.
- Qin W, Liu Y, Jiang T, Yu C. 2013. The Development of Visual Areas Depends Differently on Visual Experience. *PLoS One*, 8(1) DOI: 10.1371/journal.pone.0053784.
- Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. 2007. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(2):139–144 DOI: 10.1007/s00405-006-0157-0.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 132(3):265–269 DOI: 10.1001/archotol.132.3.265.
- Redolfi A, Manset D, Barkhof F, Wahlund LO, Glatard T, Mangin JF, Frisoni GB. 2015. Head-to-head comparison of two popular cortical thickness extraction algorithms: A cross-sectional and longitudinal study. *PLoS One*, 10(3):1–22 DOI: 10.1371/journal.pone.0117692.
- Reese TG, Davis TL, Weisskoff RM. 1995. Automated shimming at 1.5 t using echo-planar image frequency maps. *J Magn Reson Imaging*, 5(6):739–745 DOI: 10.1002/jmri.1880050621.
- Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Effects of head injury on olfaction and taste.

- Otolaryngol Clin North Am, 37(6 SPEC.ISS.):1167–1184 DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.005.
- Rimol LM, Hartberg CB, Nesvåg R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Pung CJ, Jennings RG, Haukvik UK, Lange E, Nakstad PH, Melle I, Andreassen OA, Dale AM, Agartz I. 2010. Cortical Thickness and Subcortical Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.03.036.
- Rolls ET. 2010. A computational theory of episodic memory formation in the hippocampus. *Behav Brain Res*, 215(2):180–196 DOI: 10.1016/j.bbr.2010.03.027.
- Rombaux P, Martinage S, Huart C, Collet S. 2009. Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT*, 5 Suppl 13:89–95 DOI: 10.3389/conf.neuro.09.2009.12.012.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116(3):436–439 DOI: 10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 116(6):901–905 DOI: 10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7.
- Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, Van Der Kouwe A, Jenkins BG, Dale AM, Fischl B. 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, 58(5):695–701 DOI: 10.1212/WNL.58.5.695.
- Ross JS, Tkach J, Ruggieri PM, Lieber M, Lapresto E. 2003. The mind's eye: Functional MR imaging evaluation of golf motor imagery. *Am J Neuroradiol*, 24(6):1036–1044.
- Royet JP, Hudry J, Zald DH, Godinot D, Grégoire MC, Lavenne F, Costes N, Holley A. 2001. Functional neuroanatomy of different olfactory judgments. *Neuroimage*, 13(3):506–519 DOI: 10.1006/nimg.2000.0704.
- Royet JP, Plailly J, Saive AL, Veyrac A, Delon-Martin C. 2013. The impact of expertise in olfaction. *Front Psychol*, 4(DEC) DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00928.
- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3):203–206 DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.004.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex*, 14(7):721–730 DOI: 10.1093/cercor/bhh032.
- Santos D V., Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous Events Associated with Impaired Olfactory Function. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 130(3):317–319 DOI: 10.1001/archotol.130.3.317.
- Savic I. 2002a. Brain imaging studies of the functional organization of human olfaction. *Neuroscientist*, 8(3):204–211 DOI: 10.1177/1073858402008003006.
- Savic I. 2002b. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* DOI: 10.1016/S0959-4388(02)00346-X.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26(3):735–745 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81209-X.
- Schiffman SS. 2018. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol - Head Neck Surg*, 4(1):84–91 DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.02.005.
- Schleidt M, Genzel C. 1990. The significance of mother's perfume for infants in the first weeks of their life. *Ethol Sociobiol*, 11(3):145–154 DOI: 10.1016/0162-3095(90)90007-S.
- Schneider P, Scherg M, Dosch HG, Specht HJ, Gutschalk A, Rupp A. 2002. Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat*

- Neurosci, 5(7):688–694 DOI: 10.1038/nn871.
- Schriever VA, Lehmann S, Prange J, Hummel T. 2014. Preventing olfactory deterioration: Olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc*, 62(2):384–386 DOI: 10.1111/jgs.12669.
- Schulte B, Boldt A, Beyer D. 2005. Sicherheitsaspekte. In: Heilmann U (Hrsg) *MRT des Herzens und der Gefäße: Ein kardiologisch radiologisches Konzept*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 19–20.
- Scott MLJ, Bromiley PA, Thacker NA, Hutchinson CE, Jackson A. 2009. A fast, model-independent method for cerebral cortical thickness estimation using MRI. *Med Image Anal*, 13(2):269–285 DOI: 10.1016/j.media.2008.10.006.
- Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, Vendrell P, Bargalló N, Junqué C. 2013. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res*, 246:148–153 DOI: 10.1016/j.bbr.2013.02.025.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6 SPEC.ISS.):1159–1166 DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.007.
- Seiger R, Ganger S, Kranz GS, Hahn A, Lanzenberger R. 2018. Cortical Thickness Estimations of FreeSurfer and the CAT12 Toolbox in Patients with Alzheimer's Disease and Healthy Controls. *J Neuroimaging*, 28(5):515–523 DOI: 10.1111/jon.12521.
- Seo HS, Guarneros M, Hudson R, Distel H, Min BC, Kang JK, Croy I, Vodicka J, Hummel T. 2011. Attitudes toward olfaction: A cross-regional study. *Chem Senses*, 36(2):177–187 DOI: 10.1093/chemse/bjq112.
- Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN. 2013. Statistical localization of human olfactory cortex. *Neuroimage*, 66:333–342 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.030.
- Seubert J, Freiherr J, Frasnelli J, Hummel T, Lundström JN. 2013. Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cereb Cortex*, 23(10):2448–2456 DOI: 10.1093/cercor/bhs230.
- Shu CH, Hummel T, Lee PL, Chiu CH, Lin SH, Yuan BC. 2009. The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *Am J Rhinol Allergy*, 23(4):413–416 DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3343.
- Sierra M, Nestler S, Jay EL, Ecker C, Feng Y, David AS. 2014. A structural MRI study of cortical thickness in depersonalisation disorder. *Psychiatry Res - Neuroimaging*, 224(1):1–7 DOI: 10.1016/j.psychres.2014.06.007.
- Sivam A, Wroblewski KE, Alkorta-Aranburu G, Barnes LL, Wilson RS, Bennett DA, Pinto JM. 2016. Olfactory dysfunction in older adults is associated with feelings of depression and loneliness. *Chem Senses*, 41(4):293–299 DOI: 10.1093/chemse/bjv088.
- Small DM, Prescott J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. In: *Experimental Brain Research*. S. 345–357 DOI: 10.1007/s00221-005-2376-9.
- Sobel N, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JDE, Sullivan E V. 1998. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci*, 18(21):8990–9001 DOI: 10.1523/jneurosci.18-21-08990.1998.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1):17–26 DOI: 10.4193/Rhino16.195.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, Sorokowska A. 2019. Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. *Front Psychol*, 10(FEB):242 DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00242.
- Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. 2011. Olfactory system and emotion: Common substrates. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 128(1):18–23 DOI: 10.1016/j.anorl.2010.09.007.

- Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. 2004. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci*, 24(38):8223–8231 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004.
- Steinbach S, Reindl W, Dempfle A, Schuster A, Wolf P, Hundt W, Huber W. 2013. Smell and Taste in Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One*, 8(9) DOI: 10.1371/journal.pone.0073454.
- Stevens MH. 2001. Steroid-dependent anosmia. *Laryngoscope*, 111(2):200–203 DOI: 10.1097/00005537-200102000-00002.
- Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. 2008. Relation of Reward From Food Intake and Anticipated Food Intake to Obesity: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Abnorm Psychol*, 117(4):924–935 DOI: 10.1037/a0013600.
- Stolzmann P, Boss A. 2012. Physikalisch-technische Grundlagen. In: Merkle EM (Hrsg) *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 1–10 DOI: 10.1007/978-3-642-25340-9.
- Stuck BA, Blum A, Hagner AE, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. 2003. Mometasone furoate nasal spray improves olfactory performance in seasonal allergic rhinitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*, 58(11):1195 DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00162.x.
- Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y. 1998. An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Oto-Laryngologica, Suppl*, (538):191–196 DOI: 10.1080/00016489850182918.
- Suh JS, Schneider MA, Minuzzi L, MacQueen GM, Strother SC, Kennedy SH, Frey BN. 2019. Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. Elsevier Inc DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.008.
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. 2007. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 117(2):272–277 DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.
- Świdziński T, Linkowska-Świdzińska K, Czerniejewska-Wolska H, Wiskirska-Woźnica B, Owecki M, Głowacka MD, Frankowska A, Łacka K, Głapiński M, Maciejewska-Szaniec Z, Świdziński P. 2016. Hypothyroidism Affects Olfactory Evoked Potentials. *Biomed Res Int*, 2:1–7 DOI: 10.1155/2016/9583495.
- Tabei KI. 2015. Inferior Frontal Gyrus Activation Underlies the Perception of Emotions, while Precuneus Activation Underlies the Feeling of Emotions during Music Listening. *Behav Neurol*, 2015:529043 DOI: 10.1155/2015/529043.
- Temmel AFP, Pabinger S, Quint C, Munda P, Ferenci P, Hummel T. 2005. Dysfunction of the liver affects the sense of smell. *Wien Klin Wochenschr*, 117(1–2):26–30 DOI: 10.1007/s00508-004-0303-x.
- Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.
- Tempere S, Cuzange E, Bougeant JC, De Revel G, Sicard G. 2012. Explicit sensory training improves the olfactory sensitivity of wine experts. *Chemosens Percept*, 5(2):205–213 DOI: 10.1007/s12078-012-9120-1.
- Tham WWP, Stevenson RJ, Miller LA. 2009. The functional role of the medio dorsal thalamic nucleus in olfaction. *Brain Res Rev*, 62(1):109–126 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.09.007.
- Tham WWP, Stevenson RJ, Miller LA. 2011. The role of the mediodorsal thalamic nucleus in human olfaction. *Neurocase*, 17(2):148–159 DOI: 10.1080/13554794.2010.504728.
- The World Medical Association. 2018. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Aufruf am: 11.02.2020] URL:

- <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- Tillema JM, Hulst HE, Rocca MA, Vrenken H, Steenwijk MD, Damjanovic D, Enzinger C, Ropele S, Tedeschi G, Gallo A, Ciccarelli O, Rovira A, Montalban X, De Stefano N, Stromillo ML, Filippi M, Barkhof F. 2016. Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Mult Scler*, 22(7):901–909 DOI: 10.1177/1352458515607650.
- Tonkonogy J, Goodglass H. 1981. Language Function, Foot of the Third Frontal Gyrus, and Rolandic Operculum. *Arch Neurol*, 38(8):486–490 DOI: 10.1001/archneur.1981.00510080048005.
- Trepel M. 2015. Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme: Frontallappen. In: *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier GmbH, München, S. 224–230.
- Troiani V, Patti MA, Adamson K. 2019. The use of the orbitofrontal H-sulcus as a reference frame for value signals. *Eur J Neurosci* DOI: 10.1111/ejn.14590.
- Truong W, Minuzzi L, Soares CN, Frey BN, Evans AC, MacQueen GM, Hall GBC. 2013. Changes in cortical thickness across the lifespan in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 214:204–211 DOI: 10.1016/j.pscychresns.2013.09.003.
- Turetsky BI, Hahn CG, Borgmann-Winter K, Moberg PJ. 2009. Scents and nonsense: Olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(6):1117–1131 DOI: 10.1093/schbul/sbp111.
- Ulfig N. 2008a. Endhirn (Telencephalon). In: *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 145–168.
- Ulfig N. 2008b. Funktionelle Systeme. In: *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 199–230.
- Ulfig N. 2008c. Grundlagen zum Nervensystem. In: *Kurzlehrbuch Neuroanatomie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York, S. 3–20.
- Ullsperger M, Yves v. Cramon D. 2006. Funktionen frontaler Strukturen. In: *Karnath H, Thier P (Hrsg) Neuropsychologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 479–488.
- van Velsen EFS, Vernooij MW, Vrooman HA, van der Lugt A, Breteler MMB, Hofman A, Niessen WJ, Ikram MA. 2013. Brain cortical thickness in the general elderly population: The Rotterdam Scan Study. *Neurosci Lett*, 550:189–194 DOI: 10.1016/j.neulet.2013.06.063.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*, 255(8):1121–1126 DOI: 10.1007/s00415-008-0807-9.
- Villa G, Caltagirone C. 1984. Speech suppression without aphasia after bilateral perisylvian softenings (bilateral rolandic operculum damage). *Ital J Neurol Sci*, 5(1):77–83 DOI: 10.1007/BF02043975.
- Voss P, Zatorre RJ. 2012. Occipital Cortical Thickness Predicts Performance on Pitch and Musical Tasks in Blind Individuals. *Cereb Cortex*, 22(11):2455–2465 DOI: 10.1093/cercor/bhr311.
- Wabnegger A, Schlintl C, Höfler C, Gremsl A, Schienle A. 2018. Altered grey matter volume in 'super smellers'. *Brain Imaging Behav*, i:1726–1732 DOI: 10.1007/s11682-018-0008-9.
- Wang C, Liu F, Liu YY, Zhao CH, You Y, Wang L, Zhang J, Wei B, Ma T, Zhang Q, Zhang Y, Chen R, Song H, Yang Z. 2011. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res*, 21(11):1534–1550 DOI: 10.1038/cr.2011.83.
- Wang L, Chen L, Jacob T. 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol*, 554(1):236–244 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.054726.

- Watabe-Rudolph M, Begus-Nahrman Y, Lechel A, Rolyan H, Scheithauer MO, Rettinger G, Thal DR, Rudolph KL. 2011. Telomere shortening impairs regeneration of the olfactory epithelium in response to injury but not under homeostatic conditions. *PLoS One*, 6(11) DOI: 10.1371/journal.pone.0027801.
- Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. 1995. MHC-dependent mate preferences in humans. *Proc R Soc B Biol Sci*, 260(1359):245–249 DOI: 10.1098/rspb.1995.0087.
- Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. 2011. Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults. *Arch Clin Neuropsychol*, 26(3):260–269 DOI: 10.1093/arclin/acr019.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009a. Artefakte im MR-Bild. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 121–128.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009b. Bildkontrast. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 9–16.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009c. Relaxation. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 5–8.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009d. Schichtwahl und Ortskodierung. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 17–22.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009e. Sicherheit und Risiken. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 137–142.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2009f. Spins und das MR-Phänomen. In: *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 1–4.
- Werner S, Nies E. 2018. Olfactory dysfunction revisited: A reappraisal of work-related olfactory dysfunction caused by chemicals. *J Occup Med Toxicol*, 13(1) DOI: 10.1186/s12995-018-0209-6.
- Whitcroft KL, Merkonidis C, Cuevas M, Haehner A, Philpott C, Hummel T. 2016. Intranasal sodium citrate solution improves olfaction in post-viral hyposmia. *Rhinology*, 54(4):368–374 DOI: 10.4193/Rhin16.054.
- Wierenga LM, Langen M, Oranje B, Durston S. 2014. Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *Neuroimage*, 87:120–126 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.11.010.
- Wilson DA, Best AR, Sullivan RM. 2004. Plasticity in the olfactory system: Lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist*, 10(6):513–524 DOI: 10.1177/1073858404267048.
- Wilson DA, Xu W, Sadrian B, Courtiol E, Cohen Y, Barnes DC. 2014. *Cortical odor processing in health and disease*. 1. Aufl. Elsevier B.V. DOI: 10.1016/B978-0-444-63350-7.00011-5.
- Wilson RS, Yu L, Bennett DA. 2011. Odor identification and mortality in old age. *Chem Senses*, 36(1):63–67 DOI: 10.1093/chemse/bjq098.
- Witt M, Hansen A. 2008. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 11–23.
- Wurzinger LJ. 2000. Nase und Nasennebenhöhlen. In: *Gratzl M (Hrsg) Histologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 295–296.
- Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, Herman

- P, Manley GT, Lyon DM, Hopkins C. 2020. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis* DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30293-0.
- Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. 1994. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3):113–118.
- Yamagishi M, Hasegawa S, Nakano Y. 1988. Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances. *Arch Otorhinolaryngol*, 245(5):316–320 DOI: 10.1007/BF00464640.
- Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. 2014. Gray matter volume reduction of olfactory cortices in patients with idiopathic olfactory loss. *Chem Senses*, 39(9):755–760 DOI: 10.1093/chemse/bju047.
- Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y, Wei Y. 2018. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging Behav*, 12(5):1355–1362 DOI: 10.1007/s11682-017-9807-7.
- Yao L, Yi X, Wei Y. 2013. Gray matter alteration in isolated congenital anosmia patient: A voxel-based morphometry study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 270(9):2569–2573 DOI: 10.1007/s00405-013-2595-9.
- Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, Feng P, McLean J, Hahn C-G, Rawson NE. 2010. Neuropathology of the Olfactory Mucosa in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 24(2):110–120 DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3435.
- Yee KK, Wysocki CJ. 2001. Odorant exposure increases olfactory sensitivity: Olfactory epithelium is implicated. *Physiol Behav*, 72(5):705–711 DOI: 10.1016/S0031-9384(01)00428-0.
- Yilmaz Y, Ince E, Ugurlu H, Bas A, Tatli B, Balcioglu I. 2015. Clinical Assessment and Implication of Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders of Childhood and Adulthood: A Review of Literature. *J Neurobehav Sci*, 2(1):7 DOI: 10.5455/jnbs.1429042179.
- Yotter RA, Dahnke R, Thompson PM, Gaser C. 2011. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp*, 32(7):1109–1124 DOI: 10.1002/hbm.21095.
- Yotter RA, Thompson PM, Gaser C. 2011. Algorithms to Improve the Reparameterization of Spherical Mappings of Brain Surface Meshes. *J Neuroimaging*, 21(2):1–14 DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00484.x.
- Zarnhofer S, Braunstein V, Ebner F, Koschutnig K, Neuper C, Reishofer G, Ischebeck A. 2012. The Influence of verbalization on the pattern of cortical activation during mental arithmetic. *Behav Brain Funct*, 8 DOI: 10.1186/1744-9081-8-13.
- Zatorre JR, Jones-Gotman M, Rouby C. 2000. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuroreport*, 11(12):2711–2716 DOI: 10.1097/00001756-200008210-00021.
- Zatorre RJ, Binder JR. 2000. Functional and Structural Imaging of the Human Auditory System. In: *Brain Mapping: The Systems*. Academic Press, S. 365–402 DOI: 10.1016/b978-012692545-6/50014-3.
- Zelano C, Bensafi M, Porter J, Mainland J, Johnson B, Bremner E, Telles C, Khan R, Sobel N. 2005. Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nat Neurosci*, 8(1):114–120 DOI: 10.1038/nn1368.
- Zelano C, Montag J, Johnson B, Khan R, Sobel N. 2007. Dissociated Representations of Irritation and Valence in Human Primary Olfactory Cortex. *J Neurophysiol*, 97(3):1969–1976 DOI: 10.1152/jn.01122.2006.
- Zeng X, Staib LH, Schultz RT, Duncan JS. 1998. Segmentation and measurement of the cortex

from 3D MR images. Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics), 1496(10):519–530 DOI: 10.1007/bfb0056237.

Zugman A, Pedrini M, Gadelha A, Kempton MJ, Noto CS, Mansur RB, Santoro ML, Gama CS, Bressan RA, McGuire P, Jackowski AP, Brietzke E. 2015. Serum brain-derived neurotrophic factor and cortical thickness are differently related in patients with schizophrenia and controls. *Psychiatry Res - Neuroimaging*, 234(1):84–89 DOI: 10.1016/j.psychresns.2015.08.009.

8. Anhang

8.1. Ergänzende Abbildungen

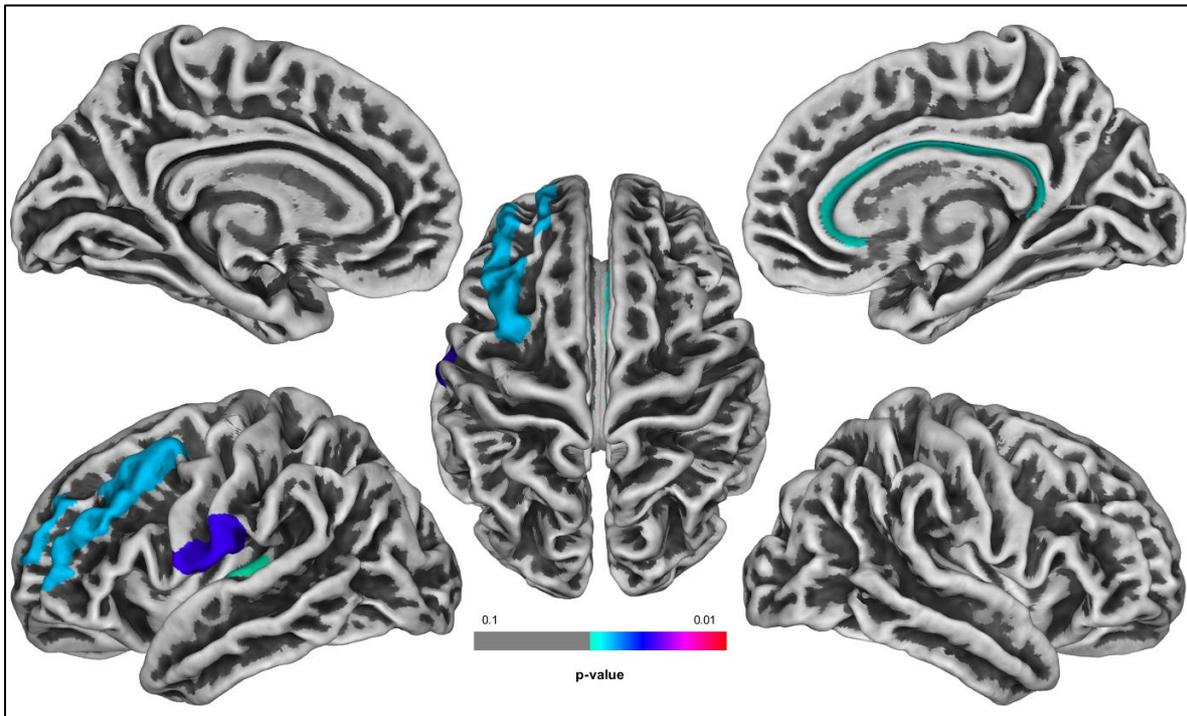


Abbildung 11: Bildliche Darstellung ohne Label der signifikant veränderten Hirnregionen nach dem Destrieux Atlas (2009) aller Probanden ($n=34$) nach Training. P -Wert $< 0,05$

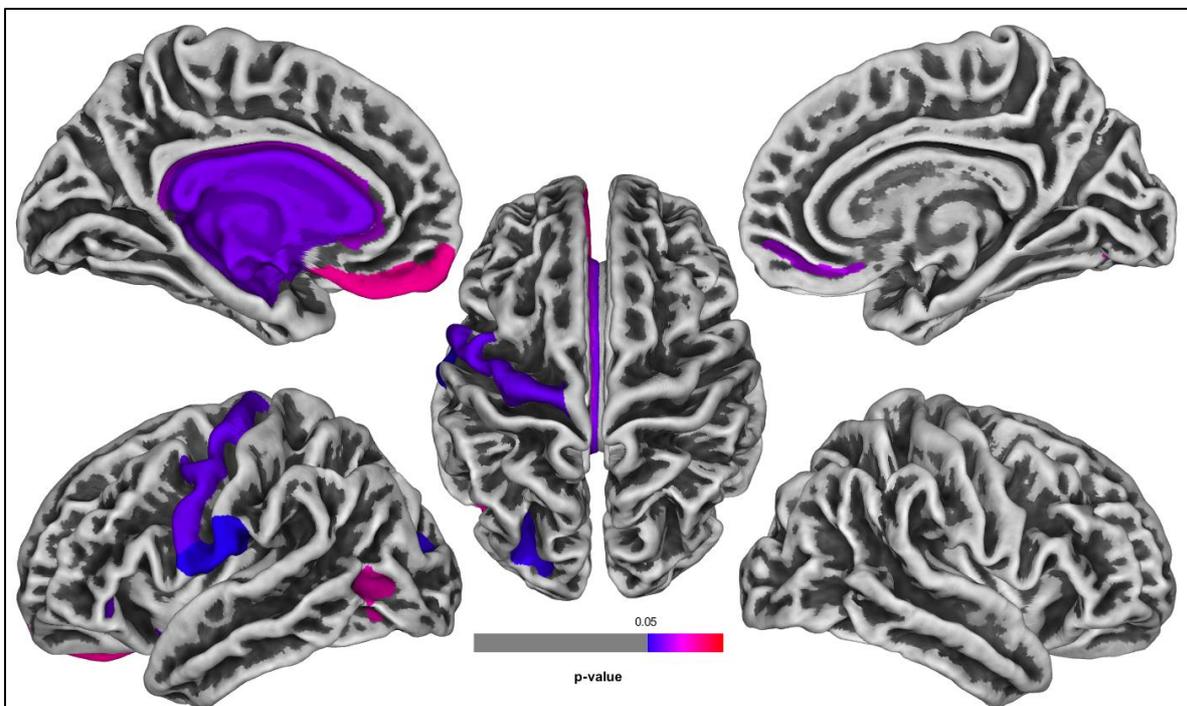


Abbildung 12: Bildliche Darstellung ohne Label der Hirnregionen mit CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining, Vergleich der Patienten mit klinisch signifikant ($n=17$) vs. nicht signifikant ($n=17$) verbessertem SDI-Wert nach Riechtraining. P -Wert $< 0,1$

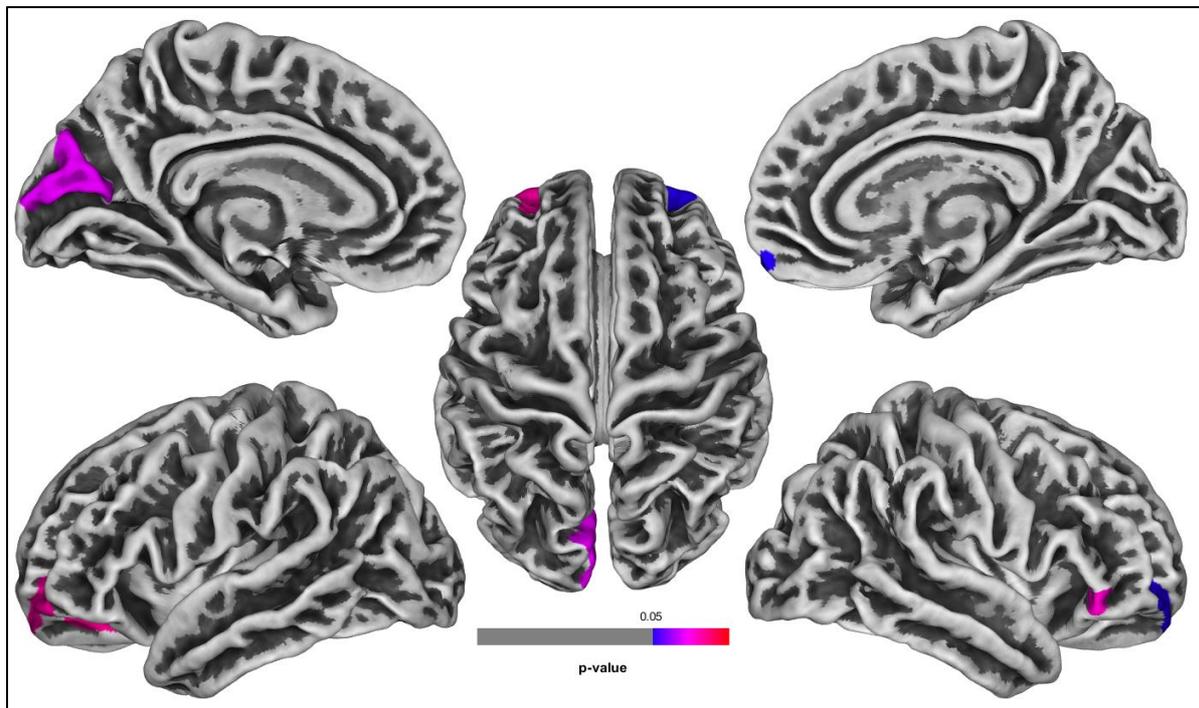


Abbildung 13: Bildliche Darstellung ohne Label der Hirnregionen mit Unterschieden in der CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining zwischen Männern ($n=15$) und Frauen ($n=19$). P -Wert $< 0,05$

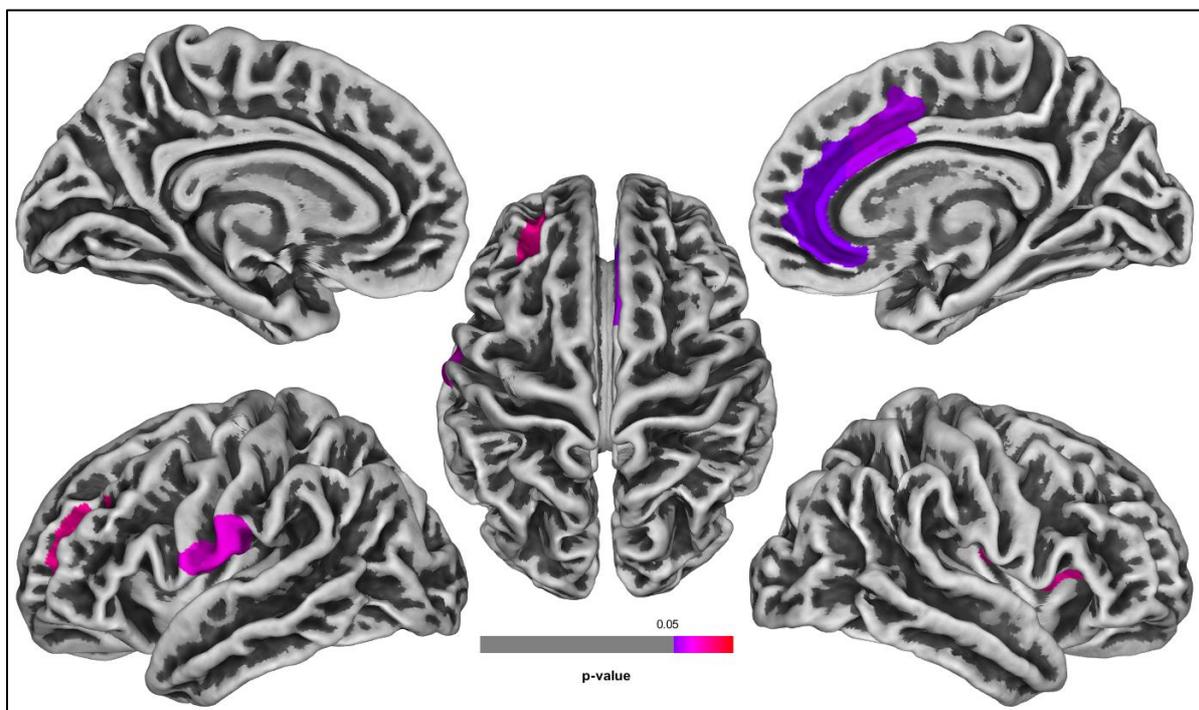


Abbildung 14: Bildliche Darstellung ohne Label der Hirnregionen mit Unterschieden in der CTH-Zunahme nach dem Destrieux Atlas (2009) nach Riechtraining zwischen Patienten mit initialer Parosmie ($n=15$) und Patienten ohne initiale Parosmie ($n=19$). P -Wert $< 0,05$

CAT-Report

Segmentation: C:\Users\Annel\Desktop\Output vorhanden\train_0011_t1.nii

Version: Matlab / SPM12 / CAT12:

Tissue Probability Map:

Dartel Registration to:

affreg / APP / biasstr

SPM accuracy (samp/ol)

LAStr / GCUTstr / CLEANUPstr:

restype:

Voxel resolution (original > internal > PBT, vox):

9.7 / 7771 / 12.6 (1450)

..Annel\Documents\MATLAB\spm12\tpm\TPM.nii

..tes_1_150mm\Template_1_1_XI555_MNI152.nii

mni / rough / medium

3.00 / 0.00

medium / APRG / medium

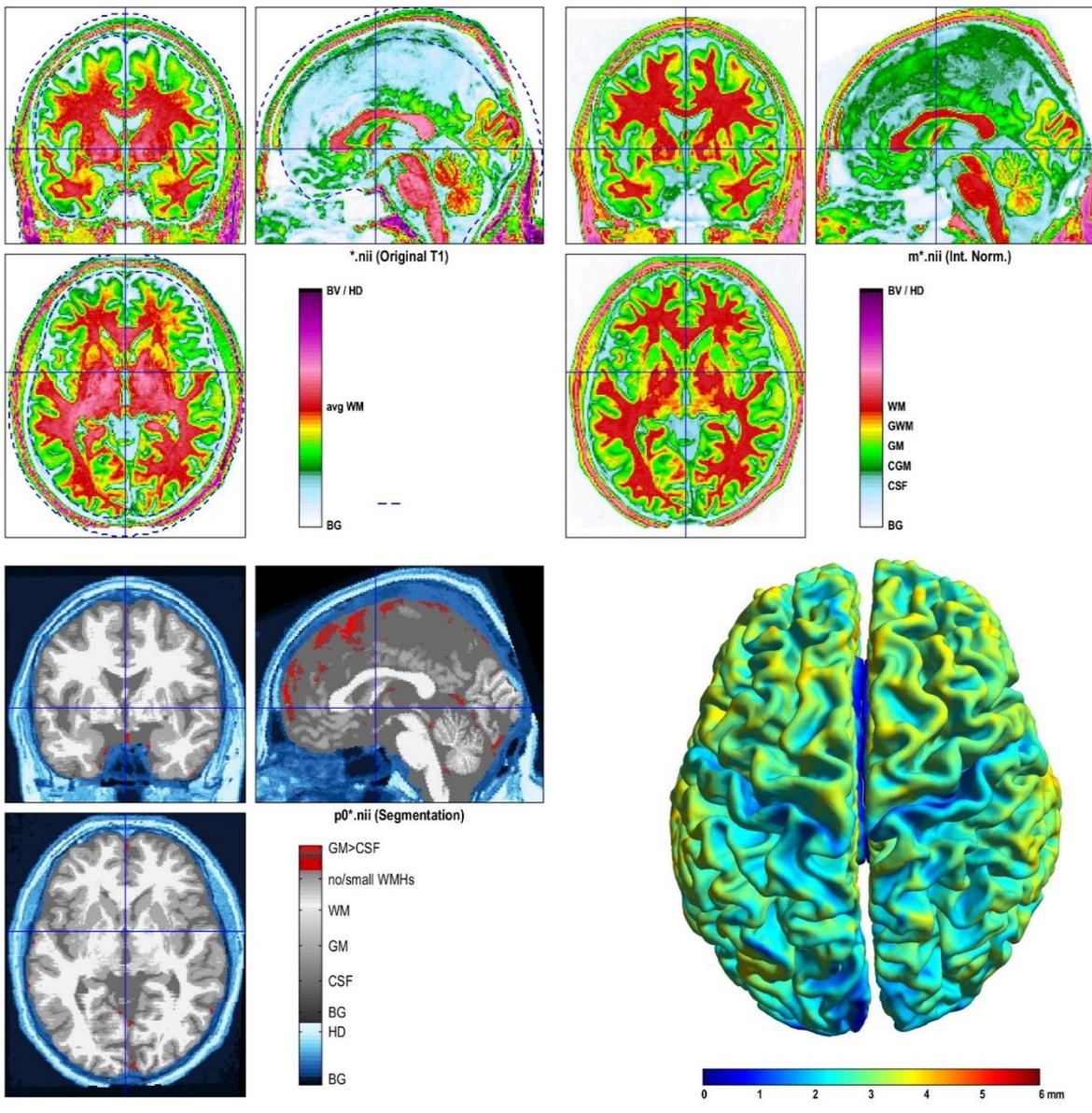
fixed(1.00 0.10)

1.00x1.00x1.00 > 1.00x1.00x1.00 > 0.50 mm³; 1.50 mm

Image and Preprocessing Quality:

Resolution:	85.00% (B)
Noise:	81.74% (B-)
Bias:	84.42% (B)
Weighted average (IQR):	82.96% (B-)
Surface Euler number:	2
Size of topology defects:	0
Processing time:	60.20 min

Volumes:	CSF	GM	WM
Absolute volume:	405	648	536 cm ³
Relative volume:	25.5	40.7	33.7 %
TIV:	1591 cm ³		
Thickness:	2.65 ± 0.74 mm		



8.2. Magnetresonanztomographie

8.2.1. Physikalische Grundlagen

Bei der Magnetresonanztomographie (altgr. *tome*= Schnitt, *graphein*= schreiben) handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das Magnetfelder und Hochfrequenzimpulse zur Visualisierung von Strukturen des menschlichen Körpers verwendet. Die erzeugte Magnetisierung kann gemessen werden. Die Analyse der gemessenen Daten führt zum Erhalt eines Bildsignals mit örtlicher Zuordnung, zur Erstellung zweidimensionaler Schichten oder aber dreidimensionaler Volumina. Dabei tritt im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie Röntgen oder Computertomographie keine Exposition zu ionisierender Strahlung auf. (Stolzmann und Boss, 2012) Alle Atomkerne mit ungerader Protonen- und Neutronenzahl besitzen einen Eigendrehimpuls bzw. „Kernspin“. Da die MRT auf diesem Prinzip beruht, wird sie auch als Kernspintomographie bezeichnet. Wasserstoffkerne sind die am häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Kerne, weshalb sich das Verfahren an ihren Kernspins orientiert. Durch ihre Drehung um die eigene Achse induzieren sie ein Magnetfeld und werden damit selbst zu Magneten. (Weishaupt et al., 2009f; Stolzmann und Boss, 2012)

Die magnetische Ausrichtung der Rotationsachsen der Wasserstoffkerne ist im Allgemeinen rein zufällig und in alle Richtungen gleich verteilt. Wird ein äußeres Magnetfeld angelegt, führt dies unter Energieabgabe zu einer parallelen Ausrichtung aller Kerne zur Feldrichtung, dies bezeichnet man als Längsmagnetisierung. Dabei rotieren sie in Kreisbewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes. Diese Präzessionsbewegung besitzt eine charakteristische Frequenz, die sogenannte Larmorfrequenz. Sie verhält sich direkt proportional zur Magnetfeldstärke.

In das stabile, längsausgerichtete Spin-System wird nun wieder Energie eingebracht. Dies geschieht über elektromagnetische Wellen, deren Frequenz genau der Larmorfrequenz entspricht. Die Energieübertragung hat zwei Effekte. Zum einen wird die kreisende Bewegung der Atomkerne um die Feldlinien kurzzeitig aneinander angeglichen, d.h. sie wird phasenkohärent. Zum anderen verändert sich die parallele Ausrichtung der Wasserstoffkerne im Magnetfeld kurzfristig. Man sagt, das Spin-System wird angeregt. Die Längsausrichtung verändert sich infolgedessen zu einer transversalen Ausrichtung. Der Grad dieser Auslenkung wird durch den Flipwinkel (engl. *flip angle*) festgelegt. In den Empfängerspulen des Gerätes induziert dies eine Wechselspannung, deren Frequenz gleich der Larmorfrequenz ist. Das ist das MR-Signal. Es wird mit empfindlichen Verstärkern und Computern für die Bildgebung weiterverarbeitet. (Weishaupt et al., 2009f) Zur Rückkehr in den stabilen Ausgangszustand müssen nun das MR-Signal und die transversale Magnetisierung wieder abnehmen. Dies wird durch zwei Vorgänge realisiert: Die Spin-Gitter-Wechselwirkung, auch T1-Relaxation genannt, und die Spin-Spin-Wechselwirkung bzw. T2-Relaxation.

Die T1-Relaxation entspricht dem Wiederaufbau der Längsmagnetisierung unter Wärmeenergieabgabe, was als longitudinale Relaxation bezeichnet wird. T1 bezeichnet dabei die Zeitkonstante des Vorgangs, die von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängig ist. Die T2-Relaxation wird auch transversale Relaxation genannt. Sie entspricht dem Verlust der transversalen Magnetisierung durch aufgehobene Phasenkohärenz der Spins. Dabei wird keine Energie an die Umgebung abgegeben, sondern Energie unter den Spins ausgetauscht. T1- und T2-Relaxation laufen unabhängig voneinander und gleichzeitig ab. T1- und T2-Zeit sind mit der Protonendichte die wesentlichen Parameter, von denen die Helligkeit eines Gewebes im MR-Bild abhängt. Die T1-Zeit bestimmt, wie schnell die Spins eines Gewebes wieder erregbar werden. Die T2-Zeit ist die Zeit, die das MR-Signal zum Abklingen benötigt. Die Protonendichte steht für die Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit und bestimmt damit die maximal mögliche Signalstärke eines Gewebes. Um zu bestimmen, ob T1-, T2-, oder protonengewichtete Bilder entstehen, wird am MRT-Gerät insbesondere die Einstellung der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE) variiert. (Weishaupt et al., 2009c)

Um ein MR-Bild zu erhalten, muss eine Schicht viele Male nacheinander angeregt und deren Signale gemessen werden. Als Repetitionszeit (TR) wird die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen derselben Schicht bezeichnet. TR und T1-Kontrast stehen in engem Zusammenhang, da die TR bestimmt, wie viel Zeit die Spins bis zur nächsten Anregung haben. Je kürzer die TR gewählt wird, desto T1-gewichteter ist der Bildkontrast.

Gewebe mit kurzem T1 erscheinen auf T1-gewichteten Bildern hell, weil sie sich schneller erholen und daher mehr Signal abgeben. So wie die Repetitionszeit den Einfluss von T1 auf den Bildkontrast bestimmt, hängt T2 von der Echozeit TE ab. TE ist die Zeit zwischen Anregung und MR-Signalmessung. Ist sie kurz, ist auch die T2-Gewichtung gering. Ist sie lang, werden Gewebe mit langem T2 (z.B. Liquor, Wasser) als hell dargestellt. Protonengewichtete Bilder vereinen Charakteristika von T1- und T2-Kontrasten. Protonengewichtung wird vor allem zur Bildgebung signalschwacher Strukturen wie Knochen und Bindegewebe eingesetzt. Die Einstellung von TR und TE am MRT-Gerät bestimmt demzufolge, ob man T1-, T2-, oder protonengewichtete Bilder erhält. (Weishaupt et al., 2009b)

Die MRT ist ein Schnittbildverfahren. Um Schnittbilder zu erhalten, müssen die Signale selektiv aus bestimmten Schichten gemessen werden. Hierzu wird der direkt proportionale Zusammenhang zwischen Larmorfrequenz und Magnetfeldstärke genutzt. Ist das Magnetfeld homogen stark, stellt sich auch die Larmorfrequenz über den ganzen Körper der Untersuchungsperson hinweg gleich dar. Um eine Schicht selektiv anzuregen, wird daher eine Inhomogenität der Feldstärke durch Abschwächung zum Fußende erzeugt. Daraus ergibt sich eine fließende Veränderung der Larmorfrequenz entlang der Körperlängsachse, wodurch nun jede Schicht einer anderen Frequenz entspricht und so zur Signalgewinnung selektiert werden kann. In der vorliegenden Studie wurden Volumina anstelle einzelner Schichten untersucht.

Es muss daher eine weitere, dritte Ebene zur sonst zweidimensionalen Aufnahme hinzugefügt werden. Dafür sind eine längere Bildaufnahmezeit sowie eine dreidimensionale Fourier-Transformation des Rekonstruktionsrechners notwendig. (Weishaupt et al., 2009d)

8.2.2. Nachteile

Die Aufnahme von MRT-Bildern ist im Vergleich zur Röntgen- oder computertomografischen Bildgebung sehr zeitaufwändig. Aus diesem Grund sind die Aufnahmen sehr anfällig für Bewegungsartefakte. Diese werden im Allgemeinen durch Atem- oder Herzbewegungen und selbst durch pulsatile Flüsse wie Liquorzirkulation oder Blutfluss hervorgerufen (Weishaupt et al., 2009a). Weitere Nachteile des Verfahrens bestehen in den hohen Kosten im Vergleich zu CT und Röntgen, in der langen Dauer und darin, dass es sich um eine unangenehm laute und beengte Untersuchung handelt. Durch das starke Magnetfeld ergeben sich Kontraindikationen bei Herzschrittmachern oder anderen metallischen Implantaten, sodass die MRT nur bei bestimmten Fragestellungen angezeigt ist. (Schulte et al., 2005; Weishaupt et al., 2009e)

8.2.3. Sicherheit und Risiken

Aktuell wird davon ausgegangen, dass statische Magnetfelder keine gesundheitlichen Risiken bergen, weder kurz-, noch langfristig. Magnetwechselfelder können periphere Nerven stimulieren, was sich dann als Kribbeln in den Extremitäten oder optische Halluzinationen (z.B. Blitze) äußert. Um die Reizweiterleitung im Herzen nicht zu beeinträchtigen, werden nur moderate Magnetfeldgradienten eingesetzt. Die Energie der elektromagnetischen Wellen erzeugt Wärme. Damit es zu keinen thermischen Nebenwirkungen kommt, existieren auch hier Grenzwerte, die thermische Effekte verhindern. Von den heute verwendeten MR-Tomografen sind daher unter Berücksichtigung absoluter Kontraindikationen keine gesundheitsschädigenden Effekte zu erwarten. Befindet sich ein metallischer Gegenstand am oder im Körper, nimmt dieser Energie aus dem Radiowellenfeld auf, was zu Verbrennungen führen kann. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass ein Patient möglichst keinen Kontakt zu metallischen Gegenständen hat, selbst wenn diese nicht magnetisch sind. Bei ferromagnetischen Gegenständen kann der sogenannte „Missile-Effekt“ auftreten: Sie werden vom Magnetfeld des MRT-Gerätes angezogen und können so gefährliche Geschosse darstellen. Daher muss in jedem Fall individuell die Indikation und die MRT-Kompatibilität des Implantates geprüft werden. Die Probanden müssen auf die Lärmbelastung hingewiesen und auf eine eventuell vorhandene Klaustrophobie befragt werden. Menschen mit Platzangst können in dem beengten Inneren eines MR-Tomografen eine Panikattacke erleiden. Werden Kontrastmittel eingesetzt, können Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. (Schulte et al., 2005; Weishaupt et al., 2009e)

Für weitere Kontraindikationen siehe MRT-Aufklärungsbogen (8.5.).

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stationen der zentralen Geruchsverarbeitung	15
Abbildung 2: Der Kortex.	20
Abbildung 3: Versuchsablauf	28
Abbildung 4: „Sniffin' Sticks“-Testbatterie.....	29
Abbildung 5: SDI-Werte vor und nach Riechtraining (n=34).....	36
Abbildung 6: SDI-Einzelwerte vor und nach Riechtraining (n=34).....	37
Abbildung 7: Bildliche Darstellung der signifikant veränderten Hirnregionen aller Probanden (n=34) nach Training.	39
Abbildung 8: Bildliche Darstellung der Hirnregionen, Vergleich der Patienten mit klinisch signifikant (n=17) vs. nicht signifikant (n=17) verbessertem SDI-Wert.	41
Abbildung 9: Bildliche Darstellung der Hirnregionen, Vergleich zwischen Männern (n=15) und Frauen (n=19).	43
Abbildung 10: Bildliche Darstellung der Hirnregionen zwischen Patienten mit initialer Parosmie (n=15) und Patienten ohne initiale Parosmie (n=19).....	44
Abbildung 11: Bildliche Darstellung der Hirnregionen ohne Label aller Probanden (n=34)....	84
Abbildung 12: Bildliche Darstellung der Hirnregionen ohne Label, Vergleich der Patienten mit klinisch signifikant (n=17) vs. nicht signifikant (n=17) verbessertem SDI-Wert.....	84
Abbildung 13: Bildliche Darstellung der Hirnregionen ohne Label, Vergleich zwischen Männern (n=15) und Frauen (n=19).	85
Abbildung 14: Bildliche Darstellung der Hirnregionen ohne Label, Vergleich zwischen Patienten mit initialer Parosmie (n=15) und Patienten ohne initiale Parosmie (n=19).	85

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Quantitative und qualitative Riechstörungen.....	3
Tabelle 2: Probandenkollektiv. Angaben als arithmetische Mittel mit Standardabweichung...28	28
Tabelle 3: „Sniffin' Sticks“-Testwerte vor und nach 24-wöchigem Riechtraining	35
Tabelle 4: Vergleich der Mittelwerte der „Sniffin' Sticks“-Testergebnisse vor und nach Riechtraining	36
Tabelle 5: Untersuchung von Einflussfaktoren auf den SDI-Wert am ersten Untersuchungstag (T1) und auf die SDI-Differenz nach und vor Training (Δ SDI)..	38
Tabelle 6: Signifikant veränderte Hirnregionen nach Training (n=34).	39
Tabelle 7: Zusammenhangsprüfung CTH-Differenzen der jeweiligen Hirnregion und klinisch signifikante SDI-Verbesserung, initiale Parosmie, Geschlecht.	40
Tabelle 8: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Zunahmen bei Patienten mit klinisch signifikant (n=17) vs. nicht signifikant (n=17) verbessertem SDI-Wert.....	41
Tabelle 9: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Zunahmen zwischen Männern (n=15) und Frauen (n=19)	42
Tabelle 10: Hirnregionen mit signifikant verschiedenen CTH-Zunahmen zwischen initialen Parosmikern und Nicht-Parosmikern.	44