

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Duftverarbeitung bei Heranwachsenden

Eine fMRT-Studie mit Kindern und Jugendlichen

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

von

Hannah Hitzler
aus Moshi/Tansania

Dresden 2021

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

2. Gutachter_in:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: _____

Vorsitzende_r der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens	2
1.1.1 Die Anatomie des Riechens	2
1.1.2 Neuronale Verarbeitung von Gerüchen	3
1.1.3 Die Rolle von Alter und Geschlecht bei der Geruchswahrnehmung und Verarbeitung	4
1.1.4 Pubertätsbegriff	6
1.2 Grundlagen MRT und fMRT	7
Material und Methoden	9
2.1 Ethik	9
2.2 Probandinnenkollektiv	9
2.3 Studienablauf	11
2.3.1 Screening und Vorbereitung	11
2.3.2 fMRT	14
2.4 Verwendete Düfte	18
2.5 Auswertung	18
2.5.1 Psychophysik	18
2.5.2 fMRT	18
Ergebnisse	20
3.1 Psychophysik	20
3.1.1 Vergleich des Geruchsvermögens zwischen den Gruppen	20
3.1.2 Vergleich der Intensität, Bekanntheit und Hedonik zwischen den Gruppen	23
3.2 fMRT	26
3.2.1 On-Off-Vergleich innerhalb der Gruppen	26
3.2.2 Vergleich der Duftstoffe innerhalb der Gruppen	30
3.2.3 On-Off-Vergleich zwischen den Gruppen	32
3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse	35
Diskussion	37
4.1 Psychophysiologische Untersuchung	37
4.2 fMRT-Untersuchung	38

4.3	Grenzen der Studie	43
Zusammenfassung		45
5.1	Hintergrund	45
5.2	Material und Methoden	45
5.3	Ergebnisse	45
5.4	Schlussfolgerung	46
Summary		47
6.1	Background and Aim	47
6.2	Methodology	47
6.3	Results	47
6.4	Conclusion	48
Literaturverzeichnis		49
Abbildungsverzeichnis		55
Tabellenverzeichnis		56
Abkürzungsverzeichnis		57
Anhang		58
11.1	Ergebnistabellen	58
11.2	Hintergrundinformationen für die Probandinnen und Eltern	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.3	Einwilligungserklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.4	Dokumentation MRT	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.5	SDI Riechtest	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.6	Anamnesebogen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.7	Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.8	Eidesstattliche Erklärung (Anlage 1)	Fehler! Textmarke nicht definiert.
11.9	Ethik (Anlage 2)	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Einleitung

Es ist ein Phänomen, dass wohl jede und jeder schon einmal erlebt hat. Ein Duft, der mit einem Ereignis, einem bestimmten Lebensabschnitt so eng verknüpft ist, dass man nahezu eine Zeitreise macht, wenn man ihm begegnet. Oft führt diese Zeitreise in die Kindheit oder Jugend.

Doch obwohl wir wissen, wie eng Geruch mit Emotion und Erinnerung verknüpft ist, ist das Riechen einer der weniger erforschten Sinne. Mit dem technischen Fortschritt in der Bildgebung der letzten Jahrzehnte erhalten wir zunehmend mehr Möglichkeiten, die Verarbeitung von Gerüchen zu erforschen.

Die Fragestellung der hier vorgestellten Studie ist sehr offen gestellt. Wie verändert sich Geruchsverarbeitung bei Heranwachsenden? Erst mit den gewonnenen Antworten ergeben sich weitere Fragen und die Möglichkeit genauer hinzuschauen. Anhand von Voruntersuchungen konnten wir Vermutungen anstellen; wir wollten Fragen, die sich aus einer Studie unserer Arbeitsgruppe ergeben haben, genauer betrachten. Diese Untersuchung analysierte Geruchswahrnehmung und -verarbeitung bei Kindern vor, in und nach der Pubertät. Es wurden unangenehme Gerüche untersucht, die meisten davon körperbezogen (Hummel et al. 2012). Wir wollten nun wissen, ob sich der Effekt, nämlich dass bei den Kindern in und nach der Pubertät vermehrt auch sekundäre olfaktorische Zentren aktiviert wurden, auch bei nicht körperassoziierten und bei angenehmen Gerüchen nachweisen lässt. Als Probandinnen wählten wir Mädchen im Alter von neun und zehn und Mädchen im Alter von 15 und 16 Jahren, also eine Altersspanne, die gering genug ist, um den Unterschied in der Lebenserfahrung gering zu halten, die allerdings groß genug ist, als dass wir sicher von verschiedenen Stadien der Pubertät ausgehen konnten. Es nahmen ausschließlich Mädchen teil, um die Homogenität der Gruppen zu erhöhen. Wir wählten Düfte, die nicht körperassoziiert sind, einer davon wird als angenehm bewertet (Pfirsich), der andere als unangenehm (Butanol).

Studien, die sich mit Veränderungen der Geruchsverarbeitung beschäftigen, untersuchten bisher vor allem kleine Kinder oder stellten die Frage, wie sich Geruchswahrnehmung von Kindern, Erwachsenen und alten Menschen verändert. Wir wollten nun einen Fokus auf die Adoleszenz legen und mehr darüber verstehen, wie sich die neuronale Verarbeitung von Geruch in diesem Lebensabschnitt entwickelt, in dem sich so Vieles, so grundlegend verändert.

Es wird sich zeigen, dass wir zwar einige unserer Fragen beantworten konnten, allerdings noch mehr Fragen aufgeworfen haben.

1.1 Anatomie und Physiologie des Riechens

1.1.1 Die Anatomie des Riechens

Um den Prozess des Riechens verstehen zu können, braucht es zunächst grundlegende anatomische Kenntnisse der Nase und der neuronalen Strukturen, die am Prozess des Riechens beteiligt sind.

Die Nase besteht aus einem äußeren und einem inneren Anteil, wobei für das Riechen die im inneren Anteil liegenden Nasenhöhlen von größerem Interesse sind. Die Nasenhaupthöhle wird durch das Septum (Nasenscheidewand) getrennt, die somit die mediale Wand der beiden Nasenhöhlen bildet. Die laterale Nasenwand wird durch drei Nasenmuschel (Conchae nasales) strukturiert, die von Schleimhaut ausgekleidet sind (Berghaus et al. 1996). Diese Schleimhaut besteht zu einem Großteil aus dem für die Atemwege typischen respiratorischen Epithel, dessen Aufgabe es unter anderem ist, Atemluft anzufeuchten, zu erwärmen und Fremdkörper und Keime aus der Nase heraus in den Rachen zu spülen. Das für das Riechen unabdingbare olfaktorische Epithel (Riechepithel) findet sich oberhalb des Ansatzes der mittleren Nasenmuschel, an der oberen Nasenmuschel, am Nasenseptum und vor allem im Nasendach (Boeninghaus, Lenarz 2005). Weitere kleinere Areale mit olfaktorischem Epithel konnten laut Leopold et. al 2000 an der vorderen und mittleren Nasenmuschel und unterhalb der Lamina cribrosa nachgewiesen werden. Durch die Verteilung des Riechepithels ist es möglich, nicht nur bei Nasenatmung, sondern auch retronasal Riecheindrücke aufzunehmen.

Das olfaktorische Epithel besteht aus mehrschichtigem Flimmerepithel, welches die etwa 10-30 Millionen olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), Basalzellen, Drüsen und Stützzellen enthält. Die für das Riechepithel typischen Bowman Drüsen (Glandulae olfactoria) bilden ein Sekret, welches sowohl eine reinigende Funktion hat als auch Duftmoleküle reversibel binden kann. Eine Besonderheit dieses Epithels ist zudem, dass aus den Basalzellen lebenslang neue olfaktorische Rezeptorneurone gebildet werden können. So werden die ORN durch Teilung der Basalzellen regelmäßig, insbesondere aber nach Schädigung, erneuert (Huppelsberg, Walter 2005; Lüllmann-Rauch 2003; Schmidt et al. 2004).

Die ORN sind bipolare Zellen, deren Dendriten sich in 5 bis 20 Zilien aufteilen und in die Schleimschicht des Epithels ragen. Sie gelten als das erste Neuron der Riechbahn. Jedes Rezeptorneuron trägt nur einen Rezeptortyp, von denen es beim Menschen etwa 350 gibt (Huppelsberg, Walter 2005; Olender et. al 2004). Jedoch kann ein komplexes Duftmolekül an mehreren Rezeptoren binden und so entstehen weit mehr Riecheindrücke als es Rezeptoren gibt. Etwa 1% unseres Genoms codiert die Rezeptorproteine. Bindet ein Duftmolekül an eines der Rezeptorproteine, kann es über eine Signalkaskade ein Aktionspotential auslösen, das

durch die Axone der ORN weitergeleitet wird. Diese ziehen als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa und dann als Nervus olfactorius in den Bulbus olfactorius.

1.1.2 Neuronale Verarbeitung von Gerüchen

Der Bulbus olfactorius gilt als primäres Riechzentrum. Er liegt basal der Lamina cribrosa auf und enthält Mitral- und Büschelzellen. Mehrere Riechzellen mit demselben Rezeptortyp konvergieren auf ein Projektionsneuron des Bulbus. Um eine Kontrastverschärfung zu erreichen, also um einzelne Gerüche besser voneinander abgrenzen zu können, finden weitere Modifikationen statt. So können die Riechinformationen zum Beispiel durch laterale Hemmung der periglomerulären Neuronen und Körnerzellen nach Gleichartigkeit sortiert werden (Huppelsberg, Walter 2005.)

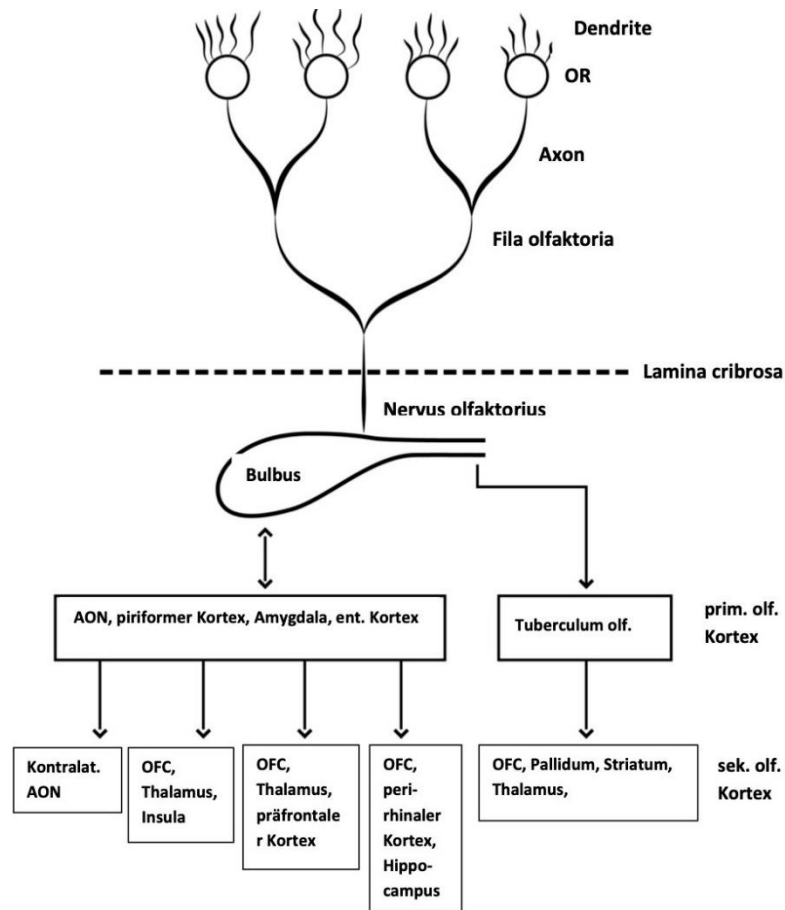
Die Axone der Mitralzellen des Bulbus ziehen über den Traktus olfactorius zum primären olfaktorischen Kortex. Beim Menschen ziehen sie vornehmlich über den lateralen Traktus olfactorius, da der mediale und intermediäre nur rudimentär angelegt sind. Zum primären olfaktorischen Kortex werden der piriforme Kortex, das Tuberculum olfactorium, Kerne der Amygdala, der entorhinale Kortex und der Nucleus olfactorius anterior gezählt. Vereinfacht gesagt werden all jene Regionen zum primären olfaktorischen Kortex gezählt, die ihre olfaktorischen Informationen direkt vom Bulbus erhalten. Die hier verarbeiteten Informationen erreichen nun den sekundären olfaktorischen Kortex, bestehend aus der Insula, dem Thalamus und Hypothalamus, dem orbitofrontalen Kortex und einigen Regionen des Frontallappens, unter anderem des anterioren Cingulum (Zald, Pardo 1997; Gottfried 2006a). Der orbitofrontale Kortex, der unter anderem von Fasern des Thalamus erreicht wird, und die Inselrinde gelten als dem Neokortex zugehörig. Hier werden die Geruchsinformationen bewusst gemacht.

Es entsteht ein komplexes Netzwerk aus Aktivierung, Hemmung und Modulation, das nicht statisch, sondern veränderlich und lernfähig ist (Courtiol, Wilson 2017). Informationen werden in verschiedenen Regionen verarbeitet und mit Informationen, zum Beispiel anderer Sinne, ergänzt und weitergeleitet (siehe Abbildung 1). Die Mehrzahl der olfaktorischen Fasern projizieren ungekreuzt auf ipsilaterale Hirnareale (Small et al., 2005).

Betrachtet man insbesondere den sekundären olfaktorischen Kortex, so ist es wenig überraschend, dass Geruch mit Emotion und Erinnerung eng verknüpft ist. Was jeder Mensch als Erfahrungswert kennt, erklärt sich hier aus der Verarbeitung von olfaktorischen Informationen in Regionen, die sonst meist mit Emotionsbildung assoziiert werden. Dazu gehört vor allem das limbische System, bestehend aus dem Hippocampus, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdalaoideum und Corpus mamillare. Des Weiteren umgehen die meisten der olfaktorischen Fasern den Thalamus und enden schon frühzeitig im piriformen und

entorhinalen Kortex, also Rindenarealen, die eng mit Emotion und Gedächtnisbildung verknüpft sind (Schüler und Dietz, 2004; Trepel, 2006).

ABBILDUNG 1: NEURONALE VERARBEITUNG VON GERUCHSINFORMATIONEN



AON: Nucleus olfactorius anterior, OFC: orbitofrontaler Kortex

1.1.3 Die Rolle von Alter und Geschlecht bei der Geruchswahrnehmung und Verarbeitung

Mit der Frage nach Veränderungen von Geruchswahrnehmung in verschiedenen Altersklassen beschäftigen sich bereits viele Studien. Jedoch liegt ein Schwerpunkt auf Untersuchungen mit Neugeborenen und Menschen im Alter. Insbesondere wurde bisher das Geruchsvermögen untersucht, weniger die Duftverarbeitung.

Schon seit den Untersuchungen von Schaal et al. Ende der neunziger Jahre ist bekannt, dass Neugeborene Gerüche wahrnehmen und bewerten. So zeigten diese Studien zum Beispiel, dass sich sowohl die Gesichtsausdrücke von Neugeborenen verändern, als auch vegetative

Reaktionen messbar sind, wenn ihnen ein angenehmer oder unangenehmer Geruch angeboten wird (Schaal et al. 2000, Soussignon 1997). Welche Gerüche von Kindern als angenehm bewertet werden, könnte mit der Ernährung der Mütter in der Schwangerschaft zusammenhängen. Schon im Fruchtwasser finden sich Gerüche von zum Beispiel Knoblauch, wenn die Mutter diesen in der Schwangerschaft gegessen hat (Schaal et al. 1998, Mennella 1995). Differenzierte olfaktorische Zellen konnten schon in Feten in der 11. Gestationswoche, olfaktorisches Epithel in der 14. Gestationswoche gefunden werden (Pyatkina 1982, Kimura et al. 2009). Im MRT erkennt man nach 30 Wochen Schwangerschaft den Bulbus Olfactorius sicher (Sarnat et al. 2017).

Diese sehr frühe Möglichkeit, Gerüche zu erkennen und zu bewerten, ist in erster Linie für das Bindungsverhalten und die Ernährung des Säuglings wichtig (Marlier et al. 1997, Porter und Winberg 1998, Schaal et al. 2020).

Das Geruchsvermögen verbessert sich bis etwa zu einem Alter von 20 Jahren. Zwischen 20 und 60 Jahren ist der Höhepunkt des Riechvermögens erreicht, welches sich dann im Laufe des Alters wieder verschlechtert (Sorokowska et al. 2015). Eine Studie von Oleszkiewicz et al. zeigte 2018 anhand einer großen Anzahl von Probandinnen und Probanden noch genauere Ergebnisse. Hiernach erreichen Menschen ihr bestes Riechvermögen zwischen ihrem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr. Zwischen 60 und 70 Jahren erleben wir die stärkste Verschlechterung.

Über die Unterschiede in der Verarbeitung von Gerüchen in unterschiedlichem Alter ist weniger bekannt. Einige Veröffentlichungen bieten jedoch Anhaltspunkte, so zum Beispiel eine fMRT-Studie aus dem Jahr 1999, die bei jüngeren Probanden eine stärkere Aktivierung in den untersuchten Regionen des sekundären olfaktorischen Kortex zeigte als bei den älteren Probanden (Yousem et al. 1999). Hier waren die jüngeren Probanden im Durchschnitt 24 Jahre alt, die Älteren 74 Jahre alt. Unterschiede zu Heranwachsenden wurden nicht explizit untersucht.

Viele Untersuchungen mit Heranwachsenden beschäftigen sich in erster Linie mit der Wahrnehmung und Verarbeitung von Körpergerüchen (Dorries et al., 1989, Hummel et al., 2012). Unter anderem konnte hierbei anhand einer EEG-Studie festgestellt werden, dass die neuronale Verarbeitung von Gerüchen bei Kindern mit längeren Latenzantworten der P1- und N1-Gipfel der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentiale einhergeht als bei Älteren. Dies ist ein Hinweis darauf, dass jüngere Kinder für die Verarbeitung von Geruchsinformation mehr Zeit benötigen als ältere. Hummel, Baur et al. schlussfolgerten außerdem 2012 durch die Amplitudengröße der olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentiale, dass jüngere Kinder eventuell sensibler auf die von Ihnen dargebotenen unangenehmen Körpergerüche reagieren.

Im Rahmen derselben Studie wurde die Geruchsverarbeitung auch im fMRT untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass bei Jugendlichen vor der Pubertät verstärkt der piriforme Kortex, die Amygdala und der Hippocampus aktiviert wurden, während Jugendliche in und nach der Pubertät eher Aktivierungen in der Inselrinde und im frontalen Neokortex zeigten (Hummel, Baur et al. 2012). Diese Ergebnisse gelten im Zusammenhang mit der Darbietung von unangenehmen Gerüchen. Sie sind ein Hinweis darauf, dass in und nach der Pubertät vor allem integrative Aspekte des Riechens im Vordergrund stehen, also nicht die bloße Geruchswahrnehmung, sondern ihre Deutung.

Sehr viele Studien sprechen von geschlechtsspezifischen Unterschieden sowohl in der Geruchswahrnehmung als auch in der Verarbeitung. So gilt es als erwiesen, dass Frauen ein besseres Geruchsvermögen haben – wobei dies oft der Fähigkeit, Gerüche besser benennen zu können, zugesprochen wird. Zum Teil ergaben sich die Geschlechtsunterschiede auch nur in einzelnen Altersgruppen innerhalb einer Studie (Doty et al. 1984; Öberg et al. 2002; Fusari und Ballesteros 2008, Baur 2009). Neuere Studien mit großen Probandenzahlen weisen darauf hin, dass die bisherigen Ergebnisse überdacht werden müssen (Sorokowska et al. 2015). Auch die bereits erwähnte Studie von Oleszkiewicz et al. 2018 zeigte nur einen sehr geringen Unterschied in den Riechtests von Männern und Frauen, der jedoch aufgrund der hohen Probandinnen- und Probandenzahl dennoch signifikant ist.

Immer wieder wird in den Studien, die Geschlechterunterschiede nachweisen, die Frage aufgeworfen, ob diese durch soziale Faktoren bestimmt sind, also ob Frauen mehr Wert auf Riechen und Geruch legen und deshalb zu besseren Ergebnissen kommen oder ob sprachliche Fähigkeiten bei Frauen eine größere Rolle spielen. Aber auch Unterschiede in der Anatomie, der Endokrinologie und im Gesundheitsverhalten sowie die Zusammensetzung der Tests werden zur Erklärung dieser geringen Unterschiede im Geruchsvermögen herangezogen (Sorokowski et al. 2019).

Wir beschränkten uns in unserer Studie auf die Untersuchung von Mädchen, um die Homogenität der Stichprobe zu gewährleisten.

1.1.4 Pubertätsbegriff

Die Pubertät ist kein einzelnes Ereignis, kein Phänomen, das sich an einer Veränderung festmachen lässt. Vielmehr ist sie eine Reihe von Prozessen, von körperlichen und psychischen Veränderungen, die zum Teil überlappend beginnen und interindividuell unterschiedlich verlaufen können. Als Goldstandard zur Bestimmung des pubertären Status von Heranwachsenden werden meist die Tanner-Kriterien herangezogen, die 5 Stadien anhand von Schamhaarwachstum und Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane, bei Mädchen dem Brustwachstum, definieren (Dorn, 2006a). In vielen anderen Studien wird die Gonadarche als Beginn der

Pubertät benannt (Blakemore et al. 2010). Die Pubertät beginnt bei den meisten Mädchen zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr. Einig ist man sich, dass die Menarche ein Zeichen der bereits begonnen Pubertät ist.

Als Dorn et al. sich 2006(b) Gedanken dazu machten, wie Pubertät für Studien am besten gemessen werden kann, kamen sie zu dem Schluss, dass diese Definition abhängig von der Fragestellung ist. Da wir in unserer Studie vor allem wissen wollten, wie sich die Verarbeitung von Geruch bei Heranwachsenden verändert, verwendeten wir die Menarche als sicheres Kriterium, dass die Pubertät begonnen hat. Wir können jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen, dass die Pubertät bei unserer jüngeren Probandinnengruppe nicht bereits eingesetzt hat, weshalb im Verlauf der Arbeit von jüngeren und älteren Mädchen die Rede sein wird, nicht von Mädchen vor und in der Pubertät.

1.2 Grundlagen MRT und fMRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine in Klinik und Forschung viel verwendete Technik zur Bildgebung. Für eine Studie wie die unsere, die mit Kindern arbeitet, bietet sie den großen Vorteil, ohne schädigende Röntgenstrahlung auszukommen. Dennoch ergeben sich einige Herausforderungen bei einer funktionellen MRT-Studie mit Kindern.

Grundlage der Methode ist die sogenannte Kernspinresonanz. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den Kernspin. Das bedeutet, die positive Ladung dreht sich mit einer spezifischen Geschwindigkeit um die eigene Achse. Wird nun ein starkes Magnetfeld angelegt und ein Hochfrequenzimpuls abgegeben, so richten sich die Atome entlang von Feldlinien aus. Wird der Impuls wieder abgeschaltet, so kehren die Atome in ihre ungeordnete Position zurück (Relaxation). Die dabei freiwerdende Energie kann als Schwingung gemessen werden. Es ist hierbei möglich, die Längs- von der Querrelaxation zu unterscheiden. Im Menschen wird die Ausrichtung von Wasserstoffatomen gemessen, da sie eine ungerade Nukleonenzahl besitzen und in jedem Gewebe vorkommen. Die Zeit zwischen zwei Anregungen durch den Hochfrequenzimpuls wird Repititionszeit (TR) genannt, die Zeit zwischen der Anregung und der Messung des Echos heißt Echozeit (TE). Da der von den Protonen während der Relaxation abgegebene Impuls sehr klein ist, müssen die Protonen vielfach angeregt und die induzierten Veränderungen gemittelt werden (Reiser et al. 2017).

Eine funktionelle Messung ist möglich, weil stärker angeregte Hirnareale vermehrt mit Sauerstoff versorgt werden. Hämoglobin, das mit Sauerstoff angereichert, also oxygeniert ist, hat andere magnetische Eigenschaften als Hämoglobin, das sauerstoffarm, also desoxygeniert ist. Diese Signaländerung wird als BOLD Effekt (blood oxygenation dependent level) bezeichnet (Schneider, Fink 2013).

Für die Qualität von MRT-Aufnahmen ist es sehr wichtig, dass die Probandinnen sehr still liegen. Leider dauert eine MRT-Aufnahme deutlich länger als zum Beispiel eine Computertomographie und ist durch das Magnetfeld sehr laut, so dass es insbesondere mit Kindern im MRT sehr schwierig sein kann, genaue Aufnahmen zu bekommen.

Trotz dieser Herausforderungen kommt eine Studie von Kleinhans et al. 2019 zu dem Schluss, dass das fMRT eine aussagekräftige Methode ist, um die Verarbeitung von Geruch bei Kindern zu untersuchen.

Material und Methoden

2.1 Ethik

Die Probandinnen und ihre Eltern wurden vor der ersten Testung in vollem Umfang über den Ablauf der Studie aufgeklärt. Bei den jüngeren Mädchen waren die Eltern zu beiden Sitzungen stets anwesend, auch die älteren Mädchen mussten, zusätzlich zu ihrem eigenen Einverständnis, das der Eltern vorweisen. Sie waren darüber informiert, dass sie die Teilnahme der Studie jederzeit abbrechen können.

Alle Probandinnen waren mit der Teilnahme und der Auswertung ihrer Daten im Rahmen der Studie einverstanden und erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 15 Euro.

Die Studie entsprach dem Anspruch der Deklaration von Helsinki (Weltärztebund, Seoul 2008) und wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet (siehe Anhang).

2.2 Probandinnenkollektiv

Für die funktionelle MRT-Studie wurden insgesamt 31 gesunde, rechtshändige Mädchen ausgewählt, davon waren 11 Mädchen neun oder zehn Jahre alt, 20 waren fünfzehn oder sechzehn Jahre alt (siehe Tabelle 2). Als weiterer wichtiger Unterschied galt die Menarche, so dass wir Mädchen in einem frühen Stadium der Pubertät mit Mädchen in einem späteren Stadium der Pubertät vergleichen konnten.

Die Probandinnen meldeten sich zumeist auf Aushänge an der Uniklinik Dresden, an Schulen, Sporthallen und Spielplätzen. So kamen die Mädchen von verschiedenen Schulen und aus unterschiedlichen Teilen der Stadt und stellten eine annähernd zufällige Stichprobe dar.

Zu den Ausschlusskriterien, die in einem standardisierten Fragebogen abgefragt wurden (siehe Anhang), gehörten Vor- und Begleiterkrankungen im HNO-Bereich, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Linkshändigkeit, vorangegangene Traumen im Kopf- und Gesichtsbereich, Schwangerschaft und Kriterien, die ein MRT unmöglich machen würden, wie Platzangst und Metall im Körper, zum Beispiel eine Zahnspange (genaue Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 1).

TABELLE 1: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
9 oder 10 Jahre alt	Bereits Menstruation bei den jüngeren Probandinnen
15 oder 16 Jahre alt	Noch keine Menstruation bei den älteren Probandinnen
Normales Riechvermögen	Vorangegangenes Trauma im Gesichts- und Kopfbereich
Rechtshänderin	Zahnspange oder andere metallenthaltenden Gegenstände, die sich nicht entfernen lassen
	Platzangst
	Dauerhafte Medikamenteneinnahme
	Schwangerschaft
	Vorerkrankungen im HNO-Bereich
	Raucher

Da die Probandinnen vorab gut über die Ein- und Ausschlusskriterien informiert waren, mussten wir nur wenige Mädchen nach der Vortestung ausschließen. Wir konnten dennoch nicht alle Daten der Bildgebung verwenden, da sich einige Ausschlusskriterien erst im MRT zeigten (siehe Tabelle 2).

TABELLE 2: PROBANDINNENKOLLEKTIV

	Anzahl Probandinnen 9 oder 10 Jahre alt	Anzahl Probandinnen 15 oder 16 Jahre alt
Vortestung	16	27
Ausgeschlossen wegen		
Platzangst im MRT	2	
Zahnspange		2
Riechtest nicht ausreichend	1	
Vorerkrankungen		1
Sonstiges (z.B. zu starke Bewegungsartefakte im MRT)	2	4
Verwertbare MRT-Daten	11	20

Die Mehrheit der ausgeschlossenen Probandinnen musste nur vom MRT ausgeschlossen werden, deshalb verwendeten wir für die Auswertung auch die Daten jener Mädchen, deren MRT-Aufnahmen wir nicht miteinschließen konnten, die aber ansonsten den Einschlusskriterien entsprachen. Bei fünf dieser Mädchen wurde nur die Identifikation, nicht aber die Schwelle und Diskriminierung bestimmt (siehe Tabelle 3).

TABELLE 3: PROBANDINNENKOLLEKTIV UND VERWERTBARKEIT DER DATEN AUFGESCHLÜSSELT NACH DEN DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN

	Anzahl Probandinnen 9 oder 10 Jahre alt	Anzahl Probandinnen 15 oder 16 Jahre alt	Anzahl Probandinnen insgesamt
Vortestung	16	27	43
Identifikation	14	26	40
Schwelle	9	26	35
Diskriminierung	9	26	35
Psychophysik im MRT	11	20	31
MRT-Aufnahmen	11	20	31

2.3 Studienablauf

2.3.1 Screening und Vorbereitung

Die Durchführung der Studie gliederte sich in zwei Teile: in ein erstes Treffen zur Vortestung und Vorbereitung mit den Mädchen und zumeist ihren Eltern und einen zweiten Termin für die MRT-Messung. Während des ersten Termins erklärten wir den Mädchen und deren Eltern zunächst den Ablauf der Studie. Daraufhin füllten wir gemeinsam mit den Probandinnen einen Fragebogen aus, der uns Aufschluss darüber gab, ob wir die Mädchen in die Studie aufnehmen konnten. Um von einem normalen Geruchsvermögen der Probandinnen ausgehen zu können, testeten wir sie mit Hilfe von Sniffin' Sticks. Dies ist ein anerkanntes Testverfahren, das sowohl in Studien als auch in der Klinik Anwendung findet (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997; Hüttenbrink 1997).

Der erste Termin fand im interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Uniklinik Dresden in einer ruhigen Umgebung ohne starke Nebengerüche statt. Die Testung mit Hilfe von Sniffin' Sticks besteht aus drei Teilen. Die Summe der in jedem Teil erreichten Punkte gibt Aufschluss über die olfaktorische Funktion. Die Gerüche werden den Probandinnen mit Hilfe von Faserstiften angeboten, die mit Duftstoffen bestückt sind. Diese werden in etwa 2 cm Entfernung für jeweils 3 Sekunden vor der Nase der Probandinnen bewegt. Zunächst bestimmten wir die Riechschwelle, also die Wahrnehmung der geringstmöglichen Konzentration eines Duftes. Hierfür wurde eine Batterie aus 16 mal 3 Stiften verwendet. Je einer der drei war mit einem Rosenduft (Phenylethylalkohol, PEA) in aufsteigender Konzentration bestückt. Der verblindeten Probandin wurden in zufälliger Reihenfolge drei Stifte angeboten, von denen nur einer einen Duft enthielt. Sie musste sich für einen davon entscheiden. Entschied sie sich zweimal hintereinander für den richtigen Stift, wurde ihr ein weiteres Triplet in der nächstgeringeren Konzentration angeboten, so lange bis sie den Duft nicht mehr richtig zuordnete. Dann wurde

ihr wieder ein Triplet in höherer Konzentration angeboten, bis sie wieder zweimal den mit Duft bestückten Stift richtig identifizierte. Ein Mittelwert aus den letzten vier Wendepunkten zwischen auf- und ab-steigender Konzentration bildete das Ergebnis dieses Tests.

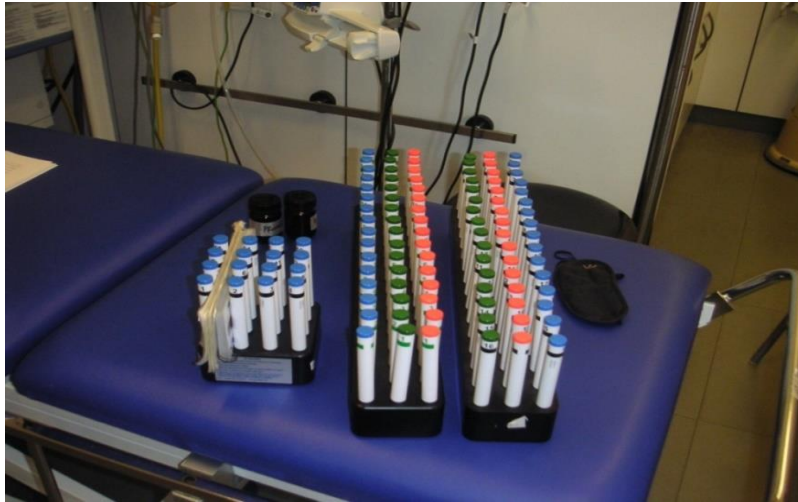
Beim nächsten Teil des Tests ging es darum, ob die Probandinnen Gerüche voneinander unterscheiden, also diskriminieren können. Auch hierfür wurden ihnen wieder 16 mal 3 Stifte angeboten, wobei immer zwei der Stifte in einem Triplet denselben, einer einen anderen Geruch enthielt. Die Probandinnen waren aufgefordert den Stift zu benennen, der sich von den anderen unterschied. Die absolute Anzahl der richtig als anders riechend benannten Stifte bildet das Ergebnis des Tests.

Als dritter und letzter Teil der Messung des Geruchsvermögens sollte untersucht werden, ob die Probandinnen Gerüche identifizieren können. Hierfür wurde ihnen, nachdem ihnen ein Stift mit einem Duft angeboten wurde, eine Tafel mit vier Möglichkeiten gezeigt, wobei jeweils ein Bild und der Name des Geruches zu sehen waren. Sie wurden gebeten, anhand der Tafel den Geruch zu benennen. Auch hier wurde, wie im zweiten Teil, die absolute Anzahl der richtig benannten Gerüche als Ergebnis des Tests gezählt.

Ein Ergebnis von >25 Punkten gilt als normosmisch bei Probandinnen unter 16 Jahren und >32 Punkten bei Probandinnen mit 16 bis 32 Jahren.

Fünf der von uns vorgetesteten Mädchen machten nur den zuletzt beschriebenen Test zur Identifikation von Gerüchen. Wir entschieden uns im Verlauf jedoch den gesamten SDI durchzuführen, um auch diese Werte miteinander vergleichen zu können und so mehr Informationen über die Unterschiede im Geruchsvermögen von Heranwachsenden zu erhalten.

ABBILDUNG 2: RIECH-TEST

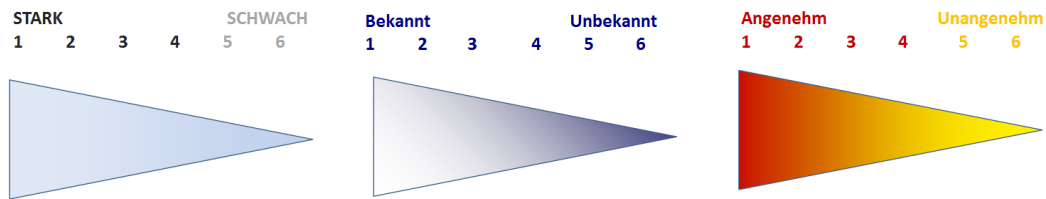


Von links nach rechts: die Sniffin' Sticks mit 16 Stiften zur Bestimmung der Identifikationsfähigkeit, 3x16 Stiften zur Bestimmung der Diskrimination von Gerüchen und noch einmal 3x 16 Stiften zur Bestimmung der Schwelle der Wahrnehmung von Gerüchen. In den braunen Gläschen im Hintergrund befinden sich die Düfte Butanol und Pfirsich. Neben dem Test-Kit sieht man die Augenbinde zum Verblinden der Probandinnen

Zuletzt wurden den Mädchen die beiden Gerüche präsentiert, die sie auch während der MRT-Untersuchung riechen würden, und sie wurden anhand von Skalen nach der Bewertung der Hedonik, Bekanntheit und Intensität befragt. Dies diente in erster Linie dazu, den Mädchen zu zeigen, was im MRT auf sie zukäme.

Wir verwendeten eine Skala von 1 bis 6, angelehnt an Schulnoten, da wir davon ausgingen, dass dieses Bewertungssystem, wie es die Mädchen aus der Schule kennen, es ihnen einfacher machen würde, die Gerüche zu bewerten. Eine gerade Anzahl an Auswahlmöglichkeiten diente außerdem dazu, dass die Probandinnen nicht der Tendenz zur Mitte folgend immer den mittleren Wert angeben konnten, es handelt sich also um ein Forced-Choice-Format. Des Weiteren erstellten wir visuelle Analogskalen wie unten abgebildet (Abbildung 3), die den Mädchen die Benennung erleichtern sollten.

ABBILDUNG 3: VISUELLE ANANALOGSKALEN



Analogskalen, anhand derer die Probandinnen die Gerüche nach den Kriterien Intensität, Hedonik und Bekanntheit von 1 bis 6 bewertet haben

2.3.2 fMRT

Am Tag der MRT-Messung waren die Probandinnen aufgefordert, keine stark riechenden Kosmetika zu verwenden und in der Stunde vor der Messung weder zu essen noch Kaugummi zu kauen. Den bei dem ersten Termin ausgehändigten und erläuterten Aufklärungsbogen (siehe Anhang) mussten sie unterschrieben mitbringen.

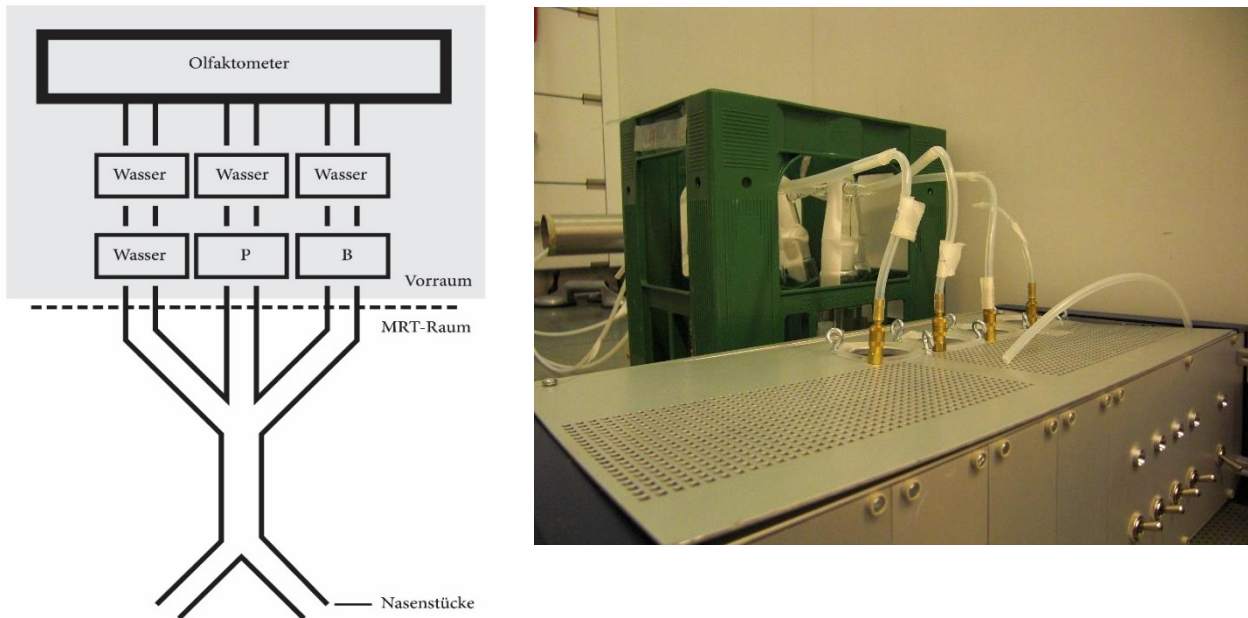
Vor der Messung legten sie alle magnetischen Gegenstände ab; ihnen – und bei Wunsch den Eltern – wurden die Räumlichkeiten gezeigt und der Ablauf erklärt. Dann wurden die Probandinnen bequem gelagert, zwei seitlich angebrachte Kissen stützten den Kopf und verhinderten starke Bewegungen. Ein über den Augen platzierter Spiegel machte es für sie möglich, die durch einen Beamer projizierten Skalen zu sehen, wenn diese eingeblendet wurden. Zwei weiche Nasenstücke aus Teflon wurden etwa einen Zentimeter tief in der Nase platziert und an einem auf der Brust liegenden Kissen befestigt. Die Probandinnen erhielten einen Notfallknopf in die rechte Hand und konnten so die Messung unterbrechen, wenn zum Beispiel die Nasenstücke verrutschten oder sie Angst hatten (siehe Abbildung 4).

ABBILDUNG 4: PROBANDIN IM MRT

A: seitliche Kopfstützen, B: Spiegel, C: Notfallklingel, D: vom Olfaktometer im Nebenraum zur Probandin führendes Schlauchsystem

Die Nasenstücke wurden mit einem Schlauchsystem verbunden, das durch eine Öffnung in der Wand zum Olfaktometer führte (Abb.5).

ABBILDUNG 5: VERSUCHSAUFBAU



Links: schematischer Aufbau. Vom Olfaktometer führen Schläuche zunächst durch mit Wasser befüllte, dann mit Duftstoff befüllte Flaschen außerhalb des MRTs. Anschließend laufen diese Schläuche zusammen um durch das Nasenstück bei der Probandin im MRT zu enden.

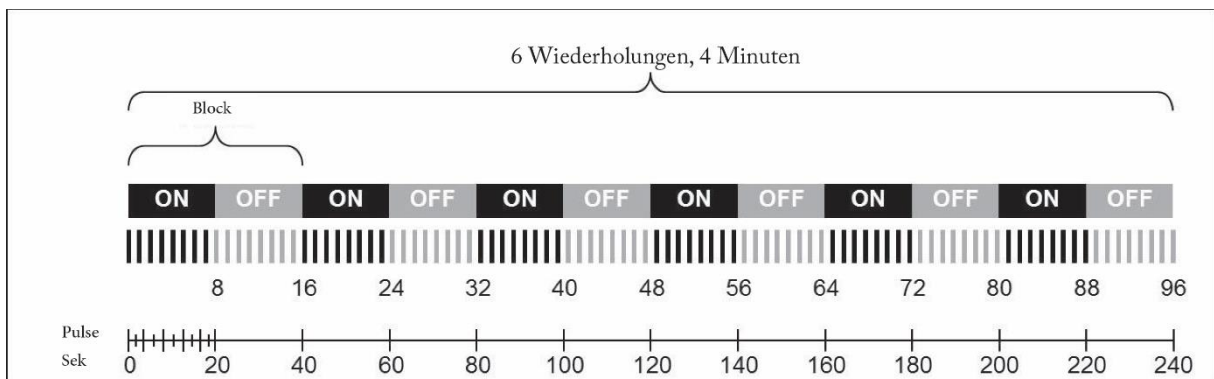
Rechts: das Olfaktometer mit den zu den o.g. Flaschen führenden Schläuchen,

P: Pfirsichduft, B: Butanol

Die Düfte wurden den Probandinnen über das im Nebenraum stehende Olfaktometer mit einer Flussrate von 4l/min in randomisierter Reihenfolge zugeführt. Dabei wurde Raumluft durch mit Wasser bzw. flüssigen Duftsubstanzen gefüllte Flaschen geleitet und so gelangte entweder befeuchtete Raumluft oder ein Duft durch das Schlauchsystem zu den Probandinnen. Wir verwendeten ein Blockdesign bestehend aus Sechs Blöcken. Ein Block bestand aus einer „on“ und einer „off“ Sequenz, wobei „on“ das Zuführen von Duft, „off“ das Zuführen angefeuchteter Luft bedeutet. Die „on“-Sequenz bestand aus 10 sich abwechselnden Pulsen: zwei Sekunden Duft gefolgt von zwei Sekunden Luft. Fünf dieser Wechsel ergeben eine Gesamtzeit von 20 Sekunden pro Sequenz. Es folgte eine Sequenz von 10 Luftpulsen mit einer Gesamtzeit von 20 Sekunden. So wurde den Probandinnen jeder Duft für 4 Minuten angeboten (siehe Abbildung 6). Durch die abwechselnden Pulse sollte eine schnelle Habituation an den Duft vermindert werden. Die Begriffe Habituation und Adaptation werden in der Literatur unterschiedlich

definiert und verwendet. Im Folgenden wird von Habituation gesprochen, wenn die Abnahme der neuronalen Sensibilität auf Düfte gemeint ist. Die Durchführung des „Blockdesigns“ wurde durch ein speziell für fMRT-Riechstudien und die Nutzung des transportierbaren Olfaktometers entwickeltes Computerprogramm (Riech-o-Mat) ermöglicht (Sommer et al. 2012).

ABBILDUNG 6: DAS VERWENDETE BLOCKDESIGN



Ein Block besteht aus einer ON-Sequenz, also Duft und angefeuchtete Raumluft abwechselnd für je einen Puls von 2 Sekunden, und einer OFF-Sequenz, also nur angefeuchtete Raumluft ebenfalls in 10 Pulsen à 2 Sekunden. Pro Block entstehen 16 Bilder im MRT, so dass sich bei 6 Wiederholungen 4 Minuten und 96 Bilder pro funktioneller Messung ergeben.

Die Probandinnen wurden angehalten, durch den Mund zu atmen, da beim aktiven Riechen und Schnüffeln ein Netzwerk mitaktiviert wird, das zum Teil mit dem Netzwerk der olfaktorischen Verarbeitung überlappt und es so zu Verfälschungen in den Ergebnissen kommen könnte (Schneider et al. 2013).

Die Untersuchung wurde mit einem 1,5T Scanner (Sonata; Siemens, Erlangen) durchgeführt. Zunächst wurde eine Shim-Sequenz ausgeführt, um das Magnetfeld genau auf die Probandinnen auszurichten. Die funktionellen Aufnahmen, bestehend aus 96 Bildern, wurden mit folgenden Parametern aufgenommen: Matrix $512 \times 384 \times 104$, Auflösung $0,5 \times 0,5 \times 2$ mm, TR 2500 ms, TE 3,93 ms und Anregungswinkel 10° . Die Probandinnen waren aufgefordert, die Augen geöffnet zu lassen und durch den Mund zu atmen. Nach der funktionellen Messung führten wir eine T1 gewichtete strukturelle Messung durch, mit einer TR: 2180 ms, TE 3,93 ms, Anregungswinkel 15° , Matrix 352×384 und einer Auflösung von $1 \times 0,73 \times 0,73$ mm.

Nach jedem Durchgang wurden die Mädchen anhand der visuellen Analogskalen zu Hedonik, Intensität und Bekanntheit der Düfte befragt. Die Messung dauerte insgesamt etwa 45 Minuten.

2.4 Verwendete Düfte

Wir verwendeten für diese Studie n-Butanol (B) (4%, Sigma, Steinheim, Deutschland) als Duft, der im Allgemeinen als unangenehm empfunden wird, und Pfirsich (P) (2,5%, Takasago, Tokio, Japan) als Duft, der im Allgemeinen als angenehm empfunden wird (Blumrich, 2014). Der Pfirsichduft erinnert an Süßigkeiten oder künstlich aromatisiertes Fruchtojoghurt, während Butanol entsteht, wenn Lebensmittel beginnen, schlecht zu werden. Die Probandinnen bestätigten die Einschätzung der Hedonik bei dem ersten Treffen, als ihnen die Gerüche angeboten wurden. In diesen Konzentrationen rufen die Düfte kaum trigeminale Reizung hervor.

2.5 Auswertung

2.5.1 Psychophysik

Nach jedem Durchgang im MRT, bei dem ein Duft angeboten wurde, wurden die Probandinnen gebeten, mithilfe der Analogskalen die Bekanntheit eines Duftes mit „1“ (bekannt) bis „6“ (unbekannt), die Intensität eines Duftes mit „1“ (stark) bis „6“ (schwach) zu bewerten und außerdem mitzuteilen, wie angenehm der Duft empfunden wurde, von „1“ (angenehm) bis 6 (unangenehm). Diese Daten werteten wir mit Hilfe von SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, USA) aus. Im Rahmen der Auswertung wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) mit den Faktoren Intensität, Bekanntheit und Hedonik und mit dem Zwischensubjektfaktor jüngere Gruppe/ältere Gruppe durchgeführt. Die Varianzanalyse wurde außerdem mit den Faktoren des Riechtests (Schwelle, Diskrimination, Identifikation und SDI-Gesamtergebnis) und mit dem Zwischensubjektfaktor jüngere Gruppe/ältere Gruppe vollzogen. Um trotz der starken Varianz und unterschiedlich großen Gruppen bei den Ergebnissen der Riechtests valide Ergebnisse zu erzielen, wurde des Weiteren der robustere Brown-Forsythe-Test durchgeführt. Um den Zusammenhang zwischen den Variablen zu untersuchen, verwendeten wir den Korrelationskoeffizient nach Pearson.

2.5.2 fMRT

Die statistische Auswertung der fMRT-Ergebnisse führten wir mit SPM12 (Statistical Parametric Mapping 12) (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL, London, England) durch, welches wir über MATLAB (Version 2012b für Windows, The Mathworks Inc., Natick, USA) verwendeten.

Wir führten zunächst eine Nullpunktkorrektur mit der Commissura anterior als Nullpunkt durch. Es folgte die Voranalyse (Pre-Processing), die im ersten Schritt zunächst das „Realignment“,

also die Korrektur von Bewegungsartefakten, beinhaltete. Daraufhin wurden die Bilder segmentiert, also in graue und weiße Substanz zerlegt, und in der Coregistrierung wurden unsere funktionellen Aufnahmen auf die T1 gewichteten strukturellen Aufnahmen bezogen. Es folgte die „Normalisierung“, der Bezug zu einem Standardgehirn (Montreal Neurological Institute, Montreal, Canada), um die Daten allgemein vergleichbar zu machen. Das „Smoothing“ (Glätten) der Daten zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde mit der vollen Weite von 7 mm in jede Richtung der Gaußschen Glockenkurve vorgenommen. Das Pre-Processing dient der Vorbereitung auf die statistische Auswertung der Daten. Zuletzt verwendeten wir ArtRepair (Version4, Stanford University, USA), um weitere Bewegungsartefakte aus den nun vorbereiteten Daten zu eliminieren.

Die nun folgende statistische Auswertung wurde auf zwei Ebenen durchgeführt. Die erste Ebene beinhaltete die intraindividuelle Auswertung. So wurden für jede Probandin die Unterschiede während der „on“ und „off“ Phasen berechnet. Die zweite Ebene beinhaltete die Gruppenanalyse. Hier wurden nun die Parameter der ersten Ebene verwendet, um Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Mädchen zu berechnen.

Wir definierten Hirnareale, die für uns von besonderem Interesse waren (Regions of Interest, ROI), da sie im Zusammenhang mit olfaktorischer Verarbeitung stehen. Die die ROI beinhaltenden Masken wurden mit dem „automated anatomical labeling“ (aal) Atlas erstellt (Tzourio-Mazoyer et al. 2002) und mit der WFU Pickatlas 2.4 Software (ANSR, Wake Forest University, Winston-Salem, USA) verarbeitet (Maldjian et al. 2003).

Entsprechend der primären und sekundären olfaktorischen Verarbeitung erstellten wir zwei Masken: ROI 1 mit piriformen Kortex und Amygdala und ROI 2 mit Hippocampus, orbitofrontalem Kortex (OFC), Insula, Cingulum und Thalamus (Zald, Pardo 2000). Unsere Analyse konzentrierte sich also ausschließlich auf die Aktivierung in diesen Hirnregionen. Die Schwelle legten wir auf $p_{\text{uncorr}} < 0.005$ fest. Die Cluster wurden ab einem Minimum von 5 Voxel berücksichtigt, zum Teil wurden Cluster aller Größen zugelassen, dies ist dann an gegebener Stelle benannt.

Ergebnisse

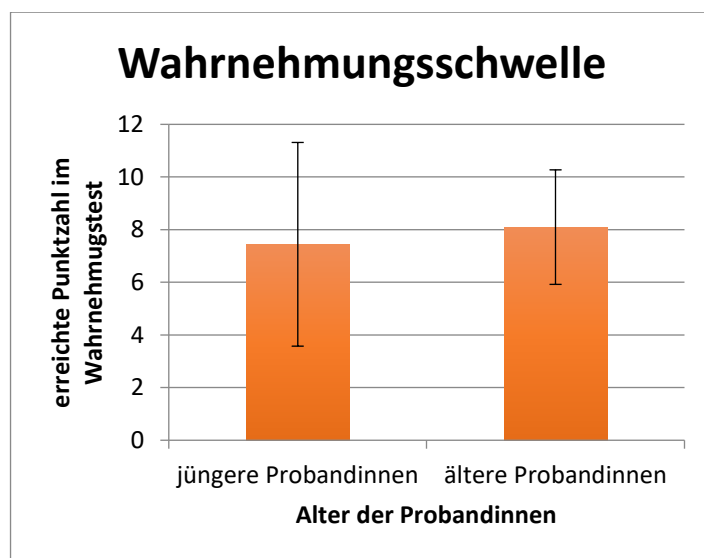
3.1 Psychophysik

3.1.1 Vergleich des Geruchsvermögens zwischen den Gruppen

Bei dem ersten Treffen mit unseren Probandinnen testeten wir zunächst ihr Geruchsvermögen anhand dreier Tests: der Schwelle, Diskrimination und Identifikation. Wir verglichen die Ergebnisse der Riechtests auch jener Mädchen, deren MRT-Aufnahmen wir im Anschluss nicht für die Auswertung verwenden konnten, da sie zum Beispiel zu starke Bewegungsartefakte aufwiesen, die jedoch ansonsten den Einschlusskriterien entsprachen. So konnten wir bei der Schwelle, Diskrimination und dem Gesamtergebnis des SDI 9 jüngere mit 26 älteren Mädchen vergleichen. Fünf Mädchen wurden aus prozeduralen Gründen nur auf die Identifikation von Gerüchen getestet, so dass wir hier 14 jüngere mit 26 älteren Mädchen verglichen.

Dabei ergab sich bei der Wahrnehmungsschwelle ($F= 0,394$, $p= 0,535$ bzw. $p=0,642$ nach Brown-Forsythe) kein signifikanter Unterschied.

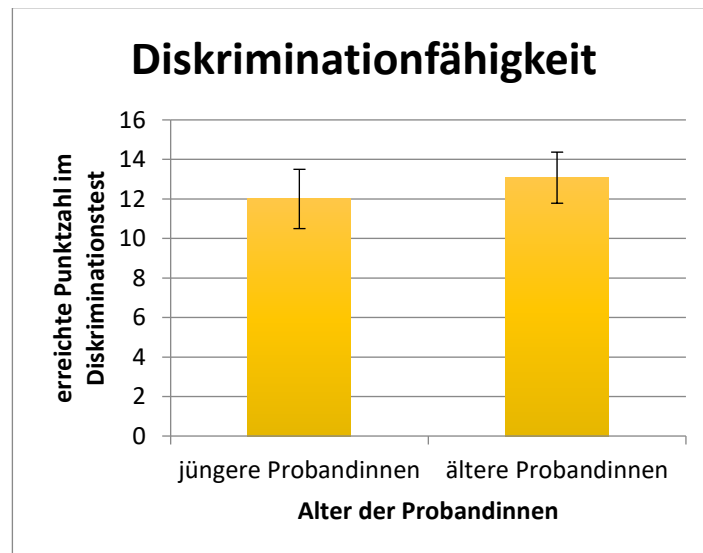
ABBILDUNG 7: BESTIMMUNG DER WAHRNEHMUNGSSCHWELLE IN BEIDEN GRUPPEN



Mittelwerte mit Standardabweichung ohne signifikante Unterschiede

Bei der Diskrimination konnte mit der einfaktoriellen ANOVA ein signifikanter Unterschied dargestellt werden ($F=4,276$, $p=0,047$), der sich nach Brown-Forsythe nicht bestätigen ließ ($p=0,78$).

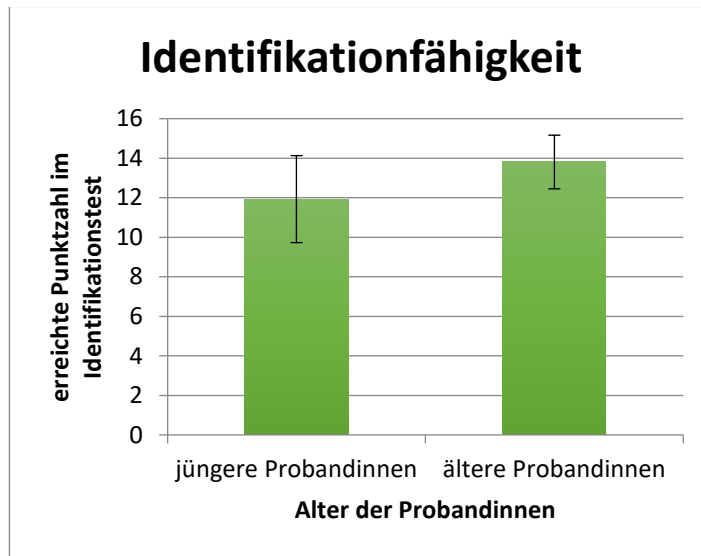
ABBILDUNG 8: BESTIMMUNG DER DISKRIMINATIONSFÄHIGKEIT IN BEIDEN GRUPPEN



Mittelwerte mit Standardabweichung

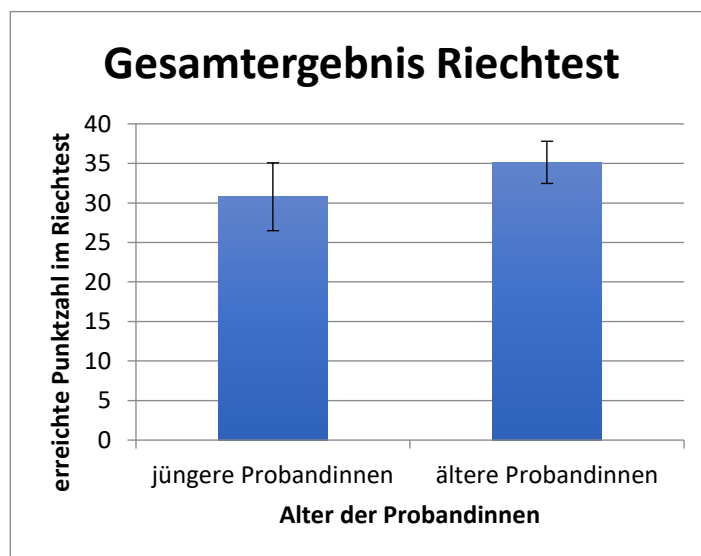
Jedoch konnten wir bei der Identifikation einen signifikanten Unterschied erkennen ($F=11,206$, $p=0,002$) und so ergab sich auch im Gesamtergebnis eine Signifikanz ($F=12,883$, $p=0,001$ bzw. $p=0,017$ nach Brown-Forsythe).

ABBILDUNG 9: BESTIMMUNG DER IDENTIFIKATIONSFÄHIGKEIT



Mittelwert mit Standardabweichung, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

ABBILDUNG 10: GESAMTERGEBNIS IM RIECHTEST



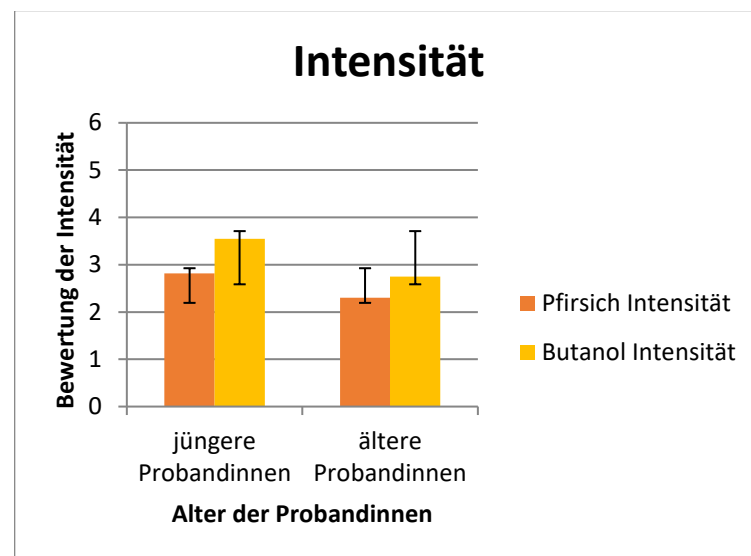
Mittelwerte mit Standardabweichung, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

3.1.2 Vergleich der Intensität, Bekanntheit und Hedonik zwischen den Gruppen

Nach jedem Duft wurden die Probandinnen im MRT gebeten, anhand der visuellen Analogskalen Intensität, Bekanntheit und Hedonik der Düfte Pfirsich und Butanol einzuschätzen.

Die Probandinnen beider Altersstufen empfanden beide Düfte ähnlich intensiv. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Düften oder zwischen den Altersstufen festgestellt werden (Pfirsichduft $F=1,321$, $p=0,26$) (Butanol $F=1,902$, $p=0,17$).

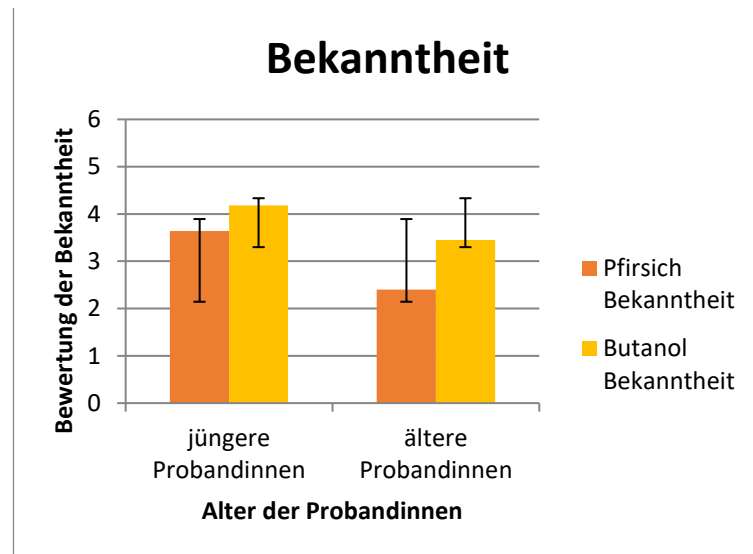
ABBILDUNG 11: BEWERTUNG DER INTENSITÄT VON PFIRSICHDUFT UND BUTANOL



Mittelwerte mit Standardabweichung, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen oder den Düften, y-Achse: eigene Aussage nach visueller Analogskala, 1= sehr intensiv, 6= gar nicht intensiv

Bei der Bekanntheit ergab sich ein signifikanter Unterschied. Alle Probandinnen bewerteten Pfirsich als bekannter als Butanol ($F=5,842$, $p=0,022$), jedoch zeigte sich dieser Effekt bei den Älteren deutlicher ($F=6,938$, $p=0,013$). Butanol wurde von beiden Gruppen als gleich bekannt bewertet ($F=2,019$, $p=0,166$).

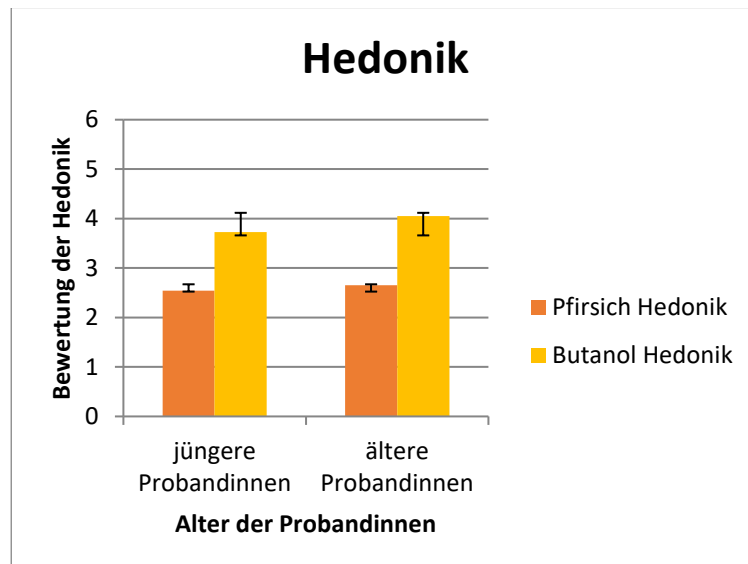
ABBILDUNG 12: BEWERTUNG DER BEKANNTHEIT VON PFIRSICHDUFT UND BUTANOL



Mittelwerte mit Standardabweichung, signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei Pfirsich und zwischen den Düften, keine Signifikanz zwischen den Gruppen bei Butanol, y-Achse: eigene Aussage nach visueller Analogskala, 1= sehr bekannt, 6= gar nicht bekannt

Signifikant war auch der Unterschied zwischen Butanol und Pfirsich: Pfirsich wurde von beiden Gruppen als angenehmer empfunden ($F=30,872$, $p<0,01$). Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Hedonik für Pfirsich ($F=0,082$, $p=0,776$) oder Butanol ($F=0,475$, $p=0,496$).

ABBILDUNG 13: BEWERTUNG DER HEDONIK VON PFIRSICHDUFT UND BUTANOL



Mittelwerte mit Standardabweichung, kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, Signifikanz zwischen den Düften, y-Achse: eigene Aussage nach visueller Analogskala, 1= sehr angenehm, 6= sehr unangenehm

Eine negative Korrelation konnte bei den älteren Mädchen zwischen der Intensität von Butanol und der Hedonik dargestellt werden ($r=-0,501$, $p=0,024$). Des Weiteren fanden wir eine positive Korrelation zwischen der Hedonik von Pfirsich und Butanol. Diese war stärker in der Gruppe der jüngeren Mädchen ($r=0,789$, $p=0,004$) als in der Gruppe der älteren Mädchen ($r=0,501$, $p=0,024$).

3.2 fMRT

Die in diesem Teil dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die von uns festgesetzten ROI. Die Tabellen mit der Aktivierung in weiteren Hirnregionen sind im Anhang enthalten.

3.2.1 On-Off-Vergleich innerhalb der Gruppen

Zunächst verglichen wir die Aktivierung während Duftdarreichung und ohne Duftdarreichung, also die On- mit den Off-Phasen, für jeden der Gerüche in jeder der beiden Gruppen, um einen allgemeinen Überblick über die aktivierten Hirnregionen zu bekommen (siehe Tabelle 4).

TABELLE 4: ON-OFF VERGLEICH IN BEIDEN GRUPPEN MIT BEIDEN DÜFTEN

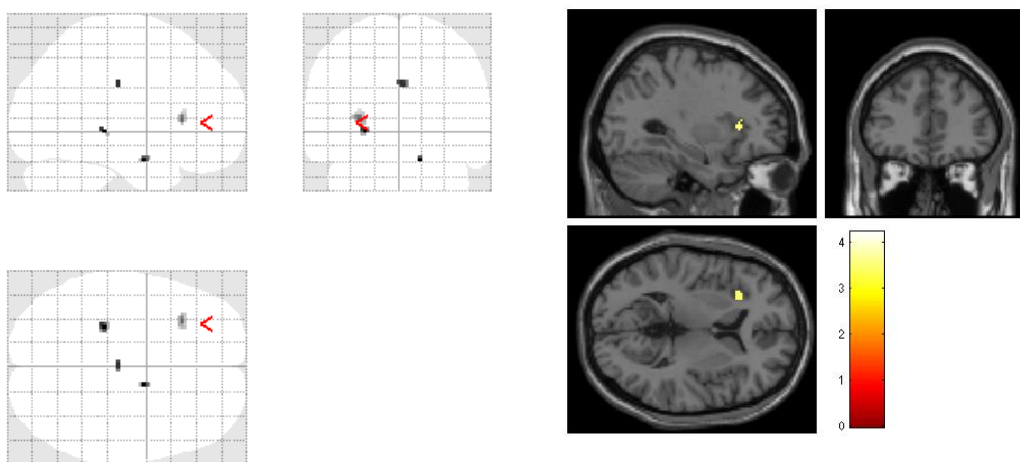
Alter	Duft on-off	Region	x	y	z	T Wert	Voxel/Cluster
Jünger	Pfirsich	L Hippocampus	-26	-32	2	3,7169	8
		R Cingulum med.	2	-22	30	3,7933	5
		L insula	-30	24	6	3,3473	29
	Butanol	L Insula	-26	24	-10	4,2960	3
Älter	Pfirsich	L ant. Cingulum	-4	52	0	3,2834	31
		L med. Cingulum	-16	-36	24	3,0452	5
			0	-8	50	3,2106	
		R OFC	12	54	-4	3,2015	43
	Butanol	L med. Cingulum	-14	20	42	3,4255	9

Schwelle von p uncorrected < 0.005 und Clustergröße alle Voxel, r: rechts; l: links; ant: anterior; med: medial.

3.2.1.1 Vergleich innerhalb der Gruppe der Jüngerer: Pfirsichduft – kein Duft

Bei dem Vergleich der On- und Off-Phasen während der Darreichung des Pfirsichduftes bei den Jüngerer sahen wir die stärkste Aktivierung in der linken Insula mit einer Clustergröße von 29 Voxel. Weitere sekundäre olfaktorische Areale, die wir zu unserem ROI 2 zählen, wie der Hippocampus und das Cingulum rechts, zeigten eine leichte Aktivierung; keinerlei Aktivierung konnten wir mit unseren Parametern im piriformen Kortex oder der Amygdala, also in unseren ROI 1 erkennen.

ABBILDUNG 14: AKTIVIERUNG DURCH PFIRSICH IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN



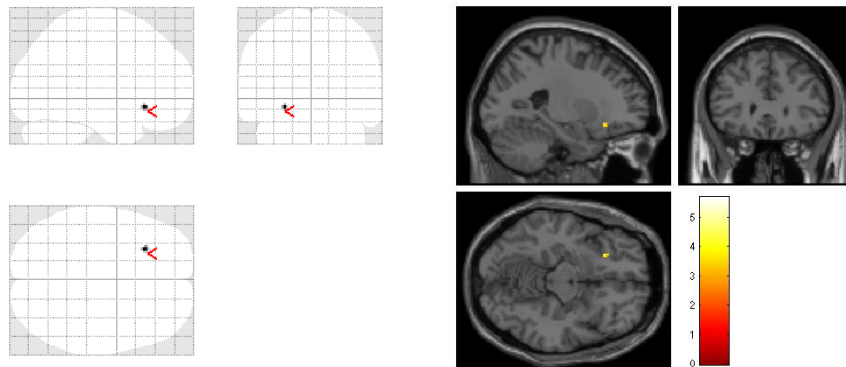
Links: Aktivierung durch den Duft Pfirsich in der jüngeren Gruppe im „gläsernen Gehirn“. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist die Aktivierung der Insula, des Hippocampus und des Cingulum, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Aktivierung durch den Duft Pfirsich in der jüngeren Gruppe im standardisierten Gehirn. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist die Aktivierung der Insula, die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild. $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

3.2.1.2 Vergleich innerhalb der Gruppe der Jüngeren: Butanol – kein Duft

Sehr geringe Aktivierung sahen wir im Vergleich zwischen On- und Off in der jüngeren Gruppe auf Butanol. Dort konnten in den ROI nur eine leichte Aktivierung der linken Insula mit 3 Voxel/Cluster beobachtet werden, als Teil eines Clusters mit 12 Voxel im Frontallappen.

ABBILDUNG 15: AKTIVIERUNG DURCH BUTANOL IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN



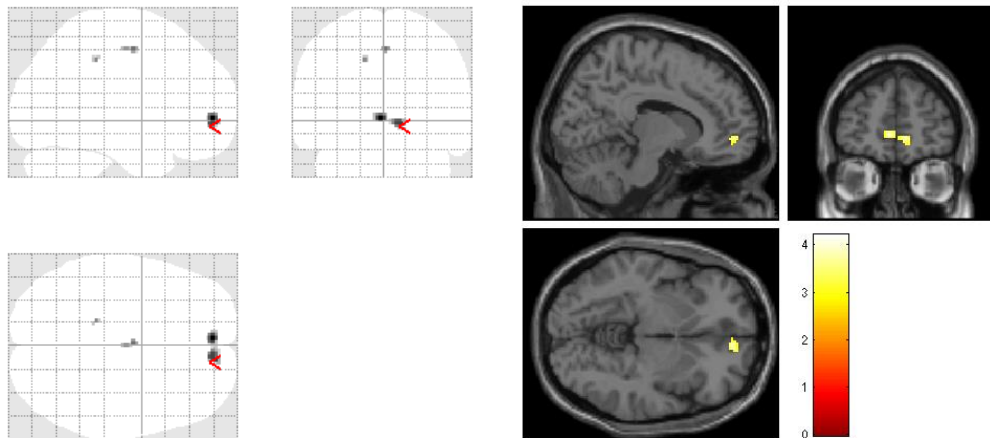
Links: Aktivierung durch den Duft Butanol in der jüngeren Gruppe im „gläsernen Gehirn“. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist die Aktivierung der linken Insula, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Aktivierung durch den Duft Butanol in der jüngeren Gruppe im standardisierten Gehirn. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist die Aktivierung der linken Insula, die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild. $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

3.2.1.3 Vergleich innerhalb der Gruppe der Älteren: Pfirsichduft – kein Duft

Im Vergleich On-Off Pfirsich in der Gruppe der Älteren sahen wir die stärkste Aktivierung im OFC rechts mit 43 Voxel und im anterioren Cingulum links. Das mediale Cingulum links zeigte eine schwächere Aktivierung. Erneut sahen wir keine Aktivierung in den ROI 1.

ABBILDUNG 16: AKTIVIERUNG DURCH PFIRSICH IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN PROBANDINNEN



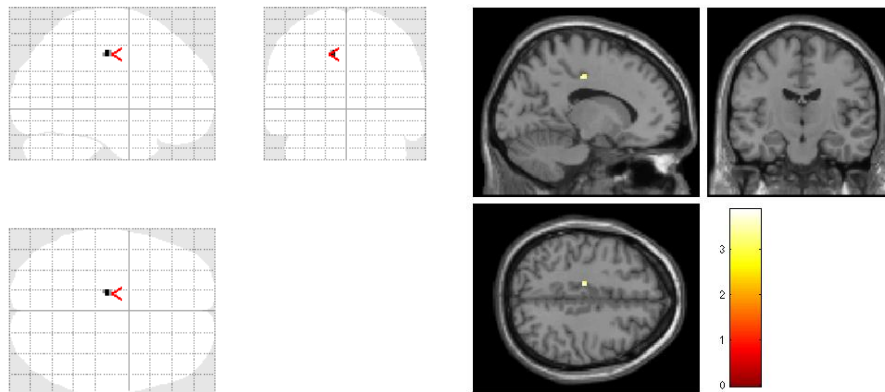
Links: Aktivierung durch Pfirsich in der älteren Gruppe im „gläsernen Gehirn“. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist eine Aktivierung im OFC rechts und im anterioren Cingulum links, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Aktivierung durch Pfirsich in der älteren Gruppe im standardisierten Gehirn. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist eine Aktivierung im OFC rechts, die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

3.2.1.4 Vergleich innerhalb der Gruppe der Älteren: Butanol – kein Duft

Wie auch in der Gruppe der Jüngeren zeigten die Älteren auf Butanol eine geringe Aktivierung. Hier sahen wir in Hinblick auf die von uns gewählten ROI nur eine Aktivierung im linken medialen Cingulum mit neun Voxel.

ABBILDUNG 17: AKTIVIERUNG DURCH BUTANOL IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN MÄDCHEN



Links: Aktivierung durch den Duft Butanol in der älteren Gruppe im „gläsernen Gehirn“. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist ein Cluster im linken medialen Cingulum, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster

Rechts: Aktivierung durch den Duft Butanol in der älteren Gruppe im standardisierten Gehirn. Dabei wurde on (Duft) mit off (kein Duft) verglichen. Zu sehen ist die Aktivierung im linken medialen Cingulum, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster, die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild

3.2.2 Vergleich der Duftstoffe innerhalb der Gruppen

Im Vergleich Pfirsichduft zu Butanol konnten nur sehr geringe Unterschiede in der Aktivierung innerhalb der Gruppen dargestellt werden. Es zeigte sich eine etwas stärkere Aktivierung durch Pfirsich als durch Butanol bei den jüngeren Mädchen im anterioren Cingulum, dem Hippocampus, der Insula und dem Putamen (siehe Tabelle 5).

TABELLE 5: VERGLEICH DER DUFTSTOFFE INNERHALB DER GRUPPEN

Alter	Duft on-off	Region	x	y	z	T Wert	Voxel/Cluster
Jünger	Butanol-Pfirsich	-	-	-	-	-	-
	Pfirsich-Butanol	L Ant. Cingulum	-4	38	12	3,57	11
		L Ncl. Caudatus	-16	10	18	3,48	12
		L Hippocampus	-30	-28	-8	4,53	11
			-28	-26	-12	3,88	
		L Insula	-26	22	4	3,95	18
		R Putamen	24	2	14	4,18	13
			22	4	10	4,07	
		L Putamen	-22	0	12	3,81	8
Älter	Butanol-Pfirsich	L Insula	-24	32	10	4,31	26
		R Ncl. caudatus	22	26	-6	3,74	18
	Pfirsich- Butanol	-	-	-	-	-	-

Aktivierung mit einer Schwelle von p uncorrected $< 0,005$ und Clustergröße > 5 Voxel

r: rechts; l: links; ant: anterior; med: medial; Ncl.: Nucleus

3.2.3 On-Off-Vergleich zwischen den Gruppen

Eine Übersicht über die Unterschiede in der Aktivierung in den verschiedenen Altersgruppen bietet Tabelle 6.

TABELLE 6: ON-OFF-VERGLEICH ZWISCHEN DEN GRUPPEN

Alter	Duft on-off	Region	x	y	z	T Wert	Voxel/ Cluster
Jünger/Älter	Pfirsich	L piriformer Kortex	-24	6	-18	4,46	79
		R Insula	34	16	4	5,07	264
			44	18	0	4,01	
		L insula	-26	20	4	4,38	351
			-38	-2	-8	4,32	
		L ant. Cingulum	-6	36	14	4,69	119
	Butanol	L Insula	-36	26	4	3,7	10
Älter/Jünger	Pfirsich	-	-	-	-	-	-
	Butanol	R Thalamus	8	-10	18	3,3	16

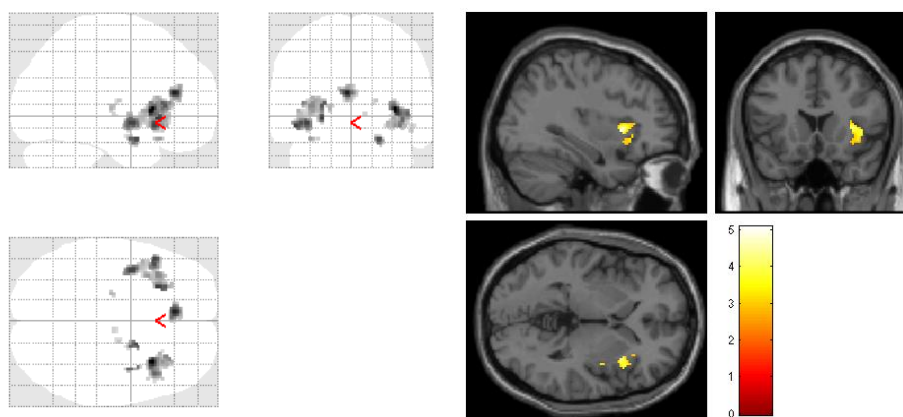
Aktivierung mit einer Schwelle von p uncorrected $< 0,005$ und Clustergröße > 10 Voxel

r: rechts, l: links, ant.: anterior, med.: medial, Ncl.: Nucleus

3.2.3.1 Vergleich zwischen den Gruppen der jüngeren und der älteren Probandinnen

Vergleicht man die jüngeren mit den älteren Probandinnen, zeigen die jüngeren auf Pfirsich eine stärkere Aktivierung, sowohl in primären als auch in sekundären olfaktorischen Arealen, einschließlich des linken piriformen Kortex, der Insula bilateral, des linken Cingulus und des Nucleus caudatus bilateral. Die stärkste Aktivierung fanden wir in der Insula mit 352 Voxel pro Cluster links und 264 Voxel pro Cluster rechts.

ABBILDUNG 18: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT PFIRSICH IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN IM VERGLEICH ZU DEN ÄLTEREN PROBANDINNEN

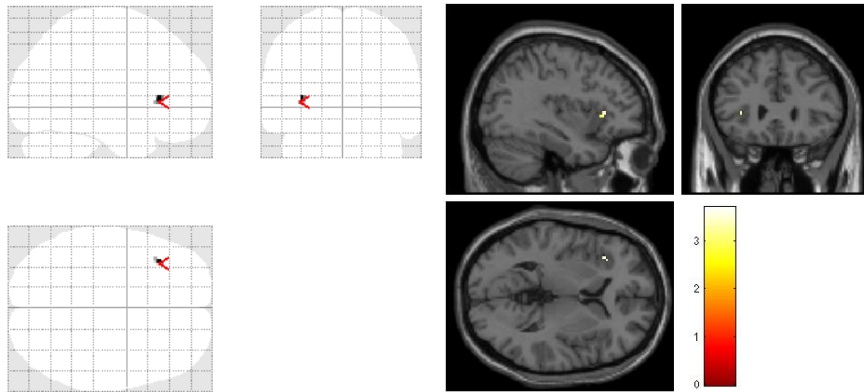


Links: Vergleich der Aktivierung für den Duft Pfirsich im Vergleich jüngere/ältere Probandinnen, dargestellt im „gläsernen Gehirn“. Zu sehen ist die Aktivierung im ROI 2, also hier in der Insula und im linken Cingulum. $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Vergleich der Aktivierung für den Duft Pfirsich im Vergleich jüngere/ältere Probandinnen im standardisierten Gehirn. Zu sehen ist die Aktivierung der linken Insula. Die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

In Bezug auf Butanol erkannten wir einen schwachen aber signifikanten Unterschied in der linken Insula im Vergleich zwischen den jüngeren und älteren Mädchen.

ABBILDUNG 19: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT BUTANOL IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN IM VERGLEICH ZU DEN ÄLTEREN PROBANDINNEN



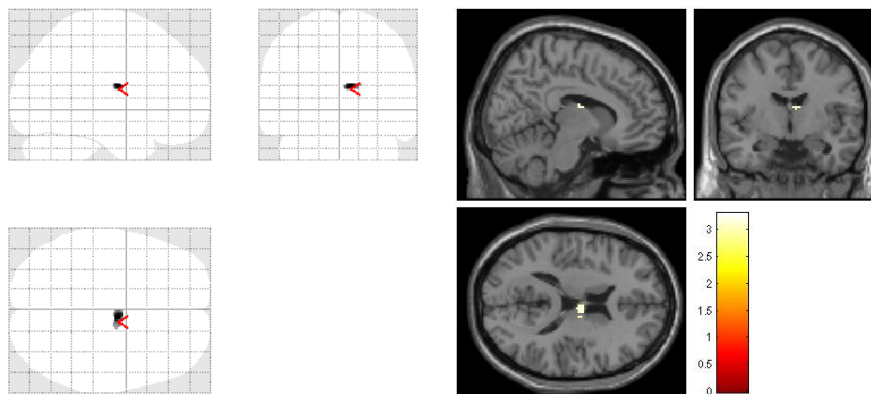
Links: Vergleich der Aktivierung für den Duft Butanol im Vergleich jüngere/ältere Probandinnen, dargestellt im „gläsernen Gehirn“. Zu sehen ist die Aktivierung der linken Insula. $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Vergleich der Aktivierung auf den Duft Butanol im Vergleich jüngere/ältere Probandinnen im standardisierten Gehirn. Zu sehen ist die Aktivierung der linken Insula. Die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

3.2.3.2 Vergleich zwischen den Gruppen der älteren und der jüngeren Probandinnen

Die Gruppe der älteren Mädchen zeigte bei Pfirsich keine stärkere Aktivierung als die Gruppe der jüngeren Mädchen. Auf Butanol zeigten sie eine stärkere Aktivierung im Thalamus.

ABBILDUNG 20: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT BUTANOL IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN PROBANDINNE IM VERGLEICH ZU DEN JÜNGEREN PROBANDINNE



Links: Vergleich der Aktivierung für den Duft Butanol im Vergleich ältere/jüngere Probandinnen, dargestellt im „gläsernen Gehirn“. Zu sehen ist die Aktivierung des Thalamus, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

Rechts: Vergleich der Aktivierung auf den Duft Butanol im Vergleich Ältere/Jüngere im standardisierten Gehirn. Zu sehen ist die Aktivierung im Thalamus. Die Farbe der Voxel entspricht dem T-Wert, abzulesen an der Skala rechts im Bild, $p < 0,005$, 5 Voxel/Cluster.

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Als hauptsächliche Ergebnisse lassen sich zusammenfassen:

Im Riechtest erzielten die älteren Mädchen bessere Ergebnisse als die jüngeren Probandinnen, was sich vor allem auf die bessere Identifikationsfähigkeit zurückführen lässt. Die Intensität der Düfte wurde bei beiden Düften in beiden Gruppen gleich eingeschätzt. Pfirsich erschien allen Mädchen bekannter als Butanol, insbesondere den Älteren. Die Probandinnen bewerteten Pfirsich als angenehmer als Butanol.

Im Vergleich des fMRT innerhalb der Gruppen bei Duft bzw. kein Duft zeigten die Probandinnen keine Aktivierung der ROI 1. Die Jüngeren reagierten sowohl auf den Pfirsichduft als auch auf Butanol vor allem mit einer Aktivierung der linken Insula. Die Älteren zeigten auf Pfirsichduft Aktivierungen insbesondere im OFC rechts, auf Butanol im linken medialen Cingulum.

Im Vergleich der Duftstoffe innerhalb der Gruppen zeigten sich nur wenige Unterschiede, so zeigte sich eine stärkere Aktivierung durch Pfirsich als durch Butanol bei der Gruppe der jüngeren Probandinnen.

Im Vergleich der Gruppen zeigten die jüngeren Probandinnen eine stärkere Aktivierung bei Pfirsichduft als die Älteren, insbesondere der Insula beidseits. Auf Butanol zeigten sie eine etwas stärkere Aktivierung der linken Insula. Die älteren Mädchen zeigten in keinem Areal stärkere Aktivierung auf Pfirsich als die jüngeren, auf Butanol lediglich im Thalamus.

Diskussion

Die primäre Fragestellung dieser Studie lautete, wie sich die Geruchswahrnehmung bei Heranwachsenden verändert.

Dazu wurde zum einen mit psychophysiologischen Methoden die reine Geruchswahrnehmung und zum anderen mit Hilfe des fMRT die Geruchsverarbeitung von Mädchen in zwei verschiedenen Altersstufen untersucht.

4.1 Psychophysiologische Untersuchung

Bei der Vortestung erwarteten wir, dass die älteren Mädchen bessere Ergebnisse in den Riechtests aufweisen würden als die jüngeren, zumindest was die Identifikation anbelangt.

Für uns besonders interessant war, dass sich bei unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Bestimmung der Riechschwelle zeigten. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass die Riechschwelle von Kindern vor der Pubertät bei bestimmten Düften höher liegt als bei anderen. So beschrieben ist dies zum Beispiel anhand von Körpergerüchen in der Studie von Hummel et al. 2012. Aber auch für nicht-Körperdüfte konnte 1994 von Koelega eine unterschiedliche Sensibilität für einzelne Düfte beschrieben werden. Während eine erhöhte Sensibilität für Körpergerüche nach der Pubertät logisch erscheint, so verwundert es doch, dass auch die Sensibilität für andere Gerüche, aber eben nicht alle, nach der Pubertät höher zu sein scheint. Welche Gerüche dies im genauen sind, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Butanol und Pfirsich scheinen nicht dazuzugehören.

Wie von uns erwartet erzielten die älteren Mädchen signifikant bessere Ergebnisse bei der Identifikation von Düften und somit im Gesamtergebnis des Riechtests. Wir bestätigen damit Ergebnisse vorangegangener Studien, die zeigten, dass das bessere Abschneiden älterer Kinder bei Riechtests in erster Linie auf die bessere Identifikationsfähigkeit zurückzuführen ist. So kommen zum Beispiel Lehrner et al. 1999 zu dem Schluss, dass die Möglichkeit zur Geruchswahrnehmung auch bei kleinen Kindern schon sehr gut ausgeprägt ist, während das Erinnern und Benennen von Gerüchen dem von Erwachsenen unterlegen ist. Dieses Ergebnis zeigte sich erneut indirekt im weiteren Verlauf unserer Studie bei der Bewertung der von uns angebotenen Düfte. Hier bewertete die Gruppe der älteren Mädchen Pfirsich als bekannter als die Gruppe der jüngeren Mädchen. Spricht man von Bekanntheit von Gerüchen, so beinhaltet dies zwei Aspekte. Zum einen wie gut jemand einen Geruch benennen, also identifizieren kann, und zum anderen, wie gut er einen Geruch von anderen unterscheiden, also diskriminieren kann. So können wir über die Bewertung der Bekanntheit indirekt Aufschluss über diese beiden Fähigkeiten erhalten und bestätigen wiederum die Ergebnisse unserer Vortestung. Oleszkiewicz et al. kommen in ihrer 2016 veröffentlichten Studie mit 207 Probanden im Alter zwischen

10 und 18 Jahren zu dem Schluss, dass vor allem die zunehmenden verbalen Fähigkeiten mit zunehmendem Alter das bessere Abschneiden in Riechtests erklärt. Wir können nicht mit Sicherheit sagen, ob dies bei unseren Probandinnen auch der Fall ist, da wir keine Testung der verbalen Fähigkeiten durchgeführt haben. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen jedoch für diese Hypothese.

Wenig erstaunlich ist es, dass der Pfirsichduft von beiden Gruppen als bekannter eingestuft wurde als Butanol. Zwar ist Butanol ein natürlich vorkommender Duft, dennoch kommt er im täglichen Leben seltener vor. Zudem hat, wie noch im Verlauf der Diskussion deutlich werden wird, Pfirsich durch seine Eigenschaften als süßer, essensbezogener Duft eine höhere Relevanz für Kinder.

In der Bewertung der Intensität konnten wir weder einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen noch zwischen den Düften finden. So können wir davon ausgehen, dass Unterschiede, die in der Hirnaktivierung gesehen werden, nicht durch unterschiedlich intensiv wahrgenommene Düfte beeinflusst sind.

Unsere Grundannahme, dass der Pfirsichduft von beiden Gruppen als angenehm, Butanol als unangenehm bewertet werden würden, bestätigte sich in der Analyse.

In der Medizin oftmals wenig beachtet sind systematische Effekte, die die Ergebnisse einer Studie verzerren können. So ist es durchaus denkbar, dass insbesondere Kinder und insbesondere in einer für sie vielleicht unangenehmen Situation wie im MRT, sozial erwünschte Antworten geben oder eine Tendenz zur Mitte aufweisen. Wir haben versucht, dies mit unserer Skala mit einer geraden Anzahl an Auswahlmöglichkeiten zu vermindern. Die Kinder mussten sich entscheiden und konnten nicht einen Mittelwert nennen. Außerdem lehnten wir die Skala an Schulnoten an, so dass eine Bewertung den Mädchen leichter fallen sollte. Des Weiteren versuchten wir eine angenehme Atmosphäre zu schaffen, in der die Mädchen keine Angst haben sollten, eine vermeintlich falsche Antwort zu geben.

4.2 fMRT-Untersuchung

Auf der Grundlage von Vorstudien erstellten wir die Hypothese, dass jüngere und ältere Mädchen im fMRT gleichermaßen starke Aktivierung in den primären olfaktorischen Hirnregionen zeigen würden, während wir vermuteten, dass die Älteren eine stärkere Aktivierung in den sekundären olfaktorischen Hirnarealen aufweisen würden, wenn sie die gleichen Gerüche angeboten bekämen. Zu dieser Hypothese kamen wir in Hinblick auf eine EEG- und fMRT-Studie von Hummel, Baur et al. aus dem Jahr 2012, in der Probanden vor, in und nach der Pubertät unangenehme Düfte präsentiert wurden. Die verwendeten Duftstoffe bestanden aus Schweißbestandteilen (2-Methyl-3-Mercaptobutanol und Androstadienon), als Vergleichsduft diente

Schwefelwasserstoff. In dieser Studie zeigte sich in den fMRT-Untersuchungen bei den Probanden in und nach der Pubertät eine stärkere Aktivierung von Hirnarealen, die mit integrativen Aspekten von Geruchswahrnehmung in Verbindung gebracht werden, wie der Inselrinde und dem Neokortex.

Für uns stellte sich die Frage, ob dieser Effekt nur für Körpergerüche gilt, oder ob die Pubertät eine Zeit sein könnte, in der Geruchsverarbeitung sich ganz allgemein verändert. Ein Erklärungsansatz dafür könnte der sich stark verändernde Hormonhaushalt in dieser Zeit sein. So ist vielfach eine Korrelation zwischen Hormonstatus und Geruchswahrnehmung beschrieben, sei es während des Menstruationszyklus oder der Schwangerschaft (Doty 1986, Doty 1981, Hummel 1991, Kolble 2001). Da sich nicht ausschließen ließ, dass Veränderungen, die wir in der Studie zu sehen erwarteten, mit dem Zugewinn an Lebenserfahrung und damit an Geruchserfahrung einhergeht, versuchten wir eine möglichst geringe Zeitspanne zwischen den Probandinnen vor und in der Pubertät zu wählen. Die fMRT-Messung ist zeitaufwendig und für Kinder sehr anstrengend, da sie sehr lange still liegen müssen. Die Enge und Lautstärke während der Messung kommen erschwerend hinzu. Da wir die Probandinnen bereits vor große Herausforderungen stellten, bewerteten wir es als nicht zumutbar den genauen Hormonstatus mittels Blutentnahme zu bestimmen oder sie eventuell unangenehmen körperlichen Untersuchungen zur genauen Bestimmung des Wachstums der Geschlechtsmerkmale zu unterziehen.

Um nun also zu untersuchen, ob sich die Geruchswahrnehmung bei unseren Probandinnen auch bei nicht-Körpergerüchen im Laufe der Adoleszenz verändert, boten wir Ihnen im fMRT zwei verschiedenen Gerüche an, zum einen den süßen, essensbezogenen Pfirsichduft, zum anderen den unangenehmen Geruch Butanol.

Zunächst analysierten wir, welche Hirnregionen innerhalb der Gruppen als Antwort auf die Gerüche aktiviert wurden. In keiner der Gruppen konnten wir mit unseren Parametern Aktivierung in primären olfaktorischen Arealen feststellen. Obwohl wir ein Blockdesign wählten, welches die Habituation möglichst geringhalten sollte, ist es nicht ungewöhnlich, dass trotzdem auf neuronaler Ebene Habituation stattfindet (Zald and Pardo, 2000). Wie Poellinger et al. 2001 beschreiben, sind es vor allem der piriforme Kortex, die Amygdala, der entorhinale Kortex und der Hippocampus deren Aktivität bei anhaltender Duftdarreichung rasch abfällt. Da wir im Gruppenvergleich einen Unterschied in der Aktivierung im piriformen Kortex sahen, wissen wir, dass es zu einer Aktivierung gekommen ist, wenn auch statistisch zu schwach, um sie innerhalb der Gruppe darstellen zu können. Eine Habituation gänzlich zu verhindern wäre nur möglich, wenn man die Düfte sehr kurz darbieten würde, da neuronale Habituation bereits nach wenigen Sekunden einsetzt. Eine mögliche Methode könnten Kleinhans et al. 2019 in ihrer Studie vorgestellt haben. Sie untersuchten hierfür Kinder im Alter von 7 bis zwölf Jahren mit

Hilfe eines Schemas, bei dem den Probandinnen die Gerüche individualisiert mit deren Atemzyklus zugeleitet werden. Sie boten den Probandinnen den Geruch für 9 Sekunden an, um daraufhin eine Pause von achtzehn Sekunden plus eine individuell an den Atemzyklus angepasste Zeit zu machen. So dauerte eine Messung im Durchschnitt 119,5 Sekunden, was fast genau halb so lang ist, wie ein ON-OFF-Durchlauf in unserer Studie. Die Autoren sahen Aktivierung im primären und sekundären olfaktorischen Kortex. Eine kürzere Messdauer, oder aber die Anpassung an den Atemzyklus der Kinder hätte also wahrscheinlich eine stärkere Aktivierung in den olfaktorischen Zentren unserer Probandinnen hervorgerufen.

Die Gruppe der jüngeren Mädchen reagierte auf Pfirsich mit einer Aktivierung im Hippocampus links und dem rechten medialen Cingulum. Sowohl der Hippocampus, der mit Erinnerungsprozessen verknüpft wird, als auch das Cingulum werden mit Lernprozessen in Verbindung gebracht. Des Weiteren scheint das Cingulum auch die Valenz, also die Wertigkeit von Gerüchen zu verarbeiten (Schneider et al. 2013).

Sowohl auf Pfirsich als auch auf Butanol zeigten die jüngeren Probandinnen eine Aktivierung der linken Insula. Diese ist unter anderem mit der Verknüpfung von olfaktorischen Informationen und denen aus anderen Sinnesmodalitäten assoziiert und Teil eines Netzwerks das für Lernprozesse erforderlich ist. Auf die Aktivierung der Insula wird in der Diskussion der Gruppenvergleiche noch einmal ausführlich eingegangen.

Die Gruppe der älteren Mädchen reagierte auf Pfirsich mit Aktivierung des rechten Orbifrontalen Kortex, der in der Literatur immer wieder mit der Verarbeitung als angenehm empfundener Düfte in Verbindung gebracht wird (Rolls et al. 2003). Außerdem wurden das linke mediale und anteriore Cingulum aktiviert. Studien zeigen, dass insbesondere der anteriore Anteil des Cingulums mit der Bewertung von Bekanntheit von Düften in Verbindung gebracht werden kann (Plailly et al. 2007).

Auf Butanol zeigten die älteren Probandinnen Aktivierung des linken medialen Cingulums.

Auffällig erscheint, dass wir insgesamt eine schwache Aktivierung erkennen konnten. Da sich dies jedoch nicht auf die olfaktorischen Areale beschränkt, sondern auch die außerhalb der ROI liegenden Bereiche nur geringe Aktivierung aufzeigen, können wir schlussfolgern, dass nicht ein methodisches Problem in der Duftdarbietung die Ursache ist.

2004 untersuchten Schapiro et al., ob BOLD-Antworten im Laufe des Lebensalters in bestimmten Hirnregionen zunehmen. Sie untersuchten Areale, die insbesondere mit verbalen Fähigkeiten verknüpft sind und fanden in vielen Hirnregionen eine signifikante Korrelation zwischen Lebensalter und Stärke der BOLD-Antwort. Schon ein Jahr zuvor war eine Studie veröffentlicht worden, die schlüssig argumentiert, dass die physiologischen Gegebenheiten im kindlichen

Gehirn andere sind als im erwachsenen Gehirn. So haben Kinder einen höheren Puls, einen niedrigeren Blutdruck, einen geringeren Hämatokrit, weniger Myelination, einen höheren Glukosestoffwechsel, ab etwa dem Schulalter eine höhere Dichte an Synapsen und einen erhöhten zerebralen Blutfluss in der grauen Substanz (Richter M., Richter W., 2003). Es scheint fast unmöglich, dass dieselben Parameter in der fMRT-Messung für Kinder und Erwachsene nicht unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen. Die letztgenannte Studie konnte jedoch nur einen Trend, keinen signifikanten Unterschied, in der Anzahl der aktivierten Voxel mit zunehmendem Lebensalter erkennen. Diese Studien sind wegweisend für die Forschung mit fMRT bei Kindern und könnten hinweisgebend sein, wie es zu der insgesamt geringen Aktivierung in unserer Studie kommt. Unbedingt vonnöten sind weitere Studien, die die Messgenauigkeit bei fMRT-Studien mit Kindern erhöhen könnten.

In der statistischen Analyse des Vergleichs zwischen den Gruppen konnten wir sehen, dass die jüngeren Mädchen auf den Pfirsichduft sehr viel stärker reagierten als die älteren. So wurden sowohl primäre als auch sekundäre Zentren der olfaktorischen Verarbeitung deutlich stärker angeregt. Insbesondere gilt dies für den linken piriformen Kortex, die Insula bilateral und das linke Cingulum.

„When it comes to sweet children live in different sensory worlds than adults.“ (Wenn es um Süßes geht, leben Kinder in anderen sensorischen Welten als Erwachsene.) Dieser einprägsame Satz aus dem 2016 veröffentlichten Paper von Mennella et al. fasst beinahe schon zusammen, wieso es bei den jüngeren Mädchen zu einer so viel stärkeren Aktivierung bei Pfirsichduft kommt. Unsere Hypothese lautet, dass süße Gerüche für jüngere Kinder eine höhere Relevanz haben als für ältere.

Wir wissen, dass Lebensmittel stärker süß schmecken, wenn wir den dazu passenden süßen Duft riechen. Dieser Effekt lässt sich sogar in der Aktivierung einiger Hirnregionen zeigen; in einer Studie von Small et al. zeigte die Gruppe 2004 einen additiven Effekt in der Stärke der Aktivierung in der Inselrinde, dem OFC und anterioren Cingulum, wenn zusammenpassende Gerüche und Geschmäcker (Vanille/Süß) präsentiert wurden, im Gegensatz zu nicht zueinander passenden Gerüchen und Geschmäckern (Vanille/Salzig). So verwundert es nicht, dass beim Schmecken süßer Lebensmittel ähnliche Hirnareale stimuliert werden, wie beim Riechen der Gerüche, die daran erinnern; dies gilt insbesondere auch für die Inselrinde. Die Inselrinde ist sowohl mit der Geschmack-Geruch Integration assoziiert, als auch mit der Verarbeitung von süßem Geschmack (Small and Prescott, 2005). Veldhuizen et al. zeigten in ihrer Studie von 2010, dass die Insula auf Düfte, die mit süßen Lebensmitteln assoziiert sind, in diesem Fall Schokolade und Erdbeere, ebenso aktiviert wird, wie beim Schmecken von Zucker. In unserer Studie konnten wir die stärkste Aktivierung in der Inselrinde beidseits bei den jüngeren Mädchen sehen.

In der Literatur ist vielfach beschrieben, dass Kinder in Nahrungsmitteln süße Anteile stärker bemerken und bevorzugen (Beauchamp, 2016). Schon Neugeborene zeigen durch ihre Gesichtsausdrücke eine Präferenz für süßen Geschmack (Mennella et al., 2015; Mennella et al., 2016). Dies ist wahrscheinlich vor allem dadurch zu erklären, dass Säuglinge abhängig von Muttermilch sind. In der weiteren Wachstumsperiode sind hochkalorische Lebensmittel, die in der Natur oft kohlenhydrathaltig und damit süß sind, besonders wichtig. Süße, essensbezogene Düfte wurden auch in dem Review von Hoffmann et al. 2016 von Kindern und Heranwachsenden stark bevorzugt. Die Präferenz für Süßes scheint mit Ende der Wachstumsperiode nachzulassen (Mennella et al., 2016).

Es ist nun interessant zu sehen, dass die Probandinnen in unserer Studie bereits im Alter von 15 und 16 Jahren, also inmitten der Wachstumsphase, eine geringere Aktivierung nach einem süßen Duft zeigten als die neun- und 10-jährigen. Das wirft zwei Fragen auf. Kann es sein, dass die Präferenz für Süßes bereits früher nachlässt als bisher angenommen wurde oder aber ist es so, dass nur der süße Geruch bereits in diesem Alter nicht mehr so starke Aktivierungen hervorruft? Um diese Fragen zu klären, wären Studien notwendig, die zum Beispiel sowohl süße Düfte als auch einen süßen Geschmack anbieten.

Betrachtet man die stärker aktivierten Areale bei den jüngeren Mädchen im Einzelnen, so ergeben sich weitere Erklärungsansätze. Der piriforme Kortex, ein primärer Anteil der Geruchsverarbeitung, wird in der Literatur mit Kategorisierung und Einschätzung der Geruchsqualität in Verbindung gebracht (Gottfried et al. 2006, Howard et al. 2009). Da die jüngeren Mädchen Pfirsich als ihnen unbekannter einstufen als die älteren Mädchen, weist die Verstärkte Aktivierung des piriformen Kortex auf die Verarbeitung der ihnen unbekannteren Geruchsqualität hin.

Das anteriorere Cingulum ist, wie zum Beispiel Royet et al. 2000 zeigten, mit der Beurteilung von Bekanntheit von Gerüchen assoziiert. Außerdem zeigen vorangegangene Studien, dass die Inselrinde durch weniger bekannte Düfte stärker aktiviert wird (Plailly 2007). Hinzu kommt die Schlüsselrolle, die dem Thalamus bei der Bewusstmachung von Sinneseindrücken zugesprochen wird. Die Mehraktivierung dieser Regionen könnte zusammengenommen für einen assoziativen Lernprozess sprechen.

Wie oben bereits beschrieben gilt der Orbitofrontale Kortex als Areal der Kodierung der Hedonik eines Duftes. So konnten Studien nachweisen, dass beim Riechen angenehmer Düfte eher der rechte, mediale OFC, beim Riechen unangenehmer Düfte eher der linke, laterale OFC aktiviert werden (Rolls et al. 2003). Deswegen erwarteten wir, im Vergleich der Düfte in den Gruppen diese Aktivierung zu sehen. Wir sahen jedoch eine Mehraktivierung bei den Jüngeren im Vergleich Pfirsich/Butanol vor allem im linken anterioren Cingulum, dem linken Hippocampus und der linken Inselrinde. Keinen Unterschied sahen wir im Vergleich Butanol/Pfirsich in

der Gruppe der jüngeren Mädchen. Im Vergleich der Düfte in der Gruppe der älteren Probandinnen zeigte sich eine Mehraktivierung durch Butanol in der linken Inselrinde.

Anders als wir erwartet haben zeigten also die älteren unserer Probandinnen keine stärkere Aktivierung in sekundären Zentren der olfaktorischen Verarbeitung. Wir führen das zum einen darauf zurück, dass wir einen süßen, essensbezogenen Duft anboten und zum anderen darauf, dass die jüngeren Mädchen die Düfte als weniger bekannt empfanden und somit vermehrt Lernprozesse angestoßen wurden.

4.3 Grenzen der Studie

Mit der Frage nach Veränderungen von Geruchsverarbeitung bei Heranwachsenden haben wir eine sehr offene Frage gestellt. Wir konnten einige interessante Effekte beschreiben und können nun anhand unserer Ergebnisse genauere Fragestellungen entwickeln.

Die größte Herausforderung dieser Studie war es, ganz profan Probandinnen zu finden. Viele Eltern befürchteten, ihren Kindern zu schaden, sei es, weil sie nicht wussten, dass das MRT keine Strahlenbelastung mit sich bringt, oder weil sie den Kindern nicht eine dreiviertel Stunde in einer engen, lauten Röhre zumuten wollten. Des Weiteren war für die Eltern oftmals kein klarer Nutzen aus der Studie erkennbar, weswegen die Hemmschwelle, den Kindern womöglich unangenehme Untersuchungen zuzumuten, noch höher war. So mussten wir relativ kleine und auch unterschiedlich große Gruppen vergleichen und dies schmälert den Aussagewert der Studie. Wir entschieden uns auch aus diesem Grund gegen weitere Untersuchungen zur genauen Bestimmung des pubertären Status. Denkbar wären Blutentnahmen zur Messung von Hormonspiegeln und körperliche Untersuchungen, um anhand der Tanner-Kriterien den Beginn des Wachstums äußerer Geschlechtsmerkmale und Schambehaarung zu dokumentieren und das Stadium der Pubertät zu bestimmen. Wir entschieden uns gegen diese Untersuchungen, um nicht weitere Probandinnen abzuschrecken und auch weil wir sie für diese Fragestellung für nicht zumutbar hielten. In folgenden Studien wäre es interessant, den Zeitpunkt im Menstruationszyklus bei Mädchen nach der Menarche zu erfragen, oder aber die Messungen so abzustimmen, dass die Mädchen am selben Punkt des Zyklus untersucht werden.

In folgenden Studien mit Kindern wäre es sicherlich auch interessant, die Zuleitung der Gerüche mit dem Atemzyklus der Probandinnen zu synchronisieren, um zu sehen, ob so eine stärkere Aktivierung zu erreichen ist und eine kürzere Messdauer zu verwenden, um Habituation besser zu verhindern.

Zum Zeitpunkt des Beginns der Studie war leider noch kein spezialisierter Riechtest für Kinder etabliert, weswegen wir die Vortestung anhand derselben Sniffin' Sticks Tests vornahmen, wie sie bei Erwachsenen üblich sind. Die Anzahl der zu erreichenden Punkte, die über Normosmie,

Hyposmie und Anosmie der Probanden Auskunft gibt, ist jedoch an Kinder angepasst und gelten als aussagekräftig (Schriever et al. 2014). In möglicherweise folgenden Untersuchungen wäre es dennoch ratsam, die speziell für Kinder entwickelten „Sniffin’ kids“ oder den mittlerweile international etablierten „Universal-Sniff“ Test (Schriever et al. 2018, Zou et al. 2020) zu verwenden.

Zusammenfassung

5.1 Hintergrund

Studien, die sich mit der Frage nach Veränderungen von Geruchsvermögen und Verarbeitung beschäftigen, haben sich bisher in erster Linie mit den Unterschieden zwischen Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen beschäftigt. Die hier vorgestellte Studie setzt einen Schwerpunkt auf die Untersuchung von Veränderungen in der Wahrnehmung von Gerüchen bei Heranwachsenden. Dabei interessierte uns vor allem die Frage, ob bei Mädchen in einem späteren Stadium der Pubertät nach der Darbietung nicht körperassoziierter Düfte eher sekundäre als primäre olfaktorische Zentren aktiviert werden.

5.2 Material und Methoden

Wir untersuchten 43 gesunde Rechtshänderinnen, eine Gruppe mit 16 Mädchen im Alter von neun oder 10 Jahren, eine Gruppe mit 27 Mädchen im Alter von 15 oder 16 Jahren. Es wurden nur Mädchen eingeschlossen, um die Homogenität der Gruppe zu gewährleisten, der Altersabstand wurde so gewählt, dass sich die Probandinnen sicher in verschiedenen Stadien der Pubertät befanden.

Im ersten Abschnitt der Studie untersuchten wir das Geruchsvermögen der Mädchen mit Hilfe von Sniffin' Sticks und stellten die Frage nach Unterschieden in der Wahrnehmung. Dafür sollten die Probandinnen den angenehmen Pfirsichduft und den unangenehmen Butanolduft unter den drei Aspekten Intensität, Bekanntheit und Hedonik einschätzen. Dies taten sie mit Hilfe von visuellen Skalen. Die Parameter sollten von 1 bis 6 bewertet werden, um die Bewertung in Anlehnung an Schulnoten für die Probandinnen zu vereinfachen. Im zweiten Abschnitt führten wir fMRT-Scans durch, bei denen die Mädchen über ein Olfaktometer dieselben Düfte in die Nase geleitet bekamen und diese anhand derselben Skalen bewerten sollten. Für die Auswertung der MRT-Daten erstellten wir zwei Regions of Interest, die dem primären und sekundären olfaktorischen Kortex entsprechen (ROI 1: piriformer Kortex und Amygdala; ROI 2: Hippocampus, orbitofrontalem Kortex, Insula, Cingulum und Thalamus). Aufgrund von Voruntersuchungen erwarteten wir, bei den älteren Probandinnen eine stärkere Aktivierung der sekundären olfaktorischen Zentren zu sehen. Unsere Hypothese lautete, dass in der Adoleszenz die Geruchsverarbeitung im Gegensatz zur reinen Wahrnehmung an Bedeutung gewinnt.

5.3 Ergebnisse

Zu den wichtigsten Ergebnissen der psychophysischen Untersuchungen gehört, dass das bessere Abschneiden der älteren Mädchen in unseren Riechtests sich auf deren Fähigkeit zur Identifikation zurückführen lässt. Pfirsichduft wurde in beiden Gruppen als angenehmer als Butanol eingeschätzt. Ebenso war Pfirsich allen Probandinnen bekannter als Butanol.

Bei allen untersuchten Fragestellungen im MRT konnten wir eine deutlich schwächere bis nicht nachzuweisende Aktivierung des primären olfaktorischen Kortex verzeichnen. Dies scheint zum einen mit Habituationsprozessen, zum anderen mit Besonderheiten der kindlichen Anatomie in Verbindung zu stehen.

Die jüngeren Probandinnen reagierten auf beide Düfte im Gegensatz zu Raumluft mit einer Aktivierung des sekundären olfaktorischen Kortex, insbesondere der linken Insula. Ebenso zeigten die älteren Probandinnen auf beide Düfte Aktivierungen in den sekundären olfaktorischen Zentren; auf Pfirsichduft zeigten sie Aktivierungen insbesondere im orbitofrontalen Kortex rechts, auf Butanol im linken medialen Cingulum.

Im direkten Vergleich der beiden Duftstoffe zeigte sich eine etwas stärkere Aktivierung durch Pfirsich als durch Butanol bei der Gruppe der jüngeren Probandinnen.

Der Gruppenvergleich zeigte, dass die jüngeren Mädchen auf Pfirsich deutlich stärker reagierten als die älteren. Insbesondere wurde die Insula beidseits stärker aktiviert. Auch auf Butanol zeigte sich in der linken Insula eine stärkere Aktivierung. Die älteren Probandinnen reagierten lediglich auf Butanol mit einer stärkeren Aktivierung des Thalamus.

5.4 Schlussfolgerung

Wir widerlegten unsere Hypothese, dass im Laufe der Pubertät verstärkt sekundäre, also verarbeitende, olfaktorische Zentren an Bedeutung gewinnen, bezogen auf nicht körperassoziierte Düfte.

Wir sahen eine stärkere Reaktion auf Pfirsich bei jüngeren im Gegensatz zu den älteren Probandinnen. Die Daten aus der Bildgebung weisen darauf hin, dass bei den jüngeren Probandinnen vermehrt Lernprozesse beim Riechen der ihnen unbekannteren Düfte angeregt werden. Außerdem kann gedeutet werden, dass die süße, essensbezogene Qualität des Pfirsichduftes bei den jüngeren Mädchen der Grund für die stärkere Aktivierung auf diesen Reiz ist.

Möglicherweise lässt die Präferenz für süße Lebensmittel bereits im Alter unserer älteren Probandinnen nach, obwohl sie sich noch in der Wachstumsphase befinden.

Summary

6.1 Background and Aim

Most studies about olfaction, that investigate differences in age, analyse the differences between children, adults and the elderly. This study aimed to investigate the differences in brain processing of odors in adolescence.

Our main interest was to investigate if girls at a later state of puberty show more activation in secondary olfactory Kortex when they are offered not body linked odors then in primary olfactory Kortex.

6.2 Methodology

43 healthy, right-handed girls (16 of them 9 or 10 years old and 27 of them 15 or 16 years old, representing two stages of adolescence) participated in our fMRI study. Normal olfactory function was ascertained by the use of “Sniffin’ Sticks”.

The first part of our study included the examination of smell abilities and differences in perception. Therefore psychophysical measurements of intensity, pleasantness and familiarity of the two odors peach and butanol, representing a pleasant and an unpleasant odor, were recorded. To make it easier for the subjects we used a visual scale of one to six inspired by school grades. In a second step we run fMRI Scans while presenting the same odors to the subjects via olfactometer and asked them to rate the odors with help of the same scale as before. For the evaluation we introduced two ‘Regions of Interest’, representing the primary and the secondary olfactory Kortex. We assumed that in adolescence not just the perception but the processing of odors becomes more and more important.

6.3 Results

Because of previous results in a similar study, examining body linked odors, we hypothesised that the older girls would show more activation in brain areas linked to advanced processing of olfaction; even smelling not body linked odors.

One of the most important results of our psychophysical measurement was that better results in the “Sniffin’ Sticks” of the elder subjects was mainly resulting from their higher identification scores. Peach seemed to be more pleasant and better known in both groups.

For all investigated examinations in the MRI, we recorded a significantly weaker to unidentifiable activation of the primary olfactory Kortex. On the one hand, this appears to be associated with habituation processes and, on the other hand, with specific features of the child’s anatomy.

The younger subjects responded to both odors in contrast to no odor with an activation of the secondary olfactory Kortex, especially the left insula. Similarly, the elders showed activation in the secondary olfactory Kortex; on peach odor we recorded activation especially in the orbito-frontal Kortex on the right, on butanol odor in the left medial cingulum.

Comparison of the two odors among the younger subjects revealed a stronger activation by peach than butanol.

The group comparison showed significantly stronger activation in response to peach in the younger girls. In particular the insula was activated more strongly on both sides in this group. They also showed a stronger response to butanol, particularly in the left insula.

The only area that was more strongly activated in the group of elder girls was the thalamus in response to butanol.

6.4 Conclusion

We refuted our hypothesis of enhanced activation of brain regions involved in emotional and cognitive processing of odors in the older age group related to not body linked odor.

We saw stronger activation on peach in the group of younger girls than in the group of elder girls. These findings may indicate an increased stimulation of learning processes in the younger girls when smelling odors that are less familiar to them.

In addition, the sweet, food-related quality of the peach odor was the reason for the stronger activation to this stimulus.

Maybe the preference for sweet decrease already in the age of our elder group even though they still are in growth phase.

Literaturverzeichnis

- Baur A. 2009. Wahrnehmung unangenehmer Gerüche: Untersuchung alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede vor, während und nach der Pubertät. Medizinische Dissertation. Technische Universität Dresden, Dresden.
- Beauchamp GK. 2016. Why do we like sweet taste: A bitter tale? *Physiol Behav*, 164(Pt B):432–437
- Berghaus A, Rettinger G, Böhme G, Pirsig W. 1996. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hippokrates, Stuttgart.
- Blakemore S-J, Burnett S, Dahl RE. 2010. The role of puberty in the developing adolescent brain. *Hum Brain Mapp*, 31(6):926–933
- Blumrich A. 2014. Wahrnehmung und Zuordnung von Duftstoffen in Abhängigkeit ihrer Wertung als angenehm bzw. unangenehm: eine fMRT Studie. Medizinische Dissertation. Technische Universität Dresden, Dresden.
- Boenninghaus H-G, Lenarz T. 2005. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 12. Aufl. Springer Medizin, Heidelberg.
- Courtiol E, Wilson DA. 2017. The Olfactory Mosaic: Bringing an Olfactory Network Together for Odor Perception. *Perception*, 46(3–4):320–332
- Dorn LD. 2006. Measuring puberty. *J Adolesc Health*, 39(5):625–626
- Dorn LD, Dahl RE, Woodward HR, Biro F. 2006. Defining the boundaries of early adolescence: A user's guide to assessing pubertal status and pubertal timing in research with adolescents. *Applied Developmental Science*, 10(1):30–56
- Dorries KM, Schmidt HJ, Beauchamp GK, Wysocki CJ. 1989. Changes in sensitivity to the odor of androstenone during adolescence. *Dev Psychobiol*, 22(5):423–435
- Doty RL. 1986. Reproductive endocrine influences upon olfactory perception : A current perspective. *J Chem Ecol*, 12(2):497–511
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226(4681):1441–1443

- Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD. 1981. Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *J Comp Physiol Psychol*, 95(1):45–60
- Fusari A, Ballesteros S. 2008. Identification of odors of edible and nonedible stimuli as affected by age and gender. *Behav Res Methods*, 40(3):752–759
- Gottfried JA. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44–69
- Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ. 2006. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*, 49(3):467–479
- Hoffman AC, Salgado RV, Dresler C, Faller RW, Bartlett C. 2016. Flavour preferences in youth versus adults: a review. *Tob Control*, 25(Suppl 2):ii32–ii39
- Howard JD, Plailly J, Grueschow M, Haynes J-D, Gottfried JA. 2009. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nat Neurosci*, 12(7):932–938
- Hummel T, Gollisch R, Wildt G, Kobal G. 1991. Changes in olfactory perception during the menstrual cycle. *Experientia*, 47(7):712–715
- Hummel T, Hummel C, Iannilli E, Baur A, Gerber J, Chopra A. 2012. Olfactory processing in children and young adults. *Chemosensory Perception*, 5(1):128–137
- 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
- Huppelberg J, Walter K. *Kurzlehrbuch Physiologie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Hüttenbrink KB. 1997. [Disorders of smell and taste. Standard and recent methods in diagnosis and therapy]. *Laryngorhinootologie*, 76(8):506–514
- Kimura M, Umehara T, Udagawa J, Kawauchi H, Otani H. 2009. Development of olfactory epithelium in the human fetus: scanning electron microscopic observations. *Congenit Anom (Kyoto)*, 49(3):102–107
- Kleinhans NM, Reilly M, Blake M, Greco G, Sweigert J, Davis GE, Velasquez F, Reitz F, Shusterman D, Dager SR. 2019. fMRI correlates of olfactory processing in typically-developing school-aged children. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 283:67–76
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin’ sticks“: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226.

- Koelega HS. 1994. Prepubescent children may have specific deficits in olfactory sensitivity. *Percept Mot Skills*, 78(1):191–199
- Kölble N, Hummel T, von Mering R, Huch A, Huch R. 2001. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 99(2):179–183
- Lehrner JP, Glück J, Laska M. 1999. Odor identification, consistency of label use, olfactory threshold and their relationships to odor memory over the human lifespan. *Chem Senses*, 24(3):337–346
- Lüllmann-Rauch R. 2006. *Histologie. Verstehen-Lernen-Nachschlagen*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3):1233–1239
- Marlier L, Schaal B, Soussignan R. 1997. Orientation responses to biological odours in the human newborn. Initial pattern and postnatal plasticity. *C R Acad Sci III*, 320(12):999–1005
- Mennella JA, Bobowski NK. 2015. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiol Behav*, 152(Pt B):502–507
- Mennella JA, Bobowski NK, Reed DR. 2016. The development of sweet taste: From biology to hedonics. *Rev Endocr Metab Disord*, 17(2):171–178
- Mennella JA, Johnson A, Beauchamp GK. 1995. Garlic ingestion by pregnant women alters the odor of amniotic fluid. *Chem Senses*, 20(2):207–209
- Oberg C, Larsson M, Bäckman L. 2002. Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(5):691–698
- Olender T, Feldmesser E, Atarot T, Eisenstein M, Lancet D. 2004. The olfactory receptor universe--from whole genome analysis to structure and evolution. *Genet Mol Res*, 3(4):545–553.
- 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 Otorhinolaryngol*, 276(3):719–728

- Oleszkiewicz A, Walliczek-Dworschak U, Klötze P, Gerber F, Croy I, Hummel T. 2016. Developmental Changes in Adolescents' Olfactory Performance and Significance of Olfaction. *PLoS One*, 11(6):e0157560
- Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet J-P, Kareken DA. 2007. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp*, 28(5):363–372
- Poellinger A, Thomas R, Lio P, Lee A, Makris N, Rosen BR, Kwong KK. 2001. Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage*, 13(4):547–560
- Pyatkina GA. 1982. Development of the olfactory epithelium in man. *Z Mikrosk Anat Forsch*, 96(2):361–372.
- Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. 2017. *Radiologie*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart (Duale Reihe).
- Richter W, Richter M. 2003. The shape of the fMRI BOLD response in children and adults changes systematically with age. *Neuroimage*, 20(2):1122–1131
- Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IET. 2003. Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*, 18(3):695–703
- Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R. 2000. Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci*, 20(20):7752–7759.
- Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Wei X-C. 2017. Olfactory Development, Part 1: Function, From Fetal Perception to Adult Wine-Tasting. *J Child Neurol*, 32(6):566–578
- Schaal B, Marlier L, Soussignan R. 2000. Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet. *Chem Senses*, 25(6):729–737
- Schaal B, Marlier L, Soussignan R. 1998. Olfactory function in the human fetus: evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behav Neurosci*, 112(6):1438–1449
- Schaal B, Saxton TK, Loos H, Soussignan R, Durand K. 2020. Olfaction scaffolds the developing human from neonate to adolescent and beyond. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 375(1800):20190261
- Schapiro MB, Schmithorst VJ, Wilke M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. 2004. BOLD fMRI signal increases with age in selected brain regions in children. *Neuroreport*, 15(17):2575–2578

- Schmidt R, Thews G, Lang F. 2004. Die Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Springer Medizin.
- Schneider F, Fink GR. 2007. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- Schriever VA, Agosin E, Altundag A, Avni H, Cao Van H, Cornejo C, de Los Santos G, Fishman G, Fragola C, Guarneros M, Gupta N, Hudson R, Kamel R, Knaapila A, Konstantinidis I, Landis BN, Larsson M, Lundström JN, Macchi A, Mariño-Sánchez F, Martinec Nováková L, Mori E, Mullol J, Nord M, Parma V, Philpott C, Propst EJ, Rawan A, Sandell M, Sorokowska A, Sorokowski P, Sparing-Paschke L-M, Stetzler C, Valder C, Vodicka J, Hummel T. 2018. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr*, 198:265-272.e3
- Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. 2014. The „Sniffin’ Kids“ test--a 14-item odor identification test for children. *PLoS One*, 9(6):e101086
- Schüler J, Dietz F. 2004. Medizinische Psychologie. Thieme.
- Small DM, Prescott J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*, 166(3-4):345-357
- Small DM, Voss J, Mak YE, Simmons KB, Parrish T, Gitelman D. 2004. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. *J Neurophysiol*, 92(3):1892-1903
- Sommer JU, Maboshe W, Griebe M, Heiser C, Hörmann K, Stuck BA, Hummel T. 2012. A mobile olfactometer for fMRI-studies. *J Neurosci Methods*, 209(1):189-194
- Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E, Sinding C, Aziz M, Seo HS, Negoias S, Hummel T. 2015. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(8):1937-1944
- 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
- Soussignan R, Schaal B, Marlier L, Jiang T. 1997. Facial and autonomic responses to biological and artificial olfactory stimuli in human neonates: re-examining early hedonic discrimination of odors. *Physiol Behav*, 62(4):745-758
- Trepel M. 2006. Neuroanatomie Struktur und Funktion. 3. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München.

- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273–289
- Veldhuizen MG, Nachtigal D, Teulings L, Gitelman DR, Small DM. 2010. The insular taste cortex contributes to odor quality coding. *Front Hum Neurosci*, 4
- Weltärztebund. 2008. DEKLARATION VON HELSINKI Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen.
- Winberg J, Porter RH. 1998. Olfaction and human neonatal behaviour: clinical implications. *Acta Paediatr*, 87(1):6–10
- Yousem DM, Maldjian JA, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Kraut MA, Doty RL. 1999. The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20(4):600–608.
- Zald DH, Pardo JV. 1997. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(8):4119–4124
- Zald DH, Pardo JV. 2000. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol*, 36(2):165–181
- Zou L, Dworschak A, Alizadeh R, Kamrava SK, Alwashahi M, Bock MA, Boesveldt S, Singh B, Brusevold I, Voznessenskaya V, Hummel T, Schriever VA. 2020. „U-Sniff“ - the international odor identification test for children: an extension of its normative database and study of global reliability. *Rhinology*, 58(5):471–476

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: NEURONALE VERARBEITUNG VON GERUCHSINFORMATIONEN	4
ABBILDUNG 2: RIECH-TEST	13
ABBILDUNG 3: DIE VISUELLE ANANALOGSKALEN	14
ABBILDUNG 4: PROBANDIN IM MRT	15
ABBILDUNG 5: VERSUCHSAUFBAU	16
ABBILDUNG 6: DAS VERWENDETE BLOCKDESIGN	17
ABBILDUNG 7: BESTIMMUNG DER WAHRNEHMUNGSSCHWELLE IN BEIDEN GRUPPEN	20
ABBILDUNG 8: BESTIMMUNG DER DISKRIMINATIONSFÄHIGKEIT IN BEIDEN GRUPPEN	21
ABBILDUNG 9: BESTIMMUNG DER IDENTIFIKATIONSFÄHIGKEIT	22
ABBILDUNG 10: GESAMTERGEBNIS IM RIECHTEST	22
ABBILDUNG 10: GESAMTERGEBNIS IM RIECHTEST	22
ABBILDUNG 11: BEWERTUNG DER INTENSITÄT VON PFIRSICHDUFT UND BUTANOL	23
ABBILDUNG 12: BEWERTUNG DER BEKANNTHEIT VON PFIRSICHDUFT UND BUTA- NOL	24
ABBILDUNG 13: BEWERTUNG DER HEDONIK VON PFIRSICHDUFTE UND BUTANOL	25
ABBILDUNG 14: AKTIVIERUNG DURCH PFIRSICH IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN	27
ABBILDUNG 15: AKTIVIERUNG DURCH BUTANOL IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN	28
ABBILDUNG 16: AKTIVIERUNG DURCH PFIRSICH IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN PROBANDINNEN	29
ABBILDUNG 17: AKTIVIERUNG DURCH BUTANOL IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN MÄDCHEN	30
ABBILDUNG 18: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT PFIRSICH IN DER GRUPPE DER JÜN- GEREN PROBANDINNEN IM VERGLEICH ZU DEN ÄLTEREN PROBANDINNEN	33

ABBILDUNG 19: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT BUTANOL IN DER GRUPPE DER JÜNGEREN PROBANDINNEN IM VERGLEICH ZU DEN ÄLTEREN PROBANDINNEN 34

ABBILDUNG 20: AKTIVIERUNG FÜR DEN DUFT BUTANOL IN DER GRUPPE DER ÄLTEREN PROBANDINNEN IM VERGLEICH ZU DEN JÜNGEREN PROBANDINNEN 35

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIE	10
TABELLE 2:PROBANDINNENKOLLEKTIV	10
TABELLE 3:PROBANDINNENKOLLEKTIV UND VERWERTBARKEIT DER DATEN AUFGESCHLÜSSELT NACH DEN DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN	11
TABELLE 4: ON-OFF VERGLEICH IN BEIDEN GRUPPEN MIT BEIDEN DÜFTEN	26
TABELLE 5: VERGLEICH DER DUFTSTOFFE INNERHALB DER GRUPPEN	31
TABELLE 6: ON-OFF-VERGLEICH ZWISCHEN DEN GRUPPEN	32

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	anteriores Cingulum
Ant	Anterior
AON	Nucleus olfactorius anterior
B	Butanol
BOLD	blood oxygenation dependant level
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HNO	Hals-Nasen-Ohren
L	links
Med	Medial
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl	Nucleus
OFC	Orbitofrontaler Kortex
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
P	Pfirsich
R	rechts
ROI	Region of Interest
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation Riechtest
TE	Echozeit
TR	Repetitionenzeit

Anhang

11.1 Ergebnistabellen

ON-OFF Butanol in der Gruppe der älteren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	47	3.2624	0.129	28	-18	64	Precentral	R
2	112	3.2950	0.026	52	-60	2	Temporal_Mid	R
3	10	3.4112	0.048	-14	-20	42	Cingulum_Mid	L
4	90	3.1633	0.042	18	-56	66	Parietal_Sup	R
5	22	3.1031	0.291	-16	-8	62	Supp_Mo- tor_Area	L
6	19	3.1357	0.326	46	-26	60	Postcentral	R
7	63	3.0550	0.083	-46	-28	32	SupraMarginal	L
8	8	2.9652	0.533	-30	-16	54	Precentral	L
9	11	2.9505	0.459	-48	-66	8	Temporal_Mid	L
10	7	2.9760	0.562	-30	-6	46	Precentral	L

ON-OFF Butanol in der Gruppe der jüngeren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	29	3.9469	0.211	54	-26	-12	Temporal_Mid	R
2	38	4.1120	0.155	28	56	32	Frontal_Sup	R
3	14	3.7930	0.384	-26	24	-10	Frontal_Inf_Orb	L
4	7	3.6986	0.547	-4	-8	-16	Midbrain	
5	21	3.5178	0.285	22	-56	32	Precuneus	R
6	9	3.5824	0.490	14	12	-14	Olfactory. Cau- date. Rectus	
7	8	3.3693	0.517	-36	-38	-14	Temporal_Inf	L

ON-OFF Pfirsich in der Gruppe der älteren Probandinnen

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	322	3.3867	0.000	12	-52	42	Precuneus, Cingulum_Mid	R+L L
2	173	3.3138	0.006	8	62	6	Frontal_Sup_Medial Frontal_Med_Orb Cingulum_Ant Fronal_Sup_Orb	R+L R+L L R
3	36	3.4128	0.166	32	-16	56	Precentral	R
4	25	3.3753	0.254	-12	-4	48	Supp_Motor_Area Cingulum_Mid	L L
5	17	3.2006	0.337	52	0	-24	Temporal_Mid Temporal_pole_Mid	R R
6	61	3.2275	0.078	54	-54	28	Angular Supra_Marginal	R R
7	28	3.2361	0.219	12	-14	62	Supp_Motor_Area Frontal_Sup	R R
8	7	3.1007	0.547	38	-10	42	Precentral	R
9	23	3.1944	0.264	34	48	16	Frontal_Mid	R
10	14	3.1621	0.384	-20	8	54	Frontal_Sup Frontal_Mid	L L
11	19	3.1280	0.309	0	-8	50	Supp_Motor_Area Cingulum_Mid	R+L R+L
12	10	3.1167	0.466	-10	-26	58	Precentral_Lobule	L
13	17	3.0260	0.337	60	-16	-6	Temporal_Sup Temporal_Mid	R R
14	8	3.1071	0.517	12	44	28	Temporal_Sup_Medial Frontal_Sup_Medial Frontal_Sup Cingulum_Mid Cingulum Ant	R R R R R
15	14	3.0385	0.384	-16	-36	42	Cingulum_Mid	L
16	7	2.9562	0.547	42	-24	62	Precentral	R
17	5	2.9647	0.618	-4	-22	12	Thalamus	L

ON-OFF Pfirsich in der Gruppe der jüngeren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	32	4.2004	0.311	-26	-32	2	Hippocampus	L
2	72	3.9044	0.134	26	46	4	Frontal_Mid Frontal_Sup	R R
3	41	3.6287	0.252	-34	56	22	Frontal_Mid Frontal_Sup	L L
4	28	3.5951	0.343	46	36	10	Frontal_Inf_Tri Frontal_Mid	R R
5	8	3.8531	0.629	25	66	14	Frontal_Sup	R
6	58	3.6033	0.176	12	-2	-20	ParaHippocampal	R
7	30	3.5340	0.326	-16	10	18	Caudate Putamen	L L
8	11	3.6810	0.563	2	-22	30	Cingulum_Mid Cingulum_Mid	R L
9	10	3.4788	0.584	-44	44	30	Frontal_Mid	L
10	47	3.3331	0.221	-30	24	6	Insula Frontal_Tri	L L
11	5	3.3800	0,712	-44	-10	-8	Temporal_Sup	L

Vergleich der Duftstoffe in der Gruppe der älteren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	10	3.2368	0.521	-14	-32	28	Limbic	
2	46	3.2806	0.165	18	-20	28	Limbic	
3	26	3.2122	0.292	-44	-50	-6	Temporal_Inf Temporal_Mid	L L
4	16	3.2963	0.410	14	18	48	Frontal_Sup	R
5	11	3.1067	0.499	26	-56	12	Calcarine	R
6	5	3.3232	0.663	30	-92	24	Occipital_Sup Occipital_Mid	R R
7	8	3.0471	0.570	-38	-42	6	Temporal	
8	5	3.1353	0.663	8	-92	32	Occipital	
9	5	2.9576	0.663	14	40	4	Cingulum_Ant	R

Vergleich der Duftstoffe in der Gruppe der jüngeren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	11	3.8146	0.603	64	-22	38	Supra_Marginal Postcentral	R R
2	54	3.6657	0.232	-32	-56	4	Lingual	L
3	25	3.6102	0.417	-60	-8	-16	Temporal_Mid	L
4	9	3.6296	0.643	-2	12	70	Supp_Mo- tor_Area	L
5	10	3.5134	0.622	30	-44	18	Sub_Lobar	
6	11	3.5706	0.603	-34	-34	-20	Fusiform	L
7	16	3.4537	0.523	16	-22	-26	Pons	
8	7	3.4717	0.688	-66	-16	30	Postcentral	L
9	14	3.3852	0.552	-20	-20	-20	ParaHippocam- pal Hippocampal	L L
10	7	3.2780	0.688	-22	0	72	Frontal_Sup	L
11	9	3.2702	0.643	-64	-42	30	SupraMarginal	L

Vergleich Butanol zwischen den jüngeren und älteren Probandinnen

Clus- ternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	78	3.4870	0.073	26	60	32	Frontal_Sup Frontal_Mid	R R
2	60	3.1264	0.111	-36	28	6	Frontal_Inf_Tri	L
3	14	3.2260	0.435	16	16	20	Caudate	R
4	17	3.1275	0.388	-16	62	30	Frontal_Sup Frontal_Sup_Me- dial	L L
5	8	3.0011	0.564	50	-30	-14	Temporal_Mid	R
6	7	2.9418	0.592	-34	6	-10	Insula	L
7	9	2.9763	0.538	-28	58	30	Frontal_Mid Frontal_Sup	L L
8	7	2.9642	0.592	-6	-10	-20	Brain stem	
9	6	2.8200	0.623	-20	64	24	Frontal_Sup	L

Vergleich Pfirsich zwischen den jüngeren und älteren Probandinnen

Clusternr.	Vox/Clu	T	p (unc)	x (mm)	y (mm)	z (mm)	Hirnareal	Seite
1	43	2.9688	0.188	16	-44	42	Precuneus Cingulum	R R
2	6	3.1277	0.638	12	44	28	Frontal_Sup_Me- dial Cingulum_Ant Frontal_Sup Cingulum_Mid	R R R R
3	6	2.9822	0.638	10	4	30	Cingulum	R
4	8	2.9549	0.580	30	-16	56	Precentral	R
5	9	2.9622	0.555	-12	0	50	Supp_Motor_Area	L
6	6	2.8326	0.638	10	-50	42	Precuneus	R
7	5	2.8457	0.672	2	-64	38	Precuneus	L