

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

**Korrelation zwischen dem Riechvermögen und dem Volumen von Hippocampus
beziehungsweise Amygdala bei gesunden Erwachsenen**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von Stefan Puschmann

aus Dresden

Dresden 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Grundlagen	10
2.1	Bulbus olfactorius, Riechbahn und olfaktorischer Kortex	10
2.2	Limbisches System	12
2.3	Amygdala	13
2.4	Hippocampus	14
2.5	Gedächtnisformen und Gedächtnisbildung	15
2.6	Funktion und Plastizität des olfaktorischen Systems im Zentralen Nervensystem ..	17
2.7	Riechgedächtnis.....	19
2.8	Rechtsdominanz beim Riechen	20
2.9	Olfaktometrie.....	20
2.9.1	Subjektive Riechtestung	21
2.9.2	Objektive Riechtestung	21
2.10	Magnetresonanztomographie	22
2.10.1	Klinische Anwendung	22
2.10.2	Artefakte.....	24
2.11	MR-Volumetrie	24
2.11.1	Allgemeines	24
2.11.2	Messmethoden.....	25
2.11.3	MR-Volumetrie-Studien	25
3	Material und Methoden.....	29
3.1	Fragestellungen	29
3.2	Durchführung	29
3.2.1	Probanden	30
3.2.2	Anamneseerhebung.....	30
3.2.3	Mini-Mental-Status-Test (MMST).....	31
3.2.4	Testung der Händigkeit mittels „Edinburgh inventory“	32

3.2.5	„Sniffin‘ Sticks“ Test.....	32
3.2.6	Riechgedächtnistest.....	36
3.3	Studiendesign	36
3.4	Statistische Auswertungsverfahren	37
3.5	MRT-Untersuchung.....	38
3.5.1	Allgemeiner Aufbau eines Magnetresonanztomographen	39
3.5.2	MRT-Aufklärung und MRT-Untersuchung	39
3.5.3	Untersuchungs-Sequenz.....	40
3.6	MR-Volumetrie von Gehirn, Hippocampus und Amygdala.....	40
3.6.1	DicomWorks.....	41
3.6.2	AMIRA.....	41
3.6.3	Messprotokoll Gehirnvolumina	44
3.6.4	Messprotokolle für Hippocampus und Amygdala.....	44
4	Ergebnisse	48
4.1	Deskriptive Statistik.....	48
4.1.1	Studiengruppe.....	48
4.1.2	Volumetrische Messungen	49
4.1.3	Testung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin‘ Sticks“.....	51
4.2	Korrelationsprüfungen.....	52
4.2.1	Korrelationen zwischen Volumen von Hippocampus und Amygdala mit dem Alter	52
4.2.2	Korrelation zwischen Riechvermögen und Alter	54
4.2.3	Korrelationen zwischen Riechvermögen und den Volumina von Hippocampus und Amygdala	54
4.3	Normwerte von Amygdala- und Hippocampusvolumen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	55
5	Diskussion.....	57
6	Zusammenfassung.....	66
7	Erklärung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Dissertation	71
8	Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	72

9	Literaturverzeichnis	73
10	Anhang	90
11	Abbildungsverzeichnis	94
12	Tabellenverzeichnis	95
13	Abkürzungsverzeichnis	96
14	Lebenslauf	99
15	Danksagung	103

1 Einleitung

Aus phylogenetischer Sicht zählt das Riechsystem zu den ältesten Sinnessystemen. Zur Gruppe der chemischen Sinne werden neben dem Riechen noch das Schmecken sowie der trigeminale Sinn gezählt (Finger et al. 2000).

Wenn Duftmoleküle beim Einatmen in die Nasenhöhle gelangen, können sie im Bereich der olfaktorischen Mukosa an Riechrezeptoren binden. Daraufhin wird ein Signal ausgelöst, welches über die Axone in den Bulbus olfactorius geleitet wird (Wolfe et al. 2009). Im Bulbus olfactorius werden die olfaktorischen Informationen zunächst verarbeitet, bevor sie zum olfaktorischen Kortex weitergeleitet werden. Dort werden Düfte dann wahrgenommen (Buck, 2000).

Buck und Axel identifizierten 1991 bei Mäusen eine Genfamilie, welche den Bauplan für die knapp 1000 verschiedenen olfaktorischen Rezeptoren beinhaltet. Von diesen werden jedoch nur etwa 850 exprimiert (Buck und Axel 1991). Beim Menschen wurden hierbei 392 Gene sowie 465 Pseudogene gefunden, welche olfaktorische Rezeptorproteine codieren (Olender et al. 2004). Diese Genfamilie stellt die größte im Säugergenom dar und nimmt etwa 1% des aktiven Genoms ein (Buck, 2000). Die Rezeptorneurone werden zyklisch aus den Basalzellen erneuert.

Die olfaktorische Funktion nimmt mit zunehmendem Alter ab (Doty et al. 1984; Schiffman, 1997; Yousem et al. 1998; Larsson et al. 2000; Hummel et al. 2006; Buschhüter et al. 2008). Man nimmt an, dass in Deutschland knapp 5 % der Bevölkerung unter einem kompletten Riechverlust (Anosmie) leiden sowie bei weiteren 15 % ein vermindertes Riechvermögen (Hyposmie) vorliegt (Förster et al. 2004). Ein Riechverlust oder eine partielle Anosmie kann ein Frühsymptom einer neurodegenerativen Erkrankung sein (Doty et al. 1991; Hähner et al. 2007; Wilson et al. 2007).

Das olfaktorische System besitzt zahlreiche Funktionen beim Menschen. Riechen ist wichtig für Essverhalten, Vermeidung von Gefahren und soziale Kommunikation (Stevenson, 2010).

Dazu zählt die Detektion von Nahrungsmitteln generell, das Vermeiden schlechter Nahrungsmittel, Einfluss auf den Appetit und das Essverhalten (Mattes et al. 1990; Aschenbrenner et al. 2007), Vermeidung von Gefahren wie Rauch oder Toxinen (Cain et al., 1987). Zudem scheint die Riechfunktion eine Rolle bei Sexualverhalten und Partnerwahl zu haben, sowie der Auslösung (Stevenson, 2010) und Detektion (Ackerl et al. 2002; Prehn-Kristensen et al. 2009) von Emotionen.

Umgekehrt berichten Patienten, die unter einem Riechverlust leiden, von verschiedenen Schwierigkeiten im täglichen Leben. Hierzu zählen u.a. Probleme beim Kochen und veränderten Appetit (Temmel et al. 2002), Essen verfaulter Lebensmittel, Körpergeruch (Miwa et al. 2001), Verlust des sexuellen Interesses (Gudziol et al. 2009a), Anzeichen einer Depression, mehr Unfälle im Haushalt, soziale Unsicherheit (Croy et al. 2012) aber auch die fehlende Warnfunktion vor Toxinen (Hummel und Nordin 2005). Infolge der Appetitsveränderungen bei Riechverlust wurden sowohl Gewichtsverlust als auch Gewichtszunahme beschrieben (Mattes et al. 1990; Aschenbrenner et al. 2007). Patienten mit Riechverlust haben mehr Beschwerden im täglichen Leben und empfinden dies als einen erheblichen Verlust an Lebensqualität (Frasnelli und Hummel 2005).

Das olfaktorische System ist plastisch – und adulte Neurogenese spielt hierbei offensichtlich eine große Rolle. Die Neubildung und Differenzierung von nervalen Stammzellen (adulte Neurogenese) findet hauptsächlich in zwei Regionen des Gehirns von Säugetieren statt. Zum einen in der subventrikulären Zone (SVZ) entlang des lateralen Ventrikels und zum anderen in der subgranulären Zone (SGZ) im Gyrus dentatus des Hippocampus (Gheusi und Lledo 2007; Duan et al. 2008). Mittlerweile gilt das Vorliegen von adulter Neurogenese auch beim Menschen als gesichert (Landgren und Curtis 2010). Die folgenden Ausführungen beziehen sich allerdings (wenn nicht anders gekennzeichnet) auf Arbeiten mit Säugetieren.

Neuroblasten wandern dabei von der subventrikulären Zone entlang des „rostral migration stream“ (RMS) in den Bulbus olfactorius (BO) und werden dort als Interneurone integriert (Lledo und Saghatelian 2005; Curtis et al. 2007). Die Integration neuer Neurone samt Synaptogenese geschieht kontinuierlich und soll die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli verbessern (Gheusi und Lledo 2007). Der ovale BO stellt eine Ausstülpung des Gehirns dar und gilt als primäres Riechzentrum. Er unterliegt lebenslang einer hohen Plastizität. Das konnte in Tierstudien mittels olfaktorischer Deprivation gezeigt werden. Dabei wurde ein reduziertes Volumen des BO aufgrund einer verminderten Zellzahl beschrieben, bedingt durch abnehmendes Zellüberleben. Olfaktorische Stimuli beeinflussen die Plastizität des BO somit wesentlich (Korol und Brunjes 1992; Cummings et al. 1997). Umgekehrt wurde ein Volumenanstieg des Bulbus olfactorius bei Patienten mit behandelter chronischer Rhinosinusitis sowie verbessertem Riechvermögen gefunden (Gudziol et al. 2009b).

Neuroblasten, die in der SGZ gebildet werden, verbleiben meist im Gyrus dentatus und differenzieren sich dort zu Körnerzellen, können aber auch in andere Bereiche des Hippocampus (HC) migrieren (Takemura, 2005). Da der HC Teil vieler neuronaler Netzwerke unterschiedlicher Funktionen ist, bekommt er axonale Signale aus zahlreichen Hirnregionen (Acsády and Káli 2007). Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle beim Lernen und der Gedächtnisbildung (Sahay und Hen 2007). Er selbst gehört nicht zum primären

olfaktorischen Kortex, allerdings projizieren afferente Neurone des Entorhinalen Kortex in den Hippocampus. Im Gegensatz dazu gilt die benachbarte Amygdala als Teil des primären olfaktorischen Kortex (Gottfried et al. 2002). Die hippocampale Neurogenese wird insbesondere durch Umweltfaktoren, Gerüche, Streß aber auch das Altern beeinflusst (Arisi et al. 2011). Pope und Wilson beschreiben umgekehrt eine durch olfaktorische Deprivation (Bulbektomie bei Ratten) induzierte Apoptose sowie verminderte Prolifertionsrate von Zellen insbesondere im ipsilateralen Gyrus dentatus aber auch dem piriformen Cortex (Pope und Wilson 2007). Riechen trägt somit zum Überleben hippocampaler Zellen sowie der adulten Neurogenese bei.

Mittlerweile gilt das Vorliegen von adulter Neurogenese (insbesondere in der SGZ und SVZ) auch beim Menschen als gesichert (Landgren und Curtis 2010). Bereits 1998 konnten Bestandteile von Vorläuferzellen im menschlichen Gyrus dentatus des Hippocampus nachgewiesen werden (Eriksson et al. 1998). Eine Migration der Neuroblasten von der SVZ insbesondere zum Bulbus olfactorius entlang des lateralen Ventrikels (RMS) wurde gezeigt (Curtis et al. 2007; Sanai et al. 2011). Neurogenese samt Migration sind aber insbesondere in den ersten 18 Lebensmonaten ausgeprägt und nehmen anschließend ab (Sanai et al. 2011). Spalding und Kollegen entdeckten, dass täglich etwa 700 neue Neuronen in jeden Hippocampus integriert werden, was einem Austausch hippocampaler Zellen von knapp 2% entspricht (Spalding et al. 2013).

Die vorangegangenen Betrachtungen lassen einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und dem Volumen von Strukturen des Riechgehirns vermuten. Hierzu wurden auch schon einige volumetrische Studien durchgeführt.

Yousem et al. konnten 1996 eine Reduktion des Hippocampusvolumens bei 4 von 25 Patienten mit kongenitaler Hyposmie oder Anosmie sowie bei sämtlichen Patienten eine Aplasie bzw. Hypoplasie von BO und TO durch MR-Volumetrie nachweisen (Yousem et al. 1996). Zwei Jahre später untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Größe von BO und TO sowie dem Temporallappen bei 36 Probanden. Sie konnten damals allerdings keine Korrelation zwischen Riechfunktion und Strukturgröße finden (Yousem et al. 1998). Dies gelang jedoch Buschhüter. An einem großen Kollektiv konnte der Zusammenhang zwischen Riechfunktion und der Größe des Bulbus olfactorius gezeigt werden. (Buschhüter et al. 2008).

Rupp und Kollegen untersuchten 2005 den Zusammenhang von olfaktorischer Funktion und dem Volumen von Amygdala, Hippocampus und präfrontaler Region bei 33 männlichen Schizophreniepatienten und 40 gesunden Probanden. Bei den Patienten zeigten sich gute Korrelationen zwischen Riechvermögen und Größe von Amygdala und Hippocampus.

Signifikant war aber lediglich der Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und der Fähigkeit zu Diskriminieren ($r=0.49$, $p=0.004$). Solche signifikanten Zusammenhänge konnten bei den gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden (Rupp et al. 2005).

Die Größe und strukturelle Plastizität von Amygdala und Hippocampus wurden bereits bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen untersucht. Hierzu zählen unter anderem Alzheimerdemenz (Killiany et al. 2002, Leinsinger et al. 2003; Teipel et al. 2006; Barnes et al. 2009; Teipel et al. 2010), Temporallappenepilepsie (Szabo et al., 2006; Scorzin et al., 2008; Pardoe et al. 2009; Akhondi-Asl et al., 2011), Multiple Sklerose (Anderson et al. 2010), Schizophrenie (Rupp et al. 2005; Velakoulis et al. 2006; Klär et al. 2010), akute Psychose (Velakoulis et al. 2006), Depression (Tae et al. 2008; Hajek et al. 2009; van Eijndhoven et al. 2009), bipolare Störung (Doty et al. 2008; Hajek et al. 2009), posttraumatische Belastungsstörung (Karl et al. 2006) sowie bei Riechverlust (Yousem et al. 1996).

Jedoch wurde in den meisten Studien nur eine kleine, teilweise gar keine Kontrollgruppe eingeschlossen. In zahlreichen Arbeiten wurden automatische Meßverfahren benutzt (u.a. FreeSurfer, Individual Brain Atlases using Statistical Parametric Mapping). Viele Arbeitsgruppen nutzten die manuelle Volumenbestimmung. Dabei scheint die Meßmethode einen Einfluß auf die zu messende Größe zu haben (Tae et al. 2008; Akhondi-Asl et al. 2011).

Zu den Einflußfaktoren bei der Volumetrie zählen unter anderem die Bildauflösung, Stärke des MR-Tomographen, MR-Sequenz, Anzahl der Untersucher sowie teilweise unterschiedliche angenommene Grenzen der zu messenden Strukturen (Karl et al. 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden 117 gesunde Probanden untersucht, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Riechvermögen und der Größe von Hippocampus und Amygdala bei gesunden Menschen existiert. Ziel der Studie war es ebenfalls altersabhängige Normwerte der Volumina von Hippocampus und Amygdala geschlechtergetrennt zu ermitteln. Diese Normwerte könnten zukünftig in der Amygdala- und Hippocampusvolumetrie von Bedeutung sein, um Krankheiten, die mit Riechverlust einhergehen, zu diagnostizieren bzw. den Verlauf einer solchen Erkrankung besser beurteilen zu können.

2 Grundlagen

2.1 Bulbus olfactorius, Riechbahn und olfaktorischer Kortex

Der ovale Bulbus olfactorius (BO) stellt eine Ausstülpung des Gehirns dar und gilt als primäres Riechzentrum. Er befindet sich an der Basis des Stirnhirns (Lobus frontalis) und basal liegt er der Lamina cribrosa des Siebbeins auf. Der Bulbus olfactorius besteht aus oberflächenparallelen Schichten. Er ist unterteilt in einige hundert diskrete Ansammlungen von jeweils nur wenigen Nervenzellen, so genannte Glomeruli. Die Axone der primären Riechsinneszellen projizieren in den Glomeruli sowohl stark konvergent auf Mitral- und Büschelzellen, als auch auf periglomeruläre Neurone. Beim Menschen werden mehr als 10.000 Glomeruli vermutet (Maresh et al. 2008). Dabei erhält jedes Glomerulum afferente Fasern der Riechzellen, die denselben Rezeptortyp besitzen (Mombaerts, 1999). Unterschieden werden rund 392 verschiedene Rezeptortypen (Olender et al. 2004). Aufgrund der geruchsspezifischen konvergenten Verschaltung entstehen nach Stimulierung charakteristische Aktivierungsmuster der Glomeruli im BO. Die Geruchswahrnehmung ist im Prinzip eine Deutung der Erregungsmuster (Axel et al. 1995).

Büschelzellen und Mitralzellen (Projektionsneurone) entsenden ihrerseits Axone durch den Tractus olfactorius bis hin zum olfaktorischen Kortex. Allerdings wird die Weiterleitung des Geruchssignals noch durch zahlreiche Interneurone beeinflusst. Periglomeruläre Neurone können sowohl in eigene, als auch benachbarte Glomeruli projizieren und dort Mitral- und Büschelzellen hemmen (intraglomeruläre und interglomeruläre Modifikation). Körnerzellen bilden reziproke Synapsen mit lateralen Dendriten der Projektionsneurone. Diese Form der lateralen Hemmung dient der Kontrastverschärfung von Riecheindrücken (Urban, 2002). Man kann dadurch Düfte besser unterscheiden.

Den Bulbus olfactorius erreichen aber auch zentrale Fasern, vor allem aus dem olfaktorischen Kortex, dem kontralateralen Bulbus olfactorius aber auch aus Kerngebieten des Hirnstamms. Bevorzugt projizieren diese Fasern auf Interneurone.

Der Tractus olfactorius wird aus afferenten Fasern der Mitral- sowie Büschelzellen und efferenten Fasern aus dem olfaktorischen Kortex gebildet. Der Tractus olfactorius lateralis (der mediale und intermediäre Anteil sind beim Menschen rudimentär (Eslinger et al. 1982)) verläuft im Sulcus olfactorius, lateral des Gyrus rectus, ipsilateral nach kaudal. Seine Fasern erreichen verschiedene sekundäre olfaktorische Strukturen. Dabei handelt es sich um Kerngebiete sowie Rindenareale, welche sich allesamt im basalen Vorderhirn bzw. dem medialen Temporallappen befinden. Zum olfaktorischen Kortex zählen piriformer Kortex,

entorhinaler Kortex, Nucleus olfactorius anterior, Tuberculum olfactorium sowie Nucleus corticalis der Amygdala und periamygdalärer Kortex (Gottfried, 2006a). Dabei verlaufen sämtliche Fasern bidirektional, mit Ausnahme der Fasern zum Tuberculum olfactorium (Carmichael et al. 1994). Vom piriformen Cortex projizieren Fasern zur agranulären Inselrinde, dem orbitofrontalen Cortex und dem medialen Thalamus. Vom entorhinalen Cortex verlaufen Bahnen zum Hippocampus und dem perirhinalen Cortex (Gottfried, 2006a).

Ein Hauptast des Tractus olfactorius lateralis verläuft zum Nucleus olfactorius anterior. Dieser Kern liegt im Trigonum olfactorium. Über diesen ziehen inhibitorische Fasern durch die vordere Kommissur zu Körner- und periglomerulären Zellen des kontralateralen Bulbus olfactorius (Witt et al. 2008) sowie Fasern, die den linken und rechten piriformen Kortex miteinander verbinden (Yeshurun et al. 2008). Weitere Fasern des Tractus olfactorius lateralis erreichen über das Tuberculum olfactorium unter anderem das ventrale Corpus striatum und Corpus pallidum (Gottfried, 2006a).

Zudem gelangen olfaktorische Informationen auch in vegetative Zentren (Formatio reticularis, Hypothalamus) und das limbische System (u.a. Amygdala und Hippocampus) (Asan, 2004a; Draguhn et al. 2005; Gottfried, 2006a; Hatt et al. 2007; Trepel 2008; Witt et al. 2008). Das olfaktorische System ist also auch mit Strukturen und Netzwerken verbunden, welche Bedeutung für Emotionen, Vorlieben, Gedächtnis und Entscheidungen haben (Gottfried, 2011).

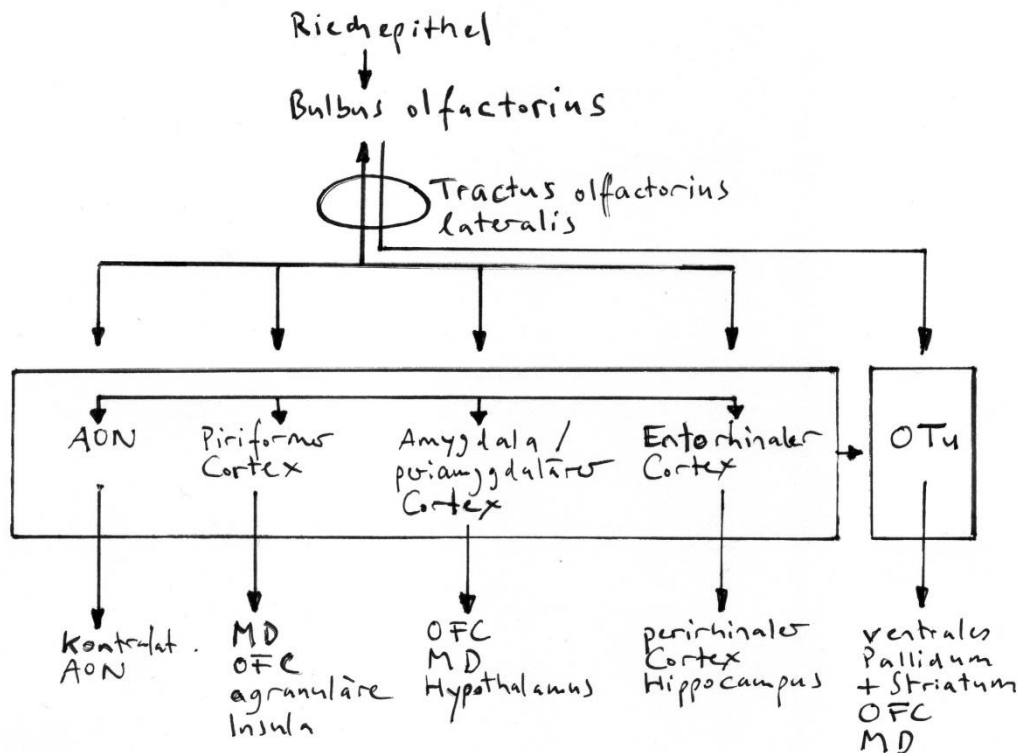


Abbildung 1 Schematische Darstellung der wichtigsten zentralen olfaktorischen Strukturen und Verbindungen (nach Gottfried, 2006a).

Die eingerahmten Strukturen repräsentieren den primären olfaktorischen Cortex; AON= Nucleus olfactorius anterior, MD= mediodorsaler Thalamus, OFC= orbitofrontaler Cortex, OTu= Tuberculum olfactorium

2.2 Limbisches System

Der Begriff des limbischen Systems geht auf Paul Broca zurück. Er beschrieb Gehirnteile, die sich wie ein Saum um Zwischenhirn (Diencephalon) und Balken (Corpus callosum) legen.

Unter dem Begriff des limbischen Systems fasst man mittlerweile verschiedene kortikale und subkortikale Strukturen zusammen, die funktionell miteinander in Verbindung stehen. Dazu gezählt werden meist Hippocampus (einschliesslich Gyrus dentatus, Cornu ammonis und Fornix), Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis (mit Area entorhinalis) sowie Corpus amygdaloideum und Corpus mamillare. Des Weiteren vermutet man eine Zugehörigkeit von Teilen des Riechgehirns samt Septumregion (Area septalis), des Indueum griseum aber auch einigen thalamischen Kernen.

Durch zahlreiche, vielfältige neuronale Verschaltungen werden dem limbischen System Beteiligungen an folgenden Funktionen zugeordnet: Lernen und Gedächtnisbildung, Filtern

von Informationen, sensorische Informationen affektiv bewerten, Emotionsbildung, Handlungsplanung, soziale Interaktionen sowie neuroendokrine und autonome Funktionen.

Aufgrund dieser zahlreichen Funktionen überrascht es nicht, dass man bei neuropsychiatrischen Erkrankungen häufig Schädigungen von limbischen Strukturen oder deren Verbindungen findet (Asan, 2004b; Trepel, 2008).

2.3 Amygdala

Die mandel- bis olivenförmige Amygdala (Corpus amygdaloideum) besteht aus grauer Substanz und setzt sich aus vielen Einzelkernen zusammen. Sie sitzt anterior und superior zum Hippocampus im superomedialen Teil des Temporallappens. Umgeben wird die Amygdala neben dem Hippocampus von den darüber liegenden Basalganglien und dem darunter liegenden Entorhinalen Cortex.

Die Einzelkerne können morphologisch in eine oberflächliche, eine laterobasale und eine zentromediale Kerngruppe unterteilt werden. Dazu kommen die Ncl. paralaminaris und interstitiales (Asan, 2004b). Diese sind untereinander komplex miteinander verschaltet. Die Amygdala ist ein Teil des limbischen Systems und dementsprechend eng mit anderen limbischen Strukturen, aber auch mit neokortikalen Zentren, verbunden. Zu den wichtigsten Verbindungen zählt man die Stria terminalis und die basale Mandelkernstrahlung (Fibrae amygdalofugales ventrales). Die Stria terminalis verläuft von der Amygdala aus entlang der medialen Seite des Ncl. caudatus und zieht ins Zwischenhirn (v.a. Hypothalamus). Die basale Mandelkernstrahlung führt hauptsächlich Fasern zwischen Amygdala und Thalamus sowie dem Hypothalamus. Wie bereits angeführt, projizieren Bulbusneurone auch direkt in Kerngebiete der Amygdala (Gottfried, 2006a). Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten Reaktionen auf olfaktorische Stimuli (Hudry et al. 2001). Die Amygdala gilt als die zentrale Schaltstation zwischen hypothalamischen und Hirnstammzentren (Steuerung endokriner, viszeraler, somatomotorischer Prozesse) und kortikalen Arealen, die mit Gedächtnisfunktionen, Motivation oder Emotion befasst sind.

Sie besitzt somit einen modulierenden Einfluss auf die vegetativen hypothalamischen Zentren (u.a. Kreislaufregulation, Nahrungsaufnahme, Hormonsekretion), vermittelt aber auch besonders emotional ausgelöste Verhaltensweisen (beispielsweise Angst/Fluchtbereitschaft bei Anblick eines Fressfeindes) (Asan, 2004b; Trepel, 2008). „Eine besondere Rolle spielt das Corpus amygdaloideum für die emotionale Bewertung von Sinnesreizen und für die Speicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte“ (Trepel, 2008). Dies gilt auch für das Erinnern an emotionale Gedächtnisinhalte. Im funktionellen MRT

wurden hierbei hohe Aktivitäten in Amygdala und Hippocampus gemessen, die durch einen spezifischen olfaktorischen Stimulus ausgelöst wurden (Herz et al. 2004).

2.4 Hippocampus

Der Hippocampus besitzt eine längliche, tatzenähnliche Struktur. Er liegt im Temporallappen kaudal der Amygdala und wird lateral überwiegend vom Unterhorn des Seitenventrikels begrenzt. Der hintere Anteil des Hippocampus geht in den Fornix über und reicht bis an das caudale Ende des Corpus callosum heran. Nach ventral erfolgt die Abgrenzung zur Amygdala durch den Alveus, in dem zahlreiche Nervenfasern verlaufen.

Histologisch wird der Hippocampus in Gyrus dentatus, Cornu ammonis sowie das Subiculum unterteilt. Ist von der Hippocampusformation die Rede, wird noch die Area entorhinalis zum Hippocampus dazugerechnet (Asan, 2004b; Trepel, 2008). Diese schließt sich an das Subiculum an. Afferenzen erreichen den Hippocampus hauptsächlich aus der Area entorhinalis, der Septumregion, dem Thalamus, dem Gyrus cinguli, der Amygdala sowie dem Hypothalamus (Trepel, 2008). Die meisten Efferenzen verlaufen im Fornix bis zur Septumregion, der Amygdala, dem Hypothalamus, sowie dem Corpus mamillare der ipsi- aber auch kontralateralen Seite.

Eine wichtige Funktion besitzt der Hippocampus bei der Gedächtnisbildung (insbesondere von expliziten Gedächtnisinhalten), ist jedoch auch an endokrinen, viszeralen und emotionalen Vorgängen als Teil des limbischen Systems beteiligt (Asan, 2004b; Trepel, 2008).

Anatomisch, aber auch funktionell, besteht der Hippocampus aus einem ventralen und einem dorsalen Anteil. Zellen des ventralen Hippocampus projizieren dabei direkt in den BO. Bei olfaktorischem Lernen konnten kohärente Hirnströme zwischen dem BO sowie den beiden Anteilen des Hippocampus gemessen werden, wobei die Kohärenz mit dem ventralen Anteil größer war (Martin et al. 2007).

In Läsionsstudien zeigte sich dagegen etwas überraschend, dass der dorsale Hippocampus wichtiger für Lernen und Gedächtnisbildung ist (Moser et al. 1993), während der ventrale Anteil eher Emotionen beeinflusst (Bannerman et al. 2004).

Eine Besonderheit ist, dass in den Körnerzellen des Gyrus dentatus neue Nervenzellen gebildet werden (Gheusi und Lledo 2007; Duan et al. 2008). Die hier gebildeten Neuroblasten verbleiben meist im Gyrus dentatus und differenzieren sich dort zu Körnerzellen, können aber auch in andere Bereiche des Hippocampus migrieren (Takemura, 2005). Die hippocampale Neurogenese wird insbesondere durch Umweltfaktoren, Gerüche,

Stress aber auch das Altern beeinflusst (Arisi et al. 2011). Pope und Wilson beschreiben umgekehrt eine durch olfaktorische Deprivation (Bulbektomie bei Ratten) induzierte Apoptose sowie verminderte Proliferationsrate von Zellen insbesondere im ipsilateralen Gyrus dentatus aber auch dem präfrontalen Cortex (Pope und Wilson 2007). Riechen trägt somit zum Überleben hippocampaler Zellen sowie der adulten Neurogenese bei.

2.5 Gedächtnisformen und Gedächtnisbildung

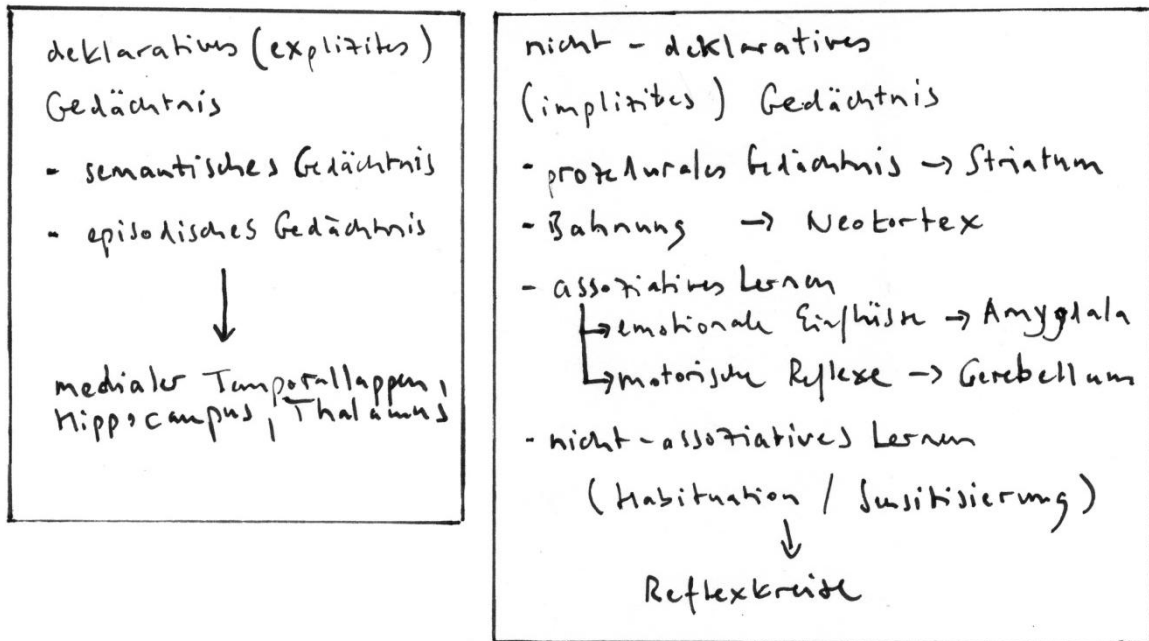


Abbildung 2 Systeme des Gedächtnisses mit Angabe kritisch beteiligter Strukturen (frei nach Pape et al. 2005)

Im Gehirn gibt es zwei qualitativ unterschiedliche Gedächtnissysteme. Differenziert werden dabei explizites (deklaratives) und implizites (nicht deklaratives) Gedächtnis. Im expliziten Gedächtnis wird überwiegend Faktenwissen mit episodischen und semantischen Informationen bewusst gespeichert, welches meist in Sprachform (deklarativ) wiedergegeben werden kann. Sowohl am Lernen als auch der Wiedergabe der Fakten sind die Hippocampusformation, der Gyrus parahippocampalis, der entorhinale Kortex, der perirhinale Kortex, sowie Thalamuskern von entscheidender Bedeutung.

Im Gegensatz dazu werden im impliziten Gedächtnis Fähigkeiten und Prozeduren gespeichert. Lernen und Abruf geschehen häufig unbewusst. Subsummiert werden prozedurales Gedächtnis, Bahnung, assoziatives und nicht-assoziatives Lernen.

Die einfachste und verbreitetste Lernform ist die Habituation (Anpassung an einen wiederholten, für den Organismus als unwichtig erkannten Reiz). Im Gegensatz dazu nimmt bei der Sensitivierung eine Reaktion auf einen als wichtig erkannten Reiz zu. Beide Lernformen werden dem nicht-assoziativen Lernen zugeordnet. Beim assoziativen Lernen werden zwei zeitnah eingehende Reize miteinander verknüpft. Bei der Vermittlung emotionaler Einflüsse auf die Gedächtnisbildung spielt die Amygdala eine wesentliche Rolle.

Bei bilateraler Schädigung der Amygdala zeigen die Patienten keine Defizite in allgemeinem Wahrnehmungsvermögen oder motorischer Aktivität, Intelligenz, Gedächtnisleistung und Sprachfunktion. Allerdings sind sie nicht oder kaum in der Lage, den emotionalen Ausdruck von Furcht in menschlichen Gesichtern zu erkennen, zu beschreiben oder zu reproduzieren (Pape et al. 2005). Bei bilateraler Schädigung des Hippocampus bleibt das implizite Gedächtnis unauffällig. Beim expliziten Gedächtnis wird eine anterograde Amnesie beobachtet. Das bedeutet, dass ab dem Zeitpunkt der Schädigung keine neuen Fakten mehr dauerhaft gespeichert werden können.

Die Gedächtnisbildung erfolgt stufenweise in zeitlichen Stadien.

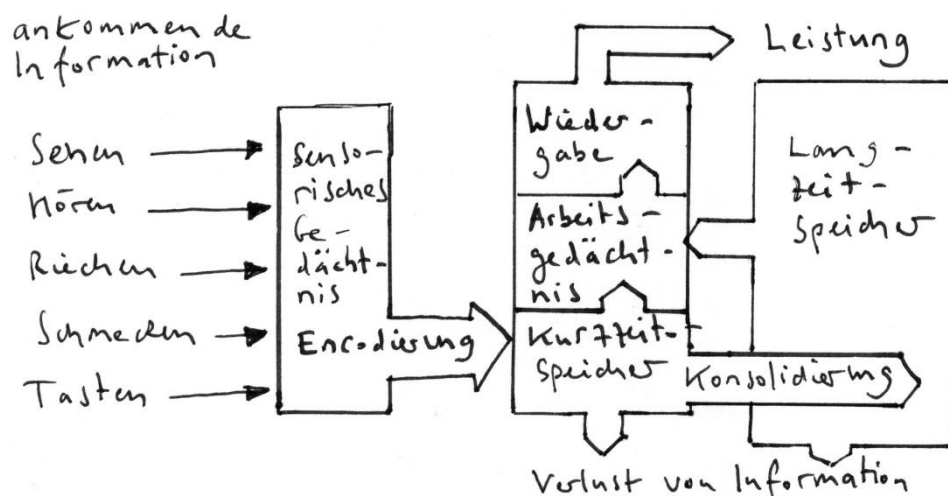


Abbildung 3 Informationsfluss ins Kurz- und Langzeitgedächtnis (frei nach Birbaumer et al. 2007)

Das sensorische Gedächtnis vermittelt eine Vorstellung aller gegenwärtigen Ereignisse und schafft damit eine wichtige Voraussetzung, um Aufmerksamkeitssysteme zu aktivieren und Merkmale zu extrahieren (Pape et al. 2005). Es besitzt eine große Kapazität und hält nur bis zu einer Sekunde an. Die Speicherung erfolgt nicht bewusst.

Ins Kurzzeitgedächtnis gelangen nur selektierte Informationen. Dieses besitzt eine begrenzte Kapazität und hält diese Informationen für Sekunden bis Minuten vor. Dabei können nur etwa 7 +/-2 Informationseinheiten gleichzeitig behalten werden. Eine besondere Form des Kurzzeitgedächtnisses ist das Arbeitsgedächtnis, welches sowohl für die Bildung als auch den Abruf von Informationen (besonders des deklarativen Gedächtnisses) erforderlich ist.

Durch Konsolidierung gelangen wiederum ausgewählte Informationen ins Langzeitgedächtnis. Wie der Name schon sagt, ist dieses von großer Dauer mit ebenso großer Kapazität. Die Konsolidierung selbst wird durch Üben von Tätigkeiten bzw. Wiederholen von Informationen gefördert. Die dadurch im Langzeitgedächtnis geformte Gedächtnisspur bezeichnet man als Engramm. Unter Encodierung versteht man sämtliche Prozesse, die daran beteiligt sind, die Informationen in eine dauerhafte Form zu überführen. Will man nun Inhalte aus dem Langzeitspeicher wiedergeben, so müssen diese wieder ins Kurzzeitgedächtnis gebracht werden. Das Vergessen (Extinktion) dient ebenfalls der Selektion von Informationen (Pape et al. 2005; Birbaumer et al. 2007). Die Gedächtnisbildung kann während und nach der eigentlichen Lernphase von verschiedenen Stoffen bzw. Systemen beeinflusst werden. Zu diesen endogenen Gedächtnismodulatoren gehören u.a. Glukokortikoide, Katecholamine, Opioidpeptide sowie Neuropeptide. Aber auch Alkohol und Drogen können mit diesen Systemen interagieren und somit als Gedächtnismodulatoren wirken. Bei der Vermittlung emotionaler Einflüsse auf die Gedächtnisbildung spielt die Amygdala eine wesentliche Rolle (Pape et al. 2005; Birbaumer et al. 2007; Trepel, 2008).

2.6 Funktion und Plastizität des olfaktorischen Systems im Zentralen Nervensystem

Die olfaktorischen Strukturen mitsamt Riechbahn und Verschaltung untereinander wurden bereits beschrieben. Zur Wiederholung: zum olfaktorischen Kortex zählen piriformer Kortex, entorhinaler Kortex, Nucleus olfactorius anterior, Tuberculum olfactorium sowie Nucleus corticalis der Amygdala und periamygdalärer Kortex. Vom entorhinalen Kortex verlaufen Bahnen zum Hippocampus und dem perirhinalen Kortex (Gottfried, 2006a). Im Gegensatz zu anderen Sinnessystemen unterscheidet sich das olfaktorische System durch überwiegend ipsilaterale Projektionen ohne automatische Verschaltung im Thalamus sowie eine Überschneidung mit limbischen Strukturen (Gottfried, 2006a).

Der piriforme Kortex vermittelt die Wahrnehmung von Düften (Gottfried, 2006a). Aktivität kann dort sowohl durch Düfte aber auch durch Schnüffeln - in Abwesenheit von Düften - gemessen werden (Sobel et al. 1998). Der piriforme Kortex ist offensichtlich auch in olfaktorisches Lernen und Gedächtnisbildung involviert (Gottfried, 2006b). Im anterioren

Anteil werden Informationen zur Identität des olfaktorischen Stimulus gespeichert, im posterioren Anteil des piriformen Kortex eher Aspekte der Qualität (Gottfried, 2006a).

Bei der Vermittlung emotionaler Einflüsse auf die Gedächtnisbildung spielt die Amygdala eine wesentliche Rolle. Die Amygdala vermittelt assoziatives Lernen visueller und olfaktorischer Stimuli. Zudem ist die amygdaläre Aktivität abhängig von Intensität und Hedonik (Gottfried, 2006a).

Den orbitofrontalen Kortex (OFC) erreichen nicht nur Projektionen des primären olfaktorischen Kortex, sondern auch aus Arealen, in denen andere Sinnesmodalitäten verarbeitet werden. Hier erfolgt die multimodale Integration. Eine wichtige Rolle spielt der OFC beim Lernen und dem Verhalten (Gottfried, 2006a).

Mittels Bildgebung bei olfaktorischer Stimulation wurde eine Dissoziation der Funktionen abhängig der Anatomie des OFC festgestellt (Gottfried, 2006a). Im kaudalen Anteil erfolgen wohl die bewusste Wahrnehmung sowie Unterscheidung von Gerüchen. Die weiter rostral gelegenen Anteile vermitteln assoziatives Lernen (Gottfried et al. 2002a) und Gedächtnisbildung (Savic et al. 2000) olfaktorischer Stimuli. Angenehme Gerüche stimulieren eher den medialen orbitofrontalen Kortex, demgegenüber wird der laterale Anteil des OFC eher von unangenehmen Gerüchen aktiviert (Rolls et al. 2003).

Das olfaktorische System reagiert auf exogene Änderungen mittels verschiedener Mechanismen. Gelangen beispielsweise bei einer temporären nasalen Obstruktion weniger Duftmoleküle bis zu den olfaktorischen Rezeptoren, kann dadurch die Empfindlichkeit für olfaktorische Reize im Bulbus olfactorius gesteigert werden (Wilson und Sullivan 1995).

Im Gegensatz dazu wird bei verlängerter oder wiederholter olfaktorischer Stimulation die Empfindlichkeit für olfaktorische Reize im Bulbus olfactorius gesenkt und damit eine Habituation induziert (Dalton und Wysocki 1996).

Durch explizites Training und assoziatives Lernen können rezeptive Felder im Riechhirn modifiziert werden, sodass als wichtig gelernte Düfte besonders wahrgenommen werden (Li et al. 2008). Wird ein Duft mit einer negativen Konsequenz verbunden gelernt, wird die Verarbeitung im Bulbus olfactorius (Sullivan und Wilson 1991) und dem piriformen Kortex (Li et al. 2008) verändert. Zudem wird die Aktivität in der basolateralen Amygdala (Sullivan et al, 2000) erhöht und das Diskriminationsvermögen gegenüber ähnlichen Düften verbessert (Li et al. 2008).

2.7 Riechgedächtnis

Zu den Strukturen des Riechgedächtnisses zählen laut Nordin hauptsächlich entorhinaler Kortex, Amygdala (AG) sowie Hippocampus (HC). Riechgedächtnisleistungen verschlechtern sich im Alter (Murphy et al. 1997; Nordin und Murphy 1998). Dabei ist die Wiedererkennung von Gerüchen im Vergleich zur zusätzlichen Identifikation samt verbaler Wiedergabe im Alter geringer beeinträchtigt (Murphy et al. 1997).

Die Wiedererkennung und anschließend verbale Wiedergabe zuvor präsentierter Gerüche ist eine komplexe Aufgabe und basiert auf semantischem und episodischem Gedächtnis. Sie wird von jungen (im Vergleich zu älteren) Menschen besser geleistet. Zudem besitzen sie bei wiederholter Präsentation eine bessere Lernrate im Vergleich zu älteren Menschen. Die unmittelbare Wiedergabe von gehörten Begriffen ist vergleichsweise deutlich erfolgreicher. Diese Fähigkeit ist ebenso altersabhängig (Nordin und Murphy 1998). Die Wiedererkennung unvertrauter Gerüche unterliegt jedoch keiner Altersabhängigkeit (Larsson et al. 2006).

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass kognitive Faktoren einen relevanten Einfluss auf die Identifikation von Gerüchen (Economou, 2003; Larsson et al. 2004) und somit auch auf Riechgedächtnisleistungen besitzen (Larsson et al. 2004). Hierzu zählen Faktoren wie Bildung, Geschwindigkeit oder Vokabular (Larsson et al. 2004). Kognitive Funktionen selbst nehmen altersabhängig ab (Park und Minear 2004). Riechgedächtnisleistungen gelten aber als besonders vulnerabel (Murphy und Nordin 1997). Insbesondere wurden altersabhängige Veränderungen beim Sehen und Hören – im Vergleich zum Riechen - bislang gut untersucht. Das olfaktorische Kurzzeitgedächtnis ist besonders wichtig für die Diskrimination und Identifikation von Gerüchen und ist bei Kindern sowie Älteren erniedrigt (Zucco et al. 2014).

In der Literatur wird in Bezug auf das Riechen auch zwischen einem Quellen- und Faktengedächtnis unterschieden. Fakten werden bevorzugt im Temporallappen verarbeitet (Stark und Squire 2000; Stark und Squire 2003), die Herkunft bzw. Quelle des olfaktorischen Stimulus wird dagegen im Frontallappen gespeichert (Craik et al. 1990). Das Faktengedächtnis ist bei Gesunden auch im Alter unverändert. Das Quellengedächtnis nimmt dagegen im Erwachsenenalter ab. (Cerf-Ducastel und Murphy 2003; Gilbert et al. 2006; Hernandez, 2008) und ist von den Einprägebedingungen während der Darbietung olfaktorischer Reize (informiert/nicht informiert) unabhängig (Hernandez, 2008).

Die Fähigkeit der Identifikation von Gerüchen anhand vorgegebener Begriffe (cued identification) nimmt altersabhängig etwa ab dem 60. Lebensjahr ab (Larsson et al. 2000; Murphy et al. 2002; Larsson et al. 2004; Wehling et al. 2010). Die Abnahme dieser „cued identification“ im Alter wird studienabhängig als signifikant (Economou, 2003; Larsson et al.

2004) bzw. nicht signifikant (Wehling et al. 2010) beschrieben. Zudem ist diese Art der Identifikation der freien Identifikation von Gerüchen überlegen (Larsson et al. 1999).

Die Fähigkeit der freien Identifikation von Gerüchen ist altersabhängig und verläuft in Form eines entgegengesetzten „U“, ist also im Kindes- und Greisenalter geringer und erreicht im Erwachsenenalter ihr Maximum (Cain et al. 1995). Die entsprechende Abnahme im Alter ist signifikant (Wehling et al. 2010).

Die Bewertung der freien Identifikation erfolgt dabei am besten durch Einordnung der Antwort in 4 Kategorien (richtig, ähnlich, falsch, keine Antwort) nach Rabin und Cain 1984. Außerdem ist sie abhängig von der Dauer der Ausbildung (Wehling et al. 2010).

2.8 Rechtsdominanz beim Riechen

Es existieren zunehmend Hinweise, dass die rechte Hemisphäre (Rechtsdominanz) für das Riechen wichtiger zu sein scheint als die linke. In mehreren Arbeiten zeigten sich nach Gabe olfaktorischer Stimuli höhere Aktivitäten vieler Kernstrukturen im Bereich der rechten Hemisphäre (Zatorre et al. 1992; Fulbright et al. 1998; Yousem et al. 1999; Savic und Gulyas 2000; Cerf-Ducastel und Murphy 2009). Umgekehrt zeigte sich bei Hyposmikern ein Verlust an grauer Masse insbesondere in der rechten Hemisphäre (Bitter et al. 2010). Bei hyposmischen Parkinsonpatienten fand sich im funktionellen MRT nach olfaktorischer Reizung in der rechten Amygdala und dem rechten Hippocampus im Vergleich zur linken Seite keine Aktivität (Hummel et al. 2009).

Bei Linkshändern soll die linke Riechschwelle, bei Rechtshändern die rechte Riechschwelle besser sein (Youngentob et al. 1982). Im Gegensatz zu dieser Arbeit beschreiben Cain und Gent eine rechtsdominante Riechschwelle unabhängig der Händigkeit (Cain und Gent 1991). Während Zatorre und Jones-Gotman eine Rechtsdominanz des Diskriminationsvermögens unabhängig von der Händigkeit beschrieben (Zatorre und Jones-Gotman 1990), wiesen Hummel und Kollegen bei Linkshändern eine Linksdominanz bei der Diskrimination nach (Hummel et al. 1998b). Die Rechtsdominanz beim Diskriminationsvermögen trifft insbesondere auf nicht vertraute Gerüche zu (Savic und Berglund 2000).

2.9 Olfaktometrie

Die Messung der Riechfunktion nennt man Olfaktometrie. Die Testung des Riechvermögens ist mithilfe psychophysischer Verfahren möglich, die auf die Mitarbeit des Probanden angewiesen sind (sog. „subjektiver“ Tests) bzw. auf Techniken beruhen, deren Ergebnis weitestgehend von der Testperson unabhängig sind (sog. „objektive“ Verfahren) (Landis et al. 2003).

2.9.1 Subjektive Riechtestung

Im Folgenden sind einige wichtige Verfahren zur subjektiven Riechtestung kurz dargestellt.

2.9.1.1 „Sniffin’ Sticks“ Test

Der „Sniffin’ Sticks“ Test ist ein standardisierter und validierter klinischer Test zur Untersuchung des Riechvermögens (Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000). Der Test ist international anerkannt und wird von der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. empfohlen. Dieser Riechtest beinhaltet einen Riechschwellen-, Diskriminations- sowie einen Identifikationstest. Hierbei sind Filzstifte mit Duftstoffen gefüllt. Bei der Testung wird die Kappe entfernt, der jeweilige Stift wird durch den Untersucher für ungefähr 2-3 Sekunden etwa 2 cm unter die Nasenlöcher des Probanden gehalten. Bei der Schwellen- und Diskriminationstestung trägt der Proband eine Augenmaske zum Ausschluss einer visuellen Manipulation. Bei häufiger Anwendung wird eine Haltbarkeit von 6 Monaten garantiert. Die Testung dauert etwa 30 Minuten.

2.9.1.2 UPSIT

Der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) ist ein quantitativer Riechtest zur Bestimmung des Riechidentifikationsvermögens (Doty et al. 1984b). Hierbei sind 40 unterschiedliche Duftstoffe mikroverkapselt auf Testkits aufgebracht. Durch Kratzen werden die Duftstoffe freigesetzt und können wahrgenommen werden. Anschließend soll der jeweilige Duftstoff anhand von 4 vorgegebenen Begriffen identifiziert werden. Der Test ist insbesondere in Nordamerika weit verbreitet. Allerdings wird hierbei lediglich das Identifikationsvermögen getestet. Der Test ist lange haltbar aber relativ teuer.

Eine Kurzform mit nur 12 zu identifizierenden Gerüchen stellt der CC-SIT (Cross Cultural Smell Identification Test) dar (Doty et al. 1996).

2.9.1.3 CCCRC

Beim Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test erfolgt eine Bestimmung der Riechschwelle sowie des Identifikationsvermögens. Zur Bestimmung der Riechschwelle wird Butanol in aufsteigenden Konzentrationen in eindruckbaren Flaschen präsentiert. Zusätzlich müssen 10 Gerüche identifiziert werden (Cain et al. 1988).

2.9.2 Objektive Riechtestung

Zur objektivierenden Untersuchung der Riechfunktion können olfaktorisch evozierte Potenziale (OEP) aus dem Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet werden. Diese jedoch aufwändige Technik wird in der Klinik zumindest an spezialisierten Zentren durchgeführt. (Stuck et al. 1998; Hummel et al. 2000). Die olfaktorischen Reize werden mit einem

Olfaktometer appliziert. Dabei können Reizdauer sowie die Duftstoffkonzentration genau definiert werden. Die anschließend aus dem EEG gewonnenen OEP entsprechen der Aktivität kortikaler Neurone nach entsprechender olfaktorischer Reizung (Hummel et al. 2000; Kühn et al. 2013).

Die Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) nach Applikation olfaktorischer Stimuli wird überwiegend bei wissenschaftlichen Fragestellungen eingesetzt (u.a. Cerf-Ducastel und Murphy 2009).

Mittels Elektroolfaktogramm können Potenziale direkt vom Riechepithel abgeleitet werden. Allerdings ist die Platzierung der nasalen Elektrode aufwändig; zudem lassen sich nicht immer Potenziale ableiten, sodass diese Methode im klinischen Alltag nur selten eingesetzt wird (Lapid und Hummel 2013, Kühn et al. 2013).

2.10 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder des Körperinneren mit Hilfe von einem starken externen Magnetfeld und hochfrequenten Radiowellen erzeugen kann. Magnetfelder sowie die Radiowellen werden dabei vom Magnetresonanztomographen erzeugt. Aus der Radiologischen Diagnostik ist die MR-Bildgebung nicht mehr wegzudenken, da heutzutage fast alle Körperregionen routinemäßig mittels Magnetresonanztomographie untersucht werden können. Mit der strukturellen Magnetresonanztomographie (sMRT) kann man Körperstrukturen darstellen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) dagegen basiert auf der Detektierung von lokalen Änderungen des Stoffwechselbedarfs bzw. der Hirndurchblutung, die sich bei veränderter neuronaler Aktivität ergeben (Kauffmann et al. 2001; Pape et al. 2005).

2.10.1 Klinische Anwendung

Im Unterschied zur Computertomographie (CT) wird bei der MRT keine ionisierende Strahlung verwendet. Die CT basiert auf der unterschiedlich starken Absorption von Röntgenstrahlen des Gewebes. Knochen lässt sich beispielsweise aufgrund der Kontrastierung hervorragend untersuchen (Breitenseher et al. 2012).

Das MRT hat dagegen einen sehr hohen Weichteilkontrast. Deshalb ist das MRT zur Beurteilung von Gehirn, Rückenmark, Muskeln, Sehnen, Bandscheiben aber auch Gelenken mit Kapsel- und Bandstrukturen sehr gut geeignet. Gut darstellbar sind aber auch Becken und Oberbauchorgane (Reiser et al. 2011).

Aufgrund der großen Verfügbarkeit, Schnelligkeit sowie der unkomplizierten Durchführbarkeit ist die CT, insbesondere in der Akutsituation, häufig die Methode der Wahl (Breitenseher et al. 2012).

Zur Vermeidung von Schäden erfolgt vor der MRT-Untersuchung ein Aufklärungsgespräch, in welchem über mögliche Risiken gesprochen sowie mögliche Kontraindikationen erfragt werden. Grundsätzlich sollten im Untersuchungsraum keine ferromagnetischen Stoffe lokalisiert sein. Befinden sich metallene Gegenstände im Körper des Untersuchten, so kann es dabei zu Erwärmung und Lageveränderung kommen. Deshalb sollte vor der Untersuchung unbedingt danach gefragt werden (Vorsicht bei Gefäßclips, Granat/Metallsplitter, Tätowierung, Stents, Prothesen, Herzschrittmacher, Spirale). Als absolute Kontraindikation gelten Herzschrittmacher und Cochlea-Implantate (Reiser et al. 2011; Breitenseher et al. 2012). Letztendlich entscheidet der Radiologe, ob ein MRT durchgeführt werden kann, oder eben nicht. Neuere Implantate bestehen aber in der Regel aus dem nicht ferromagnetisch wirksamen Titan.

Während des Aufenthaltes in Magnetfeldern können prinzipiell Veränderungen auftreten. Statische Magnetfelder besitzen magnetomechanische (evtl. Schädigung von Makromolekülen, Beeinflussung von Enzymen) und magnetohydrodynamische (evtl. EKG-Veränderungen, veränderter Blutfluss) Effekte. Bei magnetischen Flussdichten $B < 2 \text{ T}$ sind aber keine nachteiligen Wirkungen zu erwarten (Kauffmann et al. 2001).

Bei der MRT verwendete Hochfrequenzfelder können generell zu Erwärmung, im schlimmsten Fall sogar zu Verbrennung führen. Dem kann man durch Tragen von Kleidung (Isolation) und korrekter Lagerung (kein Überkreuzen von Gliedmaßen) vorbeugen (Kauffmann et al. 2001).

Da durch Ein- und Ausschalten der Gradientenspulen Lärmpegel von bis zu über 130 dB entstehen, sollten Gehörschutzmassnahmen getroffen werden. Bei Menschen, die unter Platzangst leiden, ist eine MRT-Untersuchung häufig nicht möglich. Manchmal ist die Untersuchung in Sedierung durchführbar (Breitenseher et al. 2012).

Zur Anwendung der Magnetresonanztomographie während der Schwangerschaft gibt es, aus ethisch nachvollziehbaren Gründen, keine eindeutige Studienlage. Schädigungen sind bisher nicht bekannt geworden, allerdings empfiehlt die Strahlenschutzkommission, auf MRT-Untersuchungen bei Schwangeren im ersten Trimenon zu verzichten (Kauffmann et al. 2001).

2.10.2 Artefakte

Der Prozess der Bilderzeugung kann durch verschiedene Faktoren gestört werden, was sich im MRT-Bild als Artefakt manifestiert.

Liegt der Patient während der Untersuchung nicht ruhig, sondern bewegt sich vielleicht sogar, können somit Bewegungsartefakte verursacht werden. Darüber hinaus gibt es einige MR-spezifische Artefakte. Dazu gehören Pulsationsartefakte (Arterien!), chemische Verschiebungsartefakte (besonders an Fett-Wasser-Grenzen), magnetische Suszeptibilitätsartefakte (Magnetisierbarkeit) und Hochfrequenzartefakte. Letzteren kann man vorbeugen, indem die MRT-Einheit baulich durch einen Faradaykäfig vor externen Hochfrequenzsignalen abgeschirmt wird. Durch die Magnetisierbarkeit von Stoffen kann es zu einer Fehllokalisierung des Signals durch Störung des lokalen Magnetfeldes kommen. Ferromagnetische Stoffe können gar bis zur Auslöschung von Signalen führen (Kauffmann et al. 2001; Reiser et al. 2011).

2.11 MR-Volumetrie

2.11.1 Allgemeines

Die Technik der MR-Volumetrie wird seit einigen Jahren sowohl in der klinischen Diagnostik (Mayr et al. 2002; Kang et al. 2009) als auch der Forschung (u.a. Yousem et al. 1996; Yousem et al. 1998; Pruessner et al. 2000; Briellmann et al. 2001; Kiliány et al. 2002; Lemke et al. 2003; Leinsinger et al. 2003; Brabec et al. 2010) häufig genutzt. Um eine Struktur („Region of interest“ ROI) volumetrisch beschreiben zu können, muss sie zunächst durch Festlegung von anatomischen Grenzen von ihrer Umgebung abgegrenzt bzw. segmentiert werden. Die Segmentierung kann prinzipiell manuell (zeitaufwändig), automatisch (nur wenn algorithmisch abgrenzbar) oder durch hochdimensionale Deformation auf eine vorsegmentierte Gesamtstruktur erfolgen. Nach der Festlegung der Grenzen der zu messenden Struktur werden zunächst die dazwischen liegenden Flächen errechnet. Durch Multiplikation mit der Schichtdicke werden die Volumina berechnet (Brabec et al. 2010). Die darzustellenden Strukturen können umso präziser dargestellt werden, je kleiner die dreidimensionalen Bildeinheiten (Voxel) sind. Der Begriff des Voxels setzt sich aus den Begriffen volumetric und pixel (Bildpunkt) zusammen und stellt somit das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels dar. Das Festlegen der Grenzen erfolgt überwiegend manuell. Dagegen werden die Flächen- und Volumenberechnungen auf Basis der Anzahl an markierten Pixel vom Computer berechnet. Die Schichtdicke der MR-Sequenzen sollte möglichst gering gewählt werden und 2 mm nicht überschreiten, um Partialvolumeneffekte zu vermeiden. Der Partialvolumeneffekt ist eine methodenbedingte Ungenauigkeit der Darstellung, da der Schwächungsmittelwert aller im Voxel gelegenen Strukturen berechnet

wird und Strukturen, die kleiner als die Schichtdicke sind, diesen Wert verfälschen können (Laubenberger et al. 1994)

Zur Datengewinnung soll mindestens ein 1.5 Tesla Magnetresonanztomograph verwendet werden. Die Akquisitionszeit der Daten sollte, zur Vermeidung von Bewegungsartefakten, nicht mehr als 10-15 Minuten betragen. Bei der Darstellung von Konturen entlang von grau-weiss-Grenzen ist auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis zu achten, damit anatomische Grenzen zuverlässig ermittelt werden können. Ein großes Problem der MR-Volumetrie ist die häufige manuelle Festlegung der Strukturgrenzen. Zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit (test-retest reliability) sollten die Ergebnisse durch wiederholte Messungen, optimalerweise durch verschiedene Untersucher, bestimmt werden (Watson et al. 1992).

2.11.2 Messmethoden

Einen entscheidenden Einfluss auf die volumetrischen Ergebnisse hat offensichtlich die Messmethode zur Volumenbestimmung. Akhondi-Asl und Kollegen entwickelten eine neue Methode (LocalInfo) zur automatischen Segmentation und Volumenbestimmung des Hippocampus bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Die Überlegenheit der neuen Methode basiere – laut Aussagen der Autoren – auf der Nutzung verschiedener zugrunde liegender Gehirnatlanten sowie einer verbesserten Erfassung der Grenzabschnitte. Die gemessenen Hippocampusvolumina weichen von den manuell gemessenen hier lediglich um bis zu 5% ab. Bei den bisherigen Verfahren wurden Meßunterschiede im Vergleich zur manuellen Messung von bis zu 35% (HAMMER, Shen und Davatzikos 2002) sowie 46% (FreeSurfer, Fischl et al. 2002) beobachtet (Akhondi-Asl et al. 2011).

Tae und Kollegen untersuchten mittels Volumetrie des Hippocampus bei Patienten mit einer Depression den Einfluß der Messmethode auf die Größe. Diese wurde manuell bzw. automatisch (FreeSurfer und IBASPM) bestimmt. Mit Hilfe sämtlicher Methoden wurde eine Hippocampusatrophie detektiert. Allerdings gab es bei den automatischen Meßmethoden teilweise starke Abweichungen, sodaß die Autoren die manuelle Volumetrie nach wie vor als Goldstandard betrachten (Tae et al. 2008).

2.11.3 MR-Volumetrie-Studien

In der Literatur finden sich zahlreiche Publikationen, in welchen das Verfahren der MR-Volumetrie verwendet wurde. Leinsinger und Kollegen untersuchten beispielsweise die Progression allokortikaler und neokortikaler Neurodegeneration bei Alzheimerpatienten (Leinsinger et al. 2003). Auch bei der Tumor- und Metastasendiagnostik verwendet man die Technik der MR-Volumetrie, um eine Progression oder Rückbildung von Raumforderungen so genau wie möglich angeben zu können (Mayr et al. 2002; Kang et al. 2009). Selbst

kleinste Tumore können mit einer großen Genauigkeit bestimmt werden. Lemke und Kollegen induzierten im Tiermodell verschiedene Augentumore, die ophthalmoskopisch nachgewiesen und letztendlich MR-volumetrisch vermessen wurden (Lemke et al. 2003).

In der vorliegenden Arbeit wird die MR-Volumetrie zur Größenbestimmung von Amygdala, Hippocampus sowie des gesamten Gehirnes genutzt. Zunächst gibt jedoch der folgende Abschnitt einen kurzen Literaturüberblick über bereits durchgeführte Studien zum Thema.

Yousem et al. konnten 1996 eine Reduktion des Hippocampusvolumens bei 4 von 25 Patienten mit kongenitaler Hyposmie oder Anosmie sowie bei sämtlichen Patienten eine Aplasie bzw. Hypoplasie von BO und TO durch MR-Volumetrie nachweisen (Yousem et al. 1996). Zwei Jahre später untersuchte die Arbeitsgruppe den Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Größe von BO und TO sowie dem Temporallappen bei 36 Probanden. Sie konnten damals allerdings keine Korrelation zwischen Riechfunktion und Strukturgröße finden (Yousem et al. 1998). Dies gelang jedoch Buschhüter 2008. An einem großen Kollektiv 125 gesunder Erwachsener konnte ein Zusammenhang zwischen Riechfunktion und der Größe des Bulbus olfactorius gezeigt werden (Buschhüter et al. 2008).

Der komplexe Aufbau sowie geringe Kontrastunterschiede im MRT erschweren die präzise Messung der Amygdala. Deshalb werden zur Volumenbestimmung häufig Hilfspunkte genutzt (Brabec et al. 2010). Aufgrund der teilweise schwierigen Abgrenzung im MRT sowie unterschiedlich genutzter Abgrenzungen wurden in der Literatur sehr differente Amygdalavolumina gemessen (1.25-3.44 cm³). Convit et al. entwickelten 1999 eine Methode auf Basis von MR-Bildern, mit der man Amygdala und Hippocampus zuverlässig voneinander trennen kann. Dabei wurden die Grenzen nicht nur in den koronaren sondern auch in den sagittalen Ebenen festgelegt. Das ermittelte Amygdalavolumen (1140 mm³ links, 1050 mm³ rechts) stimmte mit dem aus postmortem –Studien (1100-1600 mm³) überein. Das Hirnvolumen wurde auf etwa 1285 cm³ beziffert (Convit et al. 1999).

Einen entscheidenden Einfluß auf das Volumen hat zudem die Definition der zu bestimmenden Struktur. Die Volumetrie der Amygdala wird durch die Frage erschwert, welche Strukturen zur Amygdala dazugehören (Brabec et al. 2010). Im Gegensatz zur klassisch-anatomischen Sichtweise (Crosby und Humphrey 1941) berücksichtigen neue Arbeiten Untersuchungen insbesondere zum anterioren Pol, wodurch die Ausdehnung der Amygdala in diesem Bereich als größer angesehen wird (Heimer, 2000).

Pruessner und Kollegen schlugen im Jahre 2000 ein einheitliches Vorgehen beim Messen der Volumina von Hippocampus und Amygdala vor, um Daten von verschiedenen Laboren besser vergleichen zu können, da aufgrund verschiedener Messtechniken und Programme

teilweise erhebliche Diskrepanzen auftraten. Dazu wurden 40 gesunde Probanden untersucht (18-42 Jahre, mittleres Alter von 25 Jahren). Die Messungen erfolgen manuell und simultan in allen 3 Schnittebenen. Dabei war das Hippocampusvolumen rechts größer als links (3324 versus 3208 mm³), beim Amygdalavolumen (1154 versus 1160 mm³) zeigten sich keine Seitenunterschiede (Pruessner et al. 2000).

Briellmann und Kollegen untersuchten im Jahre 2001 an acht gesunden Probanden den Einfluß unterschiedlich starker MR-Tomographen (1.5 versus 3 Tesla) auf das Messergebnis des Hippocampusvolumens. Die Volumenmessungen unterschieden sich nur unwesentlich. Allerdings war die Variabilität der wiederholten Volumenmessungen auf Grundlage der 3 Tesla –Aufnahmen geringer (Briellmann et al. 2001).

Die Arbeitsgruppe um Kiliansky führte 2002 Volumenmessungen von Entorhinalen Cortex und Hippocampus sowohl an Gesunden als auch Personen mit eingeschränkter Merkfähigkeit sowie Alzheimerpatienten durch. Dabei korrelierten die Volumenmessungen mit der Merkfähigkeit. Personen mit atrophiertem Entorhinalen Cortex/Hippocampus wiesen ein erhöhtes relatives Risiko von etwa 1.5 auf, an einer Alzheimer Demenz zu erkranken. Die Volumenmessungen erfolgten hierbei lediglich in der koronaren Ebene. Die Volumina der Gesunden sind aber mit der Literatur konsistent. Das durchschnittliche Hippocampusvolumen der gesunden Probanden betrug 3.54 cm³ (Kiliansky et al. 2002).

Die Arbeitsgruppe von Malykhin erstellte 2007 ebenfalls Messprotokolle, die es zulassen, Amygdala und Hippocampus reliabel zu rekonstruieren und messen. Für die Messung werden alle Ebenen berücksichtigt. Sogar die Segmentation des Hippocampus in Kopf, Körper und Schwanz wird hierbei möglich. Das mittlere Hippocampusvolumen (links/rechts) betrug 3323 bzw. 3282 mm³, die mittlere Größe der Amygdala (links/rechts) wurde mit 1187 bzw. 1221 mm³ ausgemessen (Malykhin et al. 2007).

Teipel und Kollegen belegten 2006, dass verschiedene Strukturen (u.a. Hippocampus, Amygdala) im medialen Temporallappen bei Alzheimerpatienten allesamt signifikant, im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen, atrophiert sind. Die Messprotokolle entsprechen denen von Pruessner et al. 2000 (Teipel et al. 2006).

In einem Review von 2006 weisen Karl und Kollegen am Beispiel von PTSD-Patienten (posttraumatische Belastungsstörung) auf die verschiedenen Einflussfaktoren bzw. Methoden bei Amygdala- und Hippocampusvolumenmessungen hin, in deren Folge es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt. Dazu zählen die Stärke des MR-Tomographen, MR-Sequenz, Anzahl der Untersucher sowie teilweise unterschiedlich definierte Grenzen der zu messenden Strukturen. Desweiteren sollte auf Alter, Geschlecht und Händigkeit der

Patienten geachtet sowie Medikamenten- und Alkoholanamnese erhoben werden (Karl et al. 2006).

2006 untersuchten Velakoulis und Kollegen Hippocampus- und Amygdalavolumina an psychiatrischen Patienten sowie gesunden Probanden. Dabei stellten sie fest, dass Patienten mit chronischer Schizophrenie eine signifikante bilaterale Hippocampusreduktion (3118 versus 2877 mm³ rechts, 2873 versus 2632 mm³ links) aufwiesen. Patienten mit nichtschizophrener first episode Psychose weisen dagegen eine massive bilaterale Amygdalavergrößerung (1805 versus 1544 mm³ rechts, 1856 versus 1546 mm³ links) auf. Das Hirnvolumen beträgt in der Kontrollgruppe durchschnittlich 1362 cm³ (Velakoulis et al. 2006).

Die Arbeitsgruppe von Szabo untersuchte 2001 an 34 gesunden Probanden den Einfluss der Händigkeit auf das Volumen von Amygdala und Hippocampus. Dabei wiesen die 20 Rechtshänder signifikant größere Strukturen rechts als links auf. Bei den 14 Linkshändern waren die Strukturen größensymmetrisch. Das Geschlecht hat aber keinen Einfluss auf eine Seitendifferenz von Hippocampus bzw. Amygdala. 2003 wurden weitere Untersuchungen bei den Probanden durchgeführt (Szabo et al. 2003). Dabei wiesen Frauen signifikant größere standardisierte Volumina für Hippocampus und Amygdala ($F=11.40$, $p<0.001$) als Männer auf. Dabei berechnet sich das standardisierte Volumen einer Struktur wie folgt: $\text{standardisiertes Volumen (mm}^3\text{)} = \text{absolutes Volumen/Gehirnvolumen} \times 1000 \text{ (mm}^3\text{)}$ (Lehericy et al. 1994). Epilepsiepatienten haben auf der Seite des Fokus ein verkleinertes Hippocampusvolumen (Szabo et al. 2006).

Rupp und Kollegen untersuchten 2005 den Zusammenhang von olfaktorischer Funktion und dem Volumen von Amygdala, Hippocampus und präfrontaler Region bei 33 männlichen Schizophreniepatienten und 40 gesunden Probanden. Die Hirnvolumina waren vergleichbar groß, Hippocampus und Amygdala waren bei den Patienten deutlich volumenreduziert. Die Riechtestung wurde mit dem Sniffin' Sticks Test (Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000) seitengetreunt durchgeführt. 17 Patienten sowie ein Proband wiesen eine Hyposmie auf. Die Patienten besaßen im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechtere olfaktorische Fähigkeiten. Der Riechschwellenwert war geringer, die Diskrimination und Identifikation ebenso schlechter. Bei den Patienten zeigten sich gute Korrelationen zwischen Riechvermögen und Größe von Amygdala und Hippocampus. Signifikant war aber lediglich der Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und der Fähigkeit zu Diskriminieren ($r=0.49$, $p=0.004$). Solche signifikanten Zusammenhänge konnten bei den gesunden Kontrollen nicht nachgewiesen werden (Rupp et al. 2005).

3 Material und Methoden

3.1 Fragestellungen

Zu Beginn der Untersuchungen bestanden folgende grundlegende Hypothesen:

- Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Riechvermögen und dem Volumen von Hippocampus bzw. Amygdala, diese ist eventuell abhängig von Alter und Geschlecht.
- Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Riechgedächtnisleistung und dem Volumen von Hippocampus bzw. Amygdala, diese ist eventuell abhängig von Alter und Geschlecht.

Folgende Fragestellungen wurden im Rahmen der Studie untersucht:

- Gibt es eine Korrelation zwischen dem Riechvermögen bzw. bestimmten Riechfunktionen (Rieschschwelle, Diskrimination, Identifikation) und den Volumina von Hippocampus und Amygdala?
- Welchen Einfluss haben Geschlecht und Alter auf das Riechvermögen?
- Welchen Einfluss haben Geschlecht und Alter auf die Grösse von Hippocampus und Amygdala?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der Grösse von Hippocampus bzw. Amygdala und der Riechgedächtnisleistung?

3.2 Durchführung

Im Rahmen dieser Studie wurde bei den Probanden (siehe 3.2.1) eine ausführliche Riechtestung (seitengetrennt für Rieschschwelle und Diskrimination, binasal für Identifikation und Riechgedächtnis; siehe 3.2.5) (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997) sowie eine MRT Untersuchung (siehe 3.5) des Schädels durchgeführt. Vorher musste durch eine Anamneseerhebung (siehe 3.2.2) gesichert werden, dass keine Ausschlusskriterien vorlagen (siehe unten). Zum Screening auf eine mögliche kognitive Beeinträchtigung unterzogen sich die Probanden einem Mini Mental Status Test (siehe 3.2.3). Ebenso wurde die Händigkeit (siehe 3.2.4) der Probanden mit dem „Edinburgh inventory“ ermittelt (Oldfield, 1971). Nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung erklärten sich die Teilnehmer per Unterschrift bereit, an den Untersuchungen freiwillig teilzunehmen. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (EK 239112006) akzeptiert, die Untersuchungen gemäß der Deklaration des Weltärztebundes (WMA)

„Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt (erste Fassung in Helsinki 1964, letzte Revision 2008 in Seoul).

3.2.1 Probanden

Insgesamt wurden 117 gesunde Probanden mit subjektiv unauffälligem Riechvermögen im Alter von 19 bis 77 Jahren (62 Frauen, 55 Männer, mittleres Alter: 37 Jahre) untersucht. Vorher wurden sie schriftlich und mündlich über Studienablauf und –ziele informiert und aufgeklärt. Erst nach Einwilligung zur Studienteilnahme sowie nach erfolgter Zustimmung zur Schädel- MRT- Untersuchung begannen wir mit den eigentlichen Untersuchungen. Zur Eignung der Probanden wurden folgende Kriterien definiert:

Einschlusskriterien:

- Alter: 18 Jahre und älter
- subjektiv normales Riechvermögen

Ausschlusskriterien:

- Schwangerschaft
- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- relevante Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- hirnorganische Grunderkrankungen
- Herzschrittmacher
- Platzangst
- cave: Gefäßclips, Zahnspangen, Spirale, Gelenkprothesen, Metallsplitter, Tätowierungen

3.2.2 Anamneseerhebung

Zur Prüfung der Eignung der Probanden wurden diese zunächst nach Erkrankungen (Klimek et al. 1998, Raviv et al. 2006) sowie Operationen im Kopfbereich gefragt. Des Weiteren wurden Krankheitsbilder erfragt, welche erfahrungsgemäss mit einer Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion einhergehen können. Dazu zählen internistische Krankheitsbilder wie Diabetes mellitus (Weinstock et al. 1993; Brämerson et al. 2004) oder Niereninsuffizienz (Griep et al. 1997, Frasnelli et al. 2002), neurologische Erkrankungen wie M. Parkinson (Mesholam et al. 1998; Ponsen et al. 2004; Herting et al. 2008; Kranick et al. 2008),

Schlaganfall und Epilepsie (Murphy et al. 2002) oder auch psychiatrische Leiden (Atanasova et al. 2008). Hier sei als Beispiel die Schizophrenie (Urban et al. 2007) genannt.

Darüber hinaus wurden die Probanden gebeten, Auskunft über Rauchverhalten (Murphy et al. 2002; Karl et al. 2006; Katotomichelakis et al. 2007, Vennemann et al. 2008;), Alkoholkonsum (Rupp et al. 2003; Karl et al. 2006) und Gefährdung durch Chemikalien, Säuren oder Gase (Upadhyay et al. 2004; Gobba et al. 2006; Caruso et al. 2007) zu geben. Weiterhin sollten sie ihr Riechvermögen im Vergleich zu anderen beurteilen (auf einer Skala von sehr gut bis keine Riechwahrnehmung). Ebenso sollten sie einschätzen, wie gut oder schlecht sie ihre Nasenatmung links und rechts empfanden (auf einer Skala von sehr gut bis nicht durchgängig). Weiterhin wurden Körpergrösse, Körpergewicht (Richardson et al. 2004), Alter (Hummel et al. 1998a; Yousem et al. 1998, Murphy et al. 2002), Geschlecht (Murphy et al. 2002; Olofsson et al. 2004; Lundström et al. 2005), Händigkeit (Oldfield, 1971; Hummel et al. 1998b) und die aktuelle berufliche Tätigkeit (Upadhyay et al. 2004; Gobba et al. 2006; Caruso et al. 2007) erfasst.

3.2.3 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test, nach seinem Verfasser auch „Folstein-Test“ benannt, wurde 1975 von Folstein et al. entwickelt. Mit diesem psychometrischen Testverfahren kann man das Ausmass kognitiver Defizite schnell (3-10min) und gut beurteilen. Deshalb verwundert es auch nicht, dass er sich im klinischen Alltag als Screeningverfahren auf kognitive Beeinträchtigungen bzw. Demenzen und zur groben Schweregradeinteilung etabliert hat. Die Feststellung von kognitiven Defiziten ist eine absolute Voraussetzung für die Diagnosestellung eines Demenzsyndroms. Der Mini-Mental-Status-Test stellt mittlerweile das meistverwendete Werkzeug zur Verlaufskontrolle von Demenzen dar. Allerdings enthält er keine Aufgaben, die komplexe kognitive Funktionen testen (z.B. Planungsaufgaben, räumlich-konstruktive Aufgaben). Zur Erfassung nur leichter kognitiver Defizite ist er eher ungeeignet. Somit ist eine Demenz-Früherkennung mithilfe des MMST nur bedingt möglich. Der im MMST erreichte Wert korreliert aber mit dem Identifikationsvermögen bei Alzheimerpatienten (Kesslack et al. 1988). Morgan et al. konnten zudem einen Zusammenhang ($r=0.73$, $p<0.001$) zwischen Riechvermögen (mittels UPSIT gemessen) und dem MMST bei gesunden Erwachsenen zeigen (Morgan et al. 1995).

Die Durchführung erfolgt in Form eines Interviews mit der Testperson. Dabei sollte auf eine störungsfreie Atmosphäre geachtet werden. Anhand von 30 Fragen und Aufgaben werden zentrale kognitive Funktionen wie Merk- und Erinnerungsfähigkeit, zeitliche und räumliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis sowie Rechnen, Lesen, Schreiben und Zeichnen getestet.

Die Testperson erhält für jede korrekt durchgeführte Aufgabe einen Punkt. Nach Durchführung aller 30 Aufgaben werden die erreichten Punkte addiert. Bei maximal 30 erreichbaren Punkten liegt eine pathologische Beeinträchtigung bei Werten unter 27 vor. Bei Werten unter 20 ist eine Demenz sehr wahrscheinlich und vom Ausmass dann leicht bis mittel, wobei man bei Punktwerten unter 10 von einer schweren Demenz ausgeht. (Folstein et al. 1975; Kessler et al. 1990; Förstl et al. 2004)

3.2.4 Testung der Händigkeit mittels „Edinburgh inventory“

Oldfield entwickelte 1971 einen Fragebogen, der feststellen soll, ob eine Person Links- oder Rechtshänder ist. Dabei werden 12 Fragen aus dem Alltag gestellt, in denen gefragt wird, mit welcher Hand man eine Tätigkeit ausführt. Für jede Antwort werden Punkte vergeben: „immer links“ (-2 Punkte), „meistens links“ (-1 Punkt), „weder noch“ (0 Punkte), „meistens rechts“ (1 Punkt) und „immer rechts“ (2 Punkte). Der Wertebereich reicht von -24 bis 24 Punkten. ≤ -9 Punkte entspricht dabei einer Linkshändigkeit und ein Ergebnis ≥ 9 Punkte einer Rechtshändigkeit (Oldfield, 1971).

3.2.5 „Sniffin’ Sticks“ Test

Die Untersuchung des Riechvermögens erfolgte psychophysisch mithilfe der „Sniffin’ Sticks“ (Firma Burghart Medizintechnik, Wedel, www.burghart.net). Der „Sniffin’ Sticks“ Test ist ein standardisierter und validierter klinischer Test zur Untersuchung des Riechvermögens. (Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000). Bei häufiger Anwendung wird eine Haltbarkeit von 6 Monaten garantiert. Mit diesem Test ist es also möglich, Anosmiker, Hyposmiker, Normosmiker und Hyperosmiker voneinander zu unterscheiden. Im ersten Teil wird eine Riechschwelle bestimmt. Im zweiten Teil wird das Diskriminations- und im dritten Teil das Identifikationsvermögen getestet. Somit können auch bestimmte Riechfunktionen voneinander getrennt beurteilt werden. Eine halbe Stunde vor der Testung sollten die Probanden nur noch Wasser trinken und auch nicht mehr Rauchen. Die Testung wird in einem ruhigen und gut belüfteten Raum durchgeführt, der Untersucher reinigt sich vor Testbeginn die Hände mit geruchsloser Seife. Zwischen den Tests wird eine kurze Ruhepause eingehalten.

Der komplette „Sniffin’ Sticks“ Test besteht aus insgesamt 112 Filzstiften (16 Tripletts für den Riechschwellentest, 16 Tripletts für den Diskriminationstest, 16 Stifte für den Identifikationstest), welche etwa 14 cm lang sind und 1,3 cm im Durchmesser betragen. Sie sind mit verschiedenen Duftstoffen gefüllt und werden durch eine Kappe vor Kontamination und Austrocknung geschützt. Bei der Testung wird die Kappe entfernt, der jeweilige Stift für ungefähr zwei bis drei Sekunden etwa zwei cm unter die Nasenlöcher des Probanden durch den Untersucher gehalten. Nach gut 30 s wird das folgende Triplet präsentiert. Bei der

Schwellen- und Diskriminationstestung trägt der Proband eine Augenmaske zum Ausschluss einer visuellen Manipulation. Zusätzlich muss bei diesen beiden Tests jeweils ein Nasenloch mit einem geruchsneutralen Pflaster (3M Microfam, 3M Canada Company, London, Ontario, Canada) verschlossen werden, um eine seitengetrennte Testung zu ermöglichen. Die Identifikationstestung findet binasal und ohne Augenmaske statt, da der Proband den Geruch Begriffen auf einer Liste zuordnen und somit lesen können muss.

Bei allen drei Testverfahren (Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation) kommt das „forced multiple choice“ Verfahren zur Anwendung. Das heisst, der Proband muss aus drei (Riechschwelle und Diskrimination) bzw. vier (Identifikation) möglichen Antworten auswählen und sich auf eine Antwort festlegen, selbst wenn er sich unsicher ist oder überhaupt nichts wahrnehmen konnte. Die Antworten werden auf standardisierten Bögen dokumentiert. Der Untersucher darf über die Richtigkeit der Antworten während des Testes keine Auskunft erteilen (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997; Kobal et al. 2000).

3.2.5.1 Riechschwellentest

Der Riechschwellentest soll Auskunft darüber geben, ab welcher Konzentration ein Duft vom Probanden wahrgenommen wird. Er besteht aus 16 Triplets mit unterschiedlichen Verdünnungsstufen (1-16, rote Testbatterie) von Filzstiften. Jedes Triplet besteht aus einem roten, grünen und blauen Filzstift. Die blauen und grünen Stifte enthalten ein geruchsneutrales Lösungsmittel (Propylenglykol). Alle roten Stifte enthalten als Duftstoff Phenylethylalkohol in einer 1:2 Verdünnungsreihe, beginnend mit einer Konzentration von 4% (Nummer 1) und endend mit einer Konzentration von 0,0001% (Nummer 16) (Lötsch et al. 2004). Somit enthält jedes Triplet nur einen Stift mit einem Duftstoff. Der Proband wird zu Beginn mit einer Augenmaske verblindet und mit dem Duftstoff Phenylethylalkohol vertraut gemacht (roter Stift Nummer 1). Bei seitengetrennter Testung wird ein Nasenloch mit geruchsneutralem Pflaster (3M Microfam) verschlossen.

Bei der Untersuchung werden die Filzstifte eines jeden Triplets in randomisierter Reihenfolge präsentiert. Jeder Stift wird dabei einmal für zwei bis drei Sekunden zwei cm unter die Nasenlöcher gehalten. Der Proband muss sich bei jedem Triplet für den duftenden Stift entscheiden („Triple forced choice“). Die Triplets werden in einem Intervall von etwa 30 Sekunden dargeboten, um einer Riechdesensibilisierung vorzubeugen (Kobal et al. 1996).

Die Wahrnehmungsschwelle wird mit dem Single-Staircase-Verfahren (Hummel et al. 1997) bestimmt. Die Triplets werden dabei mit aufsteigender Konzentration in Zweierschritten präsentiert und zwar solange, bis der Proband zweimal hintereinander dasselbe Triplet richtig erkennt. Diese Stufe stellt den ersten Wendepunkt dar. Nun setzt man die Testung in Einerschritten mit abnehmender Konzentration fort bis ein Triplet nicht korrekt identifiziert

wird. Das stellt den nächsten Wendepunkt dar. Anschliessend werden die Triplets wieder mit aufsteigender Konzentration in Einerschritten präsentiert, bis der mit Duftstoff versehene Filzstift eines Triplets zweimal hintereinander korrekt identifiziert wurde (Wendepunkt). Dann geht es wieder mit abnehmender Konzentration weiter bis ein Triplet nicht korrekt identifiziert wird (erneuter Wendepunkt). Dieses beschriebene Prozedere wird solange fortgesetzt, bis 7 Wendepunkte bestimmt sind. Zur Berechnung des Riechschwellenwertes wird das geometrische Mittel der Wendepunkte 4 bis 7 ermittelt (Kobal et al. 1996; Hummel et al. 1997).

3.2.5.2 Diskriminationstest

Beim überschwellig durchgeführten Diskriminationstest wird geschaut, wie gut der Proband Düfte voneinander unterscheiden kann. Getestet wird hierbei mit 16 Triplets (grüne Testbatterie), wobei jedes Triplet wieder einen roten, grünen und blauen Filzstift enthalten. Der rote und blaue Stift enthalten jeweils den gleichen Duftstoff, der grüne Stift enthält den zu diskriminierenden Duftstoff. Die Duftstoffe innerhalb eines Triplets ähneln sich sowohl in der Intensität als auch der Hedonik. Während der Entwicklung des Testes wurden die Triplets so ausgewählt, dass sie von Normosmikern in mindesten 75% richtig diskriminiert wurden und sich ebenso in der Intensität ähnlich waren. (Hummel et al. 1997)



Abbildung 4 Sniffin' Sticks Diskriminationstest

Wie schon bei der Schwellentestung wird der Proband wieder mit einer Augenmaske verblindet und jeweils ein Nasenloch mit Pflaster verschlossen. Nun werden dem Probanden

die 16 Triplets nacheinander präsentiert, wobei die Reihenfolge der einzelnen Stifte innerhalb eines jeden Triplets vom Untersucher zufällig bestimmt wird. Der Proband ist aufgefordert den anders riechenden Stift zu identifizieren. Auch wenn er sich unsicher ist, muss er eine Entscheidung treffen („triple forced choice“). Die Stifte dürfen wieder nur einmal angeboten werden, zwischen den Triplets sollte ein Abstand von rund 30 Sekunden eingehalten werden (Kobal et al. 1996). Die Antworten werden in einem standardisierten Bogen vermerkt. Das Ergebnis des Diskriminationstestes entspricht der Anzahl der korrekt erkannten Filzstifte (grün) und kann Werte zwischen 0 und 16 betragen (Hummel et al. 1997).

3.2.5.3 Identifikationstest

Beim wiederum überschwelligem Identifikationstest wird untersucht, wie gut der Proband einen Duftstoff benennen kann. Hierbei werden ihm nacheinander 16 Stifte im Abstand von rund 30 Sekunden präsentiert. Bei den 16 Duftstoffen handelt es sich um allgemein vertraute und bekannte Gerüche. Bei jedem Geruch bekommt der Proband eine Liste mit 4 Antwortmöglichkeiten vorgelegt, von denen er sich für eine entscheiden muss. Die Antwort wird wiederum notiert, die Anzahl der richtig benannten Gerüche bildet das Ergebnis des Identifikationstestes. Die Duftstoffe sind wieder so ausgewählt, dass sie von Normosmikern in mindestens 75% der Fälle korrekt benannt werden können (Hummel et al. 1997).



Abbildung 5 Sniffin' Sticks Identifikationstest

3.2.5.4 Berechnung des SDI-Wertes

Der so genannte SDI-Wert stellt das Gesamtergebnis der Riechtestung mit den „Sniffin’Sticks“ dar und erlaubt eine Beurteilung der individuellen Riechleistung. Der SDI-Wert bildet die Summe der Ergebnisse der Riechschwelle, der Diskrimination sowie der Identifikation und besitzt einen Wertebereich von 1-48. Bei seitengetrennter Testung kann ebenso ein SDI-Wert für die linke als auch die rechte Seite ermittelt werden (Wolfensberger et al. 2000).

3.2.6 Riechgedächtnistest

Zur Testung des Riechgedächtnisses werden dem Probanden vor Beginn des Identifikationstestes 8 Duftstifte aus dem Identifikationstestset präsentiert. Folgende 8 Düfte wurden dargeboten: Orange, Banane, Schuhleder, Zimt, Terpentin, Zitrone, Lakritz, Knoblauch. Die Präsentation erfolgt binasal für rund 3 Sekunden. Der Proband ist angehalten, sich die Düfte gut einzuprägen. Anschliessend werden ihm alle 16 Düfte aus dem Identifikationstestset präsentiert. Dabei muss er bei jedem Duft angeben, ob dieser bei den vorherigen 8 Düften dabei war oder nicht. Die Anzahl der richtig ein- bzw. ausgeschlossenen Düfte ergibt das Mass für den Riechgedächtniswert und kann Werte zwischen 0 und 16 betragen. Der hier beschriebene Riechgedächtnistest stellt primär Lernen und Wiedererkennung von Gerüchen dar (Vergleiche: Murphy et al. 1997).

3.3 Studiendesign

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten MRT Untersuchungen fanden an mehreren Wochenenden im Zeitraum von Juni bis Oktober 2007 im MRT 1 der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Dresden statt. Die Riechtestung wurde dabei zeitnah vorher in der HNO-Klinik durchgeführt. Untersucht wurden insgesamt 117 gesunde Probanden mit subjektiv unauffälligem Riechvermögen im Alter von 19 bis 77 Jahren (62 Frauen, 55 Männer, mittleres Alter: 37 Jahre) um zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen dem Riechvermögen bzw. bestimmten Riechfunktionen (Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation) und den Volumina von Hippocampus und Amygdala vorliegt und welchen Einfluss Alter und Geschlecht auf Riechvermögen und die entsprechenden Volumina besitzen.

Vor der Untersuchung mussten die Probanden einen Anamnesebogen ausfüllen, anhand dessen die Einschlusskriterien überprüft wurden. Es erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung über Studienziele und Studienablauf mit Riechtestung, Mini-Mental-Status Test sowie die MRT-Untersuchung des Schädels. Dafür mussten die Studienteilnehmer sowohl eine Einverständniserklärung für die Studienteilnahme als auch die für MRT-Untersuchung unterschreiben. Erst danach wurde mit den eigentlichen Untersuchungen begonnen. Es

wurde ebenso darauf hingewiesen, dass die Studienteilnahme jederzeit – auch ohne Angabe von Gründen – beendet werden könne. Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU Dresden (EK 239112006) akzeptiert, die Untersuchungen gemäß der Deklaration des Weltärztebundes (WMA) „Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“ durchgeführt (erste Fassung in Helsinki 1964, letzte Revision 2008 in Seoul).

Die Riechtestung (Kobal et al. 1996; Hummel et al., 1997) wurde seitengetrennt für die Riechschwelle und die Diskrimination durchgeführt. Danach wurden die Werte für Riechgedächtnistest und Identifikationstest binasal ermittelt. Dabei trug der Proband zunächst noch eine Augenmaske. Ihm wurden 8 Duftstoffe präsentiert, die er sich einprägen sollte. Anschliessend sollte er die Maske abnehmen und es wurden ihm die 16 Düfte des Identifikationstestes dargeboten. Bei jedem Duft musste er zunächst entscheiden, ob dieser bei den vorherigen 8 dabei war. Danach sollte der Proband diesen noch nach Vorlage benennen. Nun konnte der SDI-Wert berechnet werden. Es erfolgte eine Einteilung in Anosmiker, Hyposmiker und Normosmiker (Hummel et al. 1997). Anosmiker und Hyposmiker mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da Normosmie Voraussetzung zum Studieneinschluss war. Zum Ausschluss kognitiver Defizite führten wir mit dem Teilnehmer den Mini-Mental-State Test durch (Folstein et al. 1975; Kessler et al. 1990).

Abschliessend fand noch eine MRT-Untersuchung des Kopfes statt. Dabei wurden eine etwa neunminütige T2 gewichtete Sequenz für die Messung des Bulbus olfactorius sowie eine 15 minütige T1 gewichtete Sequenz zur Messung von Amygdala und Hippocampus sowie des gesamten Hirnvolumens durchgeführt.

Die frontalen T2 Datensätze wurden im Zuge einer anderen Arbeit von Frau Buschhüter ausgewertet (Buschhüter et al. 2008).

Die volumetrischen Messungen (Amygdala, Hippocampus, Gehirn) wurden auf Grundlage der sagittalen T1 gewichteten Datensätze mit der 3D-Visualisierungssoftware AMIRA durchgeführt. Anschliessend werteten wir die erhobenen und ermittelten Daten mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS aus.

3.4 Statistische Auswertungsverfahren

Für die statistische Auswertung wurde SPSS® 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) für das Betriebssystem Windows verwendet. Anhand der Korrelationsanalyse nach Pearson wurde überprüft, ob Zusammenhänge zwischen der olfaktorischen Funktion und dem Volumen von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) bzw. dem Alter oder dem Geschlecht bestehen. Zusätzlich wurde mittels Partialkorrelationen überprüft, ob ein Restzusammenhang zwischen

Riechfunktion und der Größe von HC und AG existiert, wenn der Einfluß der Variable „Alter“ herausgerechnet wird.

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r stellt zur Quantifizierung eines linearen Zusammenhangs ein normiertes Maß dar. Er ist dimensionslos und kann ausschließlich Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Bei einem negativen Vorzeichen besteht ein gegensinniger Zusammenhang. Ein positives Vorzeichen dagegen stellt einen gleichsinnigen Zusammenhang dar. Dabei hat der Betrag von r folgende Bedeutung: je näher r bei 0 liegt, umso schwächer ist der lineare Zusammenhang und umso weiter ist die Punktwolke um die Regressionsgerade verstreut. Je näher der Betrag von r bei 1 liegt, desto stärker ist der lineare Zusammenhang und desto dichter liegen die Punkte an der Regressionsgeraden oder im Extremfall $r=1$ auf der Regressionsgeraden (Weiß, 2010). Der Korrelationskoeffizient besagt, dass ein Zusammenhang aufgrund der Stichprobe nicht auszuschließen ist. Zudem erfolgt keine Aussage, worauf dieser Zusammenhang zurückzuführen ist (Weiß, 2010).

Die Korrelationsanalysen (Riechfunktion mit Volumen) erfolgten seitengetrennt. Zum Vergleich der Mittelwerte (Seitenvergleich der Riechfunktion sowie Volumina) wurde der T-Test durchgeführt. Mittels Mann-Whitney-U-Test erfolgte die Testung auf Geschlechts- bzw. Altersunterschiede der Mittelwerte der Volumina und Riechfunktion. Für die Auswertung der Korrelationen wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ festgelegt.

3.5 MRT-Untersuchung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht invasives bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder des Körperinneren mit Hilfe von einem starken externen Magnetfeld und hochfrequenten Radiowellen erzeugen kann. Magnetfelder sowie die Radiowellen werden dabei vom Magnetresonanztomographen erzeugt. Aus der Radiologischen Diagnostik ist die MR-Bildgebung nicht mehr wegzudenken, da heutzutage fast alle Körperregionen routinemäßig mittels Magnetresonanztomographie untersucht werden (können). Dem Radiologen liefern die MRT-Bilder wichtige Informationen für die Diagnosestellung.

Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) müssen keine Röntgenstrahlen eingesetzt werden, Gewebekontraste können gar besser dargestellt werden. Allerdings stellt die Computertomographie nach wie vor den Goldstandard in vielen Bereichen der Diagnostischen Radiologie dar, da ihre Verfügbarkeit größer, sie zudem schneller und billiger durchführbar ist. (Kauffmann et al. 2001).

3.5.1 Allgemeiner Aufbau eines Magnetresonanztomographen

Generell besteht jeder MR-Tomograph aus vier wesentlichen Hauptkomponenten: einem Hauptmagneten, Gradienten- und Shimspulen (Gradientensystem), Sende- und Empfangsspulen (Hochfrequenzsystem) sowie einem Rechnersystem zur Datenverarbeitung und Bildberechnung. Dieses Grundschema trifft auch auf den bei unserer Studie verwendeten 1,5-Tesla-MR-Tomographen (Magnetom SONATA, Siemens AG, Erlangen, Germany) des Instituts für Radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Dresden zu.

3.5.2 MRT-Aufklärung und MRT-Untersuchung

Unmittelbar vor Durchführung der MRT-Untersuchung wurden die Probanden mündlich und schriftlich über Ablauf und mögliche Risiken aufgeklärt. Auf dem Aufklärungsbogen mussten sie ebenso Angaben über eventuelle Erkrankungen, vorhandenes Metall im Körper und eine mögliche Schwangerschaft machen. Per Unterschrift willigte der Proband ein. Die Angaben wurden kritisch hinsichtlich möglicher Kontraindikationen überprüft. Alle metallischen Gegenstände (Gürtel, Geld, Schmuck etc.) mussten vor Betreten des Untersuchungsraumes abgelegt werden. Der Proband wurde in Rückenlage auf der Patientenliege positioniert, der Kopf zeigte dabei in Richtung des MR-Tomographen. Eine spezifische Empfangsspule für den Kopf (CP Head Array) wurde im Kopfbereich befestigt. Der Kopf wurde mit kleinen Kissen gepolstert und fixiert. Es wurde ebenso darauf geachtet, dass eine Überkreuzung von Gliedmaßen nicht möglich war. Eine ausreichende Isolation war durch Tragen von Kleidung gewährleistet. Um die Lärmbelästigung während der Untersuchung zu senken und langfristige Hörschäden zu vermeiden, bekam der Proband zusätzlich Ohrstöpsel (Ohropax®) sowie Kopfhörer. So konnte mit dem Probanden während der Messung auch kommuniziert werden. Über eine Notklingel, die dem Probanden vor der Untersuchung in die linke Hand gelegt wurde, konnte er sich bei Bedarf bemerkbar machen.

Nach abgeschlossener Lagerung des Probanden wurde der Zielbereich (Kopf) mit dem Laser-Lichtvisier markiert. Während der Positionierung unter dem fadenkreuzförmigen Laserstrahl musste der Proband die Augen geschlossen halten, um mögliche Augenschäden zu vermeiden. Nun wurde der Proband durch Hineinfahren der Liege im Tomographen positioniert.

Der Proband wurde angehalten, sich für die Dauer der MRT-Untersuchung (von insgesamt etwa 24 Minuten) möglichst ruhig zu verhalten. Die gewonnenen Schichtaufnahmen wurden im DICOM-Format („Digital Imaging and Communications in Medicine“) sowohl auf CDs gebrannt als auch auf einer externen Festplatte gesichert. Die spätere Auswertung dieser Dateien erfolgte mit DicomWorks (Version 1.3.5, © National Eletrical Manufactures

Association, Virginia, USA) und der 3D-Visualisierungssoftware AMIRA (Version 4.1, © Visage Imaging, Carlsbad, USA).

3.5.3 Untersuchungs-Sequenz

Wie bereits erwähnt, wurde für die durchgeführte MRT-Untersuchung ein 1.5 Tesla-MR-Tomograph (Magnetom SONATA, SIEMENS AG, Erlangen, Germany) mitsamt einer spezifischen Empfangsspule für den Kopf (CP Head Array) verwendet. Die technischen Einstellungen und Versuchsparameter waren bei allen Probanden identisch. Die MRT-Untersuchung selbst begann mit einer Einstellungssequenz (Localizer). Während der 15 minütigen Untersuchung wurden strukturelle T1-gewichtete Aufnahmen hoher Auflösung des gesamten Kopfes mit einer sagittalen ultraschnellen Gradientenechosequenz aufgenommen. Die Parameter sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Repetitionszeit	2180 ms
Echozeit	3,93 ms
Flipwinkel	15°
Bildmatrix	352x384
Pixelgröße	0,36mm x0,36mm=0,13mm ²
Voxelgröße	0,36mm x0,36mm x1mm=0,13mm ³
Schichtdicke	1mm
Schichtintervall	8
Schichtanzahl	176
Field of View (FoV)	280mm x 256mm
Aufnahmebreite	130 Hz
Reihen	768
Spalten	704

Tabelle 1 Parameter der verwendeten Turbo Flash 3D –Sequenz

3.6 MR-Volumetrie von Gehirn, Hippocampus und Amygdala

Die Messungen aller Volumina wurden unter Verwendung der Visualisierungssoftware DicomWorks (Version 1.3.5, © National Eletrical Manufactures Association, Virginia, USA) und der 3D-Visualisierungs- und Bildbearbeitungssoftware AMIRA (Version 4.1, © Visage Imaging, Carlsbad, USA) durchgeführt.

Zunächst wurden die MRT-Schnittbilder aller Probanden mit dem frei verfügbaren DICOM-Viewer DicomWorks vorverarbeitet, d.h. nur die zur Messung benötigten T1-gewichteten Bilder wurden in einem Ordner mit der jeweiligen Probandennummer abgespeichert. Anschließend wurden alle Schnittbilder aus dem gewünschten Ordner zur Durchführung der volumetrischen Messungen in das Bildbearbeitungsprogramm AMIRA geladen.

Um eine möglichst objektive und realitätsnahe Volumenbestimmung zu gewährleisten, wurden alle Messungen von einem zweiten unabhängigen Untersucher überprüft.

Kritische Messungen wurden miteinander besprochen. Den Untersuchern lagen die Riechtestergebnisse zum Auswertungszeitpunkt nicht vor. Die eigentliche Volumenberechnung durch das Programm fand erst nach Kontrolle der Bildbearbeitung durch den zweiten Untersucher statt.

3.6.1 DicomWorks

Im Rahmen der MRT-Untersuchung wurde, neben der Localizer- und der T1-gewichteten sagittalen Sequenz, eine T2-gewichtete koronare Messung durchgeführt. Letztere Datensätze dienten der Erfassung der Volumina des Bulbus olfactorius, die Buschhüter ausgewertet hat (Buschhüter et al. 2008).

Sämtliche aufgenommenen Schnittbilder lagen im DICOM-Format in einem Ordner vor. Das eigentliche Bildbearbeitungsprogramm AMIRA war nicht in der Lage, die einzelnen Bildsequenzen getrennt anzuzeigen. Somit musste die zur Volumenmessung benötigte sagittale Bilderfolge anderweitig sortiert werden. Dies wurde mithilfe des DICOM-Viewer DicomWorks (Version 1.3.5, © National Electrical Manufacturers Association, Virginia, USA) durchgeführt. Bei geöffnetem Programm konnten Bilddatensätze durch Anklicken von „DICOM Verzeichnis“ bzw. „CD öffnen“ in der Kopfleiste des Programmes von Festplatte oder CD geladen werden. Dabei wurden die Datensätze getrennt angezeigt. Der T1-gewichtete Datensatz wurde dabei für jeden Probanden in einem Ordner mit der jeweiligen Probandennummer abgespeichert.

3.6.2 AMIRA

Die Messungen sämtlicher Volumina wurden mit der 3D-Visualisierungs- und Bildbearbeitungssoftware AMIRA (Version 4.1, © Visage Imaging, Carlsbad, USA) durchgeführt. Nach Programmstart erscheint die Ausgangsbenutzeroberfläche.

Um mit einer Volumenmessung beginnen zu können, muss zunächst der Bilddatensatz der gewünschten MRT-Sequenz geladen werden. Man klickt dazu auf das grüne Feld „Open Data“, wählt anschließend alle Bilder aus dem jeweiligen Ordner, die bereits mit Hilfe von DicomWorks sortiert wurden und lädt diese ins Programm. Nach Laden des Datensatzes

wird dieser durch eine neue grüne Schaltfläche repräsentiert. Für die 3D-Visualisierung muss der Datensatz mit dem Modul „BoundingBox“ verbunden werden, welches den 3D-Raum repräsentiert (Rechtsklick mit der Maus auf die Daten, dann Auswahl von „BoundingBox“). Die „BoundingBox“ erscheint als gelbes Schaltfeld. Der Datensatz muss weiterhin mit drei Modulen „OrthoSlice“ verbunden werden, welche jeweils eine Raumebene darstellen (Rechtsklick mit der Maus auf die Daten, dann Auswahl „OrthoSlice“: dreimal!). Es erscheinen drei rote Schaltflächen („OrthoSlice +Nr“). Nun erfolgt noch die Zuordnung der drei Raumebenen (xy-, xz- und yz-Ebene). Sie werden den Modulen in dieser Reihenfolge zugeordnet. Im 3D-Viewer kann der geladene Datensatz nun dreidimensional betrachtet werden, wobei nur die sagittalen Schichtbilder (entsprechend der Aufnahmerichtung) hochaufgelöst dargestellt werden. Die koronaren und transversalen Ansichten müssen aus den Daten der Aufnahmerichtung berechnet werden und sind qualitativ weniger hochwertig. Dies wurde auch in den Messprotokollen berücksichtigt.

Zur Vorbereitung der verschiedenen Volumenmessungen muss der Datensatz mit dem Modul „LabelField“ verbunden werden (Rechtsklick mit der Maus auf die Daten, dann Auswahl von „Labelling“ und anschließend „LabelField“). Dadurch erfolgt eine Segmentierung des Datensatzes.

Im Bereich des 3D-Viewers erscheint nun der in vier Bereiche aufgeteilte Segmentations-Editor, der sich aus drei 2D-Viewern (3 Bearbeitungsebenen) und einem 3D-Viewer zusammensetzt. Man kann nun sowohl in der 4-Viewer-Sicht, als auch in der 2-Viewer- oder 1-Viewer-Sicht arbeiten.

Dadurch kann eine bestimmte Ebene größer dargestellt werden (Auswahl von „View“ in der Kopfleiste, dann „Layout“ und anschließend der entsprechende Viewer). Auf der rechten Seite der Anzeige werden verschiedene Bearbeitungstools angezeigt. Im Bereich „Materials“ (rechts oben), sind die Messbereiche „Exterior“ und „Interior“ vorgegeben. Der Bereich „Materials“ wird belassen, drei neue Bereiche werden noch hinzugefügt („New Material“). Die zuletzt genannten vier Bereiche werden entsprechend der Messungen benannt: HIPPO_LI, HIPPO_RE, AMY_LI, AMY_RE (Rechtsklick und die Wahl des Unterpunktes „Rename Material“). Hier wird die 4-Viewer-Sicht bevorzugt.

Bei der Messung des Gehirnvolumens wird die Anzahl der zu messenden Schichten einheitlich verringert (durch „Resample“ werden 3 Schichten zu einer Schicht zusammengerechnet). Die Messung des Gehirnvolumens erfolgt mittels „Interior“ in der sagittalen 1-Viewer-Sicht.

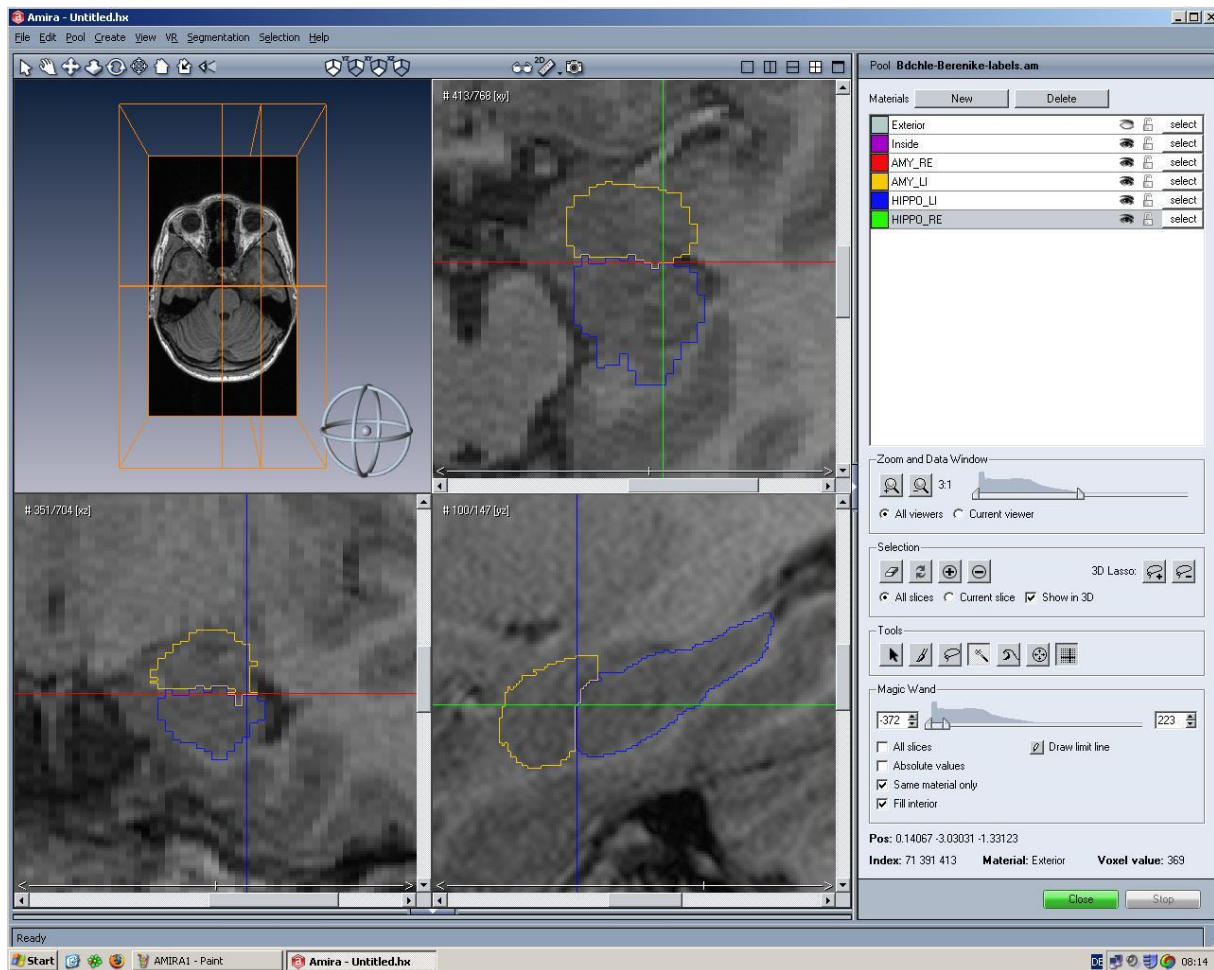


Abbildung 6 Screenshot AMIRA: Volumetrie von linker Amygdala (gelb) sowie Hippocampus (blau)

Im Bereich „Zoom and Data Window“ im Feld „Name+ labels“ kann in das Bild hinein- bzw. herausgezoomt sowie der Kontrast verändert werden.

Für die Messungen der Amygdala- und Hippocampusvolumina wird im Bereich „Tools“ des Feldes „Name+ labels“ der „Pinzel“ verwendet. Nach Auswahl dieser Option durch einen Mausklick öffnet sich darunter automatisch der Bereich „Brush“, in dem die Pinseldicke eingestellt wird (z.B. 5). Für die Hirnvolumenmessung wird zusätzlich noch die „Zauberstab“-Funktion verwendet. Mit dem „Zauberstab“ können Bereiche ähnlicher Graustufen erfasst werden.

Unter Zuhilfenahme der Maus werden im 3D-Viewer in den entsprechenden Schichten alle Pixel (bzw. Voxel) markiert, die der jeweils zu messenden Struktur zugeordnet werden. Durch Anklicken der „+“-Schaltfläche im Bereich „Selection“ des Feldes „Name+ labels“ wird das Volumen der markierten Voxel zum jeweiligen Bereich hinzuaddiert. Nach erfolgreichem Addieren der Voxel einer Schicht sind diese nicht mehr rot gefärbt, sondern mit der Farbe des zu messenden Bereiches umrahmt. Wurden versehentlich nicht zugehörige Pixel

hinzuaddiert, können diese durch erneutes Markieren und anschließendes Anklicken des „-“ Feldes wieder entfernt und somit vom Volumen subtrahiert werden.

Nach Abschluss der Messungen erfolgt die eigentliche Volumenmessung. Dabei wählt man in der Kopfleiste zunächst „Segmentation“, und anschließend „TissueStatistics“. Die errechneten Ergebnisse werden tabellarisch angezeigt. Man erhält zum einen die Voxelanzahl („Count“) und zum anderen das Volumen in cm^3 („Volume“).

3.6.3 Messprotokoll Gehirnvolumina

Gemessen werden alle Hirnanteile in den sagittalen Schichten. Dazu stellt man die sagittale Ebene im 1-Viewer dar (am besten in der Ansicht 2:1). Mit den Messinstrumenten Zauberstab („magic wand“) und Pinsel („brush“) markiert man die zugehörigen Hirnanteile.

Mit der „Zauberstab“- Funktion können Bereiche ähnlicher Graustufen erfasst werden. Überflüssige bzw. nicht erfasste Anteile werden gelöscht bzw. per Pinsel ergänzt. Eine Abgrenzung gegen die Liquorräume gelingt gut. Nicht erfasst werden Liquorräume und Meningen. Es werden alle Gehirnteile markiert und gemessen. Die Medulla oblongata wird oberhalb des Foramen magnum noch gemessen. So ermittelt man das gesamte Gehirnvolumen.

3.6.4 Messprotokolle für Hippocampus und Amygdala

Eine große Herausforderung bei der Volumetrie des Hippocampus und der Amygdala besteht in der eindeutigen Festlegung der anatomischen Grenzen im MRT-Bild, die der Messung zugrunde liegen. In der Literatur existieren zahlreiche Protokolle in der mit unterschiedlicher Software, MR-Tomographen sowie MR- Sequenzen gearbeitet wird. Dabei beeinflussen sich diese Parameter gegenseitig, da bei einer höheren Auflösung zum Teil eine detailreichere Morphologie zu erkennen ist, die als natürliche Grenze von bestimmten Strukturen herangezogen werden kann (Briellmann et al. 2001). Dabei werden künstliche Hilfslinien, wie sie in den meisten Protokollen an verschiedenen Stellen empfohlen werden, überflüssig. Dies mögen einige der Gründe für die zum Teil sehr diskrepanten Größen für Hippocampus und Amygdala sein, wie sie von verschiedenen Gruppen dargestellt wurden (u.a. Convit et al. 1999; Karl et al. 2006). Die hier erhobenen MRT-Datensätze (SONATA, 1.5 Tesla) wurden mit der AMIRA 3D Visualisierungs-Software (Visage Imaging, Carlsbad, USA) ausgewertet. Dabei musste jede einzelne Schicht manuell bearbeitet und eine automatische dreidimensionale volumetrische Auswertung durchgeführt werden. Die Messungen erfolgten beidseits sowohl für Amygdala als auch für den Hippocampus durch zwei Untersucher, den Riechtestergebnissen gegenüber verblindet. Die hier verwendeten Protokolle wurden von Dr. med. Martin Smitka erstellt und lehnen sich eng an die von Pruessner et al. 2000 vorgeschlagene Vorgehensweise mitsamt den

anatomischen Grenzen an. Sie wurden an Datensätze (sagittale Akquisition) und verwendete Software angepasst. Zunächst wurde immer der Hippocampus einer Seite gemessen, erst anschliessend erfolgte die Messung der Amygdala. Die Messungen erfolgten in der sagittalen, transversalen und koronaren Ebene. Nach Fertigstellung wurden alle Ebenen reevaluiert und gegebenenfalls verfeinert. Abschließend erfolgte die eigentliche automatische Volumenberechnung per „TissueStatistics“.

Der Hippocampus, bestehend aus dem Gyrus dentatus, dem Cornu ammonis C1-C4, dem Gyrus fasciolaris, dem Alveus und den Fimbrien (Pruessner et al. 2000) ist im Temporallappen lokalisiert und gehört zum limbischen System. Die Messung des Hippocampus beginnt in der sagittalen Schnittebene von lateral nach medial. Dabei breitet sich graue Substanz zunächst oval bis schlauchförmig innerhalb des Unterhorns des Seitenventrikels aus. Die Messung wird nach medial fortgesetzt, wobei die Grenzen gegen den Liquorraum eindeutig zu erkennen sind. Die Abgrenzung nach kaudal gegen weiße Substanz ist gut erkennbar. Wegen eines möglichen *partial volume effects* sollte - je nach Unschärfe der Abgrenzung - zum Liquor ein bis zwei Pixelreihen Abstand eingehalten werden. Dieses Vorgehen soll an vergleichbaren Stellen ebenfalls erfolgen. Es wird darauf geachtet, dass der Plexus choroidalis, der sich vom Hippocampus ausgehend innerhalb des Ventrikels erstreckt, nicht mitgemessen wird (Malykhin et al. 2007). Nach mediodorsal, dorsal und inferior wird der Hippocampus durch weiße Substanz begrenzt. Nach frontomedial ist die Abgrenzung durch den gut sichtbaren Alveus zur Amygdala einfach. Im Bereich des Hippocampuskopfes kann eine sichere Abgrenzung nach medial morphologisch in den sagittalen Schichten häufig nicht bestimmt werden. Unter anderem sollte hier insbesondere auf die koronaren Schnitte großer Wert gelegt werden. Im dorsomedialen Bereich soll auf eine strikte Abgrenzung zur anliegenden weißen Substanz geachtet werden. Zudem muss eine Trennung von den eher ventral gelegenen Fimbrien eingehalten werden. Auch bei guter Auflösung erscheint diese Trennung nicht immer ganz klar. Bei unklaren Fällen schlagen wir eine Trennung der Fimbrien in der Mitte des Hippocampus vor, d.h. der anteriore Anteil wird im Zweifel gemessen.

Als nächstes werden die koronaren Schichten von ventral nach dorsal durchgemustert. Ventral beginnend sind die inferioren Grenzen nach medial und lateral durch die meist dreieckige Form weißer Substanz gut abgrenzbar. Ist der Entorhinale Cortex nach inferomedial nicht eindeutig abgrenzbar, so bedient man sich einer Hilfslinie. Diese verläuft vom tiefsten Punkt des Hippocampus mit einem Winkel von 45° nach superomedial zur Zisterne (Pruessner et al. 2000). Nach superior bildet die Amygdala die Begrenzung. Der Recessus uncalis des Cornu temporale des Ventriculus lateralis begrenzt den Hippocampuskopf nach anterior, lateral und superior. Der Alveus begrenzt den

Hippocampuskopf anterior und superior. Superomedial bildet der Hippocampuskopf eine Ausstülpung, die koronar gut identifizierbar ist. Die ebenfalls superomedial gelegenen Fimbrien sollten mitgemessen werden. Nach medial ist eine exakte Abgrenzung häufig nicht ganz eindeutig zu treffen. Im Kopfbereich sollte als Hilfslinie die maximale mediale Ausdehnung der Amygdala nicht überschritten werden. Im weiteren Verlauf nach dorsal werden der Hippocampuskörper und –schwanz nach medial von weißer Substanz und nach lateral durch den Ventrikel begrenzt. Gemessen wird bis in die Schicht, in der eiförmig graue Substanz inferomedial vom Trigonum collaterale des lateralen Ventrikels sichtbar wird (Killiany et al. 2002). Allerdings sollte die dorsale Abgrenzung des Hippocampusschwanzes in der sagittalen Ebene erfolgen.

Als drittes wurde die horizontale Ebene bearbeitet. Diese ist besonders hilfreich um die anteriore und mediale Grenze im Bereich des Hippocampuskopfes zu definieren. Nach anterior wird der Hippocampus von der Amygdala begrenzt und verläuft leicht S-förmig. Nach lateral wird der Hippocampus im Wesentlichen durch Liquor begrenzt. Der Plexus choroidalis wird nicht mit gemessen.

Nach Bearbeitung aller drei Ebenen wurden sämtliche Schichten in allen Ebenen noch einmal überarbeitet, beginnend mit den sagittalen, dann den koronaren und schließlich den horizontalen Schichten. Hierbei wurde insbesondere auf die Gesamtform des Hippocampus geachtet, da nur unter Berücksichtigung aller Ebenen eine sinnvolle, realistische Aussage über die Ausbreitung des Hippocampus, seine Abgrenzungen und somit sein Volumen gemacht werden kann. Dieser Aspekt wird als Vorteil der 3D-Visualisierungssoftware angesehen (Pruessner et al. 2000).

Die mandel- bis olivenförmige Amygdala besteht aus grauer Substanz und setzt sich aus vielen Einzelkernen zusammen. Sie sitzt anterior und superior zum Hippocampus im superomedialen Teil des Temporallappens. Umgeben wird die Amygdala neben dem Hippocampus von den darüber liegenden Basalganglien und dem darunter liegenden Entorhinalen Cortex. Die Abgrenzung zu diesen Strukturen ist zum Teil aus dem MRT ohne Verwendung von Hilfsstrukturen nicht eindeutig ersichtlich. Die Messung der Amygdala erfolgt ebenfalls zuerst in der sagittalen, dann in der koronaren und schließlich in der horizontalen Schicht. Anschließend wird erneut in allen drei Ebenen die Form der Amygdala überprüft.

Zunächst wird mit der sagittalen Schicht begonnen. Von lateral kommend sieht man im Unterhorn des Seitenventrikels zunächst den Hippocampus. Nach einigen Schichten erscheint anterosuperior gelegen eine bohnenförmige graue Struktur, die sich substantiell gegen die umgebende weiße Substanz abgrenzt und vom Liquor nach inferior begrenzt wird.

In den nächsten Schichten nach medial ziehend gewinnt diese Struktur an Größe, während der mit Liquor gefüllte Zwischenraum abnimmt. Nach dorsal wird als Begrenzung die weiße Substanz verwendet, nach anterior erscheint manchmal ein zarter Streifen weisser Substanz. Falls dieser nicht zu sehen ist, sollte vom Unterrand des Hippocampus eine 45°-Linie nach ventral gezogen werden und diese als anteriore Grenze der Amygdala dienen. Anterosuperior grenzt eine sehr dünne Schicht weisser Substanz die Amygdala vom periamygdalären Cortex ab. Nach medial sollten als Begrenzung zunächst mehrere Pixelreihen zum Liquor eingehalten werden. Die genaue Bestimmung der medialen Begrenzung erfolgt in den koronaren und horizontalen Schichten.

Anschliessend wird in der koronaren Schicht von posterior nach anterior gemessen. Man beginnt dort, wo oberhalb des Alveus bzw. des Cornu temporale des Seitenventrikels graue Substanz zu sehen ist (Pruessner et al. 2000). Nach medial wird diese durch den Hippocampus begrenzt, nach lateral durch weisse Substanz sowie partiell graue Substanz, welche Ausläufer des Nucleus caudatus darstellen. Diese werden nicht gemessen (Malykhin et al. 2006). Anteromedial befindet sich zwischen Amygdala und dem Entorhinalen Cortex eine dünne Schicht weisser Substanz, welche hier die Begrenzung darstellt (Convit et al. 1999). Nach superior wird die Amygdala in der Regel durch eine relativ dünne weiße Schicht abgegrenzt. Nur falls diese nicht zu sehen ist, sollte eine gedachte horizontale Hilfslinie vom Tractus opticus zum Fundusbereich des unteren Anteils des Sulcus circularis (Insula) nicht überschritten werden, damit Claustrum und Putamen nicht fälschlicherweise mitberechnet werden (Pruessner et al. 2000).

Die Messung wird dann horizontal fortgesetzt. Die mediale Begrenzung wird posterosuperior durch die Cisterna ambiens gebildet. Wie an den anderen Grenzbereichen sollte auch hier wieder eine Reihe Pixel nicht mitgemessen werden (Pruessner et al. 2000). Nach anteroinferior erfolgt die Abgrenzung zum Entorhinalen Cortex. Nach inferior sollte die inferiore Ausbreitung des Hippocampus nicht überschritten werden, es sei denn, die Amygdala ist gut sichtbar und ihre inferiore Ausdehnung so gut abgrenzbar. Die anteriore Grenze verläuft halbkreisförmig vom lateralen Ende des Cornu temporale des Ventriculus lateralis zum Alveus (alternativ: Recessus uncalis desselben Liquorraumes (Pruessner et al. 2000)).

Nach Bearbeitung aller drei Ebenen wurden sämtliche Schichten in allen Ebenen noch einmal überarbeitet, beginnend mit den horizontalen, dann den coronaren und schließlich den sagittalen Schichten. Hierbei wurde wieder insbesondere auf die Gesamtform der Amygdala geachtet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Studiengruppe

Untersucht wurden insgesamt 117 gesunde Probanden mit subjektiv unauffälligem Riechvermögen im Alter von 19 bis 77 Jahren (Durchschnittsalter 37.3 Jahre, Standardabweichung (SD) 17.2). Die Studiengruppe wurde in zwei Altersgruppen unterteilt: in eine 1) junge Gruppe <45 Jahre und 2) eine ältere Gruppe $\geq$ 45 Jahre. Es nahmen insgesamt 62 Frauen teil, davon waren 35 < 45 Jahre und 27 $\geq$ 45 Jahre alt. Die junge Frauengruppe hatte ein mittleres Alter von 22.1 (SD 3.4) Jahren, die ältere Frauengruppe hatte ein mittleres Alter von 54 (SD 9.0) Jahren. Von den teilnehmenden 55 Männern waren 31 < 45 Jahre und 24 $\geq$ 45 Jahre alt. Die jungen Männer besaßen ein mittleres Alter von 24.8 (SD 4.2) Jahren, die älteren Männer waren im Mittel 56.7 (SD 9.0) Jahre alt. Die Probanden erfüllten sämtliche Einschlusskriterien. Auch bei der Durchführung des Mini Mental Status Test ergaben sich bei keinem der Teilnehmer Hinweise auf ein Demenzsyndrom. 107 Probanden konnten als Rechtshänder und 9 als Linkshänder klassifiziert werden. Eine Person konnte nicht eindeutig zu einer der beiden Gruppen zugeordnet werden (Oldfield, 1971).

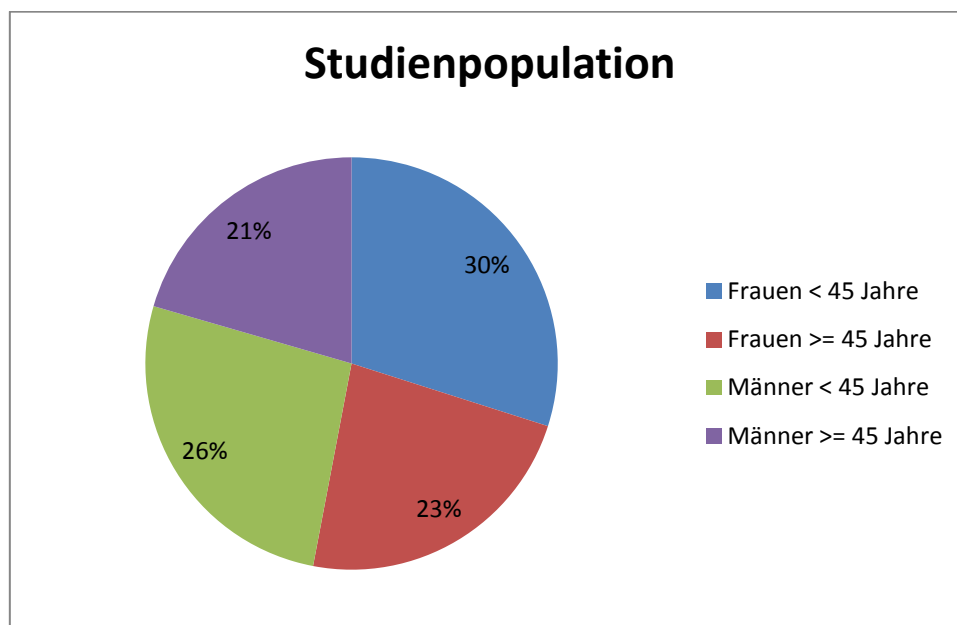


Abbildung 7 Studienpopulation, getrennt nach Alter und Geschlecht

4.1.2 Volumetrische Messungen

Das mittlere Gehirnvolumen beträgt 1270 cm³ (SD 113.44; 1314 cm³ bei Alter < 45 Jahre, 1212 cm³ bei Alter ≥ 45 Jahre) bei Frauen und 1446 cm³ (SD 122.26; 1488 cm³ bei Alter < 45 Jahre, 1392 cm³ bei Alter ≥ 45 Jahre) bei Männern. Ein signifikant größeres Gehirnvolumen besitzen somit Männer im Vergleich zu Frauen ($Z=-6.487$, $p<0.001$) sowie Junge (< 45 Jahre) gegenüber Älteren (≥ 45 Jahre) ($Z=-3.702$, $p<0.001$).

Die Größe der Gehirnvolumina bewegte sich bei Frauen < 45 Jahre zwischen 1127 cm³ und 1554 cm³, bei den gleichaltrigen Männern zwischen 1329 cm³ und 1652 cm³. Bei den Probanden ≥ 45 Jahre betrugen die Gehirnvolumina zwischen 960 cm³ und 1441 cm³ für die weibliche und zwischen 1140 cm³ und 1669 cm³ für die männliche Studienpopulation.

Bei den Volumina von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) gab es große interindividuelle Unterschiede. Die Volumina bewegten sich beim rechten HC zwischen 2.09 cm³ und 4.49 cm³, beim linken HC zwischen 1.8 cm³ und 4.45 cm³. Die Volumina der rechten AG betrugen zwischen 0.21 cm³ und 2.67 cm³ und die der linken AG zwischen 0.97 cm³ und 2.75 cm³. Dagegen waren die intraindividuellen Unterschiede gering. Rechter und linker HC ($r_{117}=0.80$, $p<0.001$) sowie auch rechte und linke AG ($r_{117}=0.78$, $p<0.001$) korrelieren jeweils miteinander hochsignifikant. Die maximale intraindividuelle Differenz beträgt für die Amygdala 0.45 cm³ bei den Frauen und 0.79 cm³ bei den Männern sowie für den Hippocampus 0.73 cm³ bei den Frauen und 0.77 cm³ bei den Männern.

Das mittlere rechte Hippocampusvolumen beträgt 3.29 cm³ (SD 0.47), auf der linken Seite dagegen lediglich 3.15 cm³ (SD 0.47) und ist somit signifikant größer ($T=5.812$, $df=116$, $p<0.001$). Derartige Unterschiede konnten für die Amygdala nicht nachgewiesen werden (rechte Amygdala 1.60 cm³ (SD 0.31), linke Amygdala 1.59 cm³ (SD 0.30), $T=0.86$, $df=116$, $p=0.39$). Neben Seitendifferenzen ergaben sich auch geschlechtsabhängige Volumenunterschiede. Im Folgenden sind die mittleren Volumina aufgelistet: Männer: (HC rechts: 3.34 cm³, SD 0.47; HC links: 3.2 cm³, SD 0.47; AG rechts: 1.66 cm³, SD 0.34; AG links: 1.66 cm³, SD 0.31), Frauen: (HC rechts: 3.25 cm³, SD 0.47; HC links: 3.1 cm³, SD 0.46; AG rechts: 1.55 cm³, SD 0.26; AG links: 1.52 cm³, SD 0.27). Das Volumen der männlichen Amygdala ist signifikant größer (rechts: $Z=-2.474$, $p=0.013$; links: $Z=-2.892$, $p=0.004$). Derartige Unterschiede gibt es nicht für den Hippocampus (rechts: $Z=-1.472$, $p=0.14$; links: $Z=-1.37$, $p=0.17$).

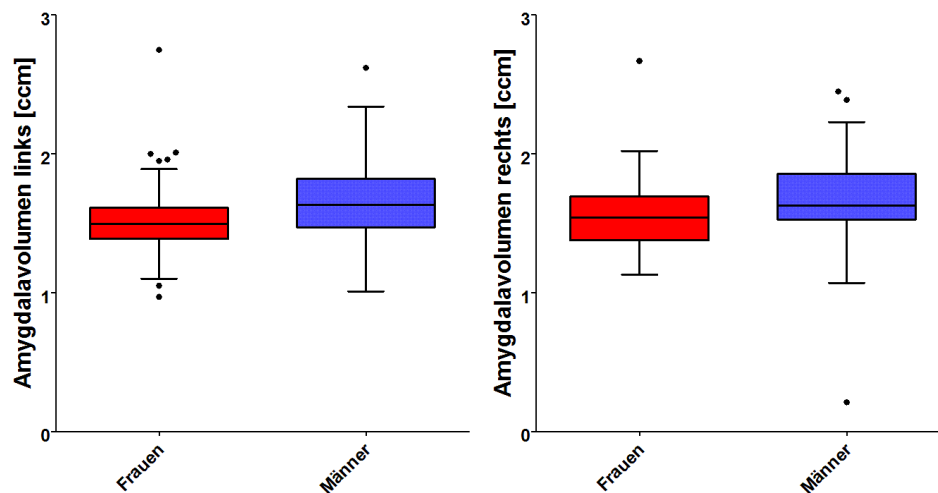


Abbildung 8 Vergleich zwischen dem Amygdalavolumen rechts und links bei Männern und Frauen

Mit zunehmendem Lebensalter erfolgt eine Volumenreduktion von Hippocampus und Amygdala. Die genauen Werte finden sich in Anhang 1 und 2.

Das mittlere Gesamtvolumen des Hippocampus betrug bei Frauen < 45 Jahre 6.44 cm³ (SD 0.94) und bei Frauen ≥ 45 Jahre 6.22 cm³ (SD 0.83). Das entspricht einer Volumenreduktion von 3.4%. Das ermittelte durchschnittliche Gesamtvolumen der Amygdala betrug bei Frauen < 45 Jahre 3.16 cm³ (SD 0.55) und bei Frauen ≥ 45 Jahre 2.96 cm³ (SD 0.41) (Volumenreduktion von 6.3%). Bei den Männern < 45 Jahre betrug das mittlere Hippocampusgesamtvolumen 6.78 cm³ (SD 0.75), bei den Männern ≥ 45 Jahre 6.23 cm³ (SD 0.95), was einer Volumenreduktion von 8.1% entspricht. Das durchschnittliche Amygdalagesamtvolumen lag bei Männern < 45 Jahre bei 3.43 cm³ (SD 0.52) und bei Männern ≥ 45 Jahre 3.19 cm³ (SD 0.70) (Volumenreduktion von 7%).

Zusammengenommen ergibt das eine Volumenreduktion von Hippocampus und Amygdala von durchschnittlich rund 6.2% (Männer 7.5%, Frauen 4.9%). Diese Werte sind mit der Reduktion des Gehirnvolumens durchaus vergleichbar. Sie beträgt bei Männern 6.5% (von 1488 cm³ auf 1392 cm³) und bei Frauen 7.8% (von 1314 cm³ auf 1212 cm³).

Durch Division der absoluten Volumina von HC und AG durch das Gehirnvolumen konnten ebenso relative Volumina von HC und AG berechnet werden. Das relative Hippocampusvolumen betrug in der Studienpopulation (n=117) links 0.234 und rechts 0.245, das relative Amygdalavolumen lag bei 0.117 links und 0.119 rechts. Die weiteren relativen Volumina finden sich alters- und geschlechtsabhängig in Anhang 3. Dabei zeigt sich, dass das relative Volumen von HC und AG beidseits bei Frauen ≥ 45 Jahre größer ist als bei jüngeren. Dagegen zeigt sich bei älteren Männern ≥ 45 Jahre keine Änderung des linken HC aber eine Reduktion des rechten HC sowie bei der AG kaum eine Veränderung. Diese

Veränderungen kann man dadurch erklären, dass bei Frauen die Reduktion des Gehirnvolumens (von 1314 cm³ auf 1212 cm³ = 7.8%) verhältnismäßig größer ist als die Reduktion von HC (von 6.44 cm³ auf 6.22 cm³ = 3.4%) und AG (von 3.16 cm³ auf 2.96 cm³ = 6.3%). Im Gegensatz dazu ist bei Männern die Reduktion des Gehirnvolumens (von 1488 cm³ auf 1392 cm³ = 6.5%) relativ gesehen geringer als die von HC (von 6.78 cm³ auf 6.23 cm³ = 8.1%) und AG (von 3.43 cm³ auf 3.19 cm³ = 7.0%).

4.1.3 Testung des Riechvermögens mit Hilfe der „Sniffin‘ Sticks“

Die Testung des Riechvermögens erfolgte mittels der „Sniffin‘ Sticks“. Dabei wurden neben der Riechschwelle, dem Diskriminations-, dem Identifikations-, dem Riechgedächtniswert auch der SDI-Wert nach Wolfensberger bestimmt (Wolfensberger et. al, 2000). Aufgrund der seitengetrennten Testung von Riechschwelle und Diskrimination konnten ebenso seitengetrennte SDI-Werte berechnet werden. Sämtliche Mittelwerte der Riechfunktionen finden sich in Anhang 4. In der folgenden Tabelle finden sich die mittleren SDI-Werte:

	Links	Rechts
SDI (gesamt)	33,4	34,1
SDI (weiblich)	34,0	34,6
SDI (männlich)	32,8	33,4

Tabelle 2 Mittlere SDI-Werte, seitengetrennt, für die gesamte Probandengruppe sowie für die nach Geschlecht getrennten Gruppen (weiblich/männlich)

In Anhang 5 finden sich auch die Wertebereiche des SDI-, des Riechschwellen-, des Diskriminations-, des Identifikations- sowie des Riechgedächtniswertes.

Sowohl die Riechschwelle (rechts 7.65; links 7.39; $T=-1.157$, $df=116$, $p=0.25$) als auch das Diskriminationsvermögen (rechts 12.43; links 12.08; $T=-1.1753$, $df=116$, $p=0.082$), waren, verglichen mit der linken, auf der rechten Seite besser. Frauen hatten eine signifikant höhere Riechschwelle ($p=0.036$), nicht aber ein signifikant höheres Diskriminations- ($p=0.11$) bzw. Identifikationsvermögen ($p=0.74$) oder einen höheren Riechgedächtniswert ($p=0.97$). Die Riechfunktion nahm altersabhängig ab.

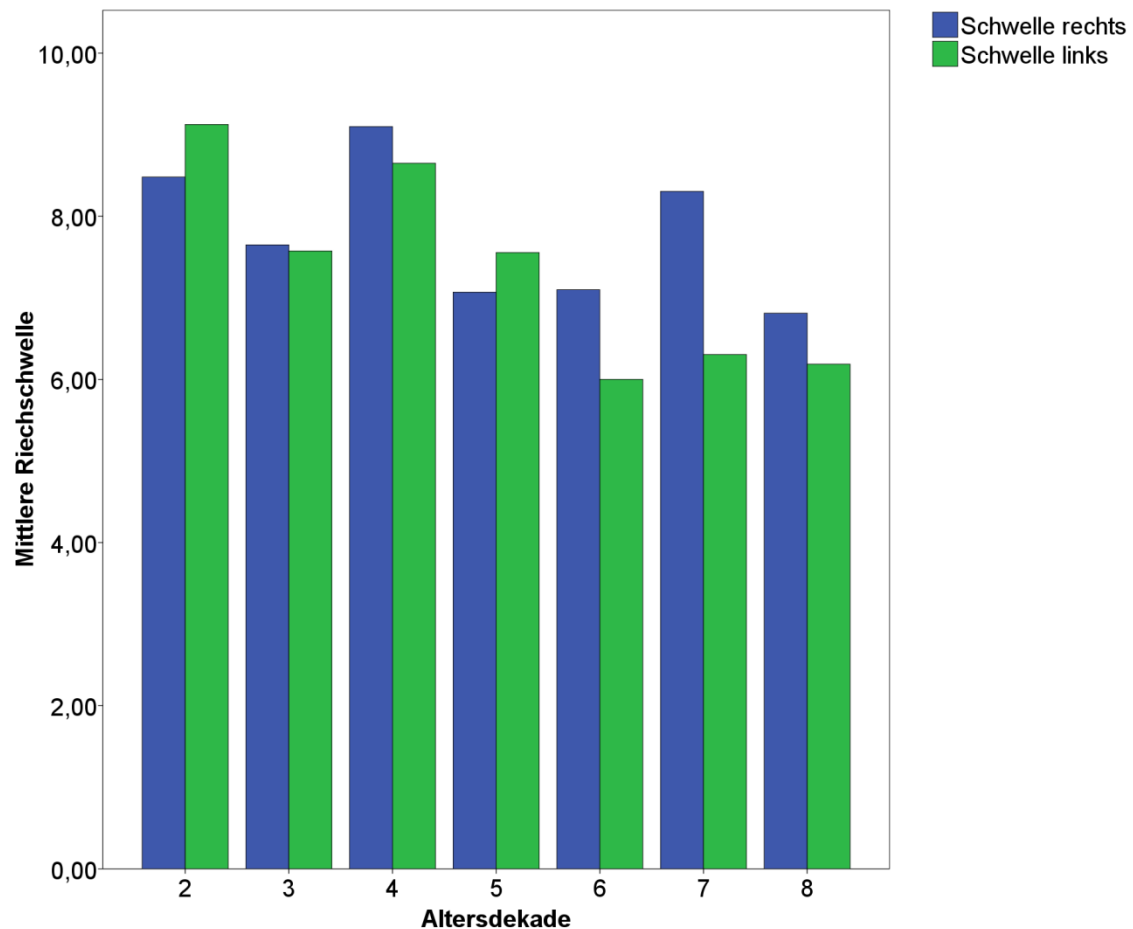


Abbildung 9 Mittlere Riechschwelle (seitengetrennt) in Abhängigkeit vom Alter

4.2 Korrelationsprüfungen

4.2.1 Korrelationen zwischen Volumen von Hippocampus und Amygdala mit dem Alter

Die Volumina von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) waren beidseits bis zur vierten Lebensdekade konstant, erst jenseits des 70. Lebensjahres kam es zu einer deutlichen Abnahme. Für die linksseitigen Volumina von HC und AG zeigt sich nur eine Tendenz, aber keine signifikante Korrelation für eine altersabhängige Volumenreduktion. (HC: $r=-0.17$, $p=0.076$; AG: $r=-0.16$, $p=0.085$). Auf der rechten Seite ergab sich eine signifikante altersabhängige Volumenreduktion (HC: $r=-0.28$, $p=0.003$; AG: $r=-0.23$, $p=0.014$).

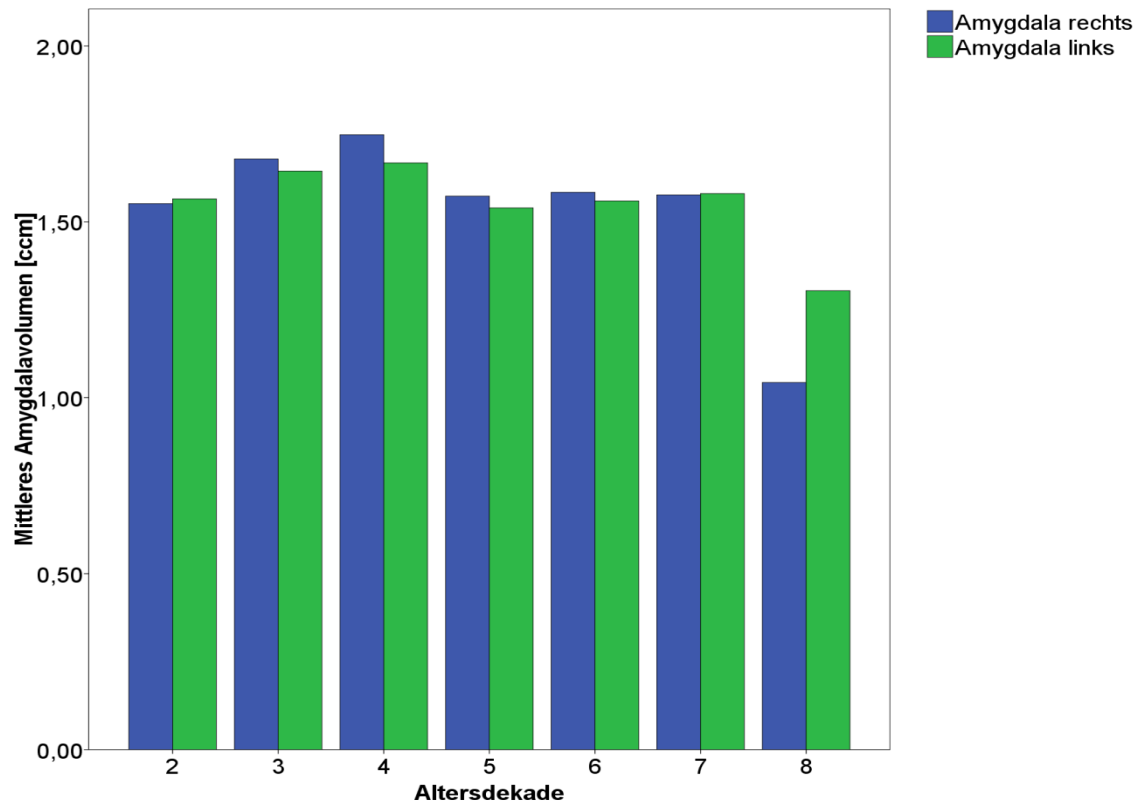


Abbildung 10 Mittleres Amygdalavolumen (seitengetrennt) in Abhängigkeit des Alters (Dekaden)

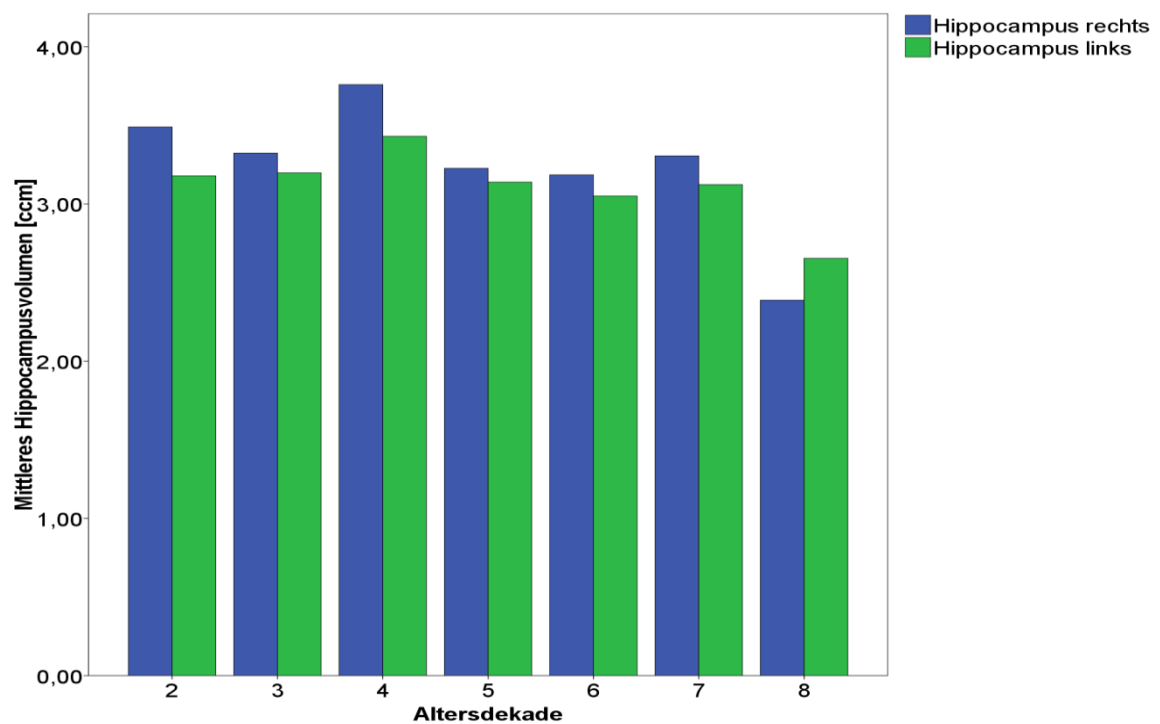


Abbildung 11 Mittleres Hippocampusvolumen (seitengetrennt) in Abhängigkeit des Alters (Dekaden)

4.2.2 Korrelation zwischen Riechvermögen und Alter

Der Riechgedächtniswert nimmt altersabhängig signifikant ab ($r = -0.28$, $p = 0.002$). Diese Abnahme ist bei den Frauen ($n = 62$; $r = -0.37$, $p = 0.003$) deutlich stärker ausgeprägt als bei den Männern ($n = 55$; $r = -0.15$, $p = 0.29$). Ebenso zeigt sich eine signifikante altersabhängige Reduktion des SDI-Wertes beidseits (rechts: $r = -0.23$, $p = 0.013$, links: $r = -0.42$, $p < 0.001$). Bei der Unterteilung des Studienkollektives in eine weibliche und männliche Gruppe bleibt diese signifikante altersabhängige Reduktion des SDI-Wertes lediglich für die linke Seite bestehen (männlich: $r = -0.40$, $p = 0.003$, weiblich: $r = -0.42$, $p = 0.001$). Die Abnahme des SDI Wertes rechts ist nicht signifikant (männlich: $r = -0.22$, $p = 0.10$, weiblich: $r = -0.22$, $p = 0.09$). Bei Betrachtung der unterschiedlichen Riechleistungen (seitengetrennte Testung von Riechschwelle und Diskrimination, binasale Testung des Identifikationsvermögens) zeigt sich eine signifikante Abnahme ebenso beim Diskriminationsvermögen beidseits (links: $r = -0.35$, $p < 0.001$; rechts: $r = -0.23$, $p = 0.015$) sowie der linken Riechschwelle (links: $r = -0.31$, $p = 0.001$; rechts: $r = -0.13$, $p = 0.16$). Das Identifikationsvermögen korreliert nicht mit dem Alter ($r = -0.10$, $p = 0.27$).

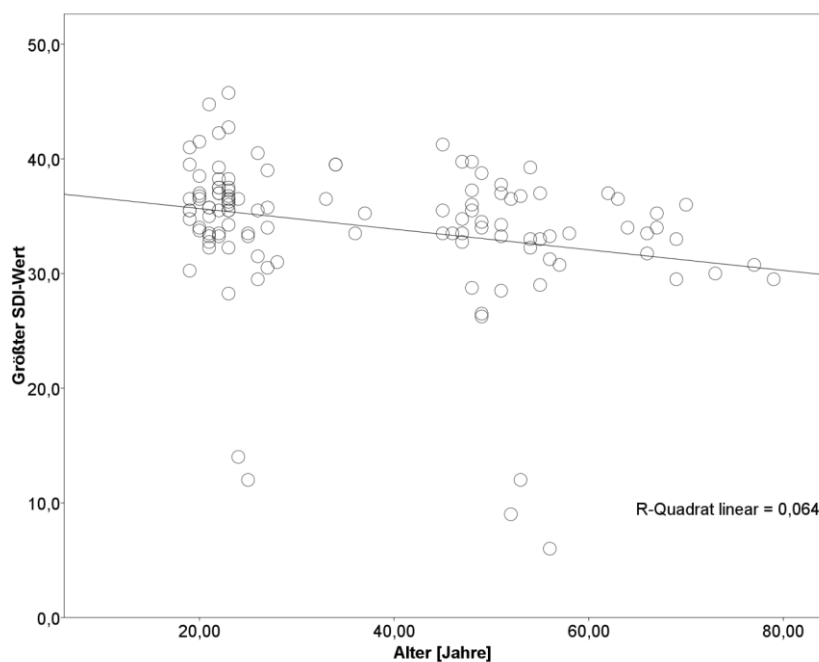


Abbildung 12 SDI-Wert in Abhängigkeit des Alters

4.2.3 Korrelationen zwischen Riechvermögen und den Volumina von Hippocampus und Amygdala

Es wurde überprüft, ob sowohl das Riechvermögen insgesamt als auch einzelne Riechleistungen von der Größe von Hippocampus und Amygdala abhängig sind. Eine kleine

signifikante Korrelation ergab sich hierbei lediglich zwischen rechter Riechschwelle und rechtem Hippocampusvolumen ($r=0.21$; $p=0.02$) sowie dem relativen rechten Hippocampusvolumen ($r=0.2$; $p=0.03$). Erstere Korrelation war ebenso altersunabhängig, was sich bei Bestimmung der Partialkorrelation mit Alter als Kontrollvariable zeigte ($r=0.18$; $p=0.049$). Derartige Korrelationen zeigten sich nicht für die Amygdala. Sämtliche Korrelationskoeffizienten finden sich für die linke Seite in Anhang 6 sowie für die rechte Seite in Anhang 7.

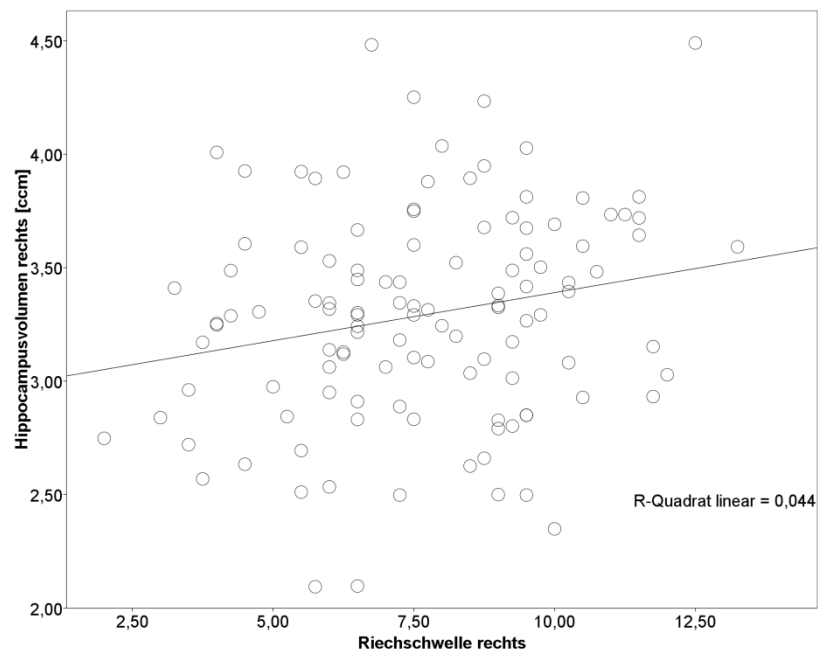


Abbildung 13 Korrelation zwischen dem rechtsseitigen Hippocampusvolumen und der rechten Riechschwelle

Der Riechgedächtniswert korreliert nicht mit einem absoluten oder relativen Volumen von Amygdala oder Hippocampus. Die entsprechenden Korrelationen finden sich in Anhang 8 für die Amygdala und in Anhang 9 für den Hippocampus.

Auch wenn man, unabhängig von der Seitenzugehörigkeit, den jeweils besseren SDI-Wert mit der größeren Amygdala bzw. dem Hippocampus untersucht, fanden sich keine signifikanten Korrelationen (Amygdala: $r=0.05$, $p=0.58$; Hippocampus: $r=-0.06$, $p=0.51$).

4.3 Normwerte von Amygdala- und Hippocampusvolumen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

Nach Studienabschluss lagen insgesamt je 117 Messwerte für das Volumen von Amygdala und Hippocampus für die rechte sowie für die linke Seite vor. Davon entfielen je 62 auf die weibliche und 55 auf die männliche Studienpopulation. Unsere Messwerte stellten die Grundlage zur Berechnung von alters- und geschlechtsabhängigen Normwerten für

Amygdala- und Hippocampusvolumen dar. Dazu wurde die jeweilige Verteilung der Amygdala- und Hippocampusvolumina betrachtet: alle oberhalb der 10. Perzentile liegenden Werte wurden als normwertig betrachtet.

Bei Männern < 45 Jahre sollte das minimale Hippocampusvolumen 2.99 cm³, bei Männern >= 45 Jahre 2.57 cm³ betragen. Das Amygdalavolumen sollte bei Männern < 45 Jahre mindestens 1.52 cm³ und bei Männern >= 45 Jahre 1.36 cm³ groß sein.

Bei Frauen < 45 Jahre sollte das minimale Hippocampusvolumen 2.76 cm³, bei Frauen >= 45 Jahre 2.66 cm³ betragen. Das Amygdalavolumen sollte bei Frauen < 45 Jahre mindestens 1.34 cm³ und bei Frauen >= 45 Jahre 1.18 cm³ groß sein.

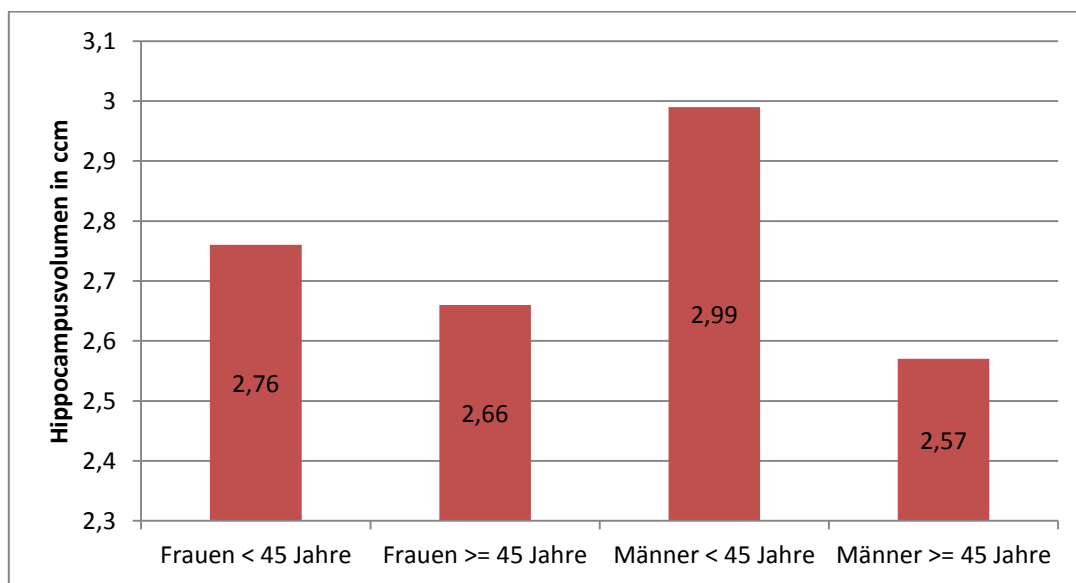


Abbildung 14 Normwerte Hippocampusvolumen in ccm

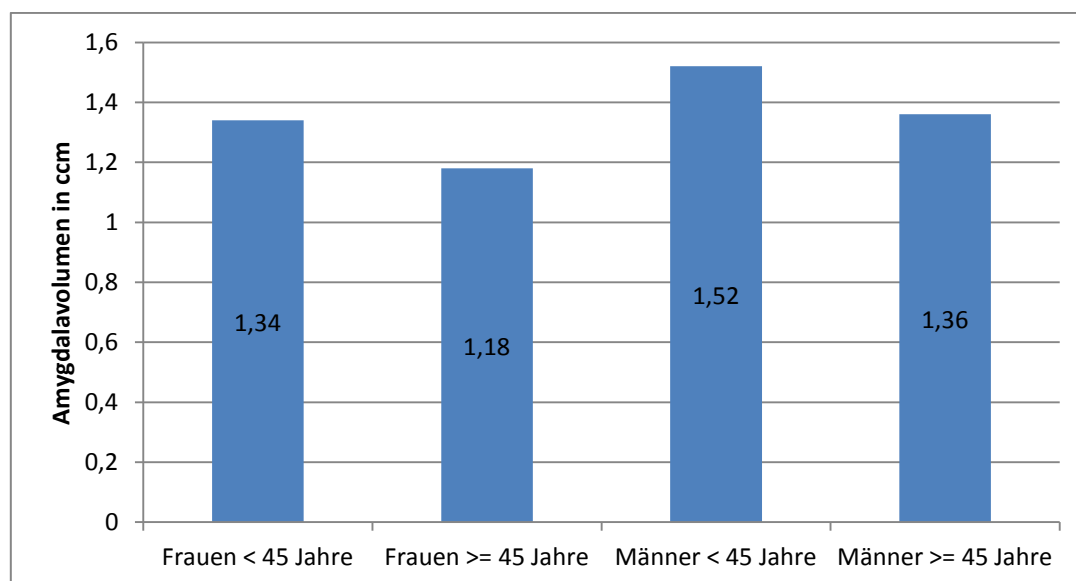


Abbildung 15 Normwerte Amygdalavolumen in ccm

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine große Anzahl gesunder Probanden ($n=117$) untersucht, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Größe von Hippocampus und Amygdala existiert. Das Riechvermögen wurde mit Hilfe des Sniffin Sticks Test untersucht. Die Größe von Amygdala und Hippocampus wurden MR-volumetrisch ermittelt. Die 3D-Visualisierungssoftware erlaubte die simultane Messung in allen drei Ebenen. Zudem sollten altersabhängige Normwerte der Volumina von Hippocampus und Amygdala geschlechtergetrennt ermittelt werden.

Wie schon in zahlreichen anderen Studien berichtet wurde, nimmt die Riechfunktion altersabhängig ab (Doty et al. 1984b, Schiffman, 1997; Larsson et al. 2000; Hummel et al. 2006; Buschhüter et al. 2008). In unserem Probandenkollektiv nahmen insbesondere das Diskriminationsvermögen sowie die linke Riechschwelle signifikant ab. Im Vergleich zu unseren Daten beschreiben andere Autoren eher eine altersabhängige Reduktion der Riechschwelle (Deems und Doty 1987; Nordin und Murphy 1998; Hummel et al. 2006; Larsson et al. 2006) sowie des Identifikationsvermögens (Doty et al. 1984a; Larsson et al., 2000; Murphy et al. 2002; Larsson et al. 2004). Nach olfaktorischer Stimulation zeigte sich zudem im fMRT eine stärkere Aktivität in verschiedenen Strukturen des Riechsystems bei jüngeren Probanden im Vergleich zu älteren (Yousem et al. 1999).

In der aktuellen Arbeit hatten Frauen eine signifikant höhere Riechschwelle ($p=0.036$), nicht aber ein signifikant höheres Diskriminations- ($p=0.11$) bzw. Identifikationsvermögen ($p=0.74$) oder einen höheren Riechgedächtniswert ($p=0.97$). In der Literatur finden sich dazu unterschiedliche Angaben. Im Zuge der Entwicklung des UPSIT-Riechtests wurden über 1000 Probanden von Doty und Kollegen untersucht. Laut diesen Ergebnissen haben Frauen im Gegensatz zu Männern eine bessere Riechschwelle sowie ein besseres Identifikationsvermögen (Doty et al. 1984b). Die Gruppe um Oberg konnte an einem kleinen Probandenkollektiv lediglich ein bei Frauen verbessertes Identifikationsvermögen feststellen (Oberg et al. 2002). In einem großen Kollektiv älterer Probanden zeigten sich wiederum keine Geschlechtsunterschiede (Larsson et al. 2000). Hummel und Kollegen veröffentlichten 2006 Riechtestergebnisse von 3282 Probanden und unterteilten diese in vier Altersgruppen (5-15 Jahre, 16-35 Jahre, 36-55 Jahre, >55 Jahre). Hierbei zeigte sich, dass lediglich Frauen im Alter von 16-55 Jahren eine bessere Riechschwelle sowie ein besseres Diskriminations- und Identifikationsvermögen im Vergleich zu den gleichalten Männern hatten. Ursächlich könnten hormonelle Einflüsse oder eine bessere Sprachfähigkeit sein (Hummel et al. 2006). Die Probandenkollektive der vorgestellten Studien sind jedoch sehr unterschiedlich; zudem wurden verschiedene Riechtests verwendet, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Riechgedächtnisleistungen verschlechtern sich im Alter (Murphy et al. 1997; Nordin und Murphy 1998; Larsson et al. 2006). In der aktuellen Arbeit nimmt der Riechgedächtniswert altersabhängig signifikant ab ($p=0.002$). Dieses Ergebnis findet sich auch in der Literatur wieder. Es gibt zahlreiche Hinweise, dass kognitive Faktoren einen relevanten Einfluss auf die Identifikation von Gerüchen (Economou 2003; Larsson et al. 2004) und somit auch auf das Riechgedächtnis besitzen (Larsson et al. 2004). Hierzu zählen Faktoren wie Bildung, Geschwindigkeit oder Vokabular (Larsson et al. 2004). Kognitive Funktionen selbst nehmen altersabhängig ab (Park und Minear 2004).

Das Diskriminationsvermögen ($p=0.082$) scheint auf der rechten Seite – im Vergleich zur linken Seite - besser zu sein. Bei der Riechschwelle fand sich kein Seitenunterschied. In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise für eine olfaktorische Rechtsseitendominanz (Zatorre et al. 1992; Fulbright et al. 1998; Yousem et al. 1999; Savic und Gulyas 2000; Cerf-Ducastel und Murphy 2009) sowie einen möglichen Zusammenhang mit der Händigkeit. Bei Linkshändern soll die linke Riechschwelle, bei Rechtshändern die rechte Riechschwelle besser sein (Youngentob et al. 1982). Im Gegensatz zu dieser Arbeit beschreiben Cain und Gent eine rechtsdominante Riechschwelle unabhängig der Händigkeit (Cain und Gent 1991). Während Zatorre und Jones-Gotman eine Rechtsdominanz des Diskriminationsvermögens unabhängig von der Händigkeit beschrieben (Zatorre und Jones-Gotman 1990), wiesen Hummel und Kollegen bei Linkshändern eine Linksdominanz bei der Diskrimination von Gerüchen nach (Hummel et al. 1998). Die Rechtsdominanz beim Diskriminationsvermögen trifft insbesondere auf nicht vertraute Gerüche zu (Savic und Berglund 2000). In der vorliegenden Arbeit konnte beim Riechvermögen keine eindeutige Seitendominanz nachgewiesen werden. Das Diskriminationsvermögen scheint auf der rechten Seite besser zu sein, das Signifikanzniveau wurde aber knapp verpasst. Ursächlich ist möglicherweise der Einschluss von Linkshändern (9 von 117 Probanden).

Das mittlere Gehirnvolumen ist bei Männern im Vergleich zu Frauen signifikant größer (Männer 1446 cm³, Frauen 1270 cm³, $p<0.001$). Dieses Ergebnis ist konsistent mit der Literatur (Murphy et al. 1997; Garcia-Falgueras et al. 2006).

Das mittlere rechte Hippocampusvolumen beträgt 3.29 cm³, auf der linken Seite dagegen lediglich 3.15 cm³ und ist somit signifikant größer. Derartige Unterschiede konnten für die Amygdala nicht nachgewiesen werden (mittleres rechtes Amygdalavolumen 1.60 cm³, mittleres linkes Amygdalavolumen 1.59 cm³). Der festgestellte Seitenunterschied mit einem höheren mittleren Hippocampusvolumen in der rechten Hemisphäre stimmt mit zahlreichen publizierten Arbeiten überein (u.a. Pruessner et al. 2000; Pruessner et al. 2001; Jeukens et al. 2009). Der Hippocampus ist ein entscheidender Teil verschiedener Netzwerke mit unterschiedlichen Funktionen. Eine definitive Erklärung für den beobachteten

Seitenunterschied steht jedoch aus. Mit ursächlich könnte die oben schon angeführte Rechtsdominanz beim Riechen sein. In mehreren Arbeiten zeigten sich nach Gabe olfaktorischer Stimuli höhere Aktivitäten vieler Kernstrukturen im Bereich der rechten Hemisphäre (Zatorre et al. 1992; Fulbright et al. 1998; Yousem et al. 1999; Savic und Gulyas 2000; Cerf-Ducastel und Murphy, 2009). Umgekehrt zeigte sich bei Hyposmikern ein Verlust an grauer Masse insbesondere in der rechten Hemisphäre (Bitter et al. 2010). Bei hyposmischen Parkinsonpatienten fand sich im funktionellen MRT nach olfaktorischer Reizung in der rechten AG und HC im Vergleich zur linken Seite keine Aktivität (Hummel et al. 2009).

Die in unserer Studie an einer großen Anzahl von gesunden Probanden gemessenen Volumina von HC und AG bestätigten die Ergebnisse von vorher durchgeführten Untersuchungen. Das trifft sowohl für anatomische Studien (Brabec et al. 2010) als auch für volumetrische Messungen von MRT-Daten mittels 3D-Visualisierungssoftware (Pruessner et al. 2000; Pruessner et al. 2001; Jeukens et al. 2009) zu. Die mittleren Volumina des Hippocampus stimmen exzellent mit den von Pruessner und Kollegen ermittelten Werten überein (Pruessner et al. 2000). Die mittleren Volumina der Amygdala betragen in der Arbeit von Pruessner beidseits knapp 1.2 cm^3 . Auch hier fand sich kein Seitenunterschied. Die Abgrenzung - insbesondere der Amygdala - ist schwierig. Entscheidend für die Größenbestimmung ist auch die anatomische Definition (Brabec et al. 2010). Die abweichenden Ergebnisse können unter anderem durch den MR-Tomografen, die Akquisitionstechnik, die Art der Datenanalyse, die Probandenpopulation, die Untersucher sowie die Software beeinflusst werden (Karl et al. 2006). Mitunter wurden bei bisherigen volumetrischen Messungen von HC und AG erhebliche Größendifferenzen festgestellt.

Convit et al. gaben schon 1999 einen Überblick über Studien, welche das Amygdalavolumen gemessen haben. Hierbei zeigten sich deutliche Größenunterschiede. Das mittlere Amygdalavolumen wurde mit minimal 1.25 cm^3 (Rossi et al. 1994) und 3.44 cm^3 (Watson et al. 1992) angegeben. Dabei unterschieden sich u.a. Messmethode, Schichtdicke im MRT sowie Messprotokoll mit Begrenzungen, Orientierungspunkten und Hilfslinien (Convit et al. 1999). Die Messergebnisse liessen sich somit nur schwierig vergleichen.

In einem Review von 2006 weisen Karl und Kollegen am Beispiel von PTSD-Patienten (posttraumatische Belastungsstörung) auf die verschiedenen Einflussfaktoren bzw. Methoden bei Amygdala- und Hippocampusvolumenmessungen hin, in deren Folge es zu unterschiedlichen Ergebnissen kommt. Dazu zählen die Stärke des MR-Tomographen, MR-Sequenz, Anzahl der Untersucher sowie teilweise unterschiedliche angenommene Grenzen der zu messenden Strukturen. Desweiteren sollte auf Alter, Geschlecht und Händigkeit der

Patienten geachtet sowie eine Medikamenten- und Alkoholanamnese erhoben werden (Karl et al. 2006).

Scorzin et al. untersuchten den Einfluss der Magnetfeldstärke auf Gehirnvolumina bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Die hierbei gemessenen Volumina von Hippocampus und Amygdala waren vergleichbar (MRT mit 1.5 versus 3 Tesla). Eine bessere Übereinstimmung fand sich beim Hippocampusvolumen. Die Amygdala ist aufgrund der geringeren Größe für Messfehler anfälliger (Scorzin et al. 2008).

Einen entscheidenden Einfluss auf die volumetrischen Ergebnisse hat offensichtlich die Messmethode zur Volumenbestimmung. Akhondi-Asl und Kollegen entwickelten eine neue Methode (LocalInfo) zur automatischen Segmentation und Volumenbestimmung des Hippocampus bei Patienten mit Temporallappenepilepsie. Die Überlegenheit der neuen Methode basiere – laut Aussagen der Autoren – auf der Nutzung verschiedener zugrunde liegender Gehirnatlanten sowie einer verbesserten Erfassung der Grenzabschnitte. Die gemessenen Hippocampusvolumina weichen hier von den manuell gemessenen lediglich um bis zu 5% ab. Bei den bisherigen Verfahren wurden Meßunterschiede im Vergleich zur manuellen Messung von bis zu 35% (HAMMER: Shen und Davatzikos 2002) bzw. 46% (FreeSurfer: Fischl et al. 2002) beobachtet (Akhondi-Asl et al. 2011). Uchida und Kollegen verglichen Volumina von Amygdala und Hippocampus, die sowohl manuell als auch mittels Voxel based morphometry (VBM) ermittelt wurden. Statistisch korrelierende Meßergebnisse konnten dabei lediglich für den rechten Hippocampus, bei Wahl eines optimalen Filters (VBM) auch für die rechte Amygdala erzielt werden (Uchida et al. 2008).

Aufgrund von teilweise starken Abweichungen bei den automatischen Meßmethoden gilt die manuelle Volumetrie nach wie vor als Goldstandard (Tae et al. 2008). Die manuelle Segmentation hat zudem einige Nachteile: sie ist sehr zeitaufwändig, es besteht eine gewisse Variabilität zwischen Untersuchern sowie den Messungen. Zudem ist vorher eine möglichst genaue Definition von Grenzen erforderlich (Ashburner und Friston 2000).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Volumenbestimmung von Amygdala und Hippocampus schlug die Arbeitsgruppe um Pruessner deshalb ein einheitliches Messprotokoll vor (Pruessner et al. 2000). Die in unserer Arbeit bestimmten mittleren Volumina - insbesondere die des Hippocampus - stimmen exzellent mit denen von Pruessner und Kollegen ermittelten Werte überein (Pruessner et al. 2000). Das mittlere Volumen der Amygdala war in der Arbeit von Pruessner etwas geringer. Im Vergleich zur Arbeit von Pruessner hatten lokale Anpassungen des vorgeschlagenen Messprotokolls somit keinen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtergebnis. Somit kann das von uns verwendete Protokoll ebenfalls zur Volumenbestimmung von Hippocampus und Amygdala verwendet werden.

Bei allen Untersuchungen und Aussagen bezüglich der Volumina von Hippocampus und Amygdala muss auch die bei Gesunden bestehende nicht unerhebliche Variabilität berücksichtigt werden. Somit muss bei der Volumetrie auf eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse geachtet werden. Zusätzlich besteht die Schwierigkeit, dass manchmal eine genaue Abgrenzung bei der manuellen Messung nicht möglich ist.

Einen entscheidenden Einfluss auf das Volumen hat zudem die Definition der zu bestimmenden Struktur. Die Volumetrie der Amygdala wird durch die Frage erschwert, welche Strukturen zur Amygdala dazugehören (Brabec et al. 2010). Im Gegensatz zur klassisch-anatomischen Sichtweise (Crosby und Humphrey 1941) berücksichtigen neue Arbeiten Untersuchungen insbesondere zum anterioren Pol, wodurch die Ausdehnung der Amygdala in diesem Bereich als größer angesehen wird (Heimer, 2000). Brabec und Kollegen untersuchten die Amygdalagröße auf Grundlage von histologischen Schnitten, welche mittels Nisslfärbung präpariert wurden. Die Größe der klassischen Amygdala betrug im Mittel 1.24 cm³. Das mittlere Amygdalavolumen mit insbesondere anterior etwas erweiterter Abgrenzung betrug 1.63 cm³. Zusätzlich wurden als zur Amygdala zugehörig die Area praeamygdalaris und diffus unterhalb des anterioren Poles verstreute Zellen definiert. Außerdem wurde die anterosuperiore Abgrenzung unterhalb des Globus pallidum etwas weiter gefasst (Brabec et al. 2010). Für das Amygdalavolumen wurden weder Seiten- noch Geschlechtsunterschiede festgestellt (Brabec et al. 2010).

Das Volumen von Hippocampus und Amygdala nimmt beidseits geschlechtsunabhängig im Alter ab. Das Signifikanzniveau wird jedoch nur für die rechtsseitigen Strukturen erreicht. Der altersabhängige Volumenverlust von Kernstrukturen wurde schon häufiger beschrieben.

Die Arbeitsgruppe von Jernigan untersuchte gesunde Probanden mittels MRT und anschließender Volumenbestimmung sämtlicher Hirnstrukturen. Dabei zeigte sich ein Volumenverlust von sowohl weißer als auch grauer Substanz. Ein besonders starker Volumenverlust wurde für den HC ($r=-0.65$, $p<0.001$) gefunden. Dieser Effekt wurde für die Amygdala nicht beschrieben. Im Gegensatz dazu wurde ein erhöhtes Volumen von intracranieller cerebrospinaler Flüssigkeit gemessen (Jernigan et al. 2001). Die Vergleichbarkeit ist jedoch aufgrund des differenten Probandenkollektives schwierig. Die Reduktion des Hippocampusvolumens beginnt bereits in der dritten Lebensdekade und betrifft zunächst hauptsächlich Männer. Bei Frauen fand sich hier kein hippocampaler Volumenverlust. Möglicherweise besteht ein protektiver Östrogeneffekt (Pruessner et al. 2001). Jack und Kollegen berichten, dass die Abnahme des Hippocampusvolumens ($p<0.001$) bei Alzheimerpatienten im Vergleich zu gesunden Probanden etwa doppelt so groß sei (Jack et al. 1998). Davon scheint insbesondere der linke Hippocampus betroffen zu sein (Murphy et al. 2003). Die Arbeitsgruppe um Teipel fand zusätzlich zum hippocampalen

Volumenverlust bei Alzheimerpatienten eine deutliche Abnahme des Amygdalavolumens (Teipel et al. 2006).

Das Volumen der männlichen Amygdala ist signifikant größer. Das berichteten auch schon Goldstein und Brierley (Goldstein et al. 2001; Brierley et al. 2002). Bei Pruessner wurden keine Geschlechtsunterschiede berichtet (Pruessner et al. 2000). Derartige geschlechtsabhängigen Unterschiede fanden sich nicht beim Hippocampus, was wiederum mit dem Ergebnis von Pruessner übereinstimmt (Pruessner et al. 2000). Konträr dazu fand Murphy ein größeres Hippocampusvolumen bei Frauen (Murphy et al. 1996).

Garcia-Falgueras und Kollegen untersuchten mittels MRT und VBM Strukturen des Riechsystems auf Geschlechtsunterschiede. Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Konzentration von grauer Substanz bei Frauen in beiden Hippocampi, der rechten Amygdala sowie im orbitofrontalen Kortex. Im Gegensatz dazu wurde bei Männern eine höhere Konzentration von grauer Substanz unter anderem im linken entorhinalen Kortex sowie dem rechten Pallidum gemessen (Garcia-Falgueras et al. 2006). Allerdings unterschied sich das Probandenkollektiv stark von unserem. Außerdem weisen die Autoren auf den offensichtlich starken Einfluss von Geschlechtshormonen hin, was zusammenfassend einen Vergleich zur vorliegenden Arbeit schwierig gestaltet. Durch vermehrte und wiederholte Exposition von Duftstoffen wurde eine erhöhte Sensitivität bei Frauen im gebärfähigen Alter beobachtet, was einen Östrogeneinfluss vermuten lässt (Dalton et al. 2002).

Die hier beschriebene altersabhängige Volumenreduktion von AG und HC war jedoch nicht so ausgeprägt wie bei anderen olfaktorischen Strukturen (Bulbus olfactorius). Das Volumen des BO nimmt im Alter beidseits hochsignifikant ab (Buschhüter et al. 2008).

Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen olfaktorischer Funktion und der Größe des Hippocampus (rechte Riechschwelle korreliert mit rechtem HC $r=0.21$; $p=0.02$). Anderweitige signifikante Korrelationen zwischen olfaktorischer Funktion und Volumen von HC oder AG fanden sich nicht. Segura und Kollegen fanden eine Korrelation zwischen olfaktorischer Funktion (UPSIT) und dem Volumen der rechten Amygdala ($r=0.41$, $p=0.026$). Allerdings waren 50% der Probanden hyposmisch. Zudem fand sich ein Zusammenhang zwischen olfaktorischer Funktion und bilateraler Größe von entorhinalem und perirhinalem Kortex (Segura et al. 2013) sowie der Dicke des rechten Gyrus postcentralis (Frasnelli et al. 2010; Segura et al. 2013).

Rupp und Kollegen fanden bei Schizophreniepatienten gute Korrelationen zwischen Riechvermögen und Größe von Amygdala und Hippocampus. Signifikant war aber lediglich der Zusammenhang zwischen Hippocampusvolumen und der Fähigkeit zu Diskriminieren

($r=0.49$, $p=0.004$). Derartige signifikante Zusammenhänge konnten bei den gesunden Kontrollen jedoch nicht nachgewiesen werden (Rupp et al. 2005).

Sowohl die altersabhängige Volumenreduktion von AG und HC als auch der Zusammenhang mit der Riechfunktion war nicht derartig ausgeprägt, wie es in Studien über andere olfaktorische Strukturen (Bulbus olfactorius) berichtet wurde. In der Arbeit von Buschhüter und Kollegen korrelierte das Volumen des BO beidseits mit dem SDI-Wert und mit dem Identifikationsvermögen sowie der linke BO mit der linken Riechschwelle. Zudem ist der linke BO bei Männern signifikant größer als bei Frauen (Buschhüter et al. 2008). Dieser stärker ausgeprägte Zusammenhang zwischen Riechfunktion und dem Volumen des BO (Abolmaali et al. 2002; Buschhüter et al. 2008) im Vergleich zum Volumen von anderen Strukturen wie Hippocampus und Amygdala ist wohl dadurch begründet, dass der BO riechspezifisch ist, HC und AG aber noch in zahlreiche andere Prozesse mit einbezogen sind.

Der Riechgedächtniswert korrelierte in unserer Arbeit nicht mit einem absoluten oder relativen Volumen von Amygdala oder Hippocampus. Allerdings repräsentiert der hier durchgeführte Riechgedächtnistest primär das Lernen und die Wiedererkennung von Gerüchen und stellt somit nur einen Teil des Riechgedächtnisses dar. Komplexere Aufgaben wie z.B. die verbale Wiedergabe zuvor gelernter und wiedererkannter Gerüche wurden durch den hier durchgeführten Test nicht erfasst (vergleiche: Murphy et al. 1997).

Es hat den Anschein, dass der Zusammenhang zwischen Riechfunktion und Strukturgröße auf adulter Neurogenese sowie der Neubildung und Veränderung von Synapsen beruht. Adulte Neurogenese spielt bei der Plastizität - vor allem im olfaktorischen System - offensichtlich eine große Rolle. Die Neubildung und Differenzierung von nervalen Stammzellen (adulte Neurogenese) findet hauptsächlich in zwei Regionen des Gehirns von Säugetieren statt. Zum einen in der subventrikulären Zone (SVZ) entlang des lateralen Ventrikels und zum anderen in der subgranulären Zone (SGZ) im Gyrus dentatus des Hippocampus (Gheusi und Lledo 2007; Duan et al., 2008). Mittlerweile gilt das Vorliegen von adulter Neurogenese (insbesondere in der SGZ und SVZ) auch beim Menschen als gesichert (Landgren und Curtis 2010). Adulte Neurogenese findet aber vermutlich auch noch in anderen Gehirnteilen statt – diskutiert werden dabei die Amygdala, das Striatum und der Neocortex. Dabei ist es nicht klar, ob die Neuroblasten vor Ort gebildet werden oder aus der subgranulären oder subventrikulären Zone einwandern (Landgren, 2010). Gehirnplastizität ist ein Ausdruck der Fähigkeit des Gehirns seine Struktur oder Funktion während der Entwicklung, beim Lernen, durch Umwelteinflüsse oder Krankheit zu verändern (Gheusi und Lledo 2007). Die folgenden Ausführungen beziehen sich, wenn nicht anders gekennzeichnet, auf Arbeiten mit Säugern.

Neuroblasten wandern von der subventrikulären Zone entlang des rostral migration stream (RMS) in den BO und werden dort als Interneurone integriert (Lledo und Saghatelian 2005). Der RMS erstreckt sich entlang einer Verlängerung des lateralen Ventrikels von der SVZ bis in den BO (Curtis et al. 2007). Die Integration neuer Neurone geschieht kontinuierlich und soll die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli verbessern (Gheusi und Lledo 2007). Zusätzlich werden besonders im Bereich der Glomeruli des BO ständig neue Synapsen (Synaptogenese) zwischen den Axonen der olfaktorischen Rezeptorneurone und den Mitralzellen gebildet. Sowohl Neurogenese als auch Synaptogenese werden durch olfaktorische Stimuli stark beeinflusst (Curtis et al. 2007, Gheusi und Lledo 2007) und scheinen für die Plastizität - insbesondere der des BO - eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine mit olfaktorischen Stimuli angereicherte Umwelt führt zu einer vermehrten Zellproliferation in der SVZ sowie einem besseren Überleben der neu gebildeten Körnerzellen im Hippocampus (Lazarini und Lledo 2011). Pope und Wilson beschreiben umgekehrt eine durch olfaktorische Deprivation (Bulbektomie bei Ratten) induzierte Apoptose sowie verminderte Proliferationsrate von Zellen insbesondere im ipsilateralen Gyrus dentatus aber auch dem piriformen Cortex (Pope und Wilson 2007). Riechen trägt somit zum Überleben hippocampaler Zellen sowie der adulten Neurogenese bei.

Neuroblasten, die in der SGZ gebildet werden, verbleiben meist im Gyrus dentatus und differenzieren sich dort zu Körnerzellen, können aber auch in andere Bereiche des Hippocampus migrieren (Takemura, 2005). Da der Hippocampus Teil verschiedener neuronaler Netzwerke unterschiedlicher Funktionen ist, bekommt er axonale Signale aus vielen Hirnregionen (Acsady and Kali 2007). Dies führt zu der Annahme, dass die hippocampale Plastizität durch mehr Faktoren als nur die adulte Neurogenese in der SVZ beeinflusst wird. Dazu zählen unter anderem Umwelteinflüsse sowie kortikale Aktivität (Ma et al. 2009). Eine mit Stimuli angereicherte Umgebung führt zu einer dickeren Zellschicht von Körnerzellen sowie vermehrten Zellen im Gyrus dentatus (Kempermann et al. 1997). Die hippocampale Neurogenese wird insbesondere durch Umweltfaktoren, Gerüche, Streß aber auch das Altern beeinflusst (Arisi et al. 2011). Bei Depression ist die hippocampale Neurogenese beeinträchtigt. Diese kann jedoch durch Antidepressiva stimuliert werden (Sahay und Hen 2007). Zudem ist das Hippocampusvolumen bei einer länger bestehenden Depression erniedrigt (Sexton et al. 2013). Eine ausgeprägte Plastizität findet man auch bei psychiatrischen Erkrankungen. Bei chronischer Schizophrenie erscheint der Hippocampus verkleinert, bei Psychosen wurde eine vergrößerte Amygdala beobachtet (Velakoulis et al. 2006).

Es wird angenommen, dass adulte Neurogenese eine wichtige Rolle beim Lernen und der Gedächtnisbildung sowohl im BO als auch im HC spielt (Gheusi und Lledo 2007).

Die hier erhobenen Daten an einem relativ großen Kollektiv gesunder Probanden können als alters- und geschlechtsbezogene Normwerte für die obigen Strukturen verwendet werden. Die hier erhobenen Normwerte könnten hilfreich sein bei der Messung und Beurteilung von Hippocampus- und Amygdalavolumina bei zukünftigen Studien oder Patienten. Denkbar wäre beispielsweise eine Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen. Die altersabhängige Abnahme des Hippocampusvolumens ($p < 0.001$) bei Alzheimerpatienten ist im Vergleich zu gesunden Probanden etwa doppelt so groß (Jack et al. 1998). Davon scheint insbesondere der linke Hippocampus betroffen zu sein (Murphy et al. 2003). Die Arbeitsgruppe um Teipel fand zusätzlich zum hippocampalen Volumenverlust bei Alzheimerpatienten eine deutliche Abnahme des Amygdalavolumens (Teipel et al. 2006).

Des Weiteren könnten Erkrankungen von Interesse sein, die mit akuter oder chronischer Verschlechterung der Riechfunktion einhergehen, metabolische Erkrankungen sowie Störungen, in denen für die adulte Neurogenese wichtige Strukturen beschädigt sind. Ursächlich können hierbei Medikamente (Foland et al. 2008), Chemotherapie (Genschaft et al. 2013), Radiotherapie (Veyseller et al. 2014), Schlaganfall, oder Epilepsie (Scorzin et al. 2008) sein.

6 Zusammenfassung

Korrelation zwischen dem Riechvermögen und dem Volumen von Hippocampus beziehungsweise Amygdala bei gesunden Erwachsenen

Hintergrund: Die Amygdala wird auch als Mandelkern bezeichnet und liegt im frontalen Temporallappen direkt vor dem anterioren Ende des Hippocampus. Beide Kernstrukturen sind wichtige Bestandteile bei der Verarbeitung von Gerüchen im zentralen Nervensystem. Für den Bulbus olfactorius (BO) als primäres Riechzentrum konnte bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen seiner Größe und der Riechfunktion gezeigt werden. Zudem wurde eine altersabhängige Volumenreduktion des BO ermittelt. Eine Besonderheit ist, dass in den Körnerzellen des Gyrus dentatus des Hippocampus neue Nervenzellen (adulte Neurogenese) gebildet werden. Die hippocampale Neurogenese wird unter anderem durch Gerüche induziert. Die Größe und strukturelle Plastizität von Amygdala und Hippocampus wurden bereits bei Patienten mit verschiedenen neurologischen, psychiatrischen sowie bei Riechverlust untersucht.

Fragestellung: In der vorliegenden Untersuchung sollte die Hypothese geprüft werden, ob das Volumen von Hippocampus bzw. Amygdala eine spezifische Korrelation mit bestimmten Riechfunktionen wie der Erkennung von Gerüchen oder der Riechschwelle aufweist und ob diese eventuellen Unterschiede abhängig von Faktoren wie z.B. dem Lebensalter oder dem Geschlecht sind. Zudem sollten alters- und geschlechtsabhängige Normwerte für die Größe von Amygdala und Hippocampus bestimmt werden.

Material und Methoden: Untersucht wurden insgesamt 117 gesunde Probanden mit subjektiv unauffälligem Riechvermögen im Alter von 19 bis 77 Jahren (62 Frauen, 55 Männer, mittleres Alter: 37 Jahre). Durch eine Anamnese wurden die Einschlusskriterien überprüft. Zunächst unterzogen sich die Probanden einer ausführlichen Riechtestung mit Hilfe des „Sniffin’ Sticks“ Test. Dabei wurde seitengetrent (linkes und rechtes Nasenloch) der Riechschwellen- sowie Diskriminationstest durchgeführt. Anschließend erfolgte noch die binasale Testung der Riechidentifikation sowie des Riechgedächtnisses. Mittels Mini Mental Status Test konnten dementielle Erkrankungen ausgeschlossen werden. Mit einem 1.5 T MRT-Gerät (Sonata, SIEMENS) erfolgte zudem eine Untersuchung des Kopfes. Dabei wurden durch eine T1-gewichtete Sequenz 1 mm dicke sagittale Aufnahmen des Gehirns erzeugt. Die vorliegenden MRT-Datensätze der einzelnen Probanden wurden mithilfe der 3-D-Visualisierungssoftware AMIRA volumetrisch von zwei unabhängigen Untersuchern

ausgewertet. Dabei mussten die zu messenden Strukturen (Hippocampus, Amygdala, Gehirn) manuell markiert werden. Anschließend wurde das Volumen berechnet. Für die statistische Auswertung wurde SPSS® 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) für das Betriebssystem Windows verwendet.

Ergebnisse: Die volumetrischen Messungen waren gut reproduzierbar. Das durchschnittliche Volumen des rechten Hippocampus lag bei 3.29 cm^3 , das durchschnittliche Volumen des linken Hippocampus betrug 3.15 cm^3 ($p < 0.001$). Solche Seitenunterschiede zeigten sich nicht für die Amygdala (rechts: 1.60 cm^3 , links: 1.59 cm^3 ; $p = 0.39$). Neben Seitendifferenzen ergaben sich auch geschlechtsabhängige Volumenunterschiede. Das Volumen der männlichen Amygdala ist signifikant größer. Solche Unterschiede gibt es nicht für den Hippocampus. Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Reduktion des gesamten Hirnvolumens, wie auch des Volumens von Hippocampus und Amygdala. Die Volumenreduktion war auf der rechten Seite stärker ausgeprägt.

Das Diskriminationsvermögen war auf der rechten Seite – verglichen mit der linken - besser ($p = 0.082$). Bei der Riechschwelle fand sich kein Seitenunterschied ($p = 0.25$).

Frauen hatten eine signifikant höhere Riechschwelle ($p = 0.036$), nicht aber des Diskrimination- ($p = 0.11$), des Identifikationsvermögens ($p = 0.74$) oder dem Riechgedächtniswert ($p = 0.97$). Die Riechfunktion nimmt altersabhängig ab. Für den rechten Hippocampus, nicht aber für den linken, zeigte sich eine kleine, jedoch signifikante Korrelation zwischen Riechfunktion (rechte Riechschwelle) und Volumen ($r_{117} = 0.21$, $p = 0.023$). Diese Korrelation war altersunabhängig ($r_{117} = 0.18$; $p = 0.049$). Solche Korrelationen wurden nicht für die Amygdala gefunden.

Die ermittelten Messwerte stellten die Grundlage zur Berechnung von alters- und geschlechtsabhängigen Normwerten für Amygdala- und Hippocampusvolumen dar. Dazu wurde die jeweilige Verteilung der Amygdala- und Hippocampusvolumina betrachtet: alle oberhalb der 10. Perzentile liegende Werte wurden als normwertig betrachtet.

Schlussfolgerung: Wie schon in zahlreichen anderen Studien berichtet wurde, nimmt die Riechfunktion altersabhängig ab. In der Literatur gibt es zudem zahlreiche Hinweise auf eine olfaktorische Rechtsseitendominanz.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Volumina von Hippocampus (HC) und Amygdala (AG) bestätigten die Ergebnisse von vorher durchgeführten Untersuchungen. Der festgestellte Seitenunterschied mit einem höheren Hippocampusvolumen in der rechten Hemisphäre stimmt mit den meisten publizierten Arbeiten überein und könnte mit ursächlich für die olfaktorische Rechtsseitendominanz sein.

Die hier erhobenen Daten zeigen bei gesunden Probanden eine geringgradige Korrelation des Riechvermögens und dem Volumen des rechten Hippocampus. Vergleichende Untersuchungen bei Patienten mit Riechstörungen und gesunden Kontrollen stehen derzeit noch aus. Sowohl die altersabhängige Volumenreduktion von AG und HC als auch der Zusammenhang mit der Riechfunktion war nicht so ausgeprägt wie schon von anderen olfaktorischen Strukturen (Bulbus olfactorius) berichtet wurde. Es hat den Anschein, dass der Zusammenhang zwischen Riechfunktion und Strukturgröße auf adulter Neurogenese sowie der Neubildung und Veränderung von Synapsen beruht. Die Neubildung und Differenzierung von nervalen Stammzellen (adulte Neurogenese) findet hauptsächlich in zwei Regionen des Gehirns von Säugetieren statt. Zum einen in der subventrikulären Zone (SVZ) entlang des lateralen Ventrikels und zum anderen in der subgranulären Zone im Gyrus dentatus des Hippocampus.

Die hier erhobenen Daten an einem relativ großen Kollektiv können als Normwerte für die obigen Strukturen verwendet werden. Diese sind abhängig von Alter und Geschlecht.

Das könnte von Interesse sein bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die mit einem verminderten Riechvermögen, bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie bei Krankheiten, bei denen Strukturen geschädigt werden, an in denen adulte Neurogenese stattfindet.

Summary

Correlation between olfactory function and volume of hippocampus / amygdala in healthy adults

Introduction: Both hippocampus (HC) and amygdala (AG) are important parts of the central olfactory system. The amygdala is located in the frontal temporal lobe, ventral to the anterior part of the hippocampus. There was found a good correlation between olfactory function and the volume of the olfactory bulb (OB). The volume decreases by increasing age. Special, in the dentate gyrus was found adult neurogenesis. Olfaction increases hippocampal neurogenesis. The size and structural plasticity of HC and AG have been previously studied in patients with different neurological and psychiatric disorders and also in subjects with olfactory loss.

Question: In the present investigation we measured the volumes of hippocampus and amygdala by manual tracing and compared them with specific olfactory functions, including odor threshold, discrimination, identification, and odor memory tasks. Further the influence of age and sex on the respective volumes was investigated. It also aimed to provide age-related normative data about the volume of the HC and AG.

Methods: We included 117 healthy normosmic subjects aged between 19 and 77 years (62 women, 55 men, mean age 37 years). Inclusion criteria were checked. First we tested olfactory function with the “Sniffin’ Sticks” (lateralized threshold and discrimination test, bilateral identification and odor memory test). A Mini-Mental-State test excluded dementia. MR scans of the head were performed using a 1.5 T system (Sonata, SIEMENS). The T1 weighted 1mm thick sagittal slices were analyzed and the volumes were measured by manual tracing using “AMIRA” (Visage Imaging). All statistics were performed using SPSS® software version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results: There was a good reproducibility of volumetric measurements. The average volume for the right HC was 3.29 cm³, for the left HC it was 3.15 cm³. Average right hippocampal volume was bigger than measured on the left side ($p < 0.001$). Such side differences do not exist in case of AG volume (right: 1.60 cm³, left: 1.59 cm³; $p = 0.39$). On average, HC and AG volumes of men were found to be larger than those of women. However, this was only significant for AG ($p = 0.016$) but not for HC ($p = 0.24$). Increasing age was accompanied by a decrease of HC and AG volumes, which were much more pronounced for the right compared to the left side. Odor discrimination tended to be better on the right compared to the left side ($p = 0.082$). However, no such side differences were found for odor threshold ($p = 0.25$). Women significantly outperformed men in terms of odor thresholds ($p = 0.036$), but not in odor

discrimination ($p=0.11$), odor identification ($p=0.74$) or odor memory ($p=0.97$). Olfactory function decreased with advancing age. Only for the right HC volume there exists a small but significant correlation with odor threshold. ($r_{117}=0.21$, $p=0.023$). Importantly, this correlation was not mediated by age as indicated by the significant partial correlation when controlling for age ($r_{117}=0.18$; $p=0.049$). We were unable to find such a correlation between AG volume and olfactory function. These data can be used as the basis for normative values of HC and AG volumes. A normal HC or AG volume was defined to be above the 10th percentile of the distribution of volumes within the investigated population.

Conclusion: According to other studies olfactory function decreased with advancing age. The right hemisphere seems to be more important for olfaction than the left one. In agreement with previous research the data in the present study confirmed the range of HC and AG volumes measured by volumetric MRI-analysis from other groups and by anatomical studies. In conclusion, the present data indicate a small correlation between olfactory function and the volume of the right hippocampus, as an important part of the olfactory system. This correlation was not as strong as reported earlier for other structures of the olfactory system, like the OB. This relation between function and structure appears to be grounded mainly in adult neurogenesis and synaptogenesis. Adult neurogenesis accounts to a high degree for the plasticity especially of the olfactory system. In the adult mammal brain production of new neurons is almost limited to two particular regions, the hippocampus (HC) and the subventricular zone. The data obtained in a relatively large sample may be used as the basis of normative values of AG and HC volumes, separately for men, women and different age groups. This is of potential interest in diseases with acute or chronic impairment of olfactory function, in metabolic or neurodegenerative diseases or in disorders with damage of areas involved in adult neurogenesis.

9 Literaturverzeichnis

Ackerl K, Atzmueller M, Grammer K (2002) The scent of fear. *Neuro Endocrinol Lett.* Apr;23(2):79-84

Acsády L, Káli S (2007) Models, structure, function: the transformation of cortical signals in the dentate gyrus. *Prog Brain Res.* 163:577-99

Akhondi-Asl A, Jafari-Khouzani K, Elisevich K, Soltanian-Zadeh H (2011) Hippocampal volumetry for lateralization of temporal lobe epilepsy: automated versus manual methods. *Neuroimage.* Jan;54 Suppl 1:S218-26

Anderson VM, Fisniku LK, Khaleeli Z, Summers MM, Penny SA, Altmann DR, Thompson AJ, Ron MA, Miller DH (2010) Hippocampal atrophy in relapsing-remitting and primary progressive MS: a comparative study. *Mult Scler.* Sep;16(9):1083-90

Arisi GM, Foresti ML, Mukherjee S, Shapiro LA (2012) The role of olfactory stimulus in adult mammalian neurogenesis. *Behav Brain Res.* Feb 14;227(2):356-62

Asan, E (2004a) Geruchssystem. In: Benninghoff, A, Drenckhahn, D *Anatomie Band 2.* 16. durchgesehene Auflage. Elsevier, München. Seiten 746-754

Asan, E (2004b) Nervensystem. In: Benninghoff, A, Drenckhahn, D *Anatomie Band 2.* 16. durchgesehene Auflage. Elsevier, München. Seiten 502-531

Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, Hummel T (2008) The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope.* Jan;118(1):135-44

Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage.* Jun;11(6 Pt 1):805-21

Atanasova B, Graux J, El Hage W, Hommet C, Camus V, Belzung C (2008) Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 32 (7):1315-1325

Bannerman DM, Rawlins JN, McHugh SB, Deacon RM, Yee BK, Bast T, Zhang WN, Pothuisen HH, Feldon J (2004) Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* May;28(3):273-83

Barnes J, Ourselin S, Fox NC (2009) Clinical application of measurement of hippocampal atrophy in degenerative dementias. *Hippocampus.* Jun;19(6):510-6

Birbaumer N, Schmidt RF (2007) Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Lang F Physiologie des Menschen. 30. Neu bearb. Auflage Springer. Heidelberg. Seiten 223-238

Boenninghaus HG, Lenarz T (2005) HNO. 12. Auflage Springer, Heidelberg

Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M (2004) Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. Laryngoscope. Apr;114(4):733-7

Breitenseher M, Pokieser P, Lechner G (2012) Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik 2. Auflage: University Publisher 3.0, Seiten 57-66

Briellmann RS, Syngienotis A, Jackson GD (2001) Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 tesla and at 3 tesla. Epilepsia. Aug;42(8):1021-4

Broman DA, Olsson MJ, Nordin S (2001) Lateralization of olfactory cognitive functions: effects of rhinal side of stimulation. Chem Senses. Nov;26(9):1187-92

Buck L Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell. Apr 5;65(1):175-87

Buck LB (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. Cell. Mar 17;100(6):611-8

Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T (2008) Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. Neuroimage. 42(2):498-502

Cain WS, Leaderer BP, Cannon L, Tosun T, Ismail H (1987) Odorization of inert gas for occupational safety: psychophysical considerations. Am Ind Hyg Assoc J. Jan;48(1):47-55

Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G (1988) Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). Laryngoscope 98: 83-88

Cain WS, Gent JF (1991) Olfactory sensitivity: reliability, generality, and association with aging. J Exp Psychol Hum Percept Perform. May;17(2):382-91

Cain WS, Stevens JC, Nickou CM, Giles A, Johnston I, Garcia-Medina MR (1995) Life-span development of odor identification, learning, and olfactory sensitivity. Perception. 24(12):1457-72

- Caruso A, Lucchini R, Toffoletto F, Porro S, Moroni P, Mascagni P (2007) Study of the olfactory function of a group of workers with significant lead exposure. *G Ital Med Lav Ergon.* 29(3):460-463
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2003) fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res.* Oct 3;986(1-2):39-53
- Cerf-Ducastel B, Murphy C (2009) Age-related differences in the neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI investigation. *Brain Res.* Aug 18;1285:88-98
- Convit A, McHugh P, et al. (1999) MRI volume of the amygdale: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation; *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 90:113-23
- Craik FI, Morris LW, Morris RG, Loewen ER (1990) Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychol Aging.* Mar;5(1):148-51
- Crosby EC, Humphrey T (1941) Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. *Journal of Comparative Neurology* 74, 309–352
- Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T (2012) Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One.* 7(3):e33365
- Cummings DM, Knab BR, Brunjes PC (1997) Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, *Monodelphis domestica*. *J Neurobiol.* Oct;33(4):429-38
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, van Roon-Mom WM, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS (2007) Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science.* Mar 2;315(5816):1243-9
- Dalton P, Wysocki CJ (1996) The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys.* 58:781–92
- Dalton P, Doolittle N, Breslin PA (2002) Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci.* Mar;5(3):199-200
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO.* 52(2) 2004:112-120

Deems DA, Doty RL (1987) Age-related changes in the phenyl ethyl alcohol odor detection threshold. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 39(1):646-50

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984a) Smell identification ability: changes with age. *Science.* Dec 21;226(4681):1441-3

Doty RL, Shaman P, Dann M (1984b) Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav.* Mar;32(3):489-502

Doty RL, Perl DP, Steele JC, Chen KM, Pierce JD Jr, Reyes P, Kurland LT (1991) Olfactory dysfunction in three neurodegenerative diseases. *Geriatrics.* Aug;46 Suppl 1:47-51

Doty RL, Marcus A, Lee WW (1996) Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *Laryngoscope* Mar;106:353-6

Doty TJ, Payne ME, Steffens DC, Beyer JL, Krishnan KR, LaBar KS (2008) Age-dependent reduction of amygdala volume in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* May 30;163(1):84-94

Draguhn A (2005) Geschmack und Geruch. In: Klinke R, Pape HC, Silbernagl S *Physiologie.* 5. Überarb. Auflage G. Thieme. Stuttgart, New York. Seiten 713-726

Duan X, Kang E, Liu CY, Ming GL, Song H (2008) Development of neural stem cell in the adult brain. *Curr Opin Neurobiol.* Feb;18(1):108-15

Duncker HR, Kummer W (2008) Atemsystem. In: Benninghoff A, Drenckhahn D *Anatomie* Band 1. 17. durchgesehene Auflage. Elsevier, München. Seiten 542-547

Economou A (2003) Olfactory identification in elderly Greek people in relation to memory and attention measures. *Arch Gerontol Geriatr.* Sep-Oct;37(2):119-30

Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, et al. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 4(11):1313–1317

Finger TE, Restrepo D, Silver WL (2000) Overview and introduction. In: Finger TE, Silver WL, Restrepo D, editors. *The neurobiology of taste and smell*, 2nd ed. New York: Wiley-Liss. p 4–9

Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM (2002) Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron.* Jan 31;33(3):341-55

Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Luessen A (2004) Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie HNO 52: 679-684

Förstl H, Hüll M (2004) Organische psychische Störungen. In: Berger: Psychische Erkrankungen, 2. neu bearbeitete Auflage. München: Elsevier. Seiten 303-306

Foland LC, Altshuler LL, Sugar CA, Lee AD, Leow AD, Townsend J. et al. (2008) Increased volume of the amygdala and hippocampus in bipolar patients treated with lithium. NeuroReport 19, 221–224

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of Psychiatry Research 12:189-198

Frasnelli JA, Temmel AF, Quint C, Oberbauer R, Hummel T (2002) Olfactory function in chronic renal failure. Am J Rhinol. 16(5):275-279

Frasnelli J, Hummel T (2005) Olfactory dysfunction and daily life. Eur Arch Otorhinolaryngol. Mar;262(3):231-5

Frasnelli J, Lundstrom JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2010) Neuroanatomical correlates of olfactory performance. Experimental Brain Research 201:1–11

Garcia-Falgueras A, Junque C, Giménez M, Caldú X, Segovia S, Guillamon A (2006) Sex differences in the human olfactory system. Brain Res. Oct 20;1116(1):103-11

Genschaf M, Huebner T, Plessow F, Ikonomidou VN, Abolmaali N, Krone F, Hoffmann A, Holfeld E, Vorwerk P, Kramm C, Gruhn B, Koustenis E, Hernaiz-Driever P, Mandal R, Suttorp M, Hummel T, Ikonomidou C, Kirschbaum C, Smolka MN (2013) Impact of chemotherapy for childhood leukemia on brain morphology and function. PLoS One. Nov 12;8(11):e78599

Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005) MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. Mol Psychiatry. Feb;10(2):147-59

Gheusi G, Lledo PM (2007) Control of early events in olfactory processing by adult neurogenesis. Chem Senses. May;32(4):397-409

Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Murphy C (2006) The effects of normal aging on source memory for odors. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. Jan;61(1):P58-60

- Gilbert PE, Pirogovsky E, Ferdon S, Brushfield AM, Murphy C (2008) Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations. *Exp Aging Res.* Oct-Dec;34(4):437-52
- Gobba F (2006) Olfactory toxicity: long-term effects of occupational exposures. *Int Arch Occup Environ Health.* 79(4):322-331
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ (2002a) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.* Dec 15;22(24):10819-28
- Gottfried JA, O'Doherty J, Dolan RJ (2002b) Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22: 10829–10837
- Gottfried JA (2006a) Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol.* 63:44-69
- Gottfried JA, Winston JS, Dolan RJ (2006b) Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron.* 49:467–79
- Gottfried JA, Wilson DA. (2011) Smell. In: Gottfried JA, editor. *Neurobiology of Sensation and Reward*. Boca Raton (FL): CRC Press; Chapter 5
- Griep MI, Van der Niepen P, Sennesael JJ, Mets TF, Massart DL Verbeelen DL (1997) Odour perception in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 12(10):2093-2098
- Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, Joraschky P, Hummel T (2009a) Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite - a cross-sectional cohort study. *J Sex Med.* Jul;6(7):1924-9
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T (2009b) Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis - a longitudinal study. *Brain.* Nov;132(Pt 11):3096-101
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H (2007) Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* Apr 30;22(6):839-42
- Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Höschl C (2009) Amygdala volumes in mood disorders - meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *J Affect Disord.* Jun;115(3):395-410

Hatt H (2007) Allgemeine und spezielle Sinnesphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F Physiologie des Menschen. 30. Neu bearb. Auflage Springer. Heidelberg. Seiten 428-436

Hedden T, Gabrieli JD (2004) Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* Feb;5(2):87-96

Heimer L (2000) Basal forebrain in the context of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev.* Mar;31(2-3):205-35

Hernandez RJ, Bayer ZC, Brushfield AM, Pirogovsky E, Murphy C, Gilbert PE (2008) Effect of encoding condition on source memory for odors in healthy young and older adults. *Gerontology.* 54(3):187-92

Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hähner A, Hummel T, Reichmann H (2008) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: its role as a new cardinal sign in early and differential diagnosis. *Nervenarzt* 79 (2):175-184

Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T (2004) Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia.* 42(3):371-8

Hudry J, Ryvlin P, Royet JP, Mauguière F (2001) Odorants elicit evoked potentials in the human amygdala. *Cereb Cortex.* Jul;11(7):619-27

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. *Chemical Senses* 22:39-52

Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G (1998a) Chemosensory event-related potentials change with age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 108(2):208-217

Hummel T, Mohammadian P, Kobal G (1998b) Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses.* 23(5):541-544

Hummel T, Klimek L, Welge-Lussen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G (2000) Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48: 481-485

Hummel T, Nordin S (2005) Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol* 125:116–121

Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1998) Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. Oct;51(4):993-9

Jänig W, Birbaumer N (2007) Motivation und Emotion. In: Schmidt RF, Lang F *Physiologie des Menschen*. 30. Neu bearb. Auflage Springer. Heidelberg. Seiten 239-258

Jernigan TL, Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst AC, Stout JC, Bonner J, Hesselink JR (2001) Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol Aging*. 22(4):581-94

Jeukens CR, Vlooswijk MC, Majoie HJ, de Krom MC, Aldenkamp AP, Hofman PA, Jansen JF, Backes WH (2009) Hippocampal MRI volumetry at 3 Tesla: reliability and practical guidance. *Invest Radiol*. Sep;44(9):509-17

Junqueira LC, Carneiro J, Schiebler TH (1996) *Histologie*. 4. Auflage Springer. Berlin, Heidelberg.

Kang JH, Kim YC, Kim H, Kim YW, Hur H, Kim JS, Min BS, Kim H, Lim JS, Seong J, Keum KC, Kim NK (2009) Tumor Volume Changes Assessed by Three-Dimensional Magnetic Resonance Volumetry in Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiation: The Impact of the Volume Reduction Ratio on the Prediction of Pathologic Complete Response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.

Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A (2006) A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev*. 30(7):1004-31

Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Davris S, Maroudias N, Danielides V, Simopoulos C (2007) The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*. 45(4):273-280

Kauffmann GW, Moser E, Sauer R (2001) *Radiologie* 2. Auflage München, Jena: Urban und Fischer, Seiten 102-118

Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH (1997) More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. Apr 3;386(6624):493-5

Kesslak JP, Cotman CW, Chui HC, Van den Noort S, Fang H, Pfeffer R, Lynch G (1988) Olfactory tests as possible probes for detecting and monitoring Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 9(4):399-403

Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler PE (1990) MMST: Mini-Mental-Status Test. Weinheim: Beltz Test GmbH

Killiany RJ, Hyman BT, et al. (2002) MRI measures of enterorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD; *Neurology* 58:1188-1196

Klär AA, Ballmaier M, Leopold K, Häke I, Schaefer M, Brühl R, Schubert F, Gallinat J (2010) Interaction of hippocampal volume and N-acetylaspartate concentration deficits in schizophrenia: a combined MRI and 1H-MRS study. *Neuroimage*. Oct 15;53(1):51-7

Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ (1998) Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 108:111-114

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S (1996) Sniffin Sticks: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34:222-226

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*: 257(4):205-211

Kohler CG, Moberg PJ, Gur RE, O'Connor MJ, Sperling MR, Doty RL (2001) Olfactory dysfunction in schizophrenia and temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 14(2): 83-88

Korol DL, Brunjes PC (1992) Unilateral naris closure and vascular development in the rat olfactory bulb. *Neuroscience*. 46(3):631-41

Kranick SM, Duda JE (2008) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals* 16(1):35-40

Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. (2013) Dysosmia : current aspects of diagnostics and therapy. *HNO*. Nov;61(11):975-84

Landgren H, Curtis MA (2011) Locating and labeling neural stem cells in the brain. *J Cell Physiol*. Jan;226(1):1-7

Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem. Senses* 28 : 691-694

- Lapid H, Hummel T. (2013) Recording odor-evoked response potentials at the human olfactory epithelium. *Chem Senses* Jan;38(1):3-17
- Larsson M, Semb H, Winblad B, Amberla K, Wahlund LO, Bäckman L (1999) Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology*. Jan;13(1):47-53
- Larsson M, Finkel D, Pedersen NL (2000) Odor identification: influences of age, gender, cognition, and personality. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. Sep;55(5):P304-10
- Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S (2004) Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses*. Jul;29(6):547-54
- Larsson M, Oberg C, Bäckman L (2006) Recollective experience in odor recognition: influences of adult age and familiarity. *Psychol Res*. Jan;70(1):68-75
- Laubenberger TH, Laubenberger J (1994) Technik der medizinischen Radiologie, Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 349-371
- Lazarini F, Lledo PM (2010) Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci*. Jan;34(1):20-30
- Lemke AJ, Kazi I, Hosten N, Bechrakis NE, Foerster MH, Felix R (2003) Evaluierung der MR-Volumetrie kleiner Volumina am Beispiel von Augentumoren mittels Phantomuntersuchungen. *Experimentelle Radiologie* 175:958-962
- Li W, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA (2008) Aversive learning enhances perceptual and cortical discrimination of indiscriminable odor cues. *Science*. 319:1842–45
- Lledo PM, Saghatelian A (2005) Integrating new neurons into the adult olfactory bulb: joining the network, life-death decisions, and the effects of sensory experience. *Trends Neurosci*. May;28(5):248-54
- Lötsch J, Lange C, Hummel T (2004) A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses*. 29(4):311-317
- Lundström JN, Frasnelli J, Larsson M, Hummel T (2005) Sex differentiated responses to intranasal trigeminal stimuli. *Int J Psychophysiol*. 57(3):181-186
- Ma DK, Kim WR, Ming GL, Song H (2009) Activity-dependent extrinsic regulation of adult olfactory bulb and hippocampal neurogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. Jul;1170:664-73

- Malykhin NV, Bouchard TP, et al. (2007) Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdale and hippocampal head, body and tail: Psychiatry Research: Neuroimaging 155:155-165
- Maresh A, Rodriguez Gil D, Whitman MC, Greer CA. (2008) Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb - implications for odor processing. PLoS One. Jul 9;3(7):e2640
- Mattes RD, Cowart BJ, Schiavo MA, Arnold C, Garrison B, Kare MR, Lowry LD (1990) Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders. Am J Clin Nutr. Feb;51(2):233-40
- Mayr NA, Taoka T, Yuh WT, Denning LM, Zhen WK, Paulino AC, Gaston RC, Sorosky JL, Meeks SL, Walker JL, Mannel RS, Buatti JM (2002) Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52(1): 14-22
- Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in Neurodegenerative Disease: A Meta-analysis of Olfactory Functioning in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Arch Neurol. 55:84-90
- Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER (2001) Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. May;127(5):497-503
- Morgan CD, Nordin S, Murphy C (1995) Odor identification as an early marker for Alzheimer's disease: impact of lexical functioning and detection sensitivity. J Clin Exp Neuropsychol. Oct;17(5):793-803
- Moser E, Moser MB, Andersen P (1993) Spatial learning impairment parallels the magnitude of dorsal hippocampal lesions, but is hardly present following ventral lesions. J Neurosci. Sep;13(9):3916-25
- Murphy C (1985) Cognitive and chemosensory influences on age-related changes in the ability to identify blended foods. J Gerontol. Jan;40(1):47-52
- Murphy C, Cain WS, Gilmore MM, Skinner RB (1991) Sensory and semantic factors in recognition memory for odors and graphic stimuli: elderly versus young persons. Am J Psychol. 104(2):161-92

- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*. Nov 13;288(18):2307-12
- Murphy C, Jernigan TL, Fennema-Notestine C (2003) Left hippocampal volume loss in Alzheimer's disease is reflected in performance on odor identification: a structural MRI study. *J Int Neuropsychol Soc*. Mar;9(3):459-71
- Nordin S, Murphy C (1998) Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. Nov 30;855:686-93
- Oberg C, Larsson M, Bäckman L (2002) Differential sex effects in olfactory functioning: the role of verbal processing. *J Int Neuropsychol Soc*. Jul;8(5):691-8
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. Mar;9(1):97-113
- 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*. Dec 30;3(4):545-53
- Olofsson JK, Nordin S (2004) Gender differences in chemosensory perception and event-related potentials. *Chem Senses*. 29(7):629-637
- Pape HC (2005) Integrative Funktionen des Gehirns. In: Klinke R, Pape HC, Silbernagl S *Physiologie*. 5. Überarb. Auflage G. Thieme. Stuttgart, New York. Seiten 801-833
- Pardoe HR, Pell GS, Abbott DF, Jackson GD (2009) Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia*. Dec;50(12):2586-92
- Park D, Minear M (2004). Cognitive aging: New directions for old theories. In Dixon RA, Bäckman L, Nilsson LG (Eds.). *New frontiers in cognitive aging*. New York: Oxford University Press. (pp. 19–40).
- Pirogovsky E, Gilbert PE, Murphy C (2006) Source and item memory for odors and objects in children and young adults. *Dev Neuropsychol*. 30(2):739-52
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW (2004) Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 56(2):173-181
- Pope K, Wilson DA (2007) Olfactory system modulation of hippocampal cell death. *Neurosci Lett*. Jul 5;422(1):13-7

Prehn-Kristensen A, Wiesner C, Bergmann TO, Wolff S, Jansen O, Mehdorn HM, Ferstl R, Pause BM (2009) Induction of empathy by the smell of anxiety. PLoS One. Jun 24;4(6):e5987

Pruessner JC, Li LM, et al. (2000) Volumetry of Hippocampus and Amygdala with High resolution MRI and Three-dimensional Analysis Software: Minimizing the Discrepancies between Laboratories. Cerebral Cortex 10:433-442

Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC (2001) Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. J Neurosci. 21(1):194-200

Rabin MD, Cain WS (1984) Odor recognition: familiarity, identifiability, and encoding consistency. J Exp Psychol Learn Mem Cogn. Apr;10(2):316-25

Raviv JR, Kern RC (2006) Chronic rhinosinusitis and olfactory dysfunction. Adv Otorhinolaryngol. 63:108-124

Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2011) Radiologie 3. Auflage Stuttgart: Thieme Verlag S. 78-83

Richardson BE, Vander Woude EA, Sudan R, Thompson JS, Leopold DA (2004) Altered olfactory acuity in the morbidly obese. Obes Surg. 14(7):967-969

Rolls ET, Kringelbach ML, De Araujo IE (2003) Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. Eur J Neurosci 18:695–703

Rupp CI, Kurz M, Kemmler G, Mair D, Hausmann A, Hinterhuber H, Fleischhacker WW (2003) Reduced olfactory sensitivity, discrimination, and identification in patients with alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res. 27(3):432-439

Rupp CI, Fleischhacker WW, Kemmler G, Kremser C, Bilder RM, Mechtcheriakov S, Szeszko PR, Walch T, Scholtz AW, Klimbacher M, Maier C, Albrecht G, Lechner-Schoner T, Felber S, Hinterhuber H. (2005) Olfactory functions and volumetric measures of orbitofrontal and limbic regions in schizophrenia. Schizophr Res. May 1;74(2-3):149-61

Sahay A, Hen R (2007) Adult hippocampal neurogenesis in depression. Nat Neurosci. Sep;10(9):1110-5

Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, et al. (2011) Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. Nature 478(7369):382–386

Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P (2000) Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*. Jun;26(3):735-45

Savic I, Berglund H (2000) Right-nostril dominance in discrimination of unfamiliar, but not familiar, odours. *Chem Senses*. Oct;25(5):517-23

Savic I, Gulyas B (2000) PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. *Neuroreport* 11(13):2861-6

Schiffman SS (1997) Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. Oct 22-29;278(16):1357-62

Scorzin JE, Kaaden S, Quesada CM, Müller CA, Fimmers R, Urbach H, Schramm J (2008) Volume determination of amygdala and hippocampus at 1.5 and 3.0T MRI in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. Nov;82(1):29-37

Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP (2013) A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. Feb;21(2):184-95

Shen D, Davatzikos C (2002) HAMMER: hierarchical attribute matching mechanism for elastic registration. *IEEE Trans Med Imaging*. Nov;21(11):1421-39

Shimamura AP, Squire LR (1987) A neuropsychological study of fact memory and source amnesia. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. Jul;13(3):464-73

Sobel N, Prabhakaran V, Desmond JE, Glover GH, Goode RL, Sullivan EV, Gabrieli JD (1998) Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature*. Mar 19;392(6673):282-6

Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. (2013) Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 153(6):1219–1227

Stark CE, Squire LR (2000) Functional magnetic resonance imaging (fMRI) activity in the hippocampal region during recognition memory. *J Neurosci*. Oct 15;20(20):7776-81

Stark CE, Squire L (2003) Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus*. 13(2):281-92

Stevenson RJ (2010) An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*. Jan;35(1):3-20

- Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T. (2006) Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol.* Jun;117(6):1367-75
- Sullivan RM, Wilson DA (1991) Neural correlates of conditioned odor avoidance in infant rats. *Behav Neurosci.* 105:307–12
- Sullivan RM, Landers M, Yeaman B, Wilson DA (2000) Good memories of bad events in infancy. *Nature.* 407:38–39
- Szabo CA, Xiong J, Lancaster JL, Rainey L, Fox P. (2001) Amygdalar and hippocampal volumetry in control participants: differences regarding handedness. *Am J Neuroradiol.* Aug;22(7):1342-5
- Szabó CA, Lancaster JL, Xiong J, Cook C, Fox P. (2003) MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in normal persons. *Am J Neuroradiol.* Apr;24(4):644-7
- Szabó CA, Lancaster JL, Lee S, Xiong JH, Cook C, Mayes BN, Fox PT (2006) MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol.* 27(10):2155-60
- Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Kim KW (2008) Validation of hippocampal volumes measured using a manual method and two automated methods (FreeSurfer and IBASPM) in chronic major depressive disorder. *Neuroradiology.* Jul;50(7):569-81
- Takemura NU (2005) Evidence for neurogenesis within the white matter beneath the temporal neocortex of the adult rat brain. *Neuroscience.* 134(1):121-32
- Teipel SJ, Pruessner JC, et al. (2006) Comprehensive dissection of the medial temporal lobe in AD: measurement of hippocampus, amygdale, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices using MRI. *J Neurol* 253:794-800
- Teipel SJ, Ewers M, Wolf S, Jessen F, Kölsch H, Arlt S, Luckhaus C, Schönknecht P, Schmidtke K, Heuser I, Frölich L, Ende G, Pantel J, Wiltfang J, Rakebrandt F, Peters O, Born C, Kornhuber J, Hampel H (2010) Multicentre variability of MRI-based medial temporal lobe volumetry in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* Jun 30;182(3):244-50
- Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T (2002) Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Jun;128(6):635-41

Trepel, M (2008) Neuroanatomie Band 4. Auflage. Elsevier, München

Uchida RR, Del-Ben CM, Araújo D, Busatto-Filho G, Duran FL, Crippa JA, Graeff FG (2008) Correlation between voxel based morphometry and manual volumetry in magnetic resonance images of the human brain. *An Acad Bras Cienc. Mar*;80(1):149-56

Upadhyay UD, Holbrook EH (2004) Olfactory loss as a result of toxic exposure. *Otolaryngol Clin North Am.* 37(6):1185-1207

Urban NN (2002) Lateral inhibition in the olfactory bulb and in olfaction. *Physiol Behav.* Dec;77(4-5):607-12

Urban M, Rabe-Jabłońska J (2007) Olfactory dysfunctions in patients with schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 41 (4):503-512

Van Eijndhoven P, van Wingen G, van Oijen K, Rijpkema M, Goraj B, Jan Verkes R, Oude Voshaar R, Fernández G, Buitelaar J, Tendolkar I (2009) Amygdala volume marks the acute state in the early course of depression. *Biol Psychiatry.* May 1;65(9):812-8

Velakoulis D, Wood SJ, et al. (2006) Hippocampal and Amygdala Volumes According to Psychosis Stage and Diagnosis – A magnetic Resonance Imaging Study of Chronis Schizophrenis, FirstEpisode Psychosis, and Ultra-High Risk Individuals; *Arch Gen Psychiatry* 63:139-149

Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008) The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol.* 55(8):1121-1126

Veyseller B, Ozucer B, Degirmenci N, Gurbuz D, Tambas M, Altun M, Aksoy F, Ozturan O (2014) Olfactory bulb volume and olfactory function after radiotherapy in patients with nasopharyngeal cancer. *Auris Nasus Larynx.* Mar 10. pii: S0385-8146(14)00032-7

Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, Yang QX (2005) Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* Apr;60(4):510-4

Watson, C, Andermann, F, et al. (1992) Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology.* 42(9):1743-1750

Wehling EI, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ (2010) Familiarity, cued and free odor identification and their association with cognitive functioning in middle aged and older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn.* Mar;17(2):205-19

Weinstock RS, Wright HN, Smith DU (1993) Olfactory dysfunction in diabetes mellitus. *Physiol Behav.* 53(1):17-21

Weiß C (2010) Basiswissen Medizinische Statistik 5. Auflage Heidelberg Springer

Welge-Luessen A, Temmel A, Quint C, Moll B, Wolf S, Hummel T (2001) Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J Neurol Neurosurg Psych* 70: 218-221

Wilson DA, Sullivan RM (1995) The D2 antagonist spiperone mimics the effects of olfactory deprivation on mitral/tufted cell odor response patterns. *J Neurosci.*15:5574–81

Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Tang Y, Bennett DAJ (2007) The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jan;78(1):30-5

Witt M, Hansen A (2008) Strukturelle und funktionale Grundlagen des Riechens in: Hummel T, Welge-Lüssen A: Riech- und Schmeckstörungen, G. Thieme, Stuttgart, New York.

Wolfe JM, Kluender KR, Levi DM, Bartoshuk LM, Herz RS, Klactzky RL, Lederman SJ, Merfeld DM (2009). *Sensation and perception.* Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Yeshurun Y, Dudai Y, Sobel N (2008) Working memory across nostrils. *Behav Neurosci.* Oct;122(5):1031-7

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. (1996) MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *Am J Roentgenol.* Feb;166(2):439-43

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL (1998) Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci.* 855:546-555

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. *Am J Neuroradiol.* Apr;20(4):600-8

Zatorre RJ, Jones-Gotman M (1990) Right-nostril advantage for discrimination of odors. *Percept Psychophys.* Jun;47(6):526-31

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature.* Nov 26;360(6402):339-40

Zucco GM, Hummel T, Tomaiuolo F, Stevenson RJ (2014) The influence of short-term memory on standard discrimination and cued identification olfactory tasks. *J Neurosci Methods.* Jan 30;222:138-41

10 Anhang

Anhang 1: Größe von Amygdala und Hippocampus (cm³), seitengetrennt, in der jungen (< 45 Jahre, n=66) sowie alten (≥45 Jahre, n=51) Probandengruppe

	Linke Amygdala	Rechte Amygdala	Linker Hippocampus	Rechter Hippocampus
Alter < 45 Jahre	1.63 ccm	1.66 ccm	3.21 ccm	3.39 ccm
Alter ≥ 45 Jahre	1.54 ccm	1.54 ccm	3.06 ccm	3.16 ccm

Anhang 2: relative Größe von Amygdala und Hippocampus, seitengetrennt, in der jungen (< 45 Jahre, n=66) sowie alten (≥45 Jahre, n=51) Probandengruppe

	Linke Amygdala	Rechte Amygdala	Linker Hippocampus	Rechter Hippocampus
Alter < 45 Jahre	0.12	0.12	0.23	0.24
Alter ≥ 45 Jahre	0.12	0.12	0.24	0.25

Anhang 3: relative Größe von Amygdala und Hippocampus, seitengetrennt, bei Frauen (n=62) sowie Männern (n=55)

	Linke Amygdala	Rechte Amygdala	Linker Hippocampus	Rechter Hippocampus
Frauen	0.12	0.12	0.24	0.26
Männer	0.11	0.11	0.22	0.23

Anhang 4: Durchschnittsergebnisse spezifischer Riechfunktionen sowohl für die gesamte Probandengruppe als auch für die nach Geschlecht getrennten Gruppen (weiblich n=62/männlich n=55), seitengetrennte Darstellung für Riechschwelle und Diskrimination

	links	rechts		beidseits
Riechschwelle (gesamt)	7.39	7.65	Identifikation (gesamt)	13.97
Riechschwelle	7.86	7.94	Identifikation	13.94

(weiblich)			(weiblich)	
Riechschwelle (männlich)	6.85	7.33	Identifikation (männlich)	14.02
Diskrimination (gesamt)	12.08	12.43	Riechgedächtnis (gesamt)	12
Diskrimination (weiblich)	12.24	12.73	Riechgedächtnis (gesamt)	12
Diskrimination (männlich)	11.89	12.09	Riechgedächtnis (gesamt)	12

Anhang 5: Interindividueller Wertebereich der spezifischen Funktionen des Sniffin Sticks Test sowie der Riechgedächtniswert für die weibliche (n=62) und männliche (n=55) Probandengruppe

	Interindividueller Wertebereich
SDI min/max (weiblich)	25.8-42.8
SDI min/max (männlich)	24.8-39.5
Riechschwelle min/max (weiblich)	3-13.25
Riechschwelle min/max (männlich)	1-12.5
Diskrimination min/max (weiblich)	7-16
Diskrimination min/max (männlich)	4-16
Identifikation min/max (weiblich)	10-16
Identifikation min/max (männlich)	11-16
Riechgedächtnis min/max (weiblich)	6-16
Riechgedächtnis min/max (männlich)	6-14

Anhang 6: Korrelationen zwischen spezifischen Riechfunktionen links mit dem Volumen von linker Amygdala und Hippocampus

	Amygdalavolumen links	Hippocampusvolumen links
Riechschwelle links	$r=-0.003$, $p=0.97$	$r=0.04$, $p=0.68$
Diskriminationsvermögen links	$r=0.03$, $p=0.75$	$r=0.003$, $p=0.97$
Identifikationsvermögen	$r=0.08$, $p=0.38$	$r=0.05$, $p=0.60$
SDI-Wert links	$r=0.04$, $p=0.65$	$r=-0.006$, $p=0.95$

Anhang 7: Korrelationen zwischen spezifischen Riechfunktionen rechts mit dem Volumen von rechter Amygdala und Hippocampus

	Amygdalavolumen rechts	Hippocampusvolumen rechts
Riechschwelle rechts	$r=-0.015$, $p=0.88$	$r=0.21$, $p=0.02$
Diskriminationsvermögen rechts	$r=0.03$, $p=0.73$	$r=0.06$, $p=0.51$
Identifikationsvermögen	$r=0.005$, $p=0.95$	$r=-0.02$, $p=0.83$
SDI-Wert rechts	$r=0.01$, $p=0.92$	$r=0.15$, $p=0.10$

Anhang 8: Korrelationen zwischen dem Riechgedächtniswert und absoluter/relativer Größe der Amygdala, getrennt für die linke sowie rechte Seite

	Linke Amygdala	Rechte Amygdala	Linke relative Amygdala	Rechte relative Amygdala
Riechgedächtniswert	$r=-0.05$, $p=0.63$	$r=-0.03$, $p=0.76$	$r=-0.08$, $p=0.40$	$r=-0.06$, $p=0.53$

**Anhang 9: Korrelationen zwischen dem Riechgedächtniswert und absoluter/relativer
Größe des Hippocampus, getrennt für die linke sowie rechte Seite**

	Linker Hippocampus	Rechter Hippocampus	Linker relativer Hippocampus	Rechter relativer Hippocampus
Riechgedächtnis- wert	$r=0.02$, $p=0.86$	$r=0.03$, $p=0.77$	$r=-0.03$, $p=0.73$	$r=-0.03$, $p=0.74$