

Voxelbasierte Morphometrie – Untersuchung zur Hirnvolumetrie bei Parosmikern

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von: Friederike Elisabeth Siegert
geboren am 30.06.1984 in Jena**

Gutachter

- 1. Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel, Sektion Kinderradiologie des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der FSU Jena**
- 2. Prof. Dr. med. habil. Hilmar Gudziol, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der FSU Jena**
- 3. Prof. Dr. med. habil. Thomas Hummel, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 26.03.2012

Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer Cortex cinguli
AAL	Anatomical Automatic Labelling
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CCCRCT	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test
CC-SIT	Cross-Cultural Smell Identification Test
CSF	Cerebrospinal fluid/Liquor
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSU	Friedrich-Schiller-Universität
FWHM	Full Width at Half Maximum
G _{olf}	olfaktorisches G-Protein
HIP	Hippocampusformation
IC	Inselkortex
Kap.	Kapitel
MMST	Mini Mental Status Test
MNI	Montreal Neurological Institute
MPC	medialer präfrontaler Kortex
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
n. s.	nicht signifikant
OB	Bulbus olfactorius
OFC	orbitofrontaler Kortex
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
ORP	olfaktorisches Rezeptorprotein
PET	Positronenemissionstomographie
PIR	piriformer Kortex
QOD	Questionnaire of Olfactory Disorders
SDI(-Test)	Schwellen-Diskriminations-Identifikations(-Test)
SPM	Statistical Parametric Mapping
Tab.	Tabelle
TDI(-Test)	Threshold Discrimination Identification(-Test)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VOI	Volumes of Interest
WFU	Wake Forest University
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Inhaltsverzeichnis	2
1 Zusammenfassung	4
2 Einleitung	5
2.1 Allgemeines	5
2.2 Physiologie des Riechens	6
2.3 Definitionen von Riechstörungen	8
2.4 Epidemiologie der Riechstörungen	10
2.5 Die Parosmie	11
2.6 Volumetrische Untersuchungen zur zentralen Verarbeitung von Riechstörungen	13
3 Zielstellungen der Arbeit	16
4 Material und Methoden	17
4.1 Patienten- und Probandenkollektiv	17
4.2 Sniffin` Sticks Riechtest	18
4.2.1 Schwellentest (engl.: threshold)	19
4.2.2 Geruchsunterscheidungstest (engl.: discrimination)	20
4.2.3 Geruchserkennungstest (engl.: identification)	20
4.2.4 SDI-Wert (engl.: TDI-Score)	20
4.3 Parosmie-Score	21
4.4 Mini Mental Status Test (MMST)	21
4.5 Edinburgh Handedness Inventory	22
4.6 Datenverarbeitung und Statistik	22
4.7 MRT-Datensätze	23
4.8 Voxelbasierte Morphometrie und statistische Analyse	23
4.8.1 Normalisierung	24
4.8.2 Segmentierung	25
4.8.3 Glättung	26
4.8.4 Statistische Analyse mithilfe von SPM8	27
5 Ergebnisse	29
5.1 Gesamtkollektiv	29
5.1.1 SDI-Testergebnisse	30

5.1.2	Edinburgh Handedness Inventory	31
5.1.3	MMST-Ergebnisse	31
5.1.4	Anamneseergebnisse	31
5.1.5	Parosmiescore-Ergebnisse	35
5.2	Ergebnisse aus der Analyse der MRT-Datensätze/VBM-Analyse.....	35
6	Diskussion	38
6.1	Weisen Parosmiker Veränderungen in der grauen oder weißen Substanz des Gehirns im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf und liegen Zu- oder Abnahmen der grauen oder weißen Substanz vor?	38
6.2	In welchen Regionen bestehen Veränderungen der grauen Substanz und lassen sich diese identifizierten Areale in den Kontext der zentralen Riechverarbeitung einordnen? ...	39
6.3	Tragen die Daten zur Erklärung der Parosmie bei und stützen sie die zentrale oder die periphere Hypothese zur Entstehung der Parosmie?	45
6.4	Welche methodischen Schwierigkeiten traten auf und wo sind methodeninhärente Grenzen der Analyse zu sehen?.....	47
7	Schlussfolgerungen.....	50
8	Literaturverzeichnis	52
9	Anhang	60

1 Zusammenfassung

Die Parosmie ist eine qualitative Riechstörung, für die in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von 4% angegeben wird. Kennzeichnend für eine Parosmie ist die subjektiv veränderte Wahrnehmung von Riechstoffen, wobei die gestörte Riechwahrnehmung meist als unangenehm geschildert wird. Die Ätiopathogenese der Parosmie ist bisher nicht bekannt, jedoch belegen Studien, dass Parosmiker geringere Volumina des Bulbus olfactorius (OB) aufweisen als Nicht-Parosmiker.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, mithilfe der auf MRT-Datensätzen basierenden Voxelbasierten Morphometrie (VBM) Riechareale volumetrisch zu untersuchen, die dem OB funktionell nachgeschaltet sind. Untersucht wurden 22 Patienten mit einer Parosmie und 22 qualitativ riechgesunde, alters- und geschlechtskontrollierte Vergleichspersonen, deren quantitative Riechleistung der der Parosmiker entsprach.

Im Ergebnis zeigte sich bei der Analyse des gesamten Großhirns bei den Parosmikern eine signifikante Reduktion der grauen Substanz im linken anterioren Inselkortex im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer Subanalyse, die nur primäre und sekundäre Riechareale verglich, zeigte sich außerdem eine signifikante Reduktion der grauen Substanz auch im rechten anterioren Inselkortex. Darüber hinaus waren im linken anterioren Cortex cinguli, im linken medialen orbitofrontalen und piriformen Kortex sowie in der Hippocampusformation beidseits signifikante kortikale Volumenverluste zu verzeichnen.

Zusammenfassend sind bei Parosmikern solche Areale von einer Volumenreduktion betroffen, die eine Rolle bei der Riechwahrnehmung, Riechunterscheidung, dem Riechgedächtnis und der emotionalen Bewertung von Riechstoffen spielen. Die vorliegende Untersuchung liefert Hinweise auf eine mögliche Korrelation zwischen einer Volumenreduktion in den o. g. Arealen und ihren Funktionen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht: Bitter T, Siegert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177:177-82.

2 Einleitung

2.1 Allgemeines

Der Geruchssinn erlaubt es dem Menschen, sich in seiner Umgebung anhand chemischer Signale zu orientieren. Obwohl andere Sinnesqualitäten wie das Sehen oder Hören in ihrer Bedeutung für den Menschen oft höher eingeschätzt werden als das Riechen, beeinflussen uns Geruchseindrücke weit mehr, als lange Zeit angenommen. Mithilfe des Geruchssinnes treffen wir Entscheidungen, die die Nahrungsaufnahme oder die Partnerwahl (Santos et al. 2005), den alltäglichen Umgang mit anderen Menschen oder mit Gefahrensituationen - wie Gas- oder Rauchexposition - betreffen (Doty 2009). So ist es z. B. bei funktionierendem Riechsinn selbstverständlich, dass wir verdorbene oder verbrannte Nahrungsmittel erkennen können. Auch gehört zum Essen der Genuss vielfältiger Aromen dazu. Da aber das Schmecken – abgesehen von den Qualitäten süß, sauer, salzig und bitter – eine Leistung des Geruchssinns ist, geht mit dem Verlust des Riechvermögens meist auch die Freude am Essen verloren. Betroffene Patienten erleiden nicht selten einen starken Gewichtsverlust. Andere ernähren sich einseitig von besonders süßen oder salzigen Lebensmittel und setzen sich damit weiteren gesundheitlichen Risiken aus, die aus einer unausgewogenen Ernährung resultieren (Mattes et al. 1990).

Riechstörungen gehen mit einem hohen Maß an persönlichen und interpersonellen Unsicherheiten einher. Je stärker der Riechverlust, desto häufiger berichten Patienten über Gefahrensituationen, denen sie ausgesetzt waren. Am häufigsten handelt es sich dabei um die Aufnahme verdorbener Lebensmittel und die Unfähigkeit zur Wahrnehmung von Gas- und Brandgeruch. Besonders beängstigend für die Patienten ist dabei das Bewusstsein, diesen Situationen schutzlos ausgeliefert zu sein (Santos et al. 2004).

Im Umgang mit anderen Menschen leiden Patienten mit Riechstörung unter der mangelnden Wahrnehmung ihres eigenen Körpergeruchs. Diese Unsicherheit führt zu Schwierigkeiten in der Partnerschaft und im Arbeitsumfeld (Temmel et al. 2002), sozialem Rückzug und der Entwicklung von Bewältigungsstrategien wie z. B. gesteigerter Körperhygiene.

All diese Defizite begünstigen Stimmungsstörungen oder sogar die Entwicklung von Depressionen (Seo et al. 2009), in jedem Falle aber einen Verlust an Lebensqualität bei den Betroffenen (Hummel und Nordin 2005). Da das soziale Umfeld eine Erkrankung des

Riechsystems nicht unmittelbar bemerkt, besteht in der Bevölkerung ein mangelndes Bewusstsein für die Bedeutung von Riechstörungen. Patienten stoßen auf Unverständnis und fühlen sich nicht ausreichend ernst genommen, denn Riechstörungen wurden lange Zeit weniger als Krankheiten, als vielmehr als lästige, aber nicht zu ändernde Umstände wahrgenommen. Nicht zuletzt, weil für Riechstörungen keine erwiesenermaßen wirksamen und allgemein etablierten Therapieverfahren existieren, werden Erwartungen der Patienten an den behandelnden Arzt oft enttäuscht. Für Ärzte ist der Umgang mit diesen Patienten mangels breiter wissenschaftlich gestützter Erkenntnisse über Riechstörungen schwierig, deutlich schwieriger als mit Patienten mit Erkrankungen anderer Sinnessysteme wie z.B. des visuellen oder auditorischen Systems.

Dennoch ist es wichtig, sich den Riechstörungen in größerem Umfang als bisher zu widmen, denn Riechminderungen sind häufig. Es ist bekannt, dass neurodegenerative Erkrankungen mit Riechminderungen als Erstsymptom einhergehen können (Wilson et al. 2009). Auch sind sie Erkrankungen des älteren Menschen (Doty 2009). Aufgrund des zunehmenden Anteils an alten Menschen innerhalb der Bevölkerung ist mit einer Zunahme von Riechstörungen und einem vermehrten Bedarf an ärztlicher Beratung zu diesen Erkrankungen zu rechnen.

2.2 Physiologie des Riechens

Die Wahrnehmung von Gerüchen beginnt mit der Bindung eines Geruchsmoleküls an ein olfaktorisches Rezeptorprotein (ORP) auf einem olfaktorischen Rezeptorneuron (ORN) im Riechepithel der Nasenhöhle. Ca. 350-400 verschiedene aktive olfaktorische Rezeptortypen sind bekannt (Buck und Axel 1991, Malnic et al. 2004). Jedes Rezeptorneuron kann nur genau einen Rezeptortypen exprimieren, jedoch bindet ein Geruchsmolekül an viele verschiedene Rezeptoren und aktiviert so ein spezifisches Muster von Neuronen. Erst die vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten von Neuronenaktivitäten machen die Wahrnehmung der Geruchsstoffe unserer Umwelt möglich.

Bereits im Riechepithel der Nasenschleimhaut beginnt eine erste odotope Sortierung von Gerüchen, welche durch eine zonale Gliederung entlang der dorso-ventralen und medio-lateralen Achsen realisiert ist. Innerhalb dieser Zonen werden jeweils nur bestimmte Gruppen von Geruchsrezeptoren exprimiert (Ressler et al. 1993, Vassar et al. 1993). Auf der nächsten Ebene der Geruchsverarbeitung, im Bulbus olfactorius, wird diese Odotopie aufrecht erhalten,

denn Rezeptorneuronen eines Typs konvergieren auf identische Glomeruli innerhalb des Bulbus (Ressler et al. 1994). Auch gibt es Hinweise für eine Spezialisierung des lateralen Bulbus olfactorius auf nahrungsrelevante Gerüche, während der mediale Bulbus olfactorius eher sozial relevante Gerüche weiterzuverarbeiten scheint (Nikonov und Caprio 2001). Ob es beim Menschen einen „Geruchshomunkulus“ in höheren, nachgeschalteten Arealen gibt, ist noch zu klären. Hinweise hierauf existieren aus Untersuchungen an der Maus, die die Repräsentation von Gerüchen als jeweils spezifisches Aktivierungsmuster im anterioren piriformen Kortex gezeigt haben (Illig und Haberly 2003, Zou et al. 2005).

Gelangt ein Geruchsstoff von ortho- oder retronasal - d. h. durch die Nase oder den Mund- und Rachenraum - an das Riechepithel und hat er an ein olfaktorisches Rezeptorprotein angedockt, so setzt er damit eine Signaltransduktionskaskade in Gang, an deren Ende die Generierung eines Aktionspotentials steht. Die Signaltransduktion erfolgt dabei über die Aktivierung eines spezifischen olfaktorischen G-Poteins (G_{olf}), welches wiederum eine Adenylatcyclase aktiviert, deren Produkt zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) als Second Messenger olfaktorische Kationenkanäle öffnet (Jones und Reed 1989). In der Folge wird das Membranpotential positiver und bei Erreichen des Schwellenpotentials von -50mV entsteht ein Aktionspotential, welches über das Axon des ORN zum Bulbus olfactorius fortgeleitet wird.

Die Axone der ca. 12-30 Millionen Rezeptorneuronen gelangen gebündelt als Fila olfactoria durch die Löcher der Lamina cribrosa und treten in der glomerulären Schicht des OB in synaptischen Kontakt mit den Mitral- und Büschelzellen. Diese projizieren über den Tractus olfactorius in den olfaktorischen Kortex. Auf ihrem Weg durch die Schichten des Bulbus olfactorius geben sie zahlreiche exzitatorische Kollateralen zu den Körnerzellen ab, die gemeinsam mit den periglomerulären Zellen wiederum inhibitorisch auf die Mitralzellen wirken. Projektionen innerhalb des Bulbus olfactorius, die Wirkung von bulbären Interneuronen sowie inhibitorische Signale aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior (über die vordere Abteilung der Commissura anterior) (Powell et al. 1965) führen zu einer Begrenzung und damit Kontrastierung der nach zentral geleiteten Informationen.

Zum olfaktorischen Kortex als primärem Projektionsort der Mitralzellen gehören folgende Strukturen:

- der Nucleus olfactorius anterior
- der piriforme Kortex
- der entorhinale Kortex
- das Tuberculum olfactorium

- der Nucleus corticalis der Amygdala

Von dort ziehen Faserverbindungen zu weiteren Arealen:

- anteriore agranuläre Inselrinde
- orbitofrontaler Kortex
- Hippocampusformation
- Kerngebiete des diagonalen Bands (Broca)
- Thalamus
- Cerebellum
- Hirnstamm
- Hypothalamus
- ventrales Striatum

Während der Wahrnehmung einzelner Duftstoffe oder Duftstoffgemische und bei der Identifizierung, Bewertung und Erinnerung von Gerüchen sind die genannten Areale in unterschiedlichem Ausmaß beteiligt. Dabei ist es bemerkenswert, dass die zentrale Riechbahn nicht primär über die Filterstation des Thalamus läuft. Außerdem sind Areale wie die Amygdala als Ort der emotionalen Wertung von Gerüchen und die mit der Amygdala eng verbundene Hippocampusformation schon sehr früh in die Prozessierung der Geruchsinformationen involviert, was zu einer starken emotionalen Anreicherung von Geruchserinnerungen führt (Savic I, 2000).

2.3 Definitionen von Riechstörungen

Störungen des Riechsystems werden im Allgemeinen in zwei Gruppen unterteilt: In quantitative und qualitative Riechstörungen.

Der Begriff der quantitativen Störungen umfasst dabei drei Entitäten:

1. Die gesteigerte Wahrnehmung von Gerüchen, genannt Hyperosmie. Sie wird nur sehr selten beobachtet.
2. Die reduzierte Wahrnehmung von Gerüchen, welche man als Hyposmie bezeichnet.
3. Den vollständigen oder nahezu vollständigen Verlust der Geruchswahrnehmung, die Anosmie bzw. funktionelle Anosmie. Der Begriff der funktionellen Anosmie wurde

zuerst von Kobal et al. verwendet. Er beschreibt den Umstand, dass ein Patient entsprechend seiner Testergebnisse im Riechtest zwar als anosmisch eingeschätzt werden kann, diese Kategorisierung aber eine Restwahrnehmung von Gerüchen, die sich in olfaktorisch evozierten Potenzialen niederschlagen kann, nicht ausschließt. So kann ein formal anosmisches Testergebnis bei Parosmikern („Fehlrüchenden“, s. u.) auf die gestörte Wahrnehmung der Gerüche zurückzuführen sein und weniger auf die Tatsache, dass kein Riechvermögen mehr vorhanden ist (Kobal et al. 2000).

Unter dem Begriff der qualitativen Riechstörungen, auch Dysosmien genannt, werden zwei Entitäten zusammengefasst:

1. Die Parosmie (Synonyme: Troposmie, Kakosmie) ist definiert als fehlerhafte, gestörte Wahrnehmung eines tatsächlich vorhandenen Geruchs. Sie ist immer eine erworbene Störung des Riechens, denn sie kann nur im Vergleich zu ursprünglich erlernten Riecheindrücken wahrgenommen werden.
2. Die Phantosmie meint hingegen die Wahrnehmung eines Riecheindrucks in Abwesenheit einer tatsächlichen Geruchsquelle. Sie entspricht also einer Geruchshalluzination.

Im amerikanischen Sprachraum werden abweichend zur deutschen Nomenklatur sowohl qualitative als auch quantitative Riechstörungen als Dysosmien bezeichnet.

Für die Entwicklung einer Riechstörung kann es zahlreiche Ursachen geben. Das Auftreten von quantitativen wie auch qualitativen Riechstörungen wird häufig nach viralen Infektionen des oberen Atemtraktes beobachtet. Die Viruslast im Rahmen des Infektes kann dabei zu einer direkten Schädigung des Riechepithels führen. Ebenfalls häufig sind sinusal verursachte Riechstörungen, die aufgrund von Erkrankungen entstehen, bei denen ein Riechstoff das Riechepithel nicht erreichen kann (z. B. Septumdeviationen, posttraumatische Veränderungen der Nasenanatomie, Adenoide oder Stenosen) oder bei denen das Riechepithel aufgrund einer Entzündung in seiner Funktion gestört ist (z.B. bei chronischen Nasennebenhöhlenentzündungen oder Allergien).

Posttraumatische Riechstörungen können zum einen auf eine direkte Verletzung des Riechepithels zurückzuführen sein. Zum anderen kann es vor allem bei Stürzen auf den Hinterkopf zu einer Scherbewegung an den Fila olfactoria kommen, welche dadurch überdehnt werden oder sogar reißen können. Schädelhirntraumata können außerdem zu

Einblutungen in neuronale Strukturen der Riehbahn (Bulbus und Tractus olfactorius) oder auch im Riechkortex selbst führen und schwere Riechstörungen verursachen (Delank und Fechner 1996).

Nikotinabusus wird oft als Ursache für eine Riechstörung vermutet und reduziert tatsächlich das Riechvermögen (Ishimaru und Fujii 2007, Katotomichelakis et al. 2007, Vennemann et al. 2008). Metalle (z. B. Kadmium und Chrom), Reizgase (Ammoniak, Schwefeldioxid), Dämpfe, Stäube (z. B. Zement) oder Lösungsmittel (Benzine, Ester, Schwefelkohlenstoff) können ebenfalls Riechstörungen verursachen. Häufig werden Riechstörungen als Medikamentennebenwirkungen angegeben, tatsächlich sind sie aber eher selten. Vordergründig verursachen Antibiotika Schmeck- und Riechstörungen, aber auch Antihypertensiva oder Lipidsenker können dafür verantwortlich sein (Doty et al. 2003).

Für 20% aller Riechstörungen kann keine Ursache gefunden werden, so dass sie als idiopathische Riechstörungen klassifiziert werden (Nordin und Bramerson 2008). Nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Riechstörungen ist iatrogen - meist im Rahmen endonasaler Eingriffe - verursacht, noch seltener sind Riechstörungen kongenital (Damm et al. 2004).

2.4 Epidemiologie der Riechstörungen

Nachdem lange Zeit nur Spekulationen über die Häufigkeit von Riechstörungen in der Bevölkerung bestanden, belegen die Ergebnisse epidemiologischer Studien mittlerweile deren klinische Bedeutung eindrücklich. Übereinstimmend berichten mehrere Studien über eine Prävalenz aller quantitativen Riechstörungen von ca. 20% in der Normalbevölkerung (Murphy et al. 2002, Bramerson et al. 2004, Vennemann et al. 2008). Eine Anosmie wird bei ca. 4% der Normalbevölkerung beobachtet, bei über 65-Jährigen steigt der Anteil sogar auf 10% bei Männern bzw. 6% bei Frauen (Vennemann et al. 2008). Murphy et al. stellten fest, dass unter den 80-97-Jährigen der Anteil von Patienten mit einer quantitativen Riechstörung bei 62,5% liegt (Murphy et al. 2002).

Es ist seit längerem bekannt, dass das Riechvermögen einem Alterungsprozess unterliegt, dass also ältere Menschen häufiger unter Riechverlust leiden. Im Alter von 20-40 Jahren ist die Riechfähigkeit am besten, während sie ab dem 60. Lebensjahr generell abnimmt, ab dem 80. Lebensjahr sogar noch einmal besonders stark (Doty et al. 1984). Das Riechvermögen von

Frauen ist in allen Lebensabschnitten besser als das Riechvermögen von Männern (Doty 2009).

Die Phantosmie als qualitative Riechstörung wird seltener beobachtet als die Parosmie. So geben Reden et al. das Auftreten der Phantosmie bei Patienten mit quantitativen Riechstörungen mit einer Häufigkeit von 12 % an (Reden et al. 2007).

Auf epidemiologische Daten zur Parosmie wird im Abschnitt „Die Parosmie“ (Kap. 2.5) näher eingegangen.

Riechstörungen können außerdem mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer (Wilson et al. 2009) und Morbus Parkinson (Ponsen et al. 2004, Haehner et al. 2009) assoziiert sein. Da sie den typischen Krankheitssymptomen um ca. 4-6 Jahre vorausgehen (Herting et al. 2008) und sogar eine Abgrenzung von Erkrankungen wie der Multisystematrophie (MSA) oder der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) möglich ist (Wenning et al. 1995), sind sie bei beiden Erkrankungen mittlerweile als prognostische Marker für die Entwicklung des klinischen Vollbildes anerkannt (Suchowersky et al. 2006). Die Pathogenese von Riechstörungen zu verstehen, ist im Hinblick auf den zunehmenden Altersdurchschnitt unserer Bevölkerung bedeutsam, denn es ist mit einer Zunahme der Inzidenz und Prävalenz von Riechstörungen zu rechnen.

2.5 Die Parosmie

Das primäre Augenmerk dieser Arbeit liegt auf einer qualitativen Riechstörung, der Parosmie. Sie wird entweder als eigenständiges Symptom beobachtet oder tritt im Zusammenhang mit quantitativen Riechstörungen auf. Bezüglich ihrer Prävalenz wurde die Parosmie mangels epidemiologischer Studien lange Zeit unterschätzt. Erst im Verlauf der letzten 10 Jahre wurden erste Untersuchungen vorgelegt, die sich mit der Erkrankung an sich und ihrem Auftreten bei Patienten mit und ohne quantitative Riechstörungen beschäftigten. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit quantitativen Riechstörungen wird ihre Häufigkeit in verschiedenen Studien mit 10-60% angegeben (Deems et al. 1991, Nordin et al. 1996, Quint et al. 2001). In einer Studie an 1713 Gesunden wurde eine Parosmie bei immerhin 3,9% der Teilnehmenden festgestellt (Nordin et al. 2007). Die Parosmie ist somit keine seltene Erkrankung. Da sie jedoch mit etablierten Testverfahren aus dem Bereich der HNO-ärztlichen Praxis nicht zu

erfassen ist und über Jahre hinweg nomenklatorische Unstimmigkeiten bestanden, ist die Einschätzung der tatsächlichen Bedeutung der Parosmie erschwert.

Patienten mit einer Parosmie berichten in der Regel, dass ein ihnen bekannter Duftstoff nicht mehr wie bisher wahrgenommen wird, sondern als ein unangenehmer, oft nicht mit bekannten Gerüchen zu vergleichender Geruch. Die Patienten ordnen diesen Gerüchen meist negative Attribute wie „faulig“, „schimmelig“, „stinkend“ oder „verbrannt“ zu. Duftstoffe, die besonders häufig bei Vorliegen einer Parosmie fehlwahrgenommen werden, sind Benzin, Tabak, Kaffee, Parfum, Früchte, v. a. Zitrusfrüchte, und Schokolade (Bonfils et al. 2005). Da die Parosmie sehr oft Gerüche des Alltags, der Nahrungsaufnahme und der täglichen Körperhygiene betrifft, die Patienten also ständig mit ihrer Erkrankung konfrontiert sind, liegt die Vermutung nahe, dass eine qualitative Riechstörung die Lebensqualität des Betroffenen mehr einschränkt als eine rein quantitative. Frasnelli und Hummel entwickelten 2005 einen Fragebogen, den „Questionnaire of Olfactory Disorders“ (QOD), mithilfe dessen sie zeigen konnten, dass Patienten mit einer Parosmie über mehr Alltagsschwierigkeiten klagen als Patienten mit einer rein quantitativen Riechstörung (Frasnelli und Hummel 2005). Auch leiden Patienten mit einer Parosmie stärker unter mangelndem Appetit und Gewichtsverlust als Patienten mit quantitativen Riechstörungen (Mattes et al. 1990).

Innerhalb des HNO-ärztlichen Patientenspektrums wurden verschiedene Pathologien identifiziert, die der Entstehung einer Parosmie ursächlich vorausgehen können. Am häufigsten wird eine Parosmie nach einer Infektion der oberen Atemwege beobachtet. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 42,8% bis 65% angegeben (Seiden 2004, Bonfils et al. 2005). Bei 28% bis 35% tritt die Parosmie im Zusammenhang mit einer sinunasalen Erkrankung auf (Seiden 2004, Reden et al. 2007). Traumatisch (14%), idiopathisch (10%) oder durch Chemikalienexposition verursachte Parosmien sind deutlich seltener (Reden et al. 2007).

Trotz beobachteter Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Parosmie und den o. g. Erkrankungen ist die eigentliche Ursache der Parosmie unklar. Leopold äußert zwei wesentliche Hypothesen über ihre Entstehung: eine periphere und eine zentrale Hypothese (Leopold 2002). Die periphere Hypothese geht davon aus, dass es im Riechepithel von Patienten mit einer Parosmie zu einem Verlust von intakten peripheren olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) kommt. Die verbleibenden ORN geben über die Riechbahn nur ein unvollständiges „Bild“ des Duftstoffes zur zentralen Verarbeitung weiter.

Die zentrale Hypothese geht hingegen davon aus, dass der Bulbus olfactorius (Abolmaali et al. 2008) oder auch die integrativen und interpretativen Zentren der zentralen

Riechverarbeitung ein falsches Bild vom zu verarbeitenden Duftstoff konstruieren (Leopold 2002). In Bezug auf den OB wurde die Vermutung geäußert, dass es innerhalb des OB infolge eines Verlustes an Interneuronen zu einer reduzierten lateralen Inhibition kommt. Dadurch könnte es bei der Geruchsverarbeitung zu „falschen“, irregulären Aktivierungen und somit zum Krankheitsbild der Parosmie kommen (Mueller et al. 2005, Rombaux et al. 2006a). Da es nur eine sehr begrenzte Anzahl von Studien zur Ursache der Parosmie gibt, konnte keine der beiden Hypothesen bisher widerlegt oder bestätigt werden.

In der Vergangenheit wurde diskutiert, ob sich für Patienten mit einer Riechstörung aus dem Auftreten einer Parosmie heraus eine Prognose über die Entwicklung ihrer Erkrankung ableiten lässt. Die grundlegende Hypothese dabei war, dass die Parosmie Zeichen eines sich verändernden Riechsystems sein könnte. Da die Parosmie typischerweise, wenn auch nicht immer, mit einer quantitativen Riechstörung assoziiert ist und häufig erst mit einer gewissen Verzögerung auftritt, also nach Beginn der quantitativen Defizite (Bonfils et al. 2005), könnte sie Ausdruck einer Umorganisation sein. Es kommen prinzipiell sowohl eine Regeneration als auch ein Abbau von neuronalen Verbindungen in Frage (Kern et al. 2000, Leopold 2002). Der prognostischen Relevanz einer Parosmie oder auch Phantosmie wurde zunächst nur geringe Bedeutung beigemessen (Reden et al. 2007). Neuere Daten weisen jedoch darauf hin, dass zumindest das gleichzeitige Vorliegen einer Parosmie die Wahrscheinlichkeit einer Besserung einer quantitativen Riechstörung erhöht (Hummel und Lötters 2010).

2.6 Volumetrische Untersuchungen zur zentralen Verarbeitung von Riechstörungen

Nur sehr wenige Studien haben sich bisher mit der zentralen Verarbeitung der Parosmie und mit Veränderungen innerhalb des zentralen Nervensystems im Zusammenhang mit der Parosmie beschäftigt. Im Zentrum des Interesses stand dabei oft der Bulbus olfactorius als erste wichtige Relais-Station in der Riechverarbeitung. Aufgrund seiner hohen Rate an neuronaler Regeneration ist er während des gesamten Lebens plastischen Veränderungen unterworfen und spiegelt die afferente Aktivität der Riechbahn wider (Abolmaali et al. 2008). Aus diesem Grunde wurden hier strukturelle Veränderungen im Zusammenhang mit Riechstörungen vermutet.

Mithilfe manueller planimetrischer Volumetrie wurden in Studien Patienten mit einer postinfektiösen quantitativen Riechstörung untersucht. Litten die Patienten zusätzlich unter

einer Parosmie, so wiesen sie eine stärkere Reduktion des Volumens des OB auf als Patienten ohne Parosmie (Rombaux et al. 2006a). Zum gleichen Ergebnis kam eine Untersuchung an Patienten mit posttraumatischem Riechverlust und Parosmie (Rombaux et al. 2006b), bei der ebenfalls mit manueller planimetrischer Volumetrie gearbeitet wurde. Hierbei wurden die interessierenden Areale manuell konturiert und mit der Schichtdicke des MRT-Datensatzes multipliziert, um ihr Volumen zu bestimmen.

Zwei Studien beschäftigten sich in jüngster Zeit mit der zentralen Verarbeitung der quantitativen Riechstörungen Anosmie und Hyposmie in höheren kortikalen Arealen. Bitter et al. untersuchten mithilfe der Voxelbasierten Morphometrie (VBM) Veränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit einer Anosmie. Sie fanden signifikante Substanzverluste im piriformen Kortex, der Teil des primären olfaktorischen Kortex ist; außerdem in sekundären olfaktorischen Zentren wie der vorderen Insel, dem anterioren cingulären Kortex und dem orbitofrontalen Kortex sowie in Arealen wie der Hippocampusformation und dem Gyrus parahippocampalis, dem Cerebellum, dem Präcuneus, dem Nucleus accumbens und dem Gyrus subcallosus (Bitter et al. 2010a). Interessanterweise konnte der in den o. g. Studien beobachtete Substanzverlust des OB mittels VBM aufgrund methodenbedingter Schwierigkeiten nicht nachgewiesen werden. Eine weitere VBM-basierte Untersuchung von Veränderungen der grauen und weißen Substanz ergab bei Hyposmikern ein ähnliches, aber geringer ausgeprägtes Muster an Substanzverlusten wie bei Anosmikern (Bitter et al. 2010b). Umschriebene Areale mit signifikant geringerem Volumen an grauer Substanz wurden im anterioren Inselkortex auf beiden Seiten und in Teilen des angrenzenden orbitofrontalen Kortex gefunden und dehnten sich auf den rechten Gyrus fusiformis, den rechten Gyrus temporalis medius sowie den rechten Cortex piriformis aus. In der linken Hemisphäre fanden sich deutlich kleinere Zonen mit reduzierter grauer Substanz im anterioren Inselkortex und im Cerebellum. Weiterhin wurden Verminderungen der grauen Substanz im mittleren Inselkortex bilaterale, im rechten anterioren cingulären Kortex, im rechten orbitofrontalen Kortex, im linken fusiformen Kortex sowie im Präcuneus beidseits gefunden (Bitter et al. 2010b).

Dieselbe Studie konnte auch Veränderungen der weißen Substanz bei Hyposmikern nachweisen. Zwei große substanzgeminderte Areale fanden sich unterhalb des Inselkortex. Andere Areale wurden in der linken Kleinhirnhemisphäre und im Gyrus frontalis medius auf beiden Seiten gesehen (Bitter et al. 2010b). Beide Studien konnten keine signifikante Zunahme an grauer oder weißer Substanz bei den Patienten mit Anosmie bzw. Hyposmie feststellen.

Neben diesen Untersuchungen an Patienten gibt es Studien, in denen die Dicke kortikaler Areale in Beziehung zur individuellen Riechfähigkeit an riechgesunden Personen untersucht wurde. Die Autoren tragen der Tatsache Rechnung, dass nicht nur das pathologisch veränderte Riechsystem quantitativ schlechter arbeiten kann, sondern auch interindividuelle Unterschiede in der Riechleistung Gesunder bestehen. Frasnelli et al. stellten eine positive Korrelation zwischen der kortikalen Dicke einzelner Riechareale und der Testleistung im erweiterten Schwellen-Diskriminations-Identifikations(SDI)-Riechtest (Kap. 4.2) fest. Je dicker also in einigen Arealen der Kortex war, desto besser war auch das SDI-Riechtestergebnis im erweiterten Test (Frasnelli et al. 2010). Ein positiver Zusammenhang wurde auch zwischen dem Volumen des Bulbus olfactorius und der Riechfähigkeit Gesunder gefunden (Buschhuter et al. 2008).

3 Zielstellungen der Arbeit

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, die Parosmie als Riechstörung näher zu untersuchen und damit zu den Kenntnissen über diese Erkrankung beizutragen. Untersucht wurden 22 Patienten mit einer Parosmie im Vergleich zu 22 alters-, geschlechts- und SDI-kontrollierten Vergleichspersonen. Der gewählte Ansatz der Untersuchung mittels auf Magnetresonanztomographie(MRT)-Datensätzen basierender VBM konzentrierte sich v. a. auf die Gewinnung von Daten zur Morphometrie in Arealen der Riechverarbeitung, die in der Riechbahn dem Bulbus olfactorius nachgeschaltet sind.

Zentrale Fragen der Arbeit waren dabei:

1. Weisen Parosmiker Veränderungen in der grauen bzw. weißen Substanz des Gehirns im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf und liegen Zu- oder Abnahmen der grauen bzw. weißen Substanz vor?
2. In welchen Regionen bestehen Veränderungen der grauen bzw. weißen Substanz und lassen sich diese gefundenen Areale in den Kontext der zentralen Riechverarbeitung einordnen?
3. Tragen die Daten zur Erklärung der Parosmie bei und unterstützen sie entweder die zentrale oder die periphere Hypothese zur Entstehung der Parosmie?
4. Welche methodischen Schwierigkeiten traten auf und wo sind methodeninhärente Grenzen der Analyse zu sehen?

Daneben wurden zusätzlich erhobene Daten der Patienten ausgewertet, anhand derer folgenden Fragen nachgegangen wurde:

1. Welches war die häufigste Ursache für das Auftreten einer Parosmie in der Studienpopulation?
2. Gab es im Sniffin`Sticks-Riechtest Geruchsstoffe, die häufiger als andere „fehlidentifiziert“ wurden und welche waren das?
3. Trat die Parosmie häufiger bei Normosmikern, Hyposmikern oder funktionellen Anosmikern auf?

4 Material und Methoden

4.1 Patienten- und Probandenkollektiv

In die Untersuchung einbezogen wurden Patienten, die sich entweder in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Erkrankungen der Friedrich-Schiller-Universität (FSU) Jena oder in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Carl-Gustav-Carus-Universität Dresden mit einer Parosmie vorgestellt hatten (Tab. 5). Alle Patienten und Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, welche zuvor durch die Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena bewilligt wurde. Die Studie wurde entsprechend der Richtlinien der Deklaration von Helsinki von 1975 durchgeführt.

Die Patienten wurden schriftlich um ihre Teilnahme an der Studie gebeten und bei Einverständnis zu einem separaten Untersuchungstermin in die HNO-Klinik der FSU Jena eingeladen.

Zur Bildung einer geschlechts-, alters- und SDI-kontrollierten Vergleichsgruppe wurden Personen gewonnen, die auf öffentliche Aushänge innerhalb Jenas reagiert hatten. Die Daten der Studie wurden prospektiv erhoben und analysiert.

Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen das Vorliegen einer Parosmie mithilfe einer ausführlichen Anamnese und dem erhobenen Parosmie-Score (Kap. 4.3) verifiziert wurde. Die Parosmie musste seit mindestens einem Vierteljahr bestehen. Das Alter der Patienten musste zwischen 18 und 80 Jahren liegen und die Ergebnisse des Mini Mental Status Tests (MMST) durften nicht unter 27 Punkten liegen, so dass eine Demenz ausgeschlossen war. Alle Patienten mussten die deutsche Sprache so sicher beherrschen, dass sie in der Lage waren, wahrgenommene Gerüche und deren Deutung unmissverständlich zu beschreiben. Ein Alter von weniger als 18 Jahren, weniger als 27 Punkte im MMST, bekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigenanamnese sowie das Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung galten als Ausschlusskriterien.

Mit jedem der Patienten und Probanden wurde der Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971) durchgeführt. Für den Einschluss in die Studie wurden nur Rechtshänder ausgewählt.

Unter diesen Voraussetzungen wurden 22 Patienten mit einer Parosmie, darunter 12 Männer und 10 Frauen, sowie 22 Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Das

durchschnittliche Alter der Patienten betrug $53,6 \pm 9,3$ Jahre, das durchschnittliche Alter der Probanden betrug $50,6 \pm 9,6$ Jahre.

Das quantitative Riechvermögen der Patienten und Probanden wurde mithilfe des Sniffin`Sticks Riechtests (Kap. 4.2) erfasst. Die Patienten erreichten Testwerte zwischen 11 und 32 (Mittelwert $22,3 \pm 5,7$). Da die SDI-Testergebnisse der Patienten sehr weit divergierten, also sowohl Normosmiker als auch Hyposmiker und Anosmiker eingeschlossen wurden, wurden für die Kontrollgruppe nur Probanden mit entsprechenden SDI-Testergebnissen ausgewählt. In der Kontrollgruppe lagen die SDI-Werte zwischen 11 und 34 bei einem Mittelwert von $21,5 \pm 5,8$.

Anamnestisch wurden weitere die Parosmie charakterisierende Informationen erhoben. Alle Patienten wurden nach der wahrscheinlichsten Ursache ihrer Parosmie befragt. Vorgegeben waren hier die Antwortmöglichkeiten „postinfektiös“, „sinunasal“, „posttraumatisch“, „postmedikamentös“ oder „idiopathisch“. Die Zuteilung zu diesen Kategorien nahmen die Patienten nicht selbst vor, sondern sie erfolgte anhand der anamnestischen Angaben des Patienten. Die Patienten wurden außerdem nach der bisherigen Erkrankungsdauer gefragt. Die Patienten mussten angeben, ob die Parosmie seit dem ersten Auftreten konstant und zu jeder Zeit oder nur sporadisch aufgetreten sei und ob das Auftreten der Parosmie situationsabhängig sei. Es wurde nach den einzelnen fehlwahrgenommenen Gerüchen gefragt und die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung („sehr stark“, „stark“, „wenig“, „nicht“ beeinträchtigt; „beim Essen“, „beim Trinken“, „im Umgang mit anderen Menschen“, „in anderen Situationen“ beeinträchtigt) erfasst (siehe Fragebogen im Anhang).

Bei jedem Patienten wurde durch Befragung der Parosmie-Score (Kap. 4.3) erhoben, d.h. es wurde der Grad der Ausprägung der Parosmie bestimmt. Darüber hinaus wurde eine Medikamentenanamnese erhoben.

4.2 Sniffin` Sticks Riechtest

Das quantitative Riechvermögen der Patienten wurde mit dem „Sniffin Sticks“ Riechtest, einem kommerziell erhältlichen und seit Jahren in der Riechforschung etablierten Verfahren, untersucht. Bei diesem psychophysikalischen Testverfahren werden in drei separaten Testteilen die Riechschwelle, die Fähigkeit zur Geruchsunterscheidung (=Diskrimination) sowie die Fähigkeit zur Geruchsidentifikation getestet (Kobal et al. 1996, Hummel et al.

1997). Das Testverfahren beruht auf mit Geruchsstoffen gefüllten Filzstiften, die dem Patienten für 3 Sekunden im Abstand von 2 cm unter das Vestibulum nasi gehalten werden. Die Retest-Reliabilität sowie die Validität des Testverfahrens im Vergleich zu anderen Testverfahren - namentlich dem „Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test“ (CCCRCT) sowie dem „Cross-Cultural Smell Identification Test“ (CC-SIT) - wurde in älteren Arbeiten bestätigt (Hummel et al. 1997).

4.2.1 Schwellentest (engl.: threshold)

Zur Prüfung der Schwelle für die Geruchswahrnehmung muss der Patient aus jeweils drei Filzstiften (= ein Triplet) denjenigen erkennen, der den Geruchsstoff n-Butanol enthält. Die beiden anderen Stifte des Triplets enthalten keinen Geruchsstoff. Der Test umfasst insgesamt 16 Triplets, welche n-Butanol in einer Verdünnungsreihe von 0,00012% bis 4% enthalten. Diese werden dem Patienten in auf- und absteigender Reihenfolge mehrmals präsentiert, bis die Schwelle für die Wahrnehmung von n-Butanol bestimmt werden kann. Zuerst werden Stifte mit sehr niedriger Konzentration von n-Butanol angeboten. Solange die Testperson den Stift mit n-Butanol noch nicht sicher bestimmen kann, werden der Reihenfolge nach höher konzentrierte Stifte angeboten, bis der Stift mit Geruchsstoff zweimal in Folge sicher identifiziert wurde. Die Geruchsschwelle ist damit überschritten und der erste Wendepunkt erreicht. Danach werden wieder in absteigender Reihenfolge niedriger konzentrierte Stifte angeboten, bis die Testperson n-Butanol nicht mehr sicher identifizieren kann und die Geruchsschwelle wieder unterschritten ist. Es ist dann der zweite Wendepunkt erreicht. Dieses Vorgehen wird wiederholt, bis sieben Wendepunkte dokumentiert wurden. Um die tatsächliche Geruchsschwelle zu bestimmen, wird der Mittelwert aus den letzten vier Wendepunkten gebildet. Um das optische Wiedererkennen von bestimmten Stiften zu vermeiden, werden die Stifte dem Patienten bei verbundenen Augen präsentiert. Dieser Testteil dauert zwischen 10 und 20 Minuten.

4.2.2 Geruchsunterscheidungstest (engl.: discrimination)

16 weitere Triplets, innerhalb derer jeweils zwei Stifte identisch riechen und einer sich von den beiden anderen unterscheidet, werden zur Prüfung der Fähigkeit zur Geruchsdiskrimination verwendet. Der Patient muss sich nach dem „Forced-choice“-Prinzip für einen Stift entscheiden, der sich seiner Meinung nach von den beiden anderen unterscheidet. Jedes Triplet wird ihm dabei nur einmal präsentiert. Die Diskriminationsfähigkeit ergibt sich aus der Anzahl der richtig erkannten Triplets. Auch dieser Testteil wird mit verbundenen Augen durchgeführt und dauert etwa 10 Minuten.

4.2.3 Geruchserkennungstest (engl.: identification)

Die Fähigkeit zur Identifikation von Gerüchen wird mithilfe von 16 unterschiedlichen Geruchsstoffen in 16 Filzstiften geprüft. Dem Patienten werden zu jedem präsentierten Filzstift vier Begriffe zur Auswahl gestellt, unter denen er nach dem „Multiple-choice“-Prinzip den seiner Meinung nach richtigen Duft auswählen muss. Die Identifikationsfähigkeit ergibt sich aus der Anzahl der richtig erkannten Geruchsstoffe. Für diesen Testteil werden ca. 10 Minuten benötigt.

4.2.4 SDI-Wert (engl.: TDI-Score)

Die Ergebnisse der einzelnen Testeinheiten (Schwelle/ Diskrimination /Identifikation) werden zu einem Gesamtwert, dem so genannten SDI-Wert, addiert (englisch: TDI= Threshold/Discrimination/Identification). Für die Studie wurden die Patienten und Probanden in Abhängigkeit vom SDI-Wert als „normosmisch“, „hyposmisch“ oder „funktionell anosmisch“ eingestuft. Der Einstufung wurden die Ergebnisse der Arbeit von Hummel et al. zu Grunde gelegt, die auf einer Untersuchung von 3282 Probanden beruht und Grenzwerte für quantitative Riechstörungen vorschlägt (Hummel et al. 2007). Der SDI-Grenzwert zur absoluten Hyposmie, d. h. die Riechminderung in Bezug auf die riechgesunde

Normalpopulation zwischen 16 und 35 Jahren, beträgt bei Männern 29,5 und bei Frauen 30,5. Ab einem SDI-Wert < 16 liegt eine funktionelle Anosmie vor. Der „Sniffin Sticks“ Riechtest erfasst somit ausschließlich quantitative Riechstörungen.

4.3 Parosmie-Score

Der Parosmie-Score dient der näheren Einschätzung des Ausmaßes der vorliegenden Parosmie und beruht auf einer Selbsteinschätzung des Patienten, die in einem Interview erfragt wird. Er erfasst drei Qualitäten der Parosmie: die Frequenz des Auftretens der Parosmie (tägliches Auftreten = 1 Punkt, nicht-tägliches Auftreten = 0 Punkte), die subjektive Intensität der Parosmie (sehr intensiv = 1 Punkt, weniger intensiv = 0 Punkte) und das Eintreten sozialer Konsequenzen wie z.B. Gewichtsverlust oder eine ausgeprägte Veränderung der Lebensgewohnheiten (soziale Konsequenzen vorhanden = 1 Punkt, nicht vorhanden = 0 Punkte). Die Punkte für die einzelnen Qualitäten werden zum Parosmie-Score addiert und liegen entsprechend zwischen 0 und 3. Anhand des Scores teilt man die Parosmie in Grade (Grad 0-III) ein (Abolmaali et al. 2008).

4.4 Mini Mental Status Test (MMST)

Zur Evaluierung des kognitiven Status der Patienten und Probanden und zum Ausschluss schwerer kognitiver Einschränkungen in beiden Gruppen wurde mit allen Studienteilnehmern der Mini Mental Status Test (MMST) (Folstein et al. 1975) durchgeführt. Obwohl der MMST kein vollständiges Instrumentarium zur Diagnostik einer Demenz darstellt, ist er doch ein reliabler und valider Test zur schnellen Beurteilung des kognitiven Status einer Testperson, welcher im klinischen Alltag als Screening-Test und zur Erstbeurteilung kognitiver Defizite breite Anwendung findet.

Mithilfe des MMST werden Fähigkeiten wie örtliche und zeitliche Orientierung, Gedächtnisleistung, Lesen, Schreiben oder das Ausführen komplexerer Handlungsketten geprüft. Die Teilleistungen werden jeweils mit Punkten bewertet und diese zu einer Gesamtsumme addiert. Maximal können im MMST 30 Punkte erreicht werden. Eine

Punktzahl ≥ 27 macht das Vorliegen einer Demenz unwahrscheinlich. Folstein et al. ermittelten als Durchschnittswert in der gesunden Normalbevölkerung ein Punktergebnis von 27,6. Bei Punktzahlen ≤ 27 ist der MMST in der Lage, verschiedene Schweregrade von demenziellen Syndromen abzubilden (Folstein et al. 1975). Der MMST kann innerhalb von 10 Minuten durchgeführt werden und eignet sich daher besonders zur Anwendung im Rahmen einer Studie.

4.5 Edinburgh Handedness Inventory

Mithilfe des Edinburgh Handedness Inventory Tests wird erfragt, welche Hand in den Aktivitäten des täglichen Lebens die dominierende ist. Der Test erfragt 10 sehr geläufige Tätigkeiten und kann von den befragten Personen schnell beantwortet werden (Oldfield 1971). Zur Auswertung wird erhoben, wie oft die Antworten „mit links“ und „mit rechts“ jeweils gegeben wurden und es wird die Anzahl der Antworten „mit links“ von der Anzahl der Antworten „mit rechts“ subtrahiert. Die Differenz (welche positiv oder negativ ausfallen kann) wird durch die Anzahl der Antworten dividiert und das Ergebnis mit 100 multipliziert. Die Ergebnisse werden wie folgt interpretiert:

Testergebnis < -40 → die Testperson ist Linkshänder

Testergebnis $-40 < x < 40$ → die Testperson ist Ambidexter (inklusive -40 und 40)

Testergebnis > 40 → die Testperson ist Rechtshänder.

4.6 Datenverarbeitung und Statistik

Die Datenverarbeitung der Patientenrohdaten erfolgte auf einem Computer mit dem Betriebssystem Windows 7. Zur Erstellung von Tabellen und Grafiken wurde das Programm „Excel“ (Office 2007) verwendet, die Textverarbeitung erfolgte mit dem Programm „Word“ (Office 2007). Das Literaturverzeichnis wurde mithilfe von „Endnote X4“ erstellt und die Zitationsweise entsprechend den Vorgaben der Friedrich-Schiller-Universität Jena gewählt. Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte mit dem Programm SPSS für Windows (Standard Version 10.0.1). Es wurden Häufigkeiten und arithmetische Mittel

berechnet. Für die Bestimmung der Signifikanzen beim Vergleich der Patienten- und Probandendaten wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet bei einer zu Grunde gelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$).

Die statistische Analyse der MRT-Datensätze wird im Kapitel 4.8.4 gesondert erläutert.

4.7 MRT-Datensätze

Die MRT-Datensätze wurden an einem 3.0 Tesla Scanner (Magnetom TrioTim System, Siemens, Erlangen, Deutschland) angefertigt. Es wurde eine Standard 12-Kanal-Kopfspule verwendet. Nach Anfertigung eines Planungsscans (Survey) in den drei Raumebenen wurden räumlich gut aufgelöste T_1 -gewichtete MRT-Datensätze in Form einer 3-D MP-RAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) bei jedem Patienten und Probanden aufgenommen. Die Repetitionszeit TR betrug 2300ms, die Echozeit betrug 3,03ms bei einem flip angle von 9° . Es wurden 192 Schichten dargestellt bei einer Schichtdicke von 1mm, Matrix 256x256, mit isotropen Voxel mit 1mm Kantenlänge. Die Gesamtaufnahmezeit für diesen Datensatz betrug 5:20 min.

Die MRT-Datensätze wurden von einem erfahrenen Radiologen bezüglich morphologischer Auffälligkeiten beurteilt.

4.8 Voxelbasierte Morphometrie und statistische Analyse

Um lokale Unterschiede in der Zusammensetzung der grauen bzw. weißen Substanz bei Parosmikern gegenüber dem Vergleichskollektiv zu untersuchen, wurde die Voxelbasierte Morphometrie (VBM) auf Grundlage der VBM8-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbn.html>) angewandt. Zur statistischen Auswertung der Bilder wurde die SPM8-Software (Statistic Parametric Mapping - Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) in einer Matlab-Umgebung (The MathWorks Inc., Natick, USA) eingesetzt.

Die VBM ist eine Methode zur voxel-weisen Untersuchung von regionalen Unterschieden in der Zusammensetzung der verschiedenen Kompartimente (graue und weiße Substanz, Liquor)

im Gehirn. Betrachtet werden in der Regel die MRT-Datensätze zweier Gruppen von Patienten bzw. Probanden, nachdem makroskopische Unterschiede der MRT-Bilder untereinander durch verschiedene Vorverarbeitungsschritte beseitigt wurden. Der Begriff „Voxel“ setzt sich zusammen aus den Begriffen „volumetric pixel“ und meint ein dreidimensionales Volumenelement in einem MRT-Datensatz. In der vorliegenden Studie lag die Kantenlänge des isometrischen Voxels bei 1 mm.

Um statistische Vergleiche zwischen Gruppen von MRT-Datensätzen ziehen zu können, müssen zuerst mehrere Schritte nacheinander durchgeführt werden:

- Die räumliche Normalisierung aller MRT-Datensätze in denselben stereotaktischen Raum;
- die Segmentierung der räumlich normalisierten Bilder in graue und weiße Substanz und Liquor (CSF); und schließlich
- die Glättung der normalisierten und segmentierten Bilder mithilfe eines Gauss-Filters.

Nachdem die Daten auf diese Weise prozessiert sind, kann das Erstellen einer statistischen Karte erfolgen, die diejenigen Areale wiedergibt, in denen sich die Substanzstrukturierung nach den oben genannten Schritten signifikant zwischen den verglichenen Gruppen unterscheidet.

4.8.1 Normalisierung

Hierbei wird ein T_1 -gewichteter 3D-Datensatz auf einen Referenzdatensatz normalisiert. Ziel der Normalisierung ist es, sowohl Unterschiede in der Kopfposition der Probanden/Patienten im MRT auszugleichen, als auch lokale makroanatomische Unterschiede, die im Rahmen der Ontogenese eines jeden gesunden Gehirns auftreten, zu minimieren. Der Referenzdatensatz, auf den sich die Transformationsprozesse an den einzelnen Bildern beziehen, entsteht aus einer großen Anzahl von MRT-Datensätzen, welche alle in denselben stereotaktischen Raum eingebracht wurden (Ashburner und Friston 2000).

Die Normalisierung der Bilder erfolgt in einem so genannten Registrierungsverfahren, innerhalb dessen verschiedene Transformationen angewendet werden können. Man unterscheidet lineare von nicht-linearen Transformationen. Lineare Transformationen verfügen über 12 Freiheitsgrade und ermöglichen die Translation (also die Abbildung eines

jeden Bildpunktes auf einen um einen konstanten Vektor verschobenen Punkt), Rotation, Skalierung und Scherung eines Bildes. Es ist damit nicht nur möglich, verschiedene Gehirnförmungen auf gleiche Art im Raum auszurichten, sondern auch globale Größen- und Formunterschiede der Gehirne anzugleichen.

Nicht-lineare Transformationen verfügen über einige hundert bis tausend Freiheitsgrade. Sie werden mithilfe statistischer Programme wie SPM durchgeführt. SPM berechnet eine räumliche Transformation als Linearkombination einer gegebenen Menge von Basisfunktionen (Ashburner et al. 1998). Mithilfe nicht-linearer Transformationen können genauere Anpassungen an das Referenzgehirn vorgenommen werden, die nicht immer lineare Veränderungen des gesamten Gehirns bedeuten müssen.

Das Ergebnis der Normalisierung sind Bilder, die sich in makroanatomischen Eigenschaften nicht mehr unterscheiden. Da aber mithilfe von VBM dennoch Unterschiede zwischen lokalen Konzentrationen von grauer oder weißer Substanz detektiert werden sollen, kann es nicht Ziel der Normalisierung sein, alle Unterschiede restlos zu beseitigen (Ashburner und Friston 2000).

Die Auflösung der Bilder sollte nach diesem Schritt möglichst hoch sein, um bei dem darauf folgenden Schritt der Segmentierung Partialvolumeneffekte möglichst zu vermeiden. Partialvolumeneffekte entstehen, wenn Voxel jeweils verschiedene Gewebeanteile enthalten (Ashburner und Friston 2000). Die Wahrscheinlichkeit solcher Partialvolumeneffekte, die die weitere Analyse stark beeinträchtigen, wächst mit der Größe der Voxel.

4.8.2 Segmentierung

Durch den Schritt der Segmentierung werden aus den normalisierten Bildern jeweils die Anteile grauer und weißer Substanz sowie CSF voneinander getrennt (Abb. 1). Neben der Intensitätsverteilung verschiedener Grauwerte in den MRT-Bildern wird dabei die Bayes'sche Regel verwendet, welche Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten eines Ereignisses anhand von a priori-Annahmen berechnet. Im Rahmen der VBM bedeutet dies, dass Aussagen über die wahrscheinlichste Verteilung der genannten Substanzklassen genauer getroffen werden können, wenn dem Entscheidungsprozess Informationen über ihre normalerweise vorliegende Verteilung im menschlichen Gehirn zugrunde gelegt werden (Mechelli et al. 2005). Kombiniert wird diese mathematische Regel mit dem modifizierten „Gaussian mixture

model“, welches ein Theorem zur Clusterung ist, also zum Erkennen zusammenhängender Datenpunkte.

Abbildung 1



Abbildung 1: Darstellung der Segmentierung der Substanzklassen in die Kompartimente der grauen Substanz, weißen Substanz und des Liquors (CSF) - ausgehend vom T₁-Datensatz. Von links nach rechts sind jeweils in Axialschnitten abgebildet: T₁-Bild, graue Substanz, weiße Substanz, CSF. Mit freundlicher Genehmigung von Hrn. Prof. Gaser aus: „Morphometrie“ (Vortrag(Gaser)).

4.8.3 Glättung

Mit Hilfe eines Gauss'schen Filters erfolgt nun die „Glättung“ (Smoothing) der MRT-Datensätze (Abb. 2). Das Ziel der Glättung ist es, dass jedes Voxel die durchschnittliche Grauwertintensität der Gehirnsubstanzanteile enthält, die es umgeben. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Gauss-Filter von 8 mm Full Width at Half Maximum (FWHM) verwendet. Die Filterweite wurde kleiner als sonst üblich gewählt (12 mm), da erwartet wurde, dass die untersuchten regionalen Unterschiede zwischen den Gruppen relativ klein sein würden. Ashburner und Friston empfehlen dieses Vorgehen (Ashburner und Friston 2000).

Obwohl das Verfahren der statistischen Glättung mit einem erheblichen Verlust an räumlicher Auflösung einhergeht, ist es dennoch von Vorteil, denn es ergeben sich Daten von sehr guter Normalverteilung. Daraus resultiert eine hohe Validität des Verfahrens (Ashburner und Friston 2000). Außerdem trägt die Glättung dazu bei, die relativen Ungenauigkeiten, die das Verfahren der räumlichen Normalisierung mit sich bringt, auszugleichen.

Für die Analyse der vorliegenden Daten wurden die MRT-Datensätze normalisiert, mithilfe linearer (12-Parameter-affiner) und nicht-linearer Transformationen (sogenanntes Warping) registriert und segmentiert. Anschließend wurden die Volumina der grauen und weißen Substanz getrennt betrachtet, indem die Segmente der grauen und weißen Substanz jeweils mit den nicht-linearen Komponenten der Normalisierungsmatrix multipliziert wurden. So war es möglich, die lokalen (modulierten) Werte für graue und weiße Substanz zu ermitteln. Die Segmente wurden bewusst nicht mit den linearen Komponenten der Registrierung multipliziert, um globale individuelle Unterschiede in der Orientierung des Gehirns, der Ausrichtung und der Größe auszumachen. Schließlich erfolgte die bereits erwähnte Glättung mit einem Gauss-Filter von 8 mm FWHM.

Abbildung 2

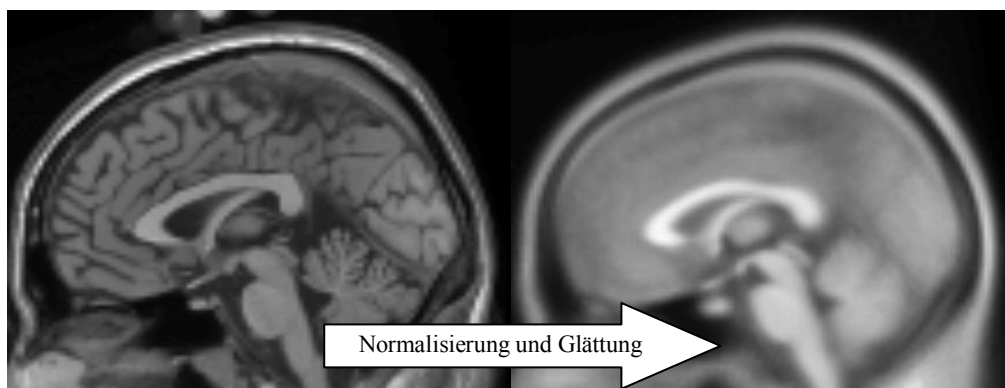


Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der Schritte der Normalisierung und Glättung ausgehend vom T₁-Datensatz im Sagittalschnitt. Mit freundlicher Genehmigung von Hrn. Prof. Gaser aus: „Räumliche Vorverarbeitung funktioneller Bilddaten“ (Vortrag (Gaser)).

4.8.4 Statistische Analyse mithilfe von SPM8

Im Rahmen der statistischen Analyse erfolgte der Vergleich der regionalen Unterschiede der Dichtewerte innerhalb der Voxel zwischen zwei Gruppen, den Parosmikern und der Kontrollgruppe.

In einem ersten Schritt erfolgte die statistische Auswertung der Volumenunterschiede der grauen und weißen Substanz bei Parosmikern und Probanden mit Hilfe des t-Tests für ungepaarte Stichproben bei einem Signifikanzwert von $p < 0,001$ über das gesamte Großhirn. Entsprechend dem Erwartungswert für die Anzahl der Voxel innerhalb eines Clusters wurde

eine räumliche Ausdehnungsschwelle von 115 Voxel verwendet. Um Störeffekte durch eventuelle Partialvolumeneffekte an Gewebeübergängen zu vermeiden, wurden alle Voxel, innerhalb derer die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Grauwertintensität in der Zuordnung zur jeweiligen Substanzklasse (graue Substanz, weiße Substanz, CSF) $> 20\%$ (0,2) war, aus der Analyse ausgeschlossen. Alter und SDI-Score-Ergebnisse sowie die individuellen Gesamt-Gehirnvolumina wurden als Störeffekte benutzt, so dass alle möglichen Effekte, die durch diese Parameter entstehen könnten, entfernt wurden. Die individuellen Gesamt-Gehirnvolumina wurden für diese Arbeit nur im Hinblick auf ihre Funktion als Störeffektvariable bestimmt und sind darüber hinaus nicht in die statistische Analyse eingegangen.

Um kleinere Veränderungen in den primären und sekundären Riecharealen als „Volumes of Interest“ (VOI) zu erkennen, wurde eine zweite Analyse durchgeführt. Der t-Test für ungepaarte Stichproben wurde bei einem niedrigeren Signifikanzwert von $p < 0,01$ an einer speziellen Maske durchgeführt, die primäre und sekundäre Riechareale enthielt. Diese Maske wurde mithilfe des WFU (Wake Forest University) Pickatlas in der Version 3.0.3 (Maldjian et al. 2003) und unter fokussierter Verwendung der folgenden anatomischen Areale (Anatomical Automatic Labelling, AAL) erstellt: primäre olfaktorische und orbitofrontale Areale einschließlich des Gyrus rectus, des Inselkortex, des Cingulums, der Hippocampusformation, des Gyrus parahippocampalis und des Thalamus.

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtkollektiv

In die Studie wurden 22 Patienten mit einer Parosmie und 22 Vergleichspersonen eingeschlossen (Tab. 1). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug $53,6 \pm 9,3$ (Spanne 34 - 74) Jahre, das der Vergleichspersonen $50,6 \pm 9,6$ (Spanne 27 - 67) Jahre. Es wurden 12 männliche und 10 weibliche Parosmiker eingeschlossen. Der Anteil der Männer betrug damit 54,55%. Die Geschlechterverteilung in der Gruppe der Probanden wurde identisch gewählt.

Tabelle 1

Parameter	Patienten (n=22)	Probanden (n=22)	Signifikanz
Alter	53,6 ± 9,3	50,6 ± 9,6	n.s.
Geschlecht	12m /10w	12m /10w	n.s.
SDI- Score	22,3 ± 5,7	21,5 ± 5,8	n.s.
Normosmiker	3 (13,6%)	3 (13,6%)	n.s.
Hyposmiker	15 (68,2%)	15 (68,2%)	n.s.
Funkt. Anosmiker	4 (18,2%)	4 (18,2%)	n.s.
MMST	29,4 ± 0,8	29,6 ± 0,4	n.s.
Parosmie-Score	2,0 ± 1,06	-	-
Beeinträchtigung Lebensqualität	21 (95%)	-	-
Nicht	1 (5%)	-	-
Wenig	8 (35%)	-	-
Stark	3 (14%)	-	-
Sehr stark	10 (45%)	-	-

Tabelle 1: Übersicht über die gruppenspezifischen Parameter der Patienten und Probanden unter Angabe der Signifikanzen ($p < 0,05$; Mann-Whitney-U-Test). n.s.=nicht signifikant.

5.1.1 SDI-Testergebnisse

5.1.1.1 Patienten

Im durchgeführten SDI-Test erreichten die Patienten Werte zwischen 11 und 32 Punkten (Abb. 3), welches einem durchschnittlichen Ergebnis von $22,3 \pm 5,7$ entspricht. Frauen mit einer Parosmie erreichten durchschnittlich höhere Werte im SDI-Test als Männer mit einer Parosmie ($28,55 \pm 2,48$ vs. $19,65 \pm 4,35$).

Entsprechend ihrer Ergebnisse im SDI-Test konnten die Patienten folgenden Gruppen zugeordnet werden:

- Normosmiker: 3
- Hyposmiker: 15
- Funktionelle Anosmiker: 4

Abbildung 3

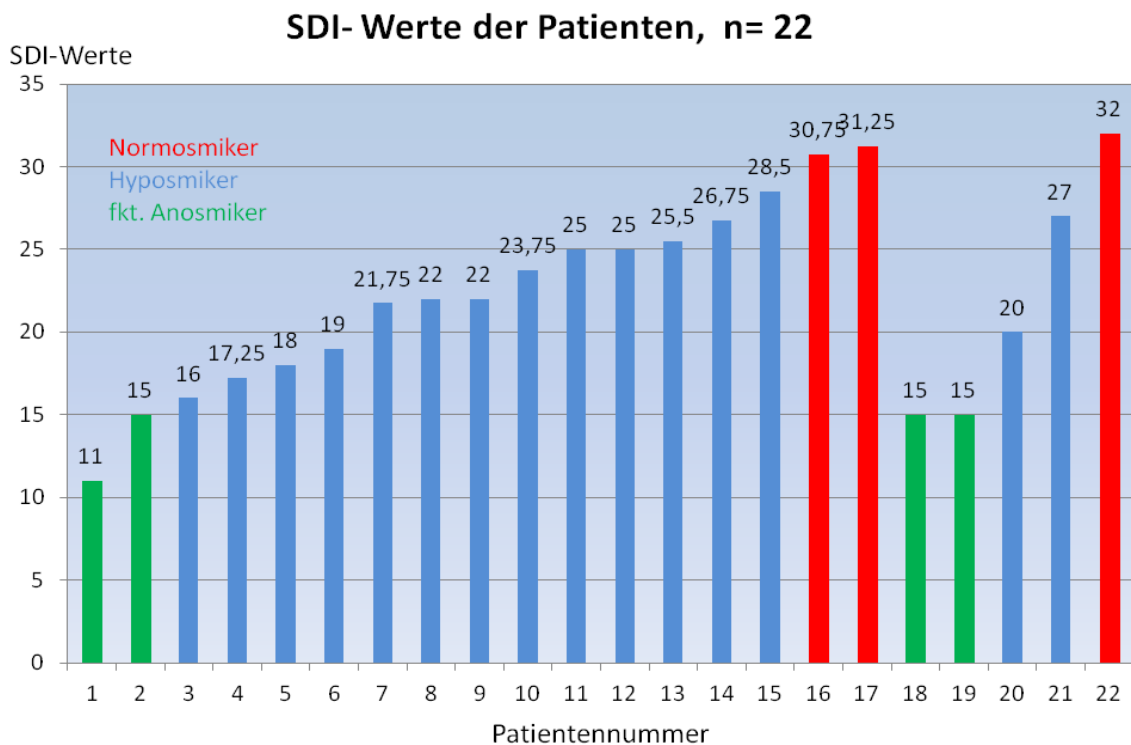


Abbildung 3: Darstellung der SDI-Testergebnisse der Parosmiker, die in die Studie eingeschlossen wurden. Die einzelnen Balken entsprechen je einem Patienten; die Absolutwerte des SDI sind angegeben, die farbliche Kodierung bezieht sich auf die Quantität der Riechstörung.

5.1.1.2 Probanden

Aufgrund des breiten Spektrums an gemessenen quantitativen Riechstörungen bei den Patienten wurden Probanden mit entsprechenden SDI-Testergebnissen ausgewählt. Die SDI-Testwerte der Probanden lagen zwischen 11 und 34 Punkten, im Mittel bei $21,5 \pm 5,8$ Punkten.

5.1.2 Edinburgh Handedness Inventory

Mithilfe des Edinburgh Handedness Inventory wurden die Patienten und Probanden auf ihre Händigkeit untersucht. Alle Patienten und Probanden erreichten Punktwerte > 40 Punkte und waren somit Rechtshänder. 20 Personen erreichten 100 Punkte, 18 Personen erreichten 80 Punkte, 6 Personen erreichten 60 Punkte.

5.1.3 MMST-Ergebnisse

Bei allen Patienten und Probanden wurde der Mini Mental Status Test durchgeführt. Keiner der Patienten oder Probanden erreichte einen Testwert < 28 Punkte. Durchschnittlich erreichten die Patienten ein Ergebnis von $29,4 \pm 0,8$ Punkten und die Probanden ein Ergebnis von $29,6 \pm 0,4$ Punkten.

5.1.4 Anamneseergebnisse

Die Anamnese umfasste Fragen zur Ursache, Qualität und Dauer der Parosmie. Die Patienten wurden außerdem gefragt, ob sie sich durch ihre Erkrankung in ihrer Lebensqualität eingeschränkt sähen und falls ja, in welchem Ausmaß (siehe Fragebogen im Anhang).

Bei 12 Patienten ergab sich als Ursache der Parosmie eine infektiöse Genese, bei einem Patienten trat sie nach Medikamenteneinnahme auf, bei drei Patienten posttraumatisch. Bei den übrigen sechs Patienten lag eine idiopathische Parosmie vor, eine Ursache war nicht zu erheben. Kein Patient gab an, an einer sinunasalen Erkrankung zu leiden (Abb. 4).

Abbildung 4

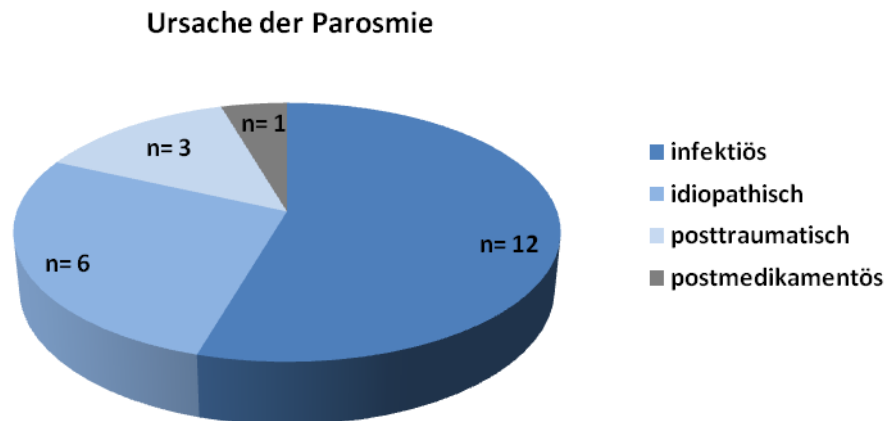


Abbildung 4: Darstellung der anamnestisch erhobenen Ursachen für die Parosmie und der Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Ursachen im Patientenkollektiv.

Besonders häufig genannte Gerüche, die die Patienten nach ihrer Erkrankung als verändert beschrieben, waren (Abb.5): Kaffee (12 Patienten), gebratenes Fleisch (11 Patienten), Duftstoffe wie Parfum, Deodorant, Seife oder Duschgel (11 Patienten), Gemüse und Obst (8 Patienten), fetthaltige Nahrungsmittel wie Butter, Margarine, Käse oder Sahne (4 Patienten). Seltener wurden Geruchsstoffe wie Benzin und Diesel, Zigaretten, Alkoholika (Bier, Wein, Whiskey), Süß- und Backwaren, Eier oder Kräuter genannt.

Abbildung 5

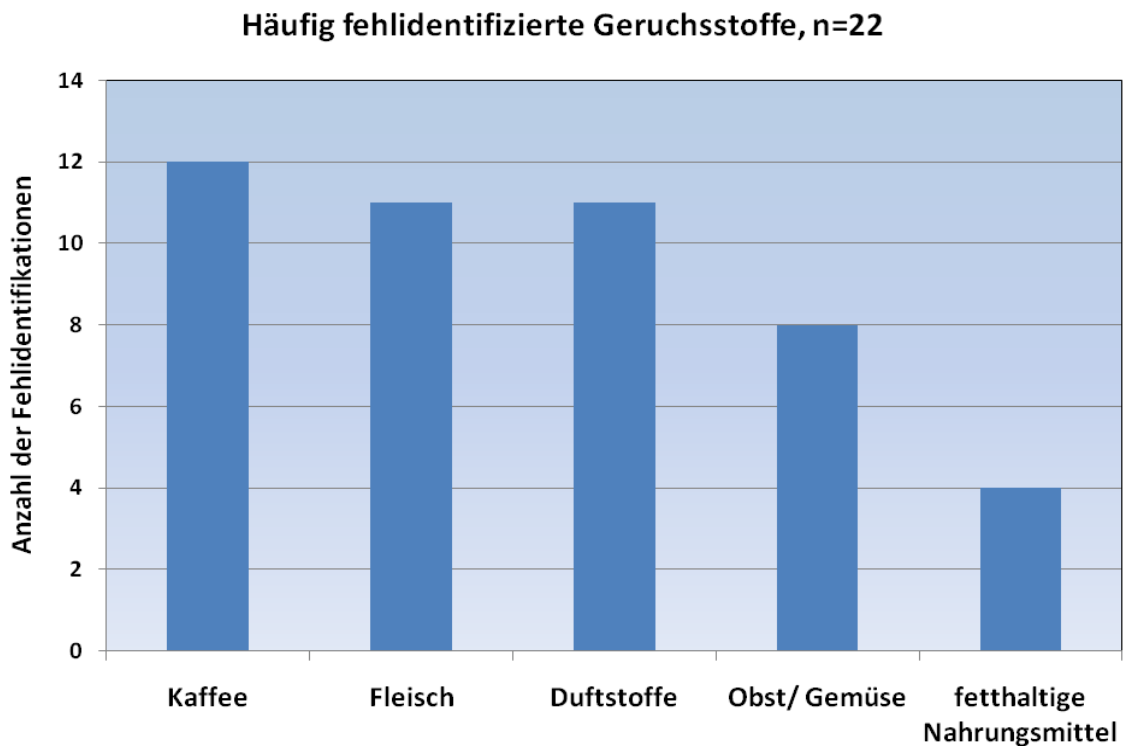


Abbildung 5: Darstellung der am häufigsten fehlidentifizierten Geruchswahrnehmungen. Hier sind Mehrfachnennungen berücksichtigt.

Alle Patienten beschrieben ihre parosmischen Geruchseindrücke als unangenehm, besonders häufig verwendete Attribute der Beschreibung waren „ekelerregend“, „übelkeitserregend“, „faulig“, „schimmelig“, „verrottet“, „nach Fäkalien riechend“, „technisch“, „chemisch“ oder „metallisch“. Häufig bezeichneten die Patienten die Geruchseindrücke auch als fremd, neuartig und nicht zu beschreiben und nur entfernt an bekannte Gerüche erinnernd.

Die Dauer der bestehenden Parosmie lag bei den Patienten zwischen 8 und 74 Monaten und im Mittel bei $25,9 \pm 17$ Monaten.

Nur ein Patient gab an, sich durch seine Erkrankung nicht in seiner Lebensqualität beeinträchtigt zu fühlen, die übrigen 21 Patienten klagten über Einschränkungen der Lebensqualität. Von diesen 21 Patienten fühlten sich 10 Patienten sehr stark beeinträchtigt, 3 Patienten stark, 8 wenig beeinträchtigt (Abb.6).

Abbildung 6

Beeinträchtigung durch Parosmie, n=22

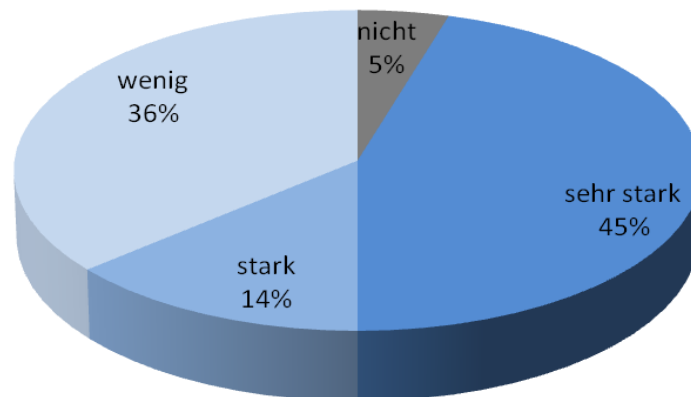


Abbildung 6: Darstellung der subjektiven Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Parosmie. Erhebung mittels Fragebogen.

Lebenssituationen, in denen sich die Riechstörung für die Patienten besonders auswirkte, waren: beim Essen (20 Patienten), beim Trinken (17 Patienten) und im Umgang mit anderen Menschen (11 Patienten). 2 Patienten gaben die Befürchtung an, in Gefahrensituationen aufgrund der Parosmie nicht adäquat reagieren zu können (z.B. bei Brand- und Rauchentwicklung).

Bei allen Patienten bestand die Parosmie seit Erstauftreten kontinuierlich und war in keinem Fall situationsabhängig. 16 Patienten gaben an, keine ständige Medikation zu benötigen, 6 Patienten nahmen regelmäßig Medikamente ein. Darunter waren keine Medikamente, bei denen Riechstörungen als Nebenwirkung bekannt sind.

Bei allen eingeschlossenen Patienten war die Eigenanamnese in Bezug auf neurologische oder psychiatrische Erkrankungen leer. Alle Patienten wurden vor Studieneinschluss von einem erfahrenen HNO-Arzt untersucht. Keiner der Patienten zeigte klinische Auffälligkeiten in der HNO-ärztlichen Untersuchung.

5.1.5 Parosmiescore-Ergebnisse

Bei allen Patienten wurde der Parosmiescore erhoben. Die Score-Ergebnisse reichten von 0 Punkten bis 3 Punkte (entsprechend einer Parosmie 0. - 3. Grades), im Mittel lag das Ergebnis bei $2,00 \pm 1,06$.

5.2 Ergebnisse aus der Analyse der MRT-Datensätze/VBM-Analyse

Die MRT-Bilder der Patienten und Probanden wurden von einem erfahrenen Radiologen beurteilt und zeigten keine pathologischen Strukturauffälligkeiten.

Die Analyse der MRT-Datensätze der Parosmiker im Vergleich zur Kontrollgruppe mittels VBM zeigte ausschließlich Areale, in denen ein Verlust an grauer Substanz gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen wurde. Es konnte keine Substanzzunahme beobachtet werden. Außerdem wurden weder Zu- noch Abnahmen in der weißen Substanz beobachtet. Es konnten keine Veränderungen der grauen Substanz im OB nachgewiesen werden.

In der ersten Analyse bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ über das gesamte Großhirn wurde ein signifikanter Verlust an grauer Substanz im linken anterioren Inselkortex nachgewiesen (Abb. 7, Tab. 2). Das betroffene Areal wies eine Größe von 210 Voxel auf. Es wurde eine räumliche Ausdehnungsschwelle (spatial extent threshold) von 115 Voxel gewählt.

Weitere Areale, die einen Verlust an grauer Substanz aufwiesen, zeigten sich in der zweiten Analyse der Volumes of Interest (VOI) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ (Abb. 8, Tab. 3). Betroffen waren der anteriore Inselkortex auf beiden Seiten (ant. IC; links: 1095 Voxel, rechts: 1004 Voxel), der linke anteriore Cortex cinguli (ACC; 546 Voxel), der linke mediale orbitofrontale Kortex (OFC; 168 Voxel, 90 Voxel), der linke piriforme Kortex (PIR; 20 Voxel) sowie die Hippocampusformation auf beiden Seiten (HIP; L: 52 Voxel, R: 320 Voxel).

Tabelle 2

Region	Seite	MNI-Koordinaten [mm]			Z-Score	Cluster-Größe [Voxel]
		x	y	z		
Anteriorer Inselkortex	L	-30	23	12	3.65	210

Tabelle 2: Clustergröße des von Verlust an grauer Substanz betroffenen Areals bei Parosmikern im Vergleich zu Alters-, Geschlechts- und SDI-kontrollierten Vergleichspersonen. Gesamtanalyse bei $p < 0,001$ (unkorrigiert); MNI= Montreal Neurological Institute; L= Links.

Abbildung 7

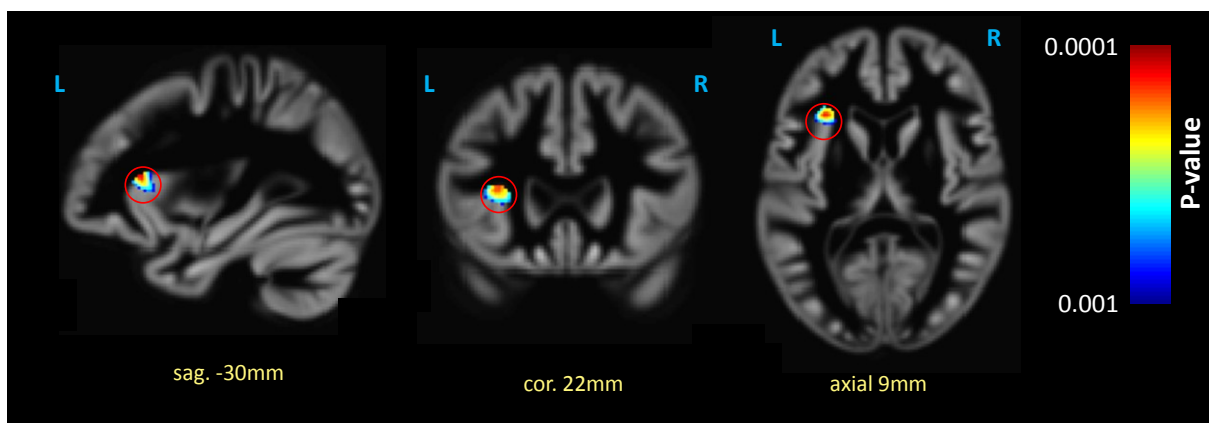


Abbildung 7: Abbildung der Reduktion der grauen Substanz bei 22 Parosmikern im Vergleich zu alters-, geschlechts- und SDI-kontrollierten Vergleichspersonen. Analyse des gesamten Gehirns bei $p < 0,001$ (unkorrigiert). Eine räumliche Ausdehnungsschwelle von 115 Voxel wurde gewählt. L= linke Hemisphäre; R= rechte Hemisphäre. Farbkodierung entsprechend dem Signifikanzniveau (P-value).

Tabelle 3

		MNI-Koordinaten [mm]				
Region	Seite	x	y	z	Z-Score	Cluster-Größe [Voxel]
Anteriorer Inselkortex	L	-30	23	12	3.65	1095
	R	30	21	7	3.00	1004
Anteriorer Cortex cinguli	L	-6	12	25	3.02	546
	R	33	-9	-24	3.21	320
Hippocampus	L	-26	-12	-21	2.51	52
	L	-12	17	-26	2.57	168
Medialer orbitofrontaler Kortex	L	-12	48	-24	3.04	90
	L	-30	2	-20	2.45	20

Tabelle 3: Clustergröße der von Verlust an grauer Substanz betroffenen Areale bei Parosmikern im Vergleich zu Alters-, Geschlechts- und SDI-kontrollierten Vergleichspersonen. Volume of Interest (VOI)-Analyse des primären olfaktorischen Kortex und sekundärer olfaktorischer Areale bei $p < 0.01$ (unkorrigiert); MNI= Montreal Neurological Institute; L= Links; R= Rechts.

Abbildung 8

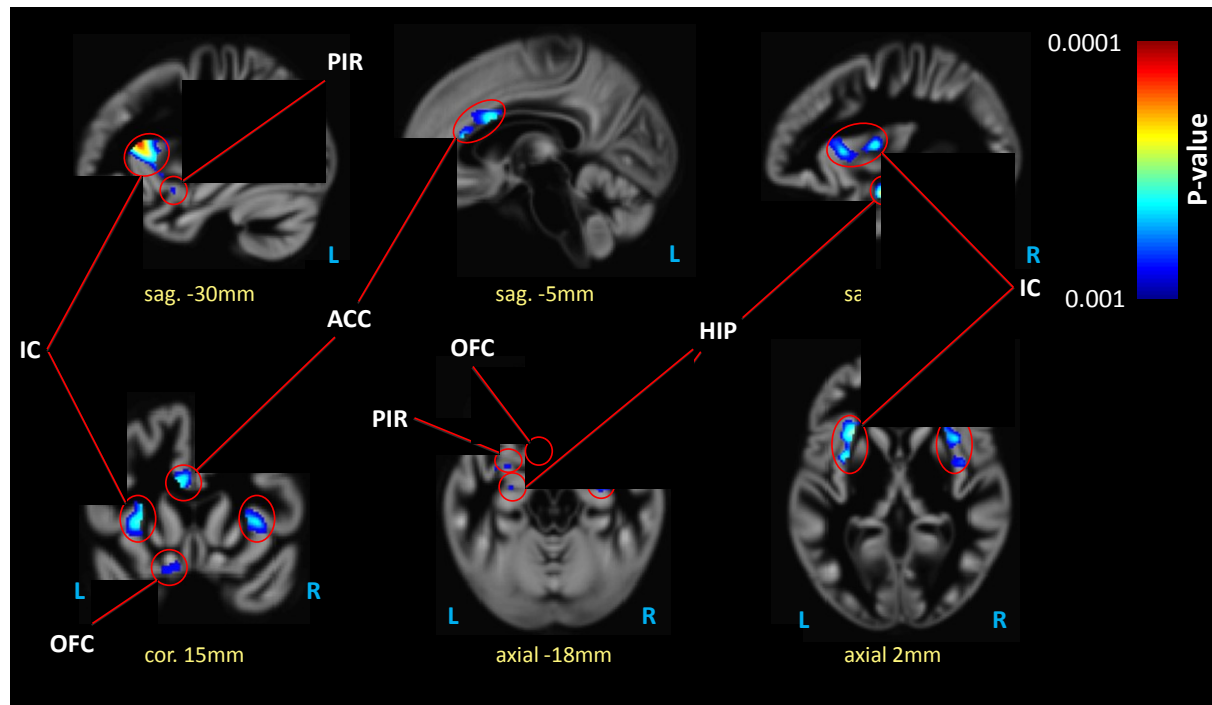


Abbildung 8: Darstellung der Reduktion der grauen Substanz bei 22 Parosmikern im Vergleich zu alters-, geschlechts- und SDI-kontrollierten Vergleichspersonen. Volume of Interest-Analyse des primären olfaktorischen Kortex und sekundärer olfaktorischer Areale bei $p < 0,01$ (unkorrigiert). Die obere Reihe zeigt drei Sagittalschnitte, die untere Reihe zeigt einen Koronar- und zwei Axialschnitte. ACC= anteriorer Cortex cinguli; HIP= Hippocampusformation; IC= Inselkortex; OFC= orbitofrontaler Kortex; PIR= piriformer Kortex; L= linke Hemisphäre; R= rechte Hemisphäre.

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Parosmie als qualitative Riechstörung mittels auf MRT-Datensätzen basierender VBM zu untersuchen und pathomorphologische Korrelate der Erkrankung im zentralen Nervensystem zu identifizieren. Bisherige Untersuchungen der zentralen Verarbeitung der Parosmie haben sich ausschließlich auf den Bulbus olfactorius konzentriert. Daher standen bei dieser Arbeit übergeordnete Areale der Riechverarbeitung im Zentrum des Interesses. Es existieren zur Parosmie noch keine Daten zur zentralen Prozessierung in den dem OB nachgeschalteten Arealen der Riechbahn, sodass dies die erste Studie ist, in der diese Frage thematisiert wird.

Im Kapitel „Zielstellung der Arbeit“ wurden Fragen aufgeworfen, die es nun zu beantworten gilt und die im Folgenden diskutiert werden sollen.

6.1 Weisen Parosmiker Veränderungen in der grauen oder weißen Substanz des Gehirns im Vergleich zum Kontrollkollektiv auf und liegen Zu- oder Abnahmen der grauen oder weißen Substanz vor?

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Parosmikern ausschließlich die graue Substanz einer Veränderung unterliegt. Die weiße Substanz ist nicht betroffen. Außerdem wurde beobachtet, dass es in den betroffenen Arealen grauer Substanz nur zu Substanzverlusten, nicht aber zu Substanzzunahmen kommt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es innerhalb des Riechsystems bei einer Parosmie nicht zu einer kompensatorischen Hypertrophie anderer riechverarbeitender Areale kommt. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Bitter et al. im Rahmen einer VBM-Untersuchung an Patienten mit einer Anosmie erhoben, bei der ebenfalls ausschließlich eine Reduktion der grauen Substanz nachgewiesen wurde (Bitter et al. 2010a). Eine VBM-Studie an Hyposmikern vervollständigt das Bild, indem auch hier nur Substanzabnahmen, allerdings der grauen wie auch der weißen Substanz, nachgewiesen wurden (Bitter et al. 2010b). Es kann somit angenommen werden, dass weder qualitative noch quantitative Riechstörungen durch eine kompensatorische Hypertrophie innerhalb primärer oder sekundärer Geruchsareale strukturell ausgeglichen werden können.

Es ist außerdem bekannt, dass Defizite in der Riechverarbeitung nicht durch eine verbesserte trigeminale (Gudziol et al. 2001) oder gustatorische (Gudziol et al. 2007) Leistung kompensiert werden. Das Riechsystem unterscheidet sich in diesem Punkt von anderen Sinnesqualitäten, denn sowohl im auditorischen (Penhune et al. 2003) als auch im visuellen System (Noppeney et al. 2005) sind kompensatorische Hypertrophien anderer Hirnareale beobachtet worden.

Die Fehlwahrnehmung von Gerüchen im Rahmen einer Parosmie scheint damit nicht durch eine durch kortikale Plastizität veränderte Prozessierung zustande zu kommen. Wahrscheinlicher ist es, dass es den geschädigten und verkleinerten Arealen nicht mehr gelingt, ein vollständiges Bild eines Geruches zu generieren. Die Tatsache, dass bei Parosmikern im Gegensatz zu Hyposmikern keine Reduktion der weißen Substanz gefunden werden konnte, kann der Größe der Stichprobe zuzuschreiben sein. Ob bei Parosmikern die weiße Substanz mitbetroffen ist, sollte an einer größeren Studienpopulation ergänzend untersucht werden.

Der Bulbus olfaktorius war in der vorliegenden Studie nicht von Substanzdefiziten betroffen. Obwohl manuelle planimetrische Volumetrie-Untersuchungen an Parosmikern eine Reduktion der grauen Substanz des OB mehrfach dargestellt haben (Mueller et al. 2005, Rombaux et al. 2006a), scheint es mithilfe VBM nicht zu gelingen, dieses Schädigungsmuster darzustellen. Eine Ursache hierfür kann in der Verwendung der MP-RAGE-Sequenz liegen, die den OB nur ungenügend darstellt. Daher erfolgt der Schritt der Segmentierung an dieser Stelle nur unzureichend und die Aussagekraft der OB-Analyse ist limitiert (Bitter et al. 2010a). Da der OB keine Zielstruktur der Untersuchung war, müssen weitere Untersuchungen klären, ob eine Reduktion der grauen Substanz des OB auf Grundlage geeigneter Segmentierungsalgorithmen auch mittels VBM dargestellt werden kann.

6.2 In welchen Regionen bestehen Veränderungen der grauen Substanz und lassen sich diese identifizierten Areale in den Kontext der zentralen Riechverarbeitung einordnen?

Das größte Areal, bei dem in der vorliegenden Studie ein Defizit von grauer Substanz gefunden werden konnte, war im linken anterioren Inselkortex der Patienten mit Parosmie

lokalisiert. In der Analyse der VOI (Volumes of Interest) wurde auch eine Beteiligung des rechten anterioren Inselkortex festgestellt.

Die Inselregion, welche sich in der Tiefe des Sylvii'schen Fissur unter dem frontalen, dem frontoparietalen sowie dem temporalen Operculum befindet, ist ein hochintegratives Zentrum, in dem neben olfaktorischen Informationen auch viszerosensorische und -motorische sowie somatosensorische, vestibuläre und gustatorische Informationen zusammenlaufen. Ihre vielfältigen Faserverbindungen mit kortikalen Arealen, den Basalganglien, der Amygdala und anderen limbischen Strukturen sowie dem dorsalen Thalamus (Augustine 1996) weisen sie als Schaltstelle vieler zentraler Verarbeitungsprozesse aus.

Die Rolle des Inselkortex als sekundäres olfaktorisches Zentrum ist schon länger bekannt. Projektionen aus dem olfaktorischen Kortex, v. a. aus dem präpiriformen und piriformen sowie dem entorhinalen Kortex, erreichen die agranuläre Inselregion (Gottfried 2006), welche am rostroventralen Pol des Inselkortex lokalisiert ist. Schon früh wiesen Penfield und Faulk nach, dass die elektrische Stimulation der Insel zur Wahrnehmung von Gerüchen führt (Penfield und Faulk 1955). In jüngster Zeit sind es vor allem nicht-invasivere Untersuchungsmethoden wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die MRT und die funktionelle MRT (fMRT), welche es leichter machen, die Funktionen der Inselregion näher zu untersuchen.

In PET-Studien wurden Aktivierungen der Inselregion im Zusammenhang mit Geruchsexposition wiederholt nachgewiesen (Zatorre et al. 1992, Sobel et al. 1998). Diese Ergebnisse führten dazu, dass in jüngeren Studien auch versucht wurde, spezielle Eigenschaften und Fähigkeiten des anterioren Inselkortex im Kontext der Riechverarbeitung zu identifizieren. So gelang es Savic et al., die Aktivierung der Insel während der Intensitätswahrnehmung und Unterscheidung von Gerüchen zu demonstrieren (Savic et al. 2000). Nicht beteiligt war die Inselregion hingegen an der Leistung der Geruchserinnerung. Plailly et al. konzentrierten sich speziell auf die Leistung der Geruchsunterscheidung und konnten ebenfalls nachweisen, dass es hierbei zu einer Aktivierung der Insel kommt (Plailly et al. 2007).

Bei Parosmikern liegt offensichtlich eine komplexe Störung der Geruchsinterpretation vor, die es ihnen unmöglich macht, Gerüche zu unterscheiden und richtig zu erkennen. Dass bei diesem Krankheitsbild der Inselkortex mitbetroffen ist, unterstreicht seine Rolle in der korrekten Verarbeitung von Geruchsinformationen.

In den beiden oben genannten Studien wurde ausschließlich eine Aktivierung des linken Inselkortex gefunden (Savic et al. 2000, Plailly et al. 2007). Die Studien wurden jeweils an

Rechtshändern vorgenommen und ihre Ergebnisse weisen auf eine Lateralisierung der höheren Prozessierung von Geruchsinformationen hin. Untermuert wird diese Hypothese durch eine Untersuchung von Royet et al., in der nachgewiesen werden konnte, dass während der Riechverarbeitung nicht nur bei Rechtshändern ausschließlich die linke Insel, sondern auch bei Linkshändern ausschließlich die rechte Insel aktiviert wurde (Royet et al. 2003).

In der vorliegenden Studie wurde eine Reduktion der grauen Substanz bei Parosmikern ebenfalls im Wesentlichen in der linken Insel beobachtet. Die rechte Insel war in deutlich geringerem Ausmaß betroffen. Da in die Untersuchung ausschließlich Rechtshänder einbezogen wurden, gehen die Ergebnisse der Studie mit den bisherigen Beobachtungen insofern konform, als die Verarbeitung von Gerüchen in sekundären Arealen wie der Insel der Lateralisierung unterliegt. Interessant ist dabei die Beobachtung, dass sich die Lateralisierung bei pathologischer Riechverarbeitung auch in einem entsprechenden Schädigungsmuster der Insel widerspiegelt.

Da Patienten mit einer Parosmie in der Regel von unangenehmen Geruchsimplosionen berichten, kann eine eventuelle Beteiligung der Insel an diesem klinisch-pathologischen Krankheitsmerkmal vermutet werden.

Mehrere Studien haben sich mit der defizitären Verarbeitung emotional gewichteter Sinneseindrücke im Rahmen einer Schizophrenieerkrankung beschäftigt. Zu den Symptomen einer Schizophrenie gehören in vielen Fällen emotionale Abflachung und inadäquate Reaktionen auf angenehme oder unangenehme Lebenssituationen. Es wurden verminderte Aktivitäten im anterioren Inselkortex im Rahmen der Verarbeitung unangenehmer visueller Reize gefunden (Paradiso et al. 2003). Ebenfalls reduziert war die Aktivität im anterioren Inselkortex bei Schizophreniepatienten, die angenehme und unangenehme Gerüche aktiv nach ihrer Hedonik bewerten sollten (Plailly et al. 2006). Als weiterer Hinweis auf die Beteiligung der Insel an der Bewertung und Differenzierung von Geruchseigenschaften kann gewertet werden, dass bei gesunden Personen unangenehme Gerüche die Insel stärker aktivieren als angenehme Gerüche (Plailly et al. 2007). Calder et al. schrieben der linken Insel eine Beteiligung an der Wahrnehmung von Ekelgefühl zu (Calder et al. 2000), welche interessanterweise für die rechte Inselregion nicht nachgewiesen werden konnte (Straube et al. 2010).

Den zitierten Studien ist die Aussage gemein, dass der Inselkortex in emotionale Bewertungen unserer Umgebung maßgeblich involviert ist. Dieses Bild kann durch die Beobachtung ergänzt werden, dass insbesondere der linke Inselkortex bei Parosmikern an der Prozessierung aversiver Geruchseindrücke beteiligt zu sein scheint.

Widersprüchlich zu den oben genannten Studien scheint der Umstand, dass Parosmiker eine Reduktion der grauen Substanz in der linken Insel aufweisen und dennoch verstärkt unangenehme Gerüche wahrnehmen, während bei Riechgesunden die Wahrnehmung unangenehmer Sinneseindrücke und Ekel ansonsten an einen intakten linken Inselkortex geknüpft zu sein scheinen. Daraus lässt sich zusammenfassend ableiten, dass strukturelle Veränderungen nicht zwangsläufig mit gleichgerichteten funktionellen Veränderungen korrespondieren.

In geringerem Ausmaß als der anteriore Inselkortex waren bei Parosmikern die Hippocampusformationen, der anteriore Cortex cinguli der linken Seite sowie der orbitofrontale Kortex der linken Seite von einer Substanzminderung betroffen. Auch für diese Areale ist eine Beteiligung an der Verarbeitung von Gerüchen bekannt.

Es bestehen aus früheren Studien Hinweise auf die Beteiligung des anterioren Cortex cinguli (ACC) an der Verarbeitung von Geruchsinformationen. In einer Läsionsstudie konnten Fujiwara et al. nachweisen, dass eine traumatische Schädigung des medialen präfrontalen Kortex (MPC), zu dem auch der ACC zählt, zu einer signifikanten Reduktion des Riechvermögens führt (Fujiwara et al. 2008).

Soudry et al. machen in einer aktuellen Arbeit erneut auf die enge Verknüpfung zwischen Gerüchen und Emotionen aufmerksam, welche durch die Mitwirkung des limbischen Systems an der Prozessierung von Gerüchen zustande kommt. Zu den beteiligten Strukturen gehört auch der ACC (Soudry et al. 2011). Fulbright et al. zeigten in einer fMRT-Studie eine Aktivierung des ACC bei der Wahrnehmung von angenehmen Gerüchen (Fulbright et al. 1998). Im Unterschied dazu stellten Levy et al. in einer fMRT-Studie keinen Unterschied in der Aktivierung des ACC durch angenehme oder unangenehme Gerüche fest (Levy et al. 1997). Da eine Parosmie auch durch die v. a. unangenehme Wahrnehmung von Gerüchen charakterisiert ist, sind Strukturauffälligkeiten im ACC naheliegend. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können dahingehend interpretiert werden, dass eine volumetrische Substanzabnahme im Bereich des ACC mit einer Veränderung der hedonischen Bewertung von Gerüchen hin zu eher unangenehmen Interpretationen einhergeht.

Eine Substanzminderung im ACC wurde in VBM-Analysen sowohl bei Anosmikern als auch bei Hyposmikern gefunden (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b), wobei die Reduktion der grauen Substanz bei Hyposmikern schwächer ausgeprägt war als bei Anosmikern. Bitter et al. schlussfolgern, dass ein direkter quantitativer Zusammenhang zwischen dem Volumen des MPC und der individuellen Riechfähigkeit besteht. Dass eine Substanzabnahme des ACC

auch bei Parosmikern gefunden werden konnte, ergänzt das Bild von dessen Beteiligung an der Verarbeitung von Gerüchen, denn offensichtlich entsteht ein Substanzdefizit des ACC auch im Rahmen von qualitativen Riechstörungen.

Die Hippocampusformation (HIP), bestehend aus dem Gyrus dentatus, dem Ammonshorn und dem Subiculum, gehört zu den ontogenetisch ältesten Strukturen des Gehirns und wird dem Archikortex zugerechnet. Zu ihren Hauptaufgaben gehört die Verarbeitung von Gedächtnisinhalten und Lernvorgängen. Über den Cortex entorhinalis, welcher zum Riechkortex gehört und in den Gyrus dentatus projiziert, ist die Hippocampusformation sowohl afferent als auch efferent direkt mit dem Riechkortex verbunden (Vanderwolf 1992). Diese enge Verbindung der HIP mit einem Sinnessystem führte früh zu der Vermutung, dass die HIP essentiell für die Speicherung von Sinnesinformationen im Langzeitgedächtnis sein könnte (Eichenbaum 2000). So ermöglicht sie es offensichtlich, einmal wahrgenommene Gerüche immer wieder als bekannt zu identifizieren. Die folgenden Studien geben Hinweise, an welchen Teilleistungen der Geruchsprozessierung die HIP dabei beteiligt ist.

In einer PET-Studie konnten Kareken et al. zeigen, dass die HIP eine besondere Aktivierung bei der Geruchsunterscheidung aufweist (Kareken et al. 2003). Diese Daten werden durch Untersuchungen an der Ratte unterstützt, die zum selben Ergebnis kommen (Martin et al. 2007). Levy et al. untersuchten Patienten mit isolierten beidseitigen Läsionen der Hippocampusformation und wiesen bei den Betroffenen Störungen der Geruchserinnerung nach einem Zeitintervall von einer Stunde nach (Levy et al. 2004). Offensichtlich ist es Patienten mit beidseitigen HIP-Läsionen nicht möglich, neue Geruchsinformationen im Langzeitgedächtnis zu speichern. Goodrich-Hunsaker et al. untersuchten bei Patienten mit dem gleichen Schädigungsmuster die Fähigkeit, Gerüche einer räumlichen Lokalisation zuzuordnen, welche im Vergleich zu Gesunden ebenfalls beeinträchtigt ist (Goodrich-Hunsaker et al. 2009). Da die Unterscheidung von Gerüchen eine Leistung ist, die auf die Vorverarbeitungsschritte des Erlernens und der Speicherung eines Geruchs zurückgreift, wird hieran die Rolle der HIP als „Arbeitsspeicher“ in der Geruchsprozessierung deutlich.

Parosmiker können die Symptome ihrer Erkrankung nur deshalb wahrnehmen, weil es sich bei der Parosmie um eine erworbene Erkrankung handelt. Die Patienten haben ihre Kenntnisse über den Charakter von Gerüchen im Langzeitgedächtnis gespeichert und nehmen im Vergleich dazu eine Veränderung der Gerüche ihrer Umwelt wahr. Es besteht also eine subjektive Diskrepanz zwischen der Geruchserwartung und der Geruchswahrnehmung. Die HIP selbst ist nicht Speichermedium für Gedächtnisinhalte, sondern leistet Schritte vor der

Speicherung im Langzeitgedächtnis. Es leuchtet daher nicht unmittelbar ein, warum eine Schädigung der HIP dazu beitragen kann, dass die Wahrnehmung von Gerüchen, die den Patienten bereits bekannt sind, gestört ist. Dennoch ist die Reduktion der grauen Substanz in der HIP Teil dieser Erkrankung und scheint zum Erkrankungsbild beizutragen. Die Frage, welche Rolle die Schädigung der HIP dabei im Detail spielt, kann durch die vorliegende Untersuchung nicht beantwortet werden.

Der orbitofrontale Kortex ist ein Areal, das Projektionen aus allen Sinnessystemen erhält. Im Unterschied zu den übrigen Sinnesmodalitäten gelangen Projektionen aus dem olfaktorischen Kortex direkt - und mit Ausnahme einiger kleiner Faserverbindungen (Price 2007) nicht über den Thalamus - in den Neokortex. Afferenzen aus allen anderen Sinnessystemen durchlaufen den Thalamus als sogenanntes „Tor zum Bewusstsein“, bevor sie die Großhirnrinde erreichen. Da der Thalamus im olfaktorischen System diese Rolle nicht zu spielen scheint, ist unklar, wie die Bewusstwerdung von Riechinformationen unter Umgehung des Thalamus realisiert ist (Shepherd 2007).

Dass der OFC bei der Riechverarbeitung eine zentrale Rolle spielt, ist aus Läsionsstudien (Zatorre und Jones-Gotman 1991, Jones-Gotman und Zatorre 1993), aber auch aus funktionellen Untersuchungen (Katata et al. 2009) bekannt. Da es sich beim OFC um ein neokortikales Areal handelt, wird vermutet, dass er für die Bewusstwerdung von Riecheindrücken verantwortlich ist (Shepherd 2007). Als Hinweis hierauf kann der Fallbericht von Li et al. gewertet werden, in dem ein Patient mit einer auf den rechten OFC begrenzten Läsion beschrieben wird. Li et al. konnten nachweisen, dass der Patient zwar vegetative Reaktionen auf präsentierte Gerüche entwickelte, sich der Gerüche an sich aber nicht bewusst war (Li et al. 2010). Die Diskussion um die Rolle des OFC beim „bewussten Riechen“ ist jedoch längst nicht abgeschlossen, denn es existieren auch Hinweise darauf, dass bewusste Wahrnehmung im olfaktorischen System im Unterschied zu allen anderen Sinnessystemen bereits vor dem Erreichen neokortikaler Areale – nämlich im olfaktorischen Kortex – generiert wird (Murakami et al. 2005).

Der OFC ist kein unimodales Areal, sondern ein hochintegratives, welches afferente und efferente Verbindungen mit vielfältigen anderen kortikalen Regionen aufweist. Daher wird vermutet, dass durch die gemeinsame Schaltstelle des OFC eine gegenseitige Beeinflussung von Sinneseindrücken und deren bewusster Wahrnehmung geschieht (Shepherd 2007). Da ein so komplexes Areal mutmaßlich wesentlich zur Koordinierung der Riechwahrnehmung beiträgt, ist es wahrscheinlich, dass eine Substanzminderung im OFC zu Riechstörungen

führt. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten deuten darauf hin, dass ein Strukturdefizit im OFC an der Entstehung einer Parosmie mitbeteiligt sein kann.

In geringem Ausmaß konnte die vorliegende Studie Substanzminderungen der grauen Substanz im Bereich des piriformen Kortex nachweisen. Der piriforme Kortex gehört zum primären olfaktorischen Kortex und erhält über den Tractus olfactorius direkte Projektionen aus dem Bulbus olfactorius (Gottfried 2006). Projektionen aus dem piriformen Kortex gelangen zur agranulären Insel, zum orbitofrontalen Kortex und zum dorsomedialen Thalamus (Gottfried 2006). Dass der piriforme Kortex bei Parosmikern eine Substanzminderung aufweist, ergänzt das Bild von der Erkrankung. Es sind somit nicht nur der Bulbus olfactorius und sekundäre olfaktorische Areale, sondern auch der primäre olfaktorische Kortex und damit die gesamte Riechbahn betroffen. Sowohl im Kontext der zentralen Hypothese zur Erklärung der Parosmie - im Sinne einer top-down-Regulierung - als auch im Rahmen der peripheren Hypothese - also umgekehrt im Sinne der bottom-up-Regulierung - entspricht dieses Ergebnis der intuitiven Erwartung. Dass der piriforme Kortex in der vorliegenden Untersuchung in nur geringem Ausmaß betroffen war, ist nicht ohne weiteres erklärlich. Vertiefende Studien, die das Augenmerk auf den primären olfaktorischen Kortex richten, sind zur Klärung des tatsächlichen Ausmaßes der Beteiligung des piriformen Kortex am Krankheitsbild der Parosmie notwendig.

6.3 Tragen die Daten zur Erklärung der Parosmie bei und stützen sie die zentrale oder die periphere Hypothese zur Entstehung der Parosmie?

Es liegen bisher keine Untersuchungen primärer oder sekundärer Areale der Riechverarbeitung bei Parosmikern vor. Hinweise darauf, dass die Parosmie eine pathophysiologische Repräsentation im zentralen Nervensystem besitzt, liefern die o. g. Untersuchungen des Bulbus olfactorius. In der vorliegenden Untersuchung konnte nun erstmals gezeigt werden, dass bei Parosmikern tatsächlich höhere kortikale Areale der Prozessierung von Gerüchen - also dem OB nachgeschaltete Areale - von Substanzdefiziten betroffen sind. Durch diese Erkenntnis wird das Bild, welches wir von der Erkrankung Parosmie haben, wesentlich erweitert.

Es sind bei Patienten mit einer Parosmie der anteriore Inselkortex (IC) beidseits, der linke ACC, die HIP beidseits, der linke mediale OFC sowie der piriforme Kortex links von einer Substanzminderung betroffen. Die Gruppe der genannten Areale umfasst primäre wie auch sekundäre Riechzentren. Auch wenn die vorliegende Studie entsprechende Ergebnisse methodenbedingt nicht reproduzieren konnte, ist aus manuellen volumetrischen Untersuchungen bekannt, dass bei einer postinfektiösen oder posttraumatischen quantitativen Riechstörung das zusätzliche Vorhandensein einer Parosmie zu einer weiteren Reduktion des Bulbusvolumens führt (Rombaux et al. 2006a, Rombaux et al. 2006b). Im Kontext dieser Erkenntnisse ergibt sich für die Parosmie folglich ein Schädigungsmuster in den verarbeitenden Arealen des zentralen Nervensystems, das sich über die gesamte Riechbahn bis in komplexe, höher gelegene Areale erstreckt.

Initial wurde die Vermutung geäußert, dass das Krankheitsbild der Parosmie zustande kommt, weil es den volumengeminderten Arealen nicht mehr gelingt, ein vollständiges „Bild“ von Gerüchen zu erstellen. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass innerhalb eines angenommenen Netzwerks von an der Geruchsverarbeitung beteiligten Arealen die unterschiedlichen Aufgaben der einzelnen Areale nicht mehr vollständig ausgeführt werden, die zentrale Verarbeitung also unzureichend erfolgt. Entsprechend der betroffenen Areale sind dies im einzelnen die Riechwahrnehmung, die Bewusstwerdung, die Identifizierung und Quantifizierung von Gerüchen, die emotionale Verarbeitung und der Abgleich mit dem Riechgedächtnis und anschließend die Interpretation und Bewertung von Gerüchen. Teilstörungen auf all diesen Gebieten könnten sehr wohl verhindern, dass Patienten mit einer Parosmie „vollständige“ Gerüche wahrnehmen können und zur o. g. Diskrepanz zwischen Riecherwartung und Riechwahrnehmung führen.

Wie in Kapitel 2.5 erläutert existieren zwei Hypothesen zur Entstehung der Parosmie: die periphere und die zentrale Hypothese (Leopold 2002). Die periphere Hypothese geht von einer Schädigung des Riechepithels aus, infolge derer von den ORN ein unvollständiges Bild eines Duftstoffes generiert wird. Die zentrale Hypothese hingegen nimmt eine primäre Schädigung zentraler olfaktorischer Areale an. Der Nachweis von Riecharealen mit reduzierter grauer Substanz bei Parosmikern kann als Untermauerung der zentralen Hypothese verstanden werden. Die Parosmie wäre dann primär eine kortikale Leistung, nämlich die der Fehlinterpretation. Wie es zu dieser plötzlichen Fehlinterpretation kommen kann, bleibt unklar.

Andererseits ist nicht auszuschließen, dass zentrale olfaktorische Areale infolge einer veränderten Afferenz (im Sinne der peripheren Hypothese) eine plastische Veränderung

erfahren, die in volumetrischen Untersuchungen wie der hier vorgenommenen sichtbar wird. Die Veränderungen der grauen Substanz müssten dann im Hinblick auf ihre Entstehung vermutlich einer zeitlichen Dynamik unterliegen, die mithilfe der hier erhobenen Daten nicht untersucht werden kann. Obwohl anamnestisch nicht bei allen Parosmikern eine mögliche periphere Ursache für die Entstehung einer Parosmie ausgemacht werden konnte, scheint das pathophysiologische Konzept der peripheren Hypothese in Bezug auf die vorliegenden Daten plausibler.

Die eigenen Daten können aber weder die zentrale noch die periphere Hypothese eindeutig be- oder widerlegen. Weitere Untersuchungen, die den Rezeptorbesatz des Riechepithels bei Parosmikern und einen möglichen Zusammenhang mit substanzgeminderten zentralen olfaktorischen Zentren thematisieren, sind nach wie vor notwendig. Auch wäre es sinnvoll, ein Versuchsdesign zu wählen, das einer möglichen zeitlichen Dynamik bei der Ausprägung von Substanzdefiziten Rechnung trägt.

6.4 Welche methodischen Schwierigkeiten traten auf und wo sind methodeninhärente Grenzen der Analyse zu sehen?

Wie oben erläutert ist die Parosmie eine Erkrankung, die selten isoliert, vielmehr meist in Assoziation mit quantitativen Riechstörungen auftritt. So wiesen denn auch nur drei der untersuchten Patienten eine Normosmie, 15 Patienten jedoch eine Hyposmie und vier Patienten eine funktionelle Anosmie auf. Diese Eigenschaft der Parosmie stellt ein methodisches Problem dar, denn es ist bekannt, dass auch isolierte quantitative Riechstörungen zu einer Reduktion der grauen Substanz führen (Bitter et al. 2010a, Bitter et al. 2010b). Daher war es notwendig, die Vergleichsgruppe nicht nur entsprechend dem Alter an die Patientengruppe anzupassen, sondern auch entsprechend ihrer quantitativen Riechfähigkeiten, die sich im SDI-Score-Ergebnis widerspiegeln. Da der SDI-Score außerdem als Stör-Effekt in die VBM-Analyse einging, ist es ausgeschlossen, dass die Ergebnisse der Untersuchung allein auf die quantitativen Riechminderungen der Parosmie-Patienten zurückzuführen sind.

Mit der Methode der VBM wurde ein technischer Ansatz der volumetrischen Analyse des Gehirns gewählt, der zwar heute dem Goldstandard für morphometrische Untersuchungen des Gehirns entspricht, nichtsdestoweniger aber umstritten ist. Eine Fülle an VBM-Analysen existieren, die z.T. zu sehr widersprüchlichen Ergebnissen bei identischen Fragestellungen kommen (Tittgemeyer und von Cramon 2004). Problematisch ist zum einen, dass intraindividuelle Einflüsse volumetrisch messbare Schwankungen des Gehirnvolumens bewirken können. So haben z. B. der Hormonstatus (Grant et al. 1988, Hagemann et al. 2011) und der Ernährungsstatus (Doraiswamy et al. 1991), insbesondere aber auch der Hydrationsstatus (Duning et al. 2005) kurzfristige Effekte auf das Gehirnvolumen. Zum anderen gibt es eine Reihe methodeninhärenter Fehlerquellen, die es notwendig machen, die VBM kritisch zu bewerten. So kann es z.B. aufgrund von Partialvolumeneffekten zu Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Größe einer Struktur kommen, was sich insbesondere bei kleinen Volumina negativ auswirkt. Partialvolumeneffekte entstehen, wenn Voxel mehrere verschiedene Grauwerte enthalten und nicht eindeutig grauer oder weißer Substanz oder der CSF zuzuordnen sind. Um Partialvolumeneffekten vorzubeugen, wurde in der Analyse der vorliegenden Datensätze ein Grenzwert für den Mindestanteil an grauer oder weißer Substanz eines Voxels (absolute threshold masking) von 20% (0,2) festgelegt. Voxel, die dieser Anforderung nicht entsprachen, wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Tittgemeyer et al. zeigen außerdem einige Probleme der VBM auf, die sich im Umgang mit der Methode nicht umgehen lassen, vor deren Hintergrund Ergebnisse der VBM aber immer betrachtet werden sollten. So ist die Grundlage der Analyse von Strukturunterschieden zwischen zwei Gruppen die Segmentierung der Gehirns substanz in graue und weiße Substanz und CSF. Anschließend wird das Volumen der Substanzen ermittelt, indem Voxel ausgezählt werden. Gruppenstatistisch wird der Unterschied zum Vergleichskollektiv ermittelt. Voxel unterliegen aber einer relativ großen Varianz, was die Sensitivität der Methode reduziert (Tittgemeyer und von Cramon 2004). Außerdem werden alle MRT-Datensätze auf ein Referenzgehirn registriert. Je besser das Registrierungsverfahren ist, desto geringer sind die morphologischen Unterschiede der resultierenden Datensätze. Im Extremfall führt eine optimale Registrierung also dazu, dass die Datensätze identisch sind, eine volumetrische Untersuchung von Unterschieden sich also erübrigt. Die VBM muss folglich einen Kompromiss finden zwischen der absoluten Nivellierung von Unterschieden und der Angleichung grober anatomischer Unterschiede, die zur Analyse notwendig ist (Ashburner und Friston 2000). Dieser Kompromiss ist mathematisch nicht klar definiert (Tittgemeyer und von Cramon 2004).

Um den Mindestanforderungen an die Vergleichbarkeit der Datensätze zu genügen, wurden alle Datensätze am selben MRT-Scanner erzeugt. Das Messprotokoll wurde während der Datenakquirierung nicht verändert. Für die Vergleichbarkeit der Parosmiker- mit der Probandengruppe war außerdem das korrekte Geschlechts-, Alters-, sowie SDI-Matching notwendig, auf das oben bereits eingegangen wurde. Die Ergebnisse der statistischen Analyse der Grauwertunterschiede zwischen Parosmikern und Kontrollgruppe sind also weder auf Alters- oder Geschlechtsunterschiede, noch auf quantitativ unterschiedliche Riechfähigkeit zurückzuführen und spiegeln somit die Veränderungen der grauen Substanz durch die Parosmie wider.

7 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels auf MRT-Datensätzen basierender VBM der Frage nachgegangen, ob Patienten mit einer Parosmie Veränderungen der grauen oder weißen Substanz des Gehirns aufweisen. Von besonderem Interesse waren dabei diejenigen riechverarbeitenden Areale, die dem OB funktionell nachgeschaltet sind. Untersucht wurden 22 Parosmiker und 22 Kontrollpersonen. Anhand der erhobenen Daten können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

1. Patienten mit einer Parosmie weisen im Vergleich zu den Kontrollpersonen Veränderungen im zentralen Nervensystem (ZNS) in dem OB funktionell nachgeschalteten Arealen auf.
2. Im Rahmen der Parosmie kommt es ausschließlich zu Veränderungen der grauen Substanz, die weiße Substanz ist nicht betroffen.
3. Es kommt bei einer Parosmie nur zu Substanzabnahmen in den betroffenen Arealen, nicht aber zu Substanzzunahmen. Eine kompensatorische Hypertrophie einzelner Geruchsareale bei einer vorliegenden Schädigung innerhalb der Riechbahn ist somit nicht anzunehmen.
4. In der vorliegenden Studie konnte ein Substanzdefizit im OB bei Parosmikern nicht nachgewiesen werden, obwohl dies aus früheren Studien bereits bekannt ist. Die Ursache hierfür liegt am ehesten in der verwendeten MRT-Sequenz MP-RAGE, die den OB nur ungenügend darstellt und ihn somit der VBM-Analyse nicht zugänglich macht.
5. Von Substanzdefiziten betroffen sind die folgenden Areale:
 - der anteriore Inselkortex beidseits
 - die Hippocampusformation beidseits
 - der linke anteriore Cortex cinguli
 - der linke mediale orbitofrontale Kortex
 - der linke piriforme Kortex
6. Unter Einbeziehung der Tatsache, dass ein Substanzdefizit im OB in früheren Studien bereits nachgewiesen werden konnte, ergibt sich für das Krankheitsbild der Parosmie

ein Schädigungsmuster, das sowohl primäre als auch sekundäre Riechareale umfasst. Es ist somit die gesamte Riechbahn betroffen.

7. Es ist wahrscheinlich, dass die beobachteten pathomorphologischen Auffälligkeiten mit funktionellen Beeinträchtigungen einhergehen, die in ihrer Gesamtheit zum Krankheitsbild der Parosmie führen.
8. Innerhalb eines angenommenen „Netzwerks“ der Riechverarbeitung, bestehend aus primären und sekundären Riecharealen im ZNS, könnten Teilleistungsstörungen der Riechareale zu der bei den Patienten beobachteten subjektiven Diskrepanz zwischen Riecherwartung und Riechwahrnehmung führen.
9. Die Frage nach der Pathogenese der Parosmie - und damit die Frage nach einer möglichen Erklärung durch die zentrale oder die periphere Hypothese - kann durch die vorliegende Studie nicht abschließend geklärt werden. Die periphere Hypothese scheint jedoch in Anbetracht der Ergebnisse der Studie plausibler.

8 Literaturverzeichnis

- Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T. 2008. Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging Clin N Am*, 18 (2):233-242, preceding x.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1):805-821.
- Ashburner J, Hutton C, Frackowiak R, Johnsrude I, Price C, Friston K. 1998. Identifying global anatomical differences: deformation-based morphometry. *Hum Brain Mapp*, 6 (5-6):348-357.
- Augustine JR. 1996. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev*, 22 (3):229-244.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010a. Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses*, 35 (5):407-415.
- Bitter T, Bruderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010b. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects - A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42-47.
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131 (2):107-112.
- Bramerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skovde population-based study. *Laryngoscope*, 114 (4):733-737.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65 (1):175-187.
- Buschhuter 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.
- Calder AJ, Keane J, Manes F, Antoun N, Young AW. 2000. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci*, 3 (11):1077-1078.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, Gudziol H, Huttenbrink KB, Hummel T. 2004. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52 (2):112-120.

- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB, Jr. 1991. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 117 (5):519-528.
- Delank KW, Fechner G. 1996. [Pathophysiology of post-traumatic anosmia]. *Laryngorhinotologie*, 75 (3):154-159.
- Doraiswamy PM, Krishnan KR, Boyko OB, Husain MM, Figiel GS, Palese VJ, Escalona PR, Shah SA, McDonald WM, Rockwell WJ, et al. 1991. Pituitary abnormalities in eating disorders: further evidence from MRI studies. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 15 (3):351-356.
- Doty RL. 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*, 29 (1):74-81.
- Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr KL. 2003. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: a review. *J Hypertens*, 21 (10):1805-1813.
- Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. *Science*, 226 (4681):1441-1443.
- Duning T, Kloska S, Steinstrater O, Kugel H, Heindel W, Knecht S. 2005. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology*, 64 (3):548-550.
- Eichenbaum H. 2000. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature reviews Neuroscience*, 1 (1):41-50.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12 (3):189-198.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262 (3):231-235.
- Frasnelli J, Lundstrom JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res*, 201 (1):1-11.
- Fujiwara E, Schwartz ML, Gao F, Black SE, Levine B. 2008. Ventral frontal cortex functions and quantified MRI in traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 46 (2):461-474.
- Fulbright RK, Skudlarski P, Lacadie CM, Warrenburg S, Bowers AA, Gore JC, Wexler BE. 1998. Functional MR imaging of regional brain responses to pleasant and unpleasant odors. *AJNR American journal of neuroradiology*, 19 (9):1721-1726.
- Gaser C. Räumliche Vorverarbeitung funktioneller Bilddaten. Vortrag.
- Gaser C. Morphometrie. Vortrag.

- Goodrich-Hunsaker NJ, Gilbert PE, Hopkins RO. 2009. The role of the human hippocampus in odor-place associative memory. *Chem Senses*, 34 (6):513-521.
- Gottfried JA. 2006. Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol*, 63:44-69.
- Grant R, Condon B, Lawrence A, Hadley DM, Patterson J, Bone I, Teasdale GM. 1988. Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *Journal of computer assisted tomography*, 12 (1):36-39.
- Gudziol H, Schubert M, Hummel T. 2001. Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 63 (2):72-75.
- Gudziol H, Rahneberg K, Burkert S. 2007. [Anosmics are more poorly able to taste than normal persons]. *Laryngorhinootologie*, 86 (9):640-643.
- Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, Mackay-Sim A, Fleischmann J, Silburn PA, Johnston AN, Mellick GD, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2009. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 (7):490-494.
- Hagemann G, Ugur T, Schleussner E, Mentzel HJ, Fitzek C, Witte OW, Gaser C. 2011. Changes in brain size during the menstrual cycle. *PloS one*, 6 (2):e14655.
- Herting B, Bietenbeck S, Scholz K, Hahner 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.
- Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol*, 125 (2):116-121.
- Hummel T, Lotsch J. 2010. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 136 (4):347-351.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 (3):237-243.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*, 22 (1):39-52.
- Illig KR, Haberly LB. 2003. Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex. *J Comp Neurol*, 457 (4):361-373.
- Ishimaru T, Fujii M. 2007. Effects of smoking on odour identification in Japanese subjects. *Rhinology*, 45 (3):224-228.

- Jones-Gotman M, Zatorre RJ. 1993. Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions. *Brain Cogn*, 22 (2):182-198.
- Jones DT, Reed RR. 1989. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science*, 244 (4906):790-795.
- Kareken DA, Mosnik DM, Doty RL, Dziedzic M, Hutchins GD. 2003. Functional anatomy of human odor sensation, discrimination, and identification in health and aging. *Neuropsychology*, 17 (3):482-495.
- Katata K, Sakai N, Doi K, Kawamitsu H, Fujii M, Sugimura K, Nibu K. 2009. Functional MRI of regional brain responses to 'pleasant' and 'unpleasant' odors. *Acta Otolaryngol Suppl*, (562):85-90.
- 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.
- Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI. 2000. Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 110 (12):2106-2109.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34 (4):222-226.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257 (4):205-211.
- Leopold D. 2002. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses*, 27 (7):611-615.
- Levy DA, Hopkins RO, Squire LR. 2004. Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions. *Learn Mem*, 11 (6):794-796.
- Levy LM, Henkin RI, Hutter A, Lin CS, Martins D, Schellinger D. 1997. Functional MRI of human olfaction. *Journal of computer assisted tomography*, 21 (6):849-856.
- Li W, Lopez L, Osher J, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. 2010. Right orbitofrontal cortex mediates conscious olfactory perception. *Psychol Sci*, 21 (10):1454-1463.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19 (3):1233-1239.

- Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. 2004. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101 (8):2584-2589.
- Martin C, Beshel J, Kay LM. 2007. An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning. *J Neurophysiol*, 98 (4):2196-2205.
- 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*, 51 (2):233-240.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. 2005. Voxel-based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1 (1):1-9.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16 (5):475-478.
- Murakami M, Kashiwadani H, Kirino Y, Mori K. 2005. State-dependent sensory gating in olfactory cortex. *Neuron*, 46 (2):285-296.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288 (18):2307-2312.
- Nikonov AA, Caprio J. 2001. Electrophysiological evidence for a chemotopy of biologically relevant odors in the olfactory bulb of the channel catfish. *Journal of neurophysiology*, 86 (4):1869-1876.
- Noppeney U, Friston KJ, Ashburner J, Frackowiak R, Price CJ. 2005. Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr Biol*, 15 (13):R488-490.
- Nordin S, Bramerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 8 (1):10-15.
- Nordin S, Bramerson A, Millqvist E, Bende M. 2007. Prevalence of parosmia: the Skovde population-based studies. *Rhinology*, 45 (1):50-53.
- Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*, 106 (6):739-744.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9 (1):97-113.

- Paradiso S, Andreasen NC, Crespo-Facorro B, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. 2003. Emotions in unmedicated patients with schizophrenia during evaluation with positron emission tomography. *Am J Psychiatry*, 160 (10):1775-1783.
- Penfield W, Faulk ME, Jr. 1955. The insula; further observations on its function. *Brain*, 78 (4):445-470.
- Penhune VB, Cismaru R, Dorsaint-Pierre R, Petitto LA, Zatorre RJ. 2003. The morphometry of auditory cortex in the congenitally deaf measured using MRI. *Neuroimage*, 20 (2):1215-1225.
- Plailly J, d'Amato T, Saoud M, Royet JP. 2006. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *Neuroimage*, 29 (1):302-313.
- Plailly J, Radnovich AJ, Sabri M, Royet JP, Kareken DA. 2007. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Hum Brain Mapp*, 28 (5):363-372.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters E, Berendse HW. 2004. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56 (2):173-181.
- Powell TP, Cowan WM, Raisman G. 1965. The central olfactory connexions. *J Anat*, 99 (Pt 4):791-813.
- Price JL. 2007. Definition of the orbital cortex in relation to specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121:54-71.
- Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. 2001. Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr*, 113 (1-2):52-57.
- Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. 2007. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264 (2):139-144.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*, 73 (3):597-609.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79 (7):1245-1255.

- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116 (3):436-439.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 116 (6):901-905.
- Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C. 2003. fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage*, 20 (2):713-728.
- Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 130 (3):317-319.
- Santos PS, Schinemann JA, Gabardo J, Bicalho Mda G. 2005. New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. *Horm Behav*, 47 (4):384-388.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory functions are mediated by parallel and hierarchical processing. *Neuron*, 26 (3):735-745.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 37 (6):1159-1166.
- Seo HS, Jeon KJ, Hummel T, Min BC. 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 266 (11):1739-1745.
- Shepherd GM. 2007. Perspectives on olfactory processing, conscious perception, and orbitofrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci*, 1121:87-101.
- 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*, 392 (6673):282-286.
- Soudry Y, Lemogne C, Malinvaud D, Consoli SM, Bonfils P. 2011. Olfactory system and emotion: Common substrates. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128 (1):18-23.
- Straube T, Weisbrod A, Schmidt S, Raschdorf C, Preul C, Mentzel HJ, Miltner WH. 2010. No impairment of recognition and experience of disgust in a patient with a right-hemispheric lesion of the insula and basal ganglia. *Neuropsychologia*, 48 (6):1735-1741.
- Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. 2006. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-

- based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66 (7):968-975.
- 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*, 128 (6):635-641.
- Tittgemeyer M, von Cramon DY. 2004. [Mrt-based morphometry. A current assessment]. *Der Nervenarzt*, 75 (12):1172-1178.
- Vanderwolf CH. 1992. Hippocampal activity, olfaction, and sniffing: an olfactory input to the dentate gyrus. *Brain research*, 593 (2):197-208.
- Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. *Cell*, 74 (2):309-318.
- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology*, 255 (8):1121-1126.
- Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petruckevitch A, Lees A, Quinn N. 1995. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 91 (4):247-250.
- Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. 2009. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:730-735.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 1991. Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain*, 114 (Pt 1A):71-84.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360 (6402):339-340.
- Zou Z, Li F, Buck LB. 2005. Odor maps in the olfactory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102 (21):7724-7729.

9 Anhang

Zusammenstellung der Charakteristika „Alter“, „Geschlecht“, „SDI-Wert“, „Parosmiescore“, „Ursache der Parosmie“ der Parosmiker.

Tabelle 4

Patientencharakteristika

Patient	Alter	Geschlecht	SDI	Parosmie-Score	Ursache
1	55	m	11	3	idiopathisch
2	51	w	15	3	idiopathisch
3	62	w	16	3	postinfektiös
4	67	m	17,25	2	postinfektiös
5	48	m	18	3	postinfektiös
6	60	w	19	2	postinfektiös
7	51	m	21,75	1	postinfektiös
8	51	m	22	3	postinfektiös
9	55	w	22	0	nach Medikamenteneinnahme
10	56	m	23,75	2	postinfektiös
11	44	m	25	0	idiopathisch
12	46	m	25	1	postinfektiös
13	56	w	25,5	1	postinfektiös
14	62	w	26,75	3	idiopathisch
15	51	m	28,5	3	idiopathisch
16	34	m	30,75	2	posttraumatisch
17	53	w	31,25	2	posttraumatisch
18	63	m	15	3	postinfektiös
19	54	w	15	3	idiopathisch
20	36	w	20	3	postinfektiös
21	50	w	27	3	posttraumatisch
22	74	m	32	3	postinfektiös

Tabelle 4: Übersicht über die in die Studie eingeschlossenen Parosmiker unter Angabe von Patientennummer, Alter, Geschlecht, SDI-Wert, Parosmie-Score und anamnestisch erhobener Ursache der Parosmie.

Sniffin` Sticks Riechtest - Fragebogen

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Labor obere Luftwege : Tel. Nr. 03641/ 9 35116

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
Wohnort:	Straße:	
Nr :	Datum	<input type="radio"/> stationär <input type="radio"/> ambulant

Selbsteinschätzung : Patient empfindet sein Riechvermögen als :

sehr gut gut mittelmäßig schlecht

Sniffin' Sticks

Butanol-Schwellentest

Wendepunkte rechts

W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Mittelwert W1 bis W4 :

Mittelwert W4 bis W7 :

Wendepunkte links

W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Mittelwert W1 bis W4 :

Mittelwert W4 bis W7 :

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Labor obere Luftwege : Tel. Nr. 03641/ 9 35116

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
Wohnort:	Straße:	
Pol.-Nr :	Datum	<input type="radio"/> stationär <input checked="" type="radio"/> ambulant

Selbsteinschätzung : Patient empfindet sein Riechvermögen als :

sehr gut gut mittelmäßig schlecht

Sniffin' Sticks - Diskrimination

Rechts:

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESAMT :

Links:

Nr:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ROT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRÜN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BLAU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

GESAMT :

KLINIKUM DER FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT JENA

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkrankheiten

Labor obere Luftwege : Tel. Nr. 03641/ 9 35116

Name:	Vorname:	Geburtsdatum:
Wohnort:	Straße:	
Pol.-Nr :	Datum	<input type="radio"/> stationär <input checked="" type="radio"/> ambulant

Selbsteinschätzung : Patient empfindet sein Riechvermögen als :

sehr gut
 gut
 mittelmäßig
 schlecht

Sniffin' Sticks - Identifikation

	<i>Wahl 1 R L</i>		<i>Wahl 2 R L</i>		<i>Wahl 3 R L</i>		<i>Wahl 4 R L</i>		<i>korrekt</i>	<i>sicher</i>	
<i>Stift 1 :</i>	Orange	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brom-beere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Erdbeere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Orange)
<i>Stift 2 :</i>	Rauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Klebstoff	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leder	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Leder)
<i>Stift 3 :</i>	Honig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vanille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Schoko- lade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Zimt)
<i>Stift 4 :</i>	Schnitt- lauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfeffer- minz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fichte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Pfefferminz)
<i>Stift 5 :</i>	Kokos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Banane	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Walnuß	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Banane)
<i>Stift 6 :</i>	Pfirsich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Apfel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zitrone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Zitrone)
<i>Stift 7 :</i>	Lakritz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gummibär	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kaugummi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Lakritz)
<i>Stift 8 :</i>	Senf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gummi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Menthol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Terpentin)
<i>Stift 9 :</i>	Zwiebel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sauer- kraut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Knoblauch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Knoblauch)
<i>Stift 10 :</i>	Zigarette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kaffee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Wein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Kaffee)
<i>Stift 11 :</i>	Melone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfirsich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Orange	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Apfel)
<i>Stift 12 :</i>	Gewürz- nelke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfeffer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Zimt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Gewürznelke)
<i>Stift 13 :</i>	Birne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pflaume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pfirsich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Ananas)
<i>Stift 14 :</i>	Kamille	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Himbeere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Rose)
<i>Stift 15 :</i>	Anis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Honig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Anis)
<i>Stift 16 :</i>	Brot	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fisch	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Käse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(Fisch)

Fragebogen Patientenbefragung

Name, Vorname:

Geb.:

Eigenanamnese:

- Gibt es eine Ihnen bekannte Ursache für Ihre Riechstörung?
 - a) postinfektiös
 - b) sinunasal
 - c) posttraumatisch
 - d) nach Medikamenteneinnahme
 - e) nach anderen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Multiple Sklerose)
- Seit wann liegt die Parosmie vor?
- Besteht die Parosmie seit dem ersten Auftreten konstant und zu jeder Zeit oder nur gelegentlich?
- Ist das Auftreten der Parosmie situationsabhängig? Und wenn ja: In welchen Situationen tritt die Parosmie auf?
- Nennen Sie Stoffe, die Sie Ihrer Meinung nach „falsch“ riechen.
- Fühlen Sie sich durch die Parosmie in Ihrer Lebensqualität beeinträchtigt?
- Falls ja, wie stark fühlen Sie sich in Ihrer Lebensqualität beeinträchtigt?
 - a) sehr stark beeinträchtigt
 - b) stark beeinträchtigt
 - c) wenig beeinträchtigt
 - d) gar nicht beeinträchtigt
- In welcher Form fühlen Sie sich beeinträchtigt?
 - a) beim Essen
 - b) beim Trinken
 - c) im Umgang mit anderen Menschen
 - d) andere:

Bestimmung des Parosmiescores:

Auftrettfrequenz:

- täglich: 1 Punkt
- nicht täglich: 0 Punkte

Intensität:

- sehr intensiv: 1 Punkt
- weniger intensiv: 0 Punkte

Soziale Konsequenzen: (z.B. Gewichtsverlust, Änderung von Lebensgewohnheiten, Strategien im Umgang mit der Riechstörung, Vermeidungsstrategien etc.)

- vorhanden: 1 Punkt
- nicht vorhanden: 0 Punkte

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name	Friederike Elisabeth Siegert
Geburtsdatum	30.06.1984
Geburtsort	Jena
Anschrift	Forstweg 1, 07745 Jena
Eltern	Dr. Constantin Siegert Dr. Elke Siegert, geb. Morgenstern
Familienstand	ledig, in Partnerschaft, eine Tochter

Schulbildung:

1991-1993	Besuch der Grundschule an der Ringwiese in Jena
1993-1995	Besuch der Grundschule an der Wilhelmskirche in Bad Nauheim
1995-2004	Besuch des St. Lioba-Gymnasiums in Bad Nauheim
Sommer 2004	Abiturabschluss am St. Lioba-Gymnasium in Bad Nauheim

Studium:

Seit Wintersemester 2004/2005	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2006	Ablegen des 1. Staatsexamens an der FSU Jena
Famulaturen	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, neurologische Intensivstation Universitätsklinikum Larissa/Griechenland, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Wintersemester 2009/2010	Absolvieren des 1. Terial des Praktischen Jahres am Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Kardiologie
Sommer 2010	Unterbrechung des Studiums, Geburt der Tochter Charlotte Elisabeth Preul, Elternzeit
Sommer 2011	geplante Wiederaufnahme des Studiums, Absolvieren der verbleibenden Zeit des Praktischen Jahres

Dissertation:

02/2009	Beginn der Arbeit an der vorliegenden Dissertation in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Sommer 2011	Beendigung der Arbeit an der vorliegenden Dissertation

Publikationen

Bitter T, Siegert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177, 177-82.

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Hrn. Prof. Dr. Gudziol für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung bei der Planung und Ausführung der Arbeit. Insbesondere danke ich auch für die fachlichen Anregungen und Ratschläge bei der Erstellung der Dissertationsschrift.

Außerdem danke ich Hrn. Prof. Dr. Mentzel für die Betreuung der Dissertation als Doktorvater und die geduldige Unterstützung bei fachlichen Fragen wie auch bei organisatorischen Problemen in der Rekrutierungsphase der Studie. Während der Ausarbeitung der Dissertationsschrift waren seine Anregungen und Ideen sehr hilfreich und sind zahlreich in die Arbeit mit eingegangen.

Von großer Bedeutung für das Gelingen der Dissertation war die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit mit Hrn. Prof. Dr. Hummel aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätsklinik Carl Gustav Carus in Dresden. Ich danke für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung und für die Erteilung fachlicher Ratschläge.

Hr. Prof. Dr. Gaser führte mich freundlicherweise in die Methodik der VBM ein. Die gute Zusammenarbeit mit ihm sowie seine breite Unterstützung bei der Auswertung der Daten waren für die Entstehung der Arbeit wesentlich.

Für die Unterstützung in allen Belangen der Dissertation, bei der Planung, der Auswertung der Daten und der Erstellung der Arbeit, möchte ich besonders Hrn. Dr. Bitter danken, der immer Zeit fand, Fragen zu beantworten und mit Rat und Tat zur Seite stand.

Hrn. Prof. Dr. Guntinas-Lichius danke ich für die Möglichkeit, in seiner Klinik zu promovieren und die Räumlichkeiten seiner Klinik für die Arbeit an der Dissertation nutzen zu dürfen. Fr. Rößler aus der HNO-Klinik danke ich für die Einarbeitung in die Riechtestung und Supervision in der Anfangsphase der Studie. Die Mitarbeiter des MRT am Steiger haben sich um die Entstehung der Arbeit sehr verdient gemacht, indem sie die Erstellung der MRT-Datensätze mitbetreuten. Wesentlich war dabei die logistisch aufwendige Vergabe der Termine durch Fr. Krumbein, die auch kurzfristige Anmeldungen immer noch möglich machte.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für Ermutigung und Unterstützung in allen Phasen der Arbeit, welche zum Gelingen wesentlich beigetragen haben. Ganz besonders danke ich meinem Partner Dr. Christoph Preul, der mich aufmunterte und unterstützte und mit mir plante, diskutierte, rechnete und formatierte und dabei niemals die Geduld verlor.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Hr. Prof. Dr. Gudziol
- Hr. Prof. Dr. Mentzel
- Hr. Dr. Bitter

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift