

T. Bitter¹ · H. Gudziol¹ · H.P. Burmeister² · H.-J. Mentzel² · C. Gaser³ ·
 O. Guntinas-Lichius¹

¹ Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Jena

² Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie I,
 Universitätsklinikum Jena

³ Arbeitsgruppe Neuroimaging, Klinik für Psychiatrie, Universitätsklinikum Jena

Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern

Erkenntnisse durch voxelbasierte Morphometrie

Störungen des Riechvermögens sind häufig. Eine populationsbasierte Studie mit 1312 Teilnehmern zeigte, dass 18% der untersuchten Personen hyposmisch und 3,6% sogar anosmisch waren [38]. Riechstörungen können hierbei postinfektiöser, sinusal, traumatischer, toxisch/medikamentöser und kongenitaler Genese sein. Ein nicht unbeträchtlicher Teil muss jedoch, aufgrund fehlender offensichtlicher Ursache, als idiopathisch klassifiziert werden [25].

Bereits seit dem 19. Jh. ist aus Tierversuchen bekannt, dass eine Reduktion des afferenten Zustroms olfaktorischer Informationen, z. B. durch den Verschluss eines Nasenlochs, in einer Volumenabnahme des Bulbus olfactorius (OB) resultiert. Dies wurde sowohl für das sich entwickelnde Nervensystem [16] als auch für bereits adulte Tiere nachgewiesen [21]. Dabei wurde auch gezeigt, dass sich diese Veränderungen innerhalb von 40 Tagen nach Aufhebung des unilateralen Naresverschlusses wieder komplett zurückbilden [10]. Dies wird mit einer Besonderheit des olfaktorischen Systems erklärt, nämlich dass der OB eine kontinuierliche Regeneration aus neuronalen Stammzellen erfährt [10, 11, 19].

In Studien an Patientenkollektiven mit postinfektiösen [30], posttraumatischen [22, 31, 39], sinusalen [32] und idiopathischen Riechstörungen [33] wurde die Übertragbarkeit dieser tierexperimentellen Ergebnisse auf den Menschen nachgewiesen. Hierbei wurde gezeigt, dass beim Menschen die OB-Volumina mit den Ergebnissen der olfaktorischen Testung korrelieren. Das OB-Volumen nimmt mit der Dauer der Riechstörung ab [30] und ist bei Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen signifikant geringer als bei Patienten mit sinusalen oder postinfektiöser Genese [34]. Auch die aus dem Tierexperiment bekannte Reversibilität der OB-Volumenverkleinerung wurde inzwischen in einer longitudinalen Studie beim Menschen nachgewiesen [17].

Dem OB übergeordnete Hirnareale wurden bei Personen mit Riechstörungen bisher kaum in Studien untersucht. Yousem et al. [39] bestimmten die bilateralen Volumina des gesamten Temporallappens bei Patienten mit posttraumatischer Anosmie mittels manueller Segmentierung durch 2 unabhängige Untersucher. Eine separate Subanalyse für die graue und weiße Substanz erfolgte hierbei jedoch nicht. Es wurde eine leichte, nicht signifikante Volumenminderung der Temporallappen bilateral im Vergleich zu Kon-

trollpersonen beschrieben. Eine Abgrenzung der Volumenminderung durch direkte Traumaschäden (welche zumindest bei 23% der untersuchten Patienten nachgewiesen wurden) oder von separaten Veränderungen im Rahmen der zerebralen Plastizität aufgrund eines geringeren olfaktorischen Inputs war nicht möglich [39].

Ziel der hier vorgestellten Studie war der Nachweis struktureller Veränderungen in Gehirnarealen von Patienten mit Anosmie unter Verwendung der voxelbasierten Morphometrie (VBM). Diese bietet im Vergleich zur manuellen Volumetrie den Vorteil einer untersucherunabhängigen Ganzhirnanalyse unter Berücksichtigung der verschiedenen Hirnsubstanzen; also einer möglichen Differenzierung von Veränderungen der grauen und weißen Substanz. Außerdem können hiermit im Vergleich zum Region-of-Interest-Ansatz (ROI-Analyse) kleinere Veränderungen im Gehirnvolumen dargestellt werden, da die Partialvolumeneffekte, d. h. der Informationsverlust durch Mittelung der Dichtewerte bei größeren Regionen von mehreren Voxeln, vermindert werden. Schließlich sind (in Abhän-

Daten aus der hier vorgestellten Studie wurden bereits andernorts publiziert [5].

Hier steht eine Anzeige.



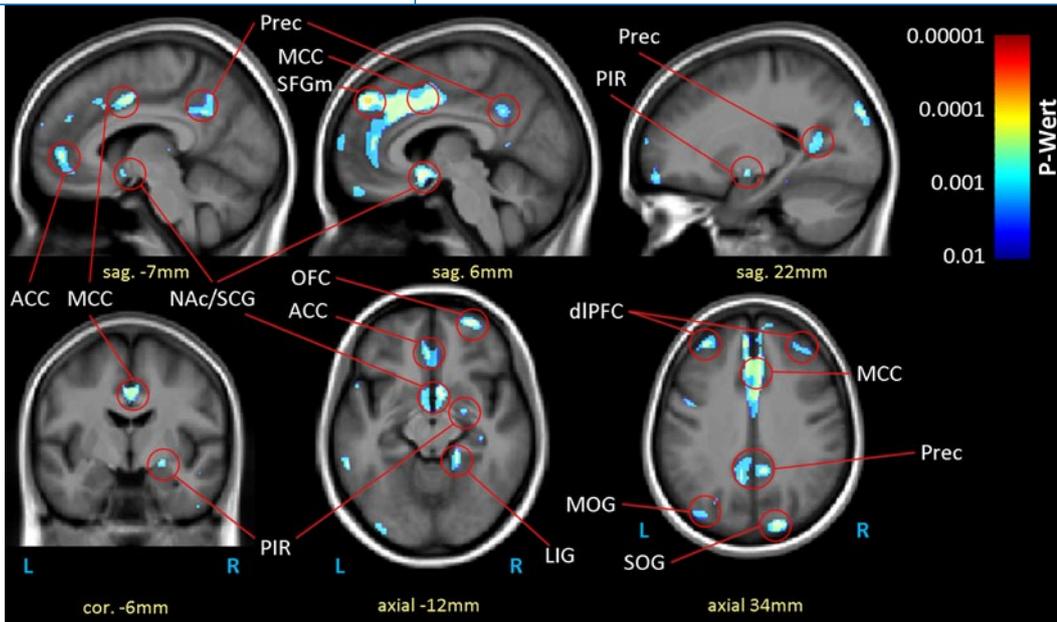


Abb. 1 ◀ Volumenabnahme der grauen Hirnsubstanz bei 17 Patienten mit Anosmie, verglichen mit 17 normosmischen Kontrollpersonen. Es wurde eine Schwelle von $p < 0,01$ angeandt. Alle angegebenen Koordinaten sind MNI-Koordinaten (Montreal Neurological Institute); ACC anteriores Cingulum; MCC mittleres Cingulum; NAc Nucleus accumbens; SCG Gyrus subcallosus; SFGm Gyrus frontalis superior (medial); OFC orbitofrontaler Kortex; SOG Gyrus occipitalis superior; MOG Gyrus occipitalis medius; Prec Präcuneus; PIR piriformer Kortex; LIG Gyrus lingualis; L links; R rechts

gigkeit von den gewählten Schwellen) keine a priori definierten Regionen zur Analyse notwendig [2].

➤ **Die VBM ermöglicht die Differenzierung von Veränderungen der grauen und weißen Substanz**

Unsere Hypothese war, dass ein Riechverlust zu strukturellen Veränderungen in Hirnarealen führt, welche in die Verarbeitung olfaktorischer Stimuli involviert sind. Eine Abnahme der grauen Hirnsubstanz wurde hierbei sowohl im OB als auch im primären olfaktorischen Kortex erwartet [30]. In sekundären olfaktorischen Arealen (insbesondere im Inselkortex, orbitofrontalen Kortex und anterioren Cingulum) wurden sowohl Areale mit Reduktion als auch Areale mit einer kompensatorischen Volumenzunahme der grauen Hirnsubstanz erwartet, wie es in der Literatur für andere Sinnesmodalitäten beschrieben wurde [24, 27].

Material und Methoden

Patienten und Probanden

In die Studie eingeschlossen wurden 17 Patienten mit Anosmie (11 Frauen, 6 Männer) und 17 Kontrollpersonen. Die Rechtshändigkeit sämtlicher Probanden wurde mit dem Edinburgh Handedness Inventory nachgewiesen [26]. Ferner war bei allen

Studienteilnehmern die klinische Untersuchung der Nase einschließlich der Nasenendoskopie unauffällig. Der Wert der Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstestung (SDI) bei den Patienten mit Anosmie wurde mit den Sniffin' Sticks bestimmt und betrug durchschnittlich $10,2 \pm 2,7$ (minimal 4, maximal 15). Die Genese der Anosmie war bei 8 Patienten idiopathisch, bei 4 Patienten postinfektiös, und bei 5 Patienten bestand eine posttraumatische Anosmie nach Bagatellunfällen. Makrostrukturelle Hirnläsionen wurden mittels einer kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes ausgeschlossen. Alle Patienten hatten mit Ausnahme des Riechverlusts keine zusätzlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Die Dauer des Riechverlusts betrug 1–21 Jahre, wobei der Mittelwert bei 4,2 Jahren lag. Das Alter der Patientengruppe reichte von 19–64 Jahren mit einem Mittelwert von $49,6 \pm 13,8$ Jahren.

Die Kontrollpersonen gaben ein unbeeinträchtigtetes Riechvermögen an. Im 16er-Screeningtest identifizierten sie im Mittel $14,9 \pm 1,3$ Sniffin' Sticks korrekt. In der durchgeführten MRT-Bildgebung des Kopfes wurden pathologische Veränderungen des Gehirns sowie Zeichen einer chronischen Rhinosinusitis ausgeschlossen. Das Alter der Kontrollpersonen betrug zwischen 22 und 65 Jahren mit einem Mittelwert von $40,4 \pm 14,9$ Jahren. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches

Einverständnis. Ein positives Votum der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena lag vor. Die Studie wurde entsprechend den Richtlinien der Erklärung von Helsinki (1975) durchgeführt.

MRT-Datenakquisition

Die Messungen erfolgten mit einem 3-T-Scanner (Magnetom Tim Trio, Fa. Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer Standardempfängerkopfspule mit 12 Kanälen. Es wurde eine 3-D-Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo-(MP-RAGE-)Sequenz mit folgenden Einstellungen angewandt: TR („time of repetition“): 2250 ms; TE („time of echo“): 2,94 ms; Flipwinkel: 9° ; 224×256 er-Matrix, 192 Schichten, Schichtdicke: 1 mm, Auflösung in der Schicht: 1×1 mm.

Voxelbasierte Morphometrie und statistische Auswertung

Die Verarbeitung und Auswertung der MRT-Daten erfolgte mit Hilfe der SPM5 Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Hier wurde die VBM mittels der implementierten VBM5-Toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) unter Anwendung der Standardparameter durchgeführt. Die Bilddatensätze wurden wie vorbeschrieben verarbeitet [5]. Die Unterschiede der grauen Substanz der Patienten

HNO 2011 · 59:248–254 DOI 10.1007/s00106-011-2267-2
© Springer-Verlag 2011

T. Bitter · H. Gudziol · H.P. Burmeister · H.-J. Mentzel · C. Gaser · O. Guntinas-Lichius
**Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern.
Erkenntnisse durch voxelbasierte Morphometrie**

Zusammenfassung

Veränderungen des zentralen Nervensystems nach einem Verlust des Riechvermögens wurden bisher vor allem für den Bulbus olfactorius (OB) beschrieben. Wir stellen eine Studie zu voxelbasierter Morphometrie (VBM) vor, die Hirnveränderungen bei Patienten mit Anosmie in dem OB übergeordneten Arealen darstellt. Datensätze von 17 Patienten mit Anosmie sowie von 17 normosmischen Kontrollpersonen wurden auf einem 3-T-Magnetresonanztomographen aufgezeichnet. Die Datenverarbeitung und Auswertung erfolgte mit der SPM5-Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK) und der hierin implementierten VBM5-Toolbox. Die Patientengruppe zeigte eine signifikante Volumenabnahme der grauen

en Hirnsubstanz sowohl im primären olfaktorischen Kortex als auch in sekundären olfaktorischen Arealen (Insula, orbitofrontaler Kortex, Cingulum, Hippokampus). Auch wurden größere Volumenabnahmen im Nucleus accumbens mit dem angrenzenden Gyrus subcallosus sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex gefunden. Eine längere Erkrankungsdauer war mit ausgeprägteren Gehirnveränderungen verbunden. VBM ist somit geeignet, Hirnveränderungen bei Patienten mit Riechstörungen darzustellen.

Schlüsselwörter

Anosmie · Riechen · Volumetrie · Voxelbasierte Morphometrie · Magnetresonanztomographie

Volume alterations in the gray matter of anosmic subjects. Lessons we can learn from voxel-based morphometry

Abstract

Alterations in the central nervous system in patients with a loss of sense of smell are well documented for the olfactory bulb (OB). Here we present a voxel-based morphometry (VBM) study on cerebral alterations in the gray matter of patients with anosmia above the OB. 3-Tesla MRI datasets were obtained from 17 patients with anosmia as well as from 17 normosmic controls. Data processing and evaluation was performed using the SPM5 software package (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK) and the implemented VBM5 toolbox. Patients with anosmia showed a significant volume decrease in the gray matter in

the primary olfactory cortex as well as in secondary olfactory areas (insular cortex, orbitofrontal cortex, cingulate cortex and hippocampus). Furthermore, volume decreases in areas like the nucleus accumbens with adjacent subcallosal gyrus and the dorsolateral prefrontal cortex were found. Longer disease duration was associated with more profound alterations in the gray matter. VBM is appropriate to document brain alterations in patients with olfactory disorders.

Keywords

Anosmia · Olfaction · Volumetry · Voxel-based morphometry · Magnetic resonance imaging

mit Anosmie und Kontrollpersonen wurden unter Anwendung eines T-Tests für unabhängige Stichproben evaluiert. Um mögliche Partialvolumeneffekte zwischen den verschiedenen Gewebetypen zu vermeiden, wurden alle Voxel mit Werten für die graue Hirnsubstanz unter 0,1 („absolute threshold masking“) ausgeschlossen. Außerdem wurde das Alter der Studienteilnehmer als Kovariable in das Modell aufgenommen, um mögliche Alterseffekte ausschließen zu können. Daraus resultiert, dass alle durch das Alter erklärten Effekte aus den Daten eliminiert werden konnten. Bei der Auswertung wurde eine Schwelle von $p < 0,01$ über das gesamte Hirnvolumen angewandt.

Eine zusätzliche Analyse untersuchte die Effekte der Erkrankungsdauer auf die Hirnvolumenveränderungen. Hierfür wurden 2 Untergruppen, nämlich eine mit Erkrankungsdauer über 2 Jahren und eine mit einer Erkrankungsdauer unter 2 Jahren gebildet. Erstere bestand aus 9 Patienten (7 Frauen, 2 Männer; Durchschnittsalter $48,5 \pm 15,5$ Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer: $7,5 \pm 6,4$ Jahre). Die zweite umfasste 8 Patienten (4 Frauen, 4 Männer; Durchschnittsalter $50,7 \pm 12,9$ Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer: $1,2 \pm 0,35$ Jahre). Die Erkrankungsdauer wurde unter Verwendung einer dreistufigen Staffelung für die Analyse klassifiziert:

- Patienten mit einer Erkrankungsdauer über 2 Jahren wurde ein Wert von 1 zugeordnet,
- den Patienten mit Erkrankungsdauer unter 2 Jahren ein Wert von 0,5 und
- den Kontrollpersonen ein Wert von 0.

Dieses Modell nimmt hypothetisch an, dass die Werte für die graue Hirnsubstanz bei Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer zwischen denen von Patienten mit langer Erkrankungsdauer und Kontrollpersonen liegt. Somit wird ein höherer Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz mit zunehmender Erkrankungsdauer moduliert. Wie bei der vorherigen Auswertung wurde eine Schwelle von $p < 0,01$ über das gesamte Gehirn angewandt.

Ergebnisse

In den Analysen wurden lediglich Volumenabnahmen, jedoch keine Volumen-

Tab. 1 Volumenabnahme der grauen Hirnsubstanz bei 17 Patienten mit Anosmie, verglichen mit 17 normosmischen Kontrollpersonen

Region	Seite	MNI-Koordinaten (mm)			Z-Wert	Clustergröße (Voxel)
		x	y	z		
Mittleres und anteriores Cingulum	L	-4	2	42	3,69	16663
	R	4	6	40	3,59	
Medialer Gyrus frontalis superior	R	5	48	41	3,67	
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	R	44	48	11	3,14	3112
	R	37	37	37	2,76	923
	L	-33	43	36	3,18	825
	L	-43	46	9	2,86	674
Gyrus occipitalis superior	R	15	-93	30	3,50	1750
Nucleus accumbens/Gyrus subcallosus	R	6	9	-13	3,05	1667
	L	-4	6	-10	2,76	
Zerebellum	R	47	-68	-28	3,05	1605
	L	-45	-53	-42	2,48	130
Medialer Gyrus frontalis superior	R	10	68	10	3,15	933
Gyrus frontalis superior	R	19	67	12	2,50	148
	L	-21	32	38	3,09	
Präcuneus	R	20	-56	12	2,85	850
	L	-10	-71	59	2,58	105
Gyrus supramarginalis	R	48	-42	23	3,33	772
	R	37	-32	40	2,64	156
Gyrus occipitalis medius	L	-29	-94	-5	2,83	754
	L	-36	-79	33	2,65	368
	L	-27	-76	28	2,63	251
Gyrus lingualis	R	18	-39	-12	3,00	648
Gyrus präcentralis	L	-50	4	31	2,71	638
Gyrus parahippocampalis/Gyrus fusiformis	R	33	-32	-27	2,91	453
	R	35	-14	-39	2,59	200
Orbitofrontaler Kortex	R	7	55	-24	2,72	347
Gyrus temporalis medius	L	-60	-41	-13	2,95	330
	L	-52	-67	-3	2,52	297
Gyrus temporalis superior	L	-52	-45	-27	2,80	280
Hippokampus	R	36	-21	-16	2,81	213
Gyrus temporalis superior	R	55	-27	0	2,67	140
Lobus parietalis inferior	L	-41	-61	54	2,63	126
Insula	R	34	20	-6	2,52	112
Cortex piriformis	R	22	-7	-10	2,79	90

MNI Montreal Neurological Institute, L links, R rechts.

Es wurde eine Schwelle von $p < 0,01$ angewandt. Es werden nur Cluster größer als 90 Voxel angegeben. Alle angegebenen Koordinaten sind MNI-Koordinaten.

zunahmen der grauen Hirnsubstanz von Patienten mit Anosmie nachgewiesen. Die Areale mit Volumenverlust sind in **Abb. 1** und **Tab. 1** dargestellt. Das größte Areal mit Volumenverlust betraf den medialen präfrontalen Kortex und hier insbesondere dessen Unterregionen anteriores und mittleres Cingulum. Dieser Cluster war auch bei Anwendung einer Schwelle von $p < 0,001$ signifikant. Ein zweites Areal betraf den Gyrus subcallosus und den Nucleus accumbens.

Das größte Areal mit Volumenverlust betraf den medialen präfrontalen Kortex

Darüber hinaus wurden Volumenabnahmen im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Zerebellum und im Gyrus occipitalis superior gesehen. Kleinere Areale mit Volumenverlust der grauen Hirnsubstanz wurden u. a. im piriformen Kortex, der anterioren Insel, dem orbitofrontalen Kortex, dem Gyrus supramarginalis, dem Präcuneus, dem Hippokampus und

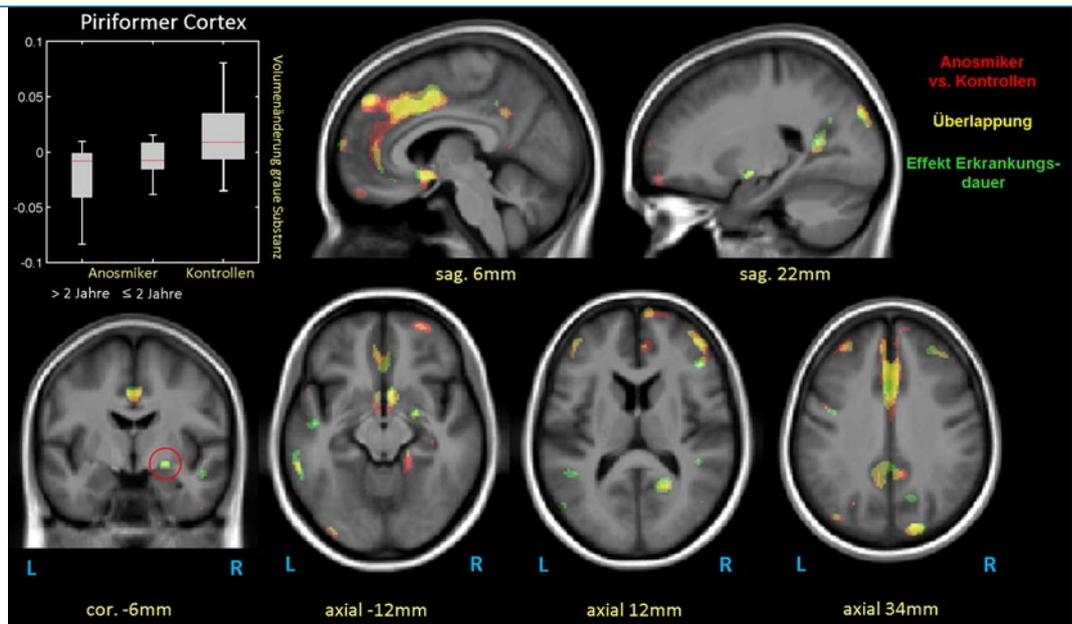
in der parahippokampalen Region gefunden. Die Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 2 Jahren zeigten einen deutlicheren Volumenverlust als die Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer (**Abb. 2**).

Diskussion

Die erste zerebrale Verarbeitung von Duftreizen erfolgt im Bulbus olfactorius (OB) dar. Dessen Efferenzen projizieren in den primären olfaktorischen Kortex und hier vornehmlich in den piriformen Kortex (PIR; [14, 35]). Der PIR und die weiteren dem primären olfaktorischen Kortex zugeordneten Areale, wie der Nucleus olfactorius anterior, der rostrale entorhinale Kortex (EC), die Amygdala sowie das Tuberculum olfactorium, projizieren ihrerseits ihre Efferenzen in sekundäre olfaktorische Areale. Hierzu zählen der anteriore Inselkortex (aIC), der orbitofrontale Kortex (OFC), der Thalamus, der Hippokampus sowie das anteriore Cingulum (ACC).

Unsere A-priori-Hypothese postulierte Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz in den vorgenannten primären und sekundären olfaktorischen Arealen. Entsprechend dieser Hypothese fanden wir eine Volumenabnahme der grauen Hirnsubstanz im rechten PIR. Auch in sekundären olfaktorischen Arealen wurden lediglich Volumenabnahmen, jedoch keine Volumenzunahmen beobachtet. Das größte Areal mit einer Volumenabnahme fand sich im medialen präfrontalen Kortex (MPC) und hier v. a. in dessen Unterregionen anteriores und mittleres Cingulum. Außerdem wurden Volumenabnahmen im OFC und aIC gefunden. Diese Ergebnisse komplettieren die von Varney et al. in einer Positronenemissionstomographie-(PET-)Studie gemachte Beobachtung, dass Patienten mit posttraumatischer Anosmie einen Hypometabolismus im MPC und OFC aufweisen [37]. Somit kann in diesen Arealen eine Verbindung zwischen funktionellen und morphologischen Veränderungen bei Patienten mit Anosmie gezogen werden. Aus funktioneller Sicht sind ACC, OFC und IC Bestandteil der weiter unten beschriebenen limbischen Schleife der Basalganglien [1].

Abb. 2 ▶ Effekt der Erkrankungsdauer ($p < 0,01$). Oben links Veränderungen der grauen Hirnsubstanz für Patienten mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 2 Jahren, für Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren sowie für die Kontrollpersonen in einem Boxplot



Auch außerhalb der von der A-priori-Hypothese abgedeckten Areale fanden sich lediglich Regionen mit Volumenabnahmen und keine mit Volumenzunahmen. Das größte Areal war hierbei der Gyrus subcallosus (SCG) und der Nucleus accumbens (NAc). Der NAc wird als Belohnungszentrum, u. a. für olfaktorische Eindrücke, angesehen [15]. Darüber hinaus spielt er eine Rolle in der Appetitkontrolle [3] und der Bildung des Geschmacksgedächtnisses [29]. Der NAc ist zentraler Bestandteil der limbischen Schleife der Basalganglien. Er erhält hierbei seine Hauptafferenzen aus den sekundär-olfaktorischen Arealen ACC, IC, EC und OFC. Die Schleife wird durch Projektionen aus dem NAc zurück in diese Areale, über das mediodorsale Kerngebiet des Thalamus in die ventralen und dorsalen präfrontalen Rindenteile, geschlossen [40]. Die limbische Schleife der Basalganglien scheint für die motivationsbezogene Anpassung von Verhalten, Emotionen und motorischen Handlungen eine Rolle zu spielen [20, 23, 36]. Ein Beispiel für ein solche Anpassung des Handels ist: „Der Kaffee riecht gut, ich denke, ich werde einen Kaffee trinken“. Aufgrund der genannten Funktionen sowohl im Rahmen des olfaktorischen Gedächtnisses als auch von Motivation und Belohnung durch olfaktorische Reize wird die im Bereich des NAc beobachtete Atrophie bei Verlust des olfaktorischen Inputs nachvollziehbar.

Neben dem NAc wurde auch im Präcuneus (Prec), im dorsolateralen präfrontalen Kortex, im Gyrus temporalis superior, im Gyrus frontalis superior, im Gyrus lingualis, im Lobulus parietalis inferior, im Gyrus supramarginalis, im Gyrus occipitalis superior, im Zerebellum, Hippokampus und in der parahippokampalen Region ein Volumenverlust der grauen Substanz beobachtet. Ein Großteil dieser Areale spielt ebenfalls eine Rolle im olfaktorischen Gedächtnis [9, 12, 28]. Somit kann geschlossen werden, dass ein Verlust des Riechvermögens auch zu einer Atrophie der olfaktorischen Gedächtnisareale führt. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit der eigenen klinischen Beobachtung, dass Patienten nach längerer Anosmie häufig über einen Erinnerungsverlust, wie Duftstoffe früher gerochen haben, berichten. Eine Analyse der Erkrankungsdauer unterstützt diese Beobachtung, da die beobachteten Volumenabnahmen der grauen Substanz bei Patienten mit Anosmie generell stärker waren, wenn die Erkrankungsdauer 2 Jahre oder länger betrug (▶ **Abb. 2**).

▶ Ein Verlust des Riechvermögens führt zur Atrophie der olfaktorischen Gedächtnisareale

In der VBM-Analyse wurden keine Affektionen des OB gemessen, obwohl eine Verkleinerung des OB bei Patienten

mit Riechstörungen in der Literatur beschrieben wurde [22]. Die Ursache hierfür könnte an einer unzureichenden Darstellung des OB im Rahmen der verwendeten MP-RAGE-Sequenz und der damit eingeschränkten Segmentierbarkeit dieser Struktur liegen. Eine T2-gewichtete Sequenz, wie z. B. eine Constructive-Interference-In-Steady-State-(CISS-)Sequenz könnte hier geeigneter sein [8].

Frasnelli et al. untersuchten die Korrelation von Riechtestergebnissen und kortikaler Dicke bei gesunden Probanden. Es wurde hierbei, ähnlich wie in unseren Ergebnissen, eine Korrelation zwischen den Riechtestresultaten und der kortikalen Dicke von OFC, IC und dem benachbarten Kortex und Arealen um den Sulcus centralis ermittelt. Die beschriebenen Korrelationen betrafen fast ausschließlich die rechte Hemisphäre [13]. Diese rechtsseitig betonte Abhängigkeit von Riechvermögen und grauer Hirnsubstanz wurde in unseren Daten ebenfalls beobachtet. Dies könnte auf eine rechtsseitige Dominanz des Riechsystems hinweisen, was auch in funktionellen Bildgebungsstudien gezeigt wurde [6, 41].

Außerdem zeigte das beobachtete Atrophiemuster bei Patienten mit Anosmie eine offensichtliche Ähnlichkeit zu den in der Literatur berichteten Gehirnveränderungen insbesondere bei neurodegenerativen Krankheitsbildern, aber auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen [5].

Fazit für die Praxis

- Mit der voxelbasierten Morphometrie (VBM) ist es möglich, strukturelle Hirnveränderungen bei Erkrankungen des olfaktorischen Systems nachzuweisen.
- Weiterführende Studien zeigten, dass dies nicht nur für Patienten mit Anosmie gilt, sondern auch für Patienten mit hoch- und mittelgradiger Hyposmie [4] sowie für Patienten mit qualitativen Riechstörungen [7].

Korrespondenzadresse

Dr. T. Bitter

Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Jena
Lessingstraße 2, 07740 Jena
Thomas.Bitter@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alexander GE, Delong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9:357–381
2. Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 11:805–821
3. Baldo BA, Kelley AE (2007) Discrete neurochemical coding of distinguishable motivational processes: insights from nucleus accumbens control of feeding. *Psychopharmacology (Berl)* 191:439–459
4. Bitter T, Bruderle J, Gudziol H et al (2010) Gray and white matter reduction in hyposmic subjects – A voxel-based morphometry study. *Brain Res* 1347:42–47
5. Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP et al (2010) Anosmia leads to a loss of gray matter in cortical brain areas. *Chem Senses* 35:407–415
6. Bitter T, Josiger M, Mentzel HJ et al (2011) Detection of olfactory areas in functional MRI – how many repetitions are necessary? *Laryngorhinootologie*. DOI:10.1055/s-0030-1267216
7. Bitter T, Siegert F, Gudziol H et al (2011) Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*. DOI:10.1016/j.neuroscience.2011.01.016
8. Burmeister HP, Baltzer PAT, Mösllein C et al (2011) Visual grading characteristics (VGC) analysis of diagnostic image quality for high resolution 3 tesla MRI volumetry of the olfactory bulb. *Acad Radiol*: in press
9. Cerf-Ducastel B, Murphy C (2006) Neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI study. *Neuroimage* 31:386–396
10. Cummings DM, Henning HE, Brunjes PC (1997) Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *J Neurosci* 17:7433–7440
11. Curtis MA, Kam M, Nannmark U et al (2007) Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315:1243–1249
12. Dade LA, Zatorre RJ, Evans AC et al (2001) Working memory in another dimension: functional imaging of human olfactory working memory. *Neuroimage* 14:650–660
13. Frasnelli J, Lundstrom JN, Boyle JA et al (2010) Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res* 201:1–11
14. Gottfried JA (2006) Smell: central nervous processing. *Adv Otorhinolaryngol* 63:44–69
15. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS et al (2002) Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 22:10819–10828
16. Gudden (1870) Experimentaluntersuchungen über das peripherische und centrale Nervensystem. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2:693–723
17. Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N et al (2009) Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis – a longitudinal study. *Brain* 132:3096–3101
18. Lerch JP, Evans AC (2005) Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *Neuroimage* 24:163–173
19. Lledo PM, Saghatelian A, Lemasson M (2004) Inhibitory interneurons in the olfactory bulb: from development to function. *Neuroscientist* 10:292–303
20. Martin JH (2003) The Basal Ganglia. In: Martin JH (Hrsg) *Neuroanatomy - text and atlas*. The McGraw-Hill Companies Inc, New York, S 326–349
21. Maruniak JA, Taylor JA, Henegar JR et al (1989) Unilateral naris closure in adult mice: atrophy of the deprived-side olfactory bulbs. *Brain Res Dev Brain Res* 47:27–33
22. Mueller A, Rodewald A, Reden J et al (2005) Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16:475–478
23. Nicola SM (2007) The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology (Berl)* 191:521–550
24. Noppeney U, Friston KJ, Ashburner J et al (2005) Early visual deprivation induces structural plasticity in gray and white matter. *Curr Biol* 15:R488–R490
25. Nordin S, Bramerson A (2008) Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:10–15
26. Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113
27. Penhune VB, Cismaru R, Dorsaint-Pierre R et al (2003) The morphometry of auditory cortex in the congenitally deaf measured using MRI. *Neuroimage* 20:1215–1225
28. Qureshy A, Kawashima R, Imran MB et al (2000) Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study. *J Neurophysiol* 84:1656–1666
29. Ramirez-Lugo L, Nunez-Jaramillo L, Bermudez-Ratoni F (2007) Taste memory formation: role of nucleus accumbens. *Chem Senses* 32:93–97
30. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B et al (2006) Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116:436–439
31. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B et al (2006) Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope* 116:901–905
32. Rombaux P, Potier H, Bertrand B et al (2008) Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol* 22:598–601
33. Rombaux P, Potier H, Markessis E et al (2010) Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*
34. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A et al (2006) Olfactory function assessed with orthonasal and retro-nasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1346–1351
35. Shepherd GM (2006) Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature* 444:316–321
36. Stathis P, Panourias IG, Themistocleous MS et al (2007) Connections of the basal ganglia with the limbic system: implications for neuromodulation therapies of anxiety and affective disorders. *Acta Neurochir Suppl* 97:575–586
37. Varney NR, Pinkston JB, Wu JC (2001) Quantitative PET findings in patients with posttraumatic anosmia. *J Head Trauma Rehabil* 16:253–259
38. Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008) The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurosci* 28:1121–1126
39. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB et al (1999) Post-traumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol* 6:264–272
40. Zahm DS (2000) An integrative neuroanatomical perspective on some subcortical substrates of adaptive responding with emphasis on the nucleus accumbens. *Neurosci Biobehav Rev* 24:85–105
41. Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC et al (1992) Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339–340