

Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen  
Geschäftsführung  
Naumannstr. 8  
01309 Dresden

Abschlussbericht  
Projekt 02/18

Immer der Nase nach? – Wie die Verarbeitung von Gerüchen im Gehirn das  
Essverhalten bei Adipositas beeinflusst  
(AdiNase-Studie)

Antragsteller und Projektleiter:

Prof. Dr. Annette Horstmann

Prof. Dr. Thomas Hummel

Maria Pössel

Leipzig, 27.08.2020

## **Beteiligte Personen**

### Projektleitung

Prof. Dr. Annette Horstmann

Prof. Dr. Thomas Hummel

Dipl.-Psych. Maria Pössel

### Projektmitarbeiter

PhD Pengfei Han

### Medizindoktoranden

Nora Breuer, medizinische Doktorarbeit

Clemens Roitzsch, medizinische Doktorarbeit

### Studentische Mitarbeiter, Master, etc.

Minka Jarrett, M.sc., Masterarbeit

## 1. Vorbemerkung

Der hier vorliegende Bericht stellt den Projektstand zum gegenwärtigen Zeitpunkt (Juli 2020) dar. Es handelt sich um ein multizentrisches Projekt mit den Standorten: Uniklinikum Dresden und Medizinische Fakultät Leipzig. Außerdem beinhaltet die Untersuchung mehrere Teilprojekte, die teilweise einzeln verarbeitet und publiziert werden.

Die Ergebnispräsentation im hier vorliegenden Bericht konzentriert sich auf die Darstellung der hirnanatomischen Daten, sowie der endokrinen, metabolischen und psychophysiologischen Daten der Leipziger Stichprobe. Die Auswertung der fMRT-Daten, Speicheltests und der computergestützten Verhaltensaufgabe sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt (07/2020) noch nicht abgeschlossen. Eine Zusammenfassung der Teilprojekte und geplanten Publikationen findet sich unter Punkt 8.

## 2. Allgemeine Angaben zum Projekt

Gerüche gehen direkt ins Gehirn. Doch welche Rolle spielt die Geruchswahrnehmung beim Essverhalten? Und welche bei Menschen mit Adipositas, d.h. bei einer über das normale Maß hinausgehenden Vermehrung des Körperfettes? Wie werden gesunde und ungesunde Essensgerüche von Menschen mit und ohne Adipositas wahrgenommen und im Gehirn verarbeitet? Die hier vorliegende Studie widmet sich der Beantwortung dieser Fragen. Dafür betrachten wir den Zusammenhang von Adipositas und Geruchswahrnehmung mit der Größe und Funktion einer für das Riechen relevanten Hirnstruktur, dem Bulbus Olfactorius. Weiterhin untersuchen wir, welchen direkten Effekt Gerüche auf das Verhalten ausüben. Und wie Gerüche im Gehirn verarbeitet werden.

### Hintergrund, Ziele und Hypothesen

Adipositas ist gekennzeichnet durch starkes Übergewicht mit einem BMI von über 30kg/m<sup>2</sup>. Dabei gilt Adipositas als Risikofaktor für viele weitere Erkrankungen, welche die Gesundheit des Einzelnen und unser Gesundheitssystem in starkem Maße belasten (Korda et al., 2015). Zu diesen gehören Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus Typ 2, Schlaganfälle, Krebserkrankungen und Demenz (Rosenthal et al., 2017; Stevens et al., 2012). Da das Vorkommen von Übergewicht und Adipositas in den vergangenen Jahrzehnten rasant zugenommen hat (WHO 2017), mit einer aktuellen Prävalenz von 30 - 70% in der europäischen Region der WHO, handelt es sich um ein ernstzunehmendes Problem, das innovative Präventions- und Behandlungsmaßnahmen dringend notwendig macht.

Die Entstehung und Aufrechterhaltung von Adipositas ist multifaktoriell bedingt, wird jedoch insbesondere durch unsere Lebensumgebung begünstigt, in welcher energiereiche Lebensmittel jederzeit verfügbar sind (Berthoud, 2012; Lopez & Hynes, 2006; Lopez-Gonzalez et al., 2020). Dieser Umstand führt dazu, dass dem Körper wiederholt mehr Energie zugeführt wird, als er verbrauchen kann (Amin & Mercer, 2016). Insbesondere externe Reize, wie etwa Bilder von Essen, aber auch Essensdüfte, können Appetit und Heißhunger auslösen und dazu führen, dass wir Nahrung aufnehmen, selbst wenn wir physiologisch gesehen keinen Hunger verspüren.

Da das olfaktorische System des Menschen direkte Verbindung zum limbischen System im Gehirn aufweist (Doty, 2015), bietet es somit einen direkten Zugang zu oft unbewusst ablaufenden Entscheidungen für bestimmte Nahrungsmittel. Darüber hinaus finden sich verschiedene Rezeptoren für hungerrelevante Hormone, wie etwa Ghrelin und Insulin im Bulbus Olfactorius (BO) des olfaktorischen Systems (Palouzier-Paulignan et al., 2012). Dies indiziert einen

möglichen Zusammenhang zwischen homöostatischen Signalen (Hunger, Sättigung) und der Geruchswahrnehmung und –verarbeitung.

Die systematische Untersuchung der Rolle des Geruchssystems bei Adipositas ist wichtig, um veränderte Mechanismen des Appetits und der Nahrungsaufnahme besser zu verstehen und potentiell zu beeinflussen. Dennoch ist sie bisher nur wenig untersucht. Ein Großteil der bisherigen Studien zeigt, dass stark adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden ein verringertes Riechvermögen aufweisen: Dies gilt insbesondere für die Sensitivität für essensunabhängige Düfte wie n-Butanol (riecht vergärt) und Phenylethylalkohol (Rosengeruch), sowie für die Identifikation von Gerüchen (Fernandez-Garcia et al., 2017; Holinski, Menenakos, Haber, Olze, & Ordemann, 2015; Patel, DelGaudio, & Wise, 2015; Richardson et al., 2004; Skrandies & Zschieschang, 2015). Hingegen zeigten Stafford and Whittle (2015), dass adipöse im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden eine erhöhte Sensitivität für einen Schokoladenduft aufwiesen. Die Sensitivität für Gerüche ist ein Maß dafür, ab welcher Konzentration ein Geruch, wie etwa der einer frischen Pizza, aus der Umgebung wahrgenommen wird, und diese Funktion ist eng verknüpft mit Prozessen der Appetitentwicklung. Zusammengenommen sprechen bisherige Beobachtungen also dafür, dass die Riechleistung bei adipösen Probanden nicht generell eingeschränkt ist, sondern möglicherweise eine Reorganisation der olfaktorischen Repräsentationen zu beobachten ist. Bereits gezeigt werden konnte, dass adipöse Probanden süßen Essensdüften einen höheren subjektiven Wert beimessen als die normalgewichtige Kontrollgruppe (Stafford & Whittle, 2015). Dies, in Zusammenhang mit einer möglicherweise verminderten Riechleistung bei Adipositas, könnte mit der Beobachtung korrespondieren, dass Menschen mit Riecheinschränkungen häufiger süße Nahrungsmittel zu sich nehmen und ihrem Essen daher häufiger Zucker zufügen als normosmische (=normale Riechleistung) Kontrollprobanden (Duffy, Backstrand, & Ferris, 1995; Manesse et al., 2017). Bisher ist jedoch noch vollkommen ungeklärt, ob das Riechvermögen bei Adipositas generell oder nur für spezifische Duftdomänen vermindert ist. Außerdem ist noch offen, wie sich dies in physiologischen und neurophysiologischen Parametern widerspiegelt.

Die Riechleistung in olfaktorischen Tests (Identifikation, Diskrimination und Schwellentests) spiegelt sich in der Größe des Bulbus Olfactorius (BO) wider (Gudziol et al., 2009; Rombaux, Duprez, & Hummel, 2009). Bei verschiedenen Erkrankungen, die mit einer verminderten Riechleistung einhergehen, wie etwa Parkinson, Schizophrenie und Depression zeigt sich im Vergleich zu normosmischen Probanden auch ein vermindertes Volumen des BO (Li et al., 2016; Negoias et al., 2010; Turetsky et al., 2000). Dies kann ebenfalls bei Patienten mit

Geruchsverlust anderer Ursache gezeigt werden (Liu, Hang, Liu, & Han, 2017). Interessanterweise zeigt sich bei Rauchern, die erst eine kurze Zeit rauchen, zwar ein vermindertes Volumen des BO, jedoch noch keine signifikant verminderte Riechleistung (Schriever, Reither, Gerber, Iannilli, & Hummel, 2013). Das weist darauf hin, dass die Beeinträchtigung des olfaktorischen Systems sich bereits hirnanatomisch widerspiegelt, bevor eine merkliche Riecheinschränkung auftritt. Unklar ist, ob sich bei Adipositas ebenfalls eine hirnanatomische Veränderung im Bereich des BO, im Sinne eines verminderten Bulbus Volumens, zeigt.

Von besonderem Interesse ist darüber hinaus, welche Hirnprozesse an der Verarbeitung von essensassoziierten Düften bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden beteiligt sind. Untersuchungen an normalgewichtigen Probanden zeigen, dass insbesondere Hirnareale, die dem Belohnungssystem zuzuordnen sind, wie bspw. der mediale und ventromediale präfrontale Kortex und das ventrale Striatum (Bragulat et al., 2010; Eiler, Dzemidzic, Case, Considine, & Kareken, 2012; Sun, Veldhuizen, Babbs, Sinha, & Small, 2016) in die Verarbeitung von Düften involviert sind. Darüber hinaus sind insbesondere der orbitofrontale Kortex, der Hippocampus und die Amygdala (Eiler et al., 2012) sowie der piriforme Kortex (Sun et al., 2016) an der Geruchsverarbeitung beteiligt. Eine Untersuchung (Iannilli et al., 2015) mit ereigniskorrelierten Potentialen deutet bei Normalgewichtigen nach der Darbietung von essensassoziierten im Vergleich zu nicht-essensassoziierten Gerüchen auf die frühe Aktivierung von Belohnungs-assoziierten Arealen (posteriorer orbitofrontaler Cortex, Gyrus frontalis superior) hin. Außerdem konnten Eiler et al. (2014) zeigen, dass normalgewichtige Probanden für essensassoziierte im Vergleich zu nicht-essensassoziierten Gerüchen eine erhöhte Aktivierung im ventromedialen präfrontalen Kortex aufweisen, wohingegen bei adipösen Probanden keine unterschiedliche Aktivierung auf essens- und nicht-essensassoziierte Gerüche gefunden werden konnte. Dies weist darauf hin, dass der Belohnungswert dieser unterschiedlichen Gerüche bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden verändert sein könnte. Von besonderem Interesse ist hierbei, in welcher Weise Areale des Belohnungssystems in die Verarbeitung gesunder und ungesunder Essensdüfte involviert sind, also in der Verarbeitung von Düften die mit gesunden oder ungesunden Speisen oder Getränken assoziiert sind.

Zusammenfassend, gehen wir in der hier vorliegenden Studie also den Fragen nach, wie Menschen mit Adipositas im Vergleich zu Menschen mit Normalgewicht Düfte wahrnehmen und verarbeiten, sowie ob sich dies in der Anatomie des Bulbus Olfactorius widerspiegelt.

### 3. Studiendesign

Tabelle 1: Durchführung der Studie in den beiden Forschungseinrichtungen

	Leipzig	Dresden
Probanden	n=67	n=44
Durchgeführte Tests (in beiden Forschungseinrichtungen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riechvermögen</li> <li>• Speichelmenge bei Duftpräsentation</li> <li>• Anatomische MRT-Hirnschans</li> <li>• Fragebögen zum Essverhalten</li> </ul>	
Zusätzliche Tests in den einzelnen Forschungseinrichtungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionelle, und Resting-State MRT-Hirnschans</li> <li>• AATO-Experiment</li> <li>• Blutproben (Ghrelin, Insulin, Glucose, Leptin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ableitung von olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen mit Quellenlokalisierung</li> <li>• Schmeckvermögen</li> <li>• Funktioneller MRT Scan mit kurzen Duftdesign</li> </ul>

Wir stellen hier nur die Daten von Teilnehmern vor, die am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig getestet wurden. Die Teilnehmer wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen getestet. Am ersten Testtag nahmen wir nach einer nächtlichen Fastenzeit von etwa 12 Stunden eine Blutprobe. Alle Teilnehmer wurden mit der Kurzform des Geruchserkennungstests Sniffin' Sticks auf normale olfaktorische Funktion untersucht (Mueller & Renner, 2006). Darüber hinaus wurden sie einer medizinischen Untersuchung unterzogen, um Körpergewicht, Körpergröße, Taillen- und Hüftumfang und den Körperfettanteil (gemessen mittels Bioimpedanzanalyse) zu ermitteln. Wir erhoben mehrere Interviews und Fragebögen, um das Essverhalten, das frühere und gegenwärtige Rauchverhalten, einschließlich des Passivrauchens, sowie Informationen über die Menstruationszyklusphase der weiblichen Teilnehmerinnen zu erfassen. Darüber hinaus führten wir am ersten Testtag eine computergestützte Verhaltensaufgabe und Speicheltests durch, die nicht Teil der hier vorgestellten Datenpräsentation sind. Am zweiten Testtag unterzogen sich die TeilnehmerInnen nach einer 2-stündigen Nüchternperiode einem 50-minütigen MRT-Scan, bestehend aus einem anatomischen und einem funktionellen Teil. Nach dem Scannen füllten die Teilnehmer weitere Fragebögen aus. In den hier vorgestellten Ergebnissen konzentrieren wir uns nur auf den anatomischen Scan, da die Auswertung der fMRT-Daten noch nicht abgeschlossen ist.

#### 4. Probanden (Teilstichprobe Leipzig)

An der Untersuchung am Standort Leipzig nahmen 67 Probanden teil (33 Frauen, 34 Männer), 28 Teilnehmer hatten Normalgewicht (BMI = 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), 28 Teilnehmer waren fettleibig (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) und 11 Teilnehmer waren übergewichtig (BMI = 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) (Einzelheiten siehe Tabelle 1). Alle Teilnehmer wurden aus der Datenbank des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig, Deutschland, rekrutiert. Sie waren zwischen 21 und 41 Jahre (28,5±4,6 Jahre) alt, um den Einfluss des Alters auf die olfaktorische Leistung zu minimieren (Hummel et al., 2007). Wir schlossen aktuelle oder kürzlich verstorbene Raucher (< 3 Jahre Abstinenz) und Personen mit Allergien, Vorgeschichte von Nasenoperationen (außer Adenoidektomie im Kindesalter) und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Schilddrüsenerkrankungen oder Diabetes mellitus) aus. Weitere Ausschlusskriterien waren vegetarische/vegane Ernährung, Vorgeschichte von neurologischen oder psychiatrischen Störungen, aktueller Medikamentengebrauch (ausgenommen orale Kontrazeptiva), Drogenkonsum innerhalb der letzten 4 Wochen und Alkoholismus. Schwangere und gegenwärtig stillende Frauen wurden aus ethischen Gründen und weil die Geruchswahrnehmung bei diesen Erkrankungen verändert ist, ausgeschlossen. Alle Teilnehmerinnen wurden zuvor mittels Telefoninterviews untersucht und mussten unsere Einschlusskriterien erfüllen (Alter zwischen 18 - 45 Jahren). Nach dem Einschluss gaben die Teilnehmerinnen eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (Ethiknummer 387/17-ek, Ethikvotum: 2017-10-17).

#### 5. Methoden und Erhebungsinstrumente

##### Testung der Riechfähigkeit

Zur Testung der olfaktorischen Leistung gibt es seit einigen Jahren verschiedene standardisierte Messmethoden. Zu diesen gehört die von Kobal und Hummel (1996) entwickelte Sniffin' Sticks Testbatterie (Burghardt®, Wedel, Germany). Der Sniffin' Sticks Test® ist ein gut validiertes und normiertes Instrument, das in den letzten Jahren in vielen Studien zur Überprüfung der Riechleistung verwendet wurde. Mit ihm werden drei Aspekte der Riechleistung überprüft: die Identifikation von Gerüchen, die Geruchsschwelle und die Geruchsdiskrimination (Hummel, Sekinger, Wolf, Pauli, & Kobal, 1997). Alle Duftstoffe werden in sogenannten Riechstiften präsentiert. Es handelt sich dabei um Stifte, deren Spitze einen bestimmten Duft freigibt, sie werden in etwa 2cm Abstand zur Nase hingehalten, um daran zu riechen.

Im Identifikationstest werden den Probanden die Duftstoffe präsentiert, gleichzeitig wird ein Kärtchen mit einer Auswahl von vier Düften vorgelegt. Der Proband soll anhand der vier vorgegebenen Möglichkeiten auswählen, welchen Duft er/sie gerochen hat.

Zur Testung der Geruchsschwelle und der Diskrimination werden die Probanden mit einer Schlafmaske verblindet. Bei der Schwellentestung wird gemessen, ab welcher geringen Konzentration ein Duft wahrgenommen werden kann. Dafür werden drei Duftstifte präsentiert, einer der Stifte enthält dabei den Duftstoff (n-Butanol) in einer geringen Konzentration, die anderen zwei enthalten keinen Duft. Die Aufgabe des Probanden ist es, den Stift herauszufinden, welcher den Duftstoff enthält. In einem Single-Staircase Verfahren wird die individuelle Riechschwelle bestimmt. Bei der Diskriminationsaufgabe werden ebenfalls drei Stifte präsentiert, hierbei riechen zwei Stifte gleich und einer anders, die Aufgabe des Probanden ist es, den andersriechenden Stift herauszufinden.



Abbildung 1 – Sniffin' Sticks Testbatterie (Burghardt®, Wedel, Germany)

#### Identifikationstest (Screening)

Das kurze Geruchs-Screening ist eine durch Mueller und Renner (2006) adaptierte, verkürzte Form des Identifikationstests der von Kobal und Hummel (1996) entwickelten Sniffin' Sticks Testbatterie (Burghardt®, Wedel, Germany). Es werden nur 5 Duftstoffe präsentiert, um normosmische und anosmische Probanden voneinander zu unterscheiden. Dieser Test dient als Ausschlussverfahren, werden weniger als 4 Duftstoffe erkannt, wird die Untersuchung abgebrochen, um Kosten und Aufwand zu sparen.

## Fragebögen und Interviews

Wir führten zunächst ein Screening auf Ein- und Ausschlusskriterien und Bildung durch, wobei wir einen selbst entwickelten Screeningfragebogen verwendeten. Depressive Symptome wurden mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al., 1961) in Bleistiftform zu Beginn des ersten Testtages erfasst, um akute suizidale Tendenzen zu kontrollieren und Teilnehmer mit einem Summenscore >18 auszuschließen, da Depressionen ein Störfaktor für Geruchsbeeinträchtigungen sind (Negoias et al., 2010). Zusätzlich wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer mittels eines Raucherinterviews, das zuvor in der Leipziger LIFE-Studie durchgeführt wurde, face-to-face zu ihrem Raucherstatus befragt (Loeffler et al., 2015). Das Interview enthält Fragen zu ihrem vergangenen und gegenwärtigen Rauchverhalten sowie zum Passivrauchen. Das Essverhalten wurde mit Hilfe der deutschen Version (Nagl, Hilbert, Zwaan, Braehler, & Kersting, 2016) des Drei-Faktoren-Essens-Fragebogens (TEFQ) (Stunkard & Messick, 1985) Kurzfragebogen zu Nahrungsfett und freiem Zucker (DFS) (Fromm & Horstmann, 2019) und die deutschen Versionen der Fragebögen zu Heißhunger auf Lebensmittel (FCQ) (Meule, Hermann, & Kübler, 2014) und Schokolade (FCQ-C) (Meule & Hormes, 2015). Darüber hinaus erhielten wir Informationen über den Menstruationszyklus von Frauen zur Beurteilung der Zyklusphase, da die Geruchsempfindlichkeit in der folliculären Phase des Zyklus / unter oraler Verhütung höher und in der lutealen Phase geringer ist (Derntl et al., 2013; McNeil et al., 2013).

## Blutentnahme

Venöse Blutproben wurden nach einer Nüchternperiode von etwa 12 Stunden unter Verwendung von 7 ml Sarstedt S-Monovette-Behältern, die mit Gerinnungsaktivator präpariert waren, für Serumleptin und Insulin und 2,7 ml Fluorid/EDTA-Präparate für Glukose entnommen. Die Glukoseröhrchen wurden sofort bei 4000 U/min bei 4 °C zentrifugiert und das Serum nach 30-minütigem Stehenlassen bei Raumtemperatur zentrifugiert. Serum und Glukose wurden in zwei 1-ml-Röhrchen (Eppendorf Safe-Lock-Röhrchen) getrennt und unmittelbar nach der Zentrifugation bei -80 °C eingefroren.

## MRT

Hirnbilddaten wurden mit einem 3-Tesla-Siemens-SKYRA-Scanner von Siemens, der mit einer 20-Kanal-Kopfspule ausgestattet ist, erfasst. Ein MPRAGE-Datensatz (Mugler & Brookeman,

1990) wurde erfasst, um ein T1-gewichtetes Bild zu erstellen. TR=2300 ms, echo time; TE=2,98 ms, inversion times; TI=900 ms (non-selective inversion recovery), flip angle; FA=9°, nominal resolution = 1 mm isotropic. Das rechte und linke BO-Volumen wurden mit T2-gewichteten Multislice-Turbospin-Echo-Bildern mit TR/TE/FA=6630 ms/126 ms/160°, einer räumlichen Auflösung = 0,5x0,5 (in der Ebene), 1 mm Schichtdicke, 30 Schichten (kein Schichtspalt) und Signalmittelwerten = 2 bestimmt.

## 6. Datenanalyse

R-Version 3.4.3. innerhalb von RStudio (RStudio Team, 2016) wurde für die statistische Auswertung verwendet. Wir verwendeten den BMI als kontinuierliche Variable oder als Gruppenvariable (Normalgewicht: BMI 18,4 - 24,99 kg/m<sup>2</sup>, adipös: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Wir verwendeten WHR (waist hip ratio), WHT (waist height ratio), zirkulierende Leptinspiegel, Körperfettanteil (in %) und FMI (fat mass index: Körperfett in kg dividiert durch Körpergröße in cm ins Quadrat) als zusätzliche Maße für den Gewichtsstatus, die mehr mit der metabolischen Gesundheit zusammenhängen. Insbesondere WHT und FMI wurden als zuverlässige Prädiktoren des metabolischen Risikos bei Adipositas identifiziert (Liu et al., 2013; Łopatyński et al., 2003). Die Bewertung der Insulinresistenz durch das Homöostase Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) (Matthews et al., 1985), ein Index, der als Proxy der Insulinresistenz dient, wurde dann aus Insulin und Glukose mit Hilfe des HOMA2-Rechners (<https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>) unter Anwendung der folgenden Formel berechnet:  $HOMA-IR = \text{Glukose [mmol/l]} \times \text{Insulin [pmol/l]} / 135$ .

Die  $\alpha$ -Level wurde auf .05 festgelegt. Die Bonferroni-Korrektur wurde angewandt, um das  $\alpha$ -Level für multiples Testen anzupassen. Wann immer statistische Annahmen für parametrische Tests verletzt wurden, wandten wir nichtparametrische, robuste Tests an. Wir definierten Ausreißer als Werte unter oder über dem Interquartilbereich von 2,2 aus dem unteren oder oberen Quartil der Stichprobe (Hoaglin & Iglewicz, 1987).

Die Größe des Bulbus Olfactorius wurde mit der Software 3D Slicer (Fedorov et al., 2012), Version 4.10.2, (<https://www.slicer.org/>), bestimmt. Wir verwendeten die planimetrische Konturierungsmethode (Rombaux, Duprez, & Hummel, 2009). Der Untersucher grenzt die BOs in den koronalen Schnitten manuell ab und multipliziert jede Oberfläche (mm<sup>2</sup>) mit der Schichtdicke (1 mm). Das hintere Ende der BOs wird erreicht, wenn zwei gleich große, schmalere Oberflächenbereiche zweimal hintereinander zu sehen sind. Schließlich werden alle erhaltenen Volumina für das Gesamtvolumen addiert. Die BO-Messungen wurden von drei

unabhängigen Experimentatoren durchgeführt, die für den Gewichtsstatus und das Geschlecht der Teilnehmer verblindet waren. Der Mittelwert ihrer Ergebnisse dient als BO-Volumen. Zunächst wendeten wir ein Gruppendesign an, um die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen gemäß den internationalen Standards für das BO-Volumen bei der Kontrolle des Geschlechts anzuzeigen. Annahme-Tests zeigten eine Homogenität der Varianzen/Kovarianzen, die mit dem Box'schen M-Test bewertet wurden. Es gab keine univariate/multivariate Ausreißer, wie durch standardisierte Residuen von mehr als  $\pm 3$  Standardabweichungen/Mahalanobis-Abstand bestimmt. Zweitens wurde die Beziehung zwischen BO-Volumen und Maßen, die den Körpergewichtsstatus widerspiegeln (BMI, WHR, Körperfettanteil, Leptin), durch Korrelationsanalyse bewertet. Wir führten eine partielle Spearman'sche Rangkorrelation für nicht normalverteilte Variablen (BMI, WHR, Leptin, Insulin, HOMA-IR, Alter, TDI-Score, Geruchsidentifikation, Geruchsunterscheidung, Craving-Fragebögen, Fragebögen zum Essverhalten, Geruchsfragebögen) mit dem BO-Volumen durch. Da das BO-Volumen bei Frauen im Vergleich zu Männern geringer ist, verwendeten wir das Geschlecht als Kovariate. Zusätzlich verwendeten wir eine partielle Pearson'sche Produktmoment-Korrelation, um die Beziehung zwischen normalverteilten Variablen (Körperfettanteil, Geruchsschwelle, DFS-Daten) darzustellen.

## 7. Bisherige Ergebnisse

### Demografische Beschreibung der Stichprobe

Die Merkmale der Teilnehmer sind in Tabelle 1 aufgeführt. Deskriptive Werte sowohl für die Gesamtstichprobe als auch für BMI-Untergruppen sind aufgeführt. Tabelle 1 enthält allgemeine Merkmale (Alter, depressive Symptome, Informationen zum Passivrauchen), metabolische Gesundheitsparameter (BMI, WHR, Körperfettanteil) und hormonelle Parameter (Plasmainsulin, Glukose und Leptin, HOMA-IR-Score). Die BDI-Scores zeigten bei allen Probanden keine oder nur leichte depressive Symptome an (Mittelwert = 3,01, SD = 3,35, Bereich: 0 - 13), jedoch wiesen Teilnehmer mit Adipositas signifikant mehr depressive Symptome auf als Teilnehmer mit Normalgewicht. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Teilnehmer signifikant in BMI, WHR und Körperfettanteil. Teilnehmer mit Normalgewicht hatten auch signifikant niedrigere HOMA-IR-Werte sowie niedrigere Plasmainsulin-, Glukose- und Leptinspiegel im Vergleich zu adipösen Teilnehmern.

Tabelle 1 Beschreibung der Stichprobe (Leipzig)

	Gesamt	Normalgewichtige (NW)	Adipöse (ADI)	<i>p</i> -Value/F Value zwischen NW und ADI	Übergewichtige
		Mean±SD (range)			
<i>Allgemeine Eigenschaften</i>					
n	67	28	28		11
Geschlecht	33 ♀, 34 ♂	14 ♀, 14 ♂	14 ♀, 14 ♂		5 ♀, 6 ♂
Alter (in Jahren)	28.5±4.6 (21 - 41)	27.1±4.3 (21-35)	29.5±5.1 (21-41)	.109/2.3 <sup>a</sup>	29.5±3.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.4±6.6 (18.9 - 45.4)	22,3±1.6 (18.9-24.9)	35.1±4.3 (30.1-45.4)	< .001***/212.834 <sup>a</sup>	26.9±1.4
WHR	.89±.08 (.75 - 1.05)	.84±.06 (.75-.98)	.93±.08 (.80-1.05)	< .001***/23.875 <sup>b</sup>	.88±.06
WHT	.52±.09 (.38 - .71)	.43±.04 (.38 - .53)	.61±.05 (.51 - .71)	< .001***/222.22 <sup>b</sup>	.51±.03 (.45 - .55)

Körperfettanteil in %	28.43±11.60 (8.21 - 60.60)	20.56±6.02 (8.21-30.51)	37.50±10.6 5 (11.99- 60.60)	< .001***/53.658 <sup>b</sup>	25.39±8.31
FMI	.15±.09 (.03 - .43)	.08±.02 (.03 - .11)	.23±.08 (.07 - .43)	< .001***/92.03 <sup>b</sup>	.12±.50 (.07 - .18)
BDI sum score	3.0±3.3 (0 - 13)	2.0±2.8 (0-11)	4.2±3.8 (0-13)	.018*/5.905 <sup>a</sup>	2.5±2.5
Passivrauchen in h	1.5±2.7 (0-15)	1.5±2.9 (0-15)	1.5±3.0 (0-15)	.964/1.002 <sup>a</sup>	1.5±1.5

### *Hormonprofil*

HOMA-IR	1.14±.91 (.10 - 5.10)	.69± .38 (.10-1.80)	1.73±1.10 (.60-5.10)	< .001***/21.903 <sup>a</sup>	.78±.37
Leptin	15.41±13.91 (.10 - 61.90)	8.13±6.23 (.10-27.70)	24.04±15.9 5 (3.40- 61.90)	< .001***/21.878 <sup>b</sup>	9.97±8.04
Insulin	60.18±49.36 (7.00 - 278.30)	36.36±19.82 (7.00-92.60)	91.68±60.3 7 (30.40- 278.30)	< .001***/21.222 <sup>a</sup>	40.59±19.74
Glukose	5.32±.43 (4.58 - 6.45)	5.15±.45 (4.58-6.16)	5.54±.39 (4.62-6.45)	.001**/11.777 <sup>a</sup>	5.18±.18

WHR, waist hip ration; WHT, waist height ratio; FMI, fat mass index; BDI, Beck's Depressions Inventar; HOMA-IR, homeastatic modell assessment of insulin resistance

### Riechfunktion

Die mit Sniffin' Sticks und Food Associated Odor Test (FAOT) bewertete Geruchsfunktion ist in Tabelle 2 angegeben. Es wurde eine einseitige multivariate Varianzanalyse durchgeführt, um den Einfluss des Gewichtsstatus (Normalgewicht vs. Adipositas) auf die olfaktorische Leistung (Geruchsidentifizierung, Geruchsdiskriminierung, Geruchsidentifizierung, TDI-Summenscore) bei der Kontrolle des Geschlechts zu bestimmen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gewichtsgruppen in allen olfaktorischen Tests,  $F(3,51)=.389$ ,  $p=.761$  (Tabelle 2).

Darüber hinaus war keiner der Geruchstests mit dem BO-Volumen oder dem BMI assoziiert (Produktmoment-Korrelation nach Pearson und Rangfolgekorrelation nach Spearman, Tabelle 2).

Tabelle 2 Korrelation der Riechfunktion mit Bulbusvolumen und BMI

	Gesamt (n=67)	Korrelation mit BMI	Korrelation mit BO Volumen	Normal gewicht (n=28)	Adipositas (n=28)	p-Value/F Value zwischen NW und ADI	Über- gewicht (n=11)
	Mean±S D (range)		p-Wert/r		Mean±SD (range)		
<i>Riechtests</i>							
Schwelle	7.63±1.8 5 (1.75 - 11.00)	.393/ -.109 <sup>a</sup>	.348/.120 <sup>a</sup>	7.65±2.19 (1.75- 11.00)	7.56±1.61 (4.25- 10.50)	.959/.030 <sup>b</sup>	7.75±1.6 5
Diskrimination	12.45±2. 12 (6 - 16)	.938/.010 <sup>a</sup>	.505/.086 <sup>a</sup>	12.11±2.67 (6-16)	12.64±1.66 (10-16)	.863/.812 <sup>b</sup>	12.82±1. 54
Identifikation	13.55±1. 51 (9-16)	.268/ -.142 <sup>a</sup>	.807/.003 <sup>a</sup>	13.54±1.17 (11-15)	13.43±1.91 (9-16)	.801/.064 <sup>b</sup>	13.91±1. 14
Sumscore	33.63±3. 90 (22.75- 40.25)	.230/ -.133 <sup>a</sup>	.244/.149 <sup>a</sup>	33.29±4.60 (22.75- 40.25)	33.63±3.54 (26.25- 38.50)	.758/.096 <sup>b</sup>	34.48±2. 85
FAOT	13.4±1.4 7 (9-16)	.272/ -.141 <sup>a</sup>	.854/.024 <sup>a</sup>	13.29±1.27 (10-15)	13.39±1.50 (11-16)	.774/.083 <sup>b</sup>	13.73±1. 90

Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und BMI sowie weiteren Markern, die mit metabolischer Gesundheit bei Adipositas assoziiert sind

Mittelwerte, Standardabweichungen und Spannweite des BO-Volumens und des gesamten Hirnvolumens, gruppiert nach Gewichtsstatus und insgesamt, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Zunächst untersuchten wir Gruppenunterschiede im BO-Volumen zwischen Teilnehmern mit

Adipositas und Normalgewicht. Wir fanden einen signifikanten Gruppeneffekt, MANCOVA ( $F(1,52)=8.119, p=.004$ ) mit geringerem Volumen bei Personen mit Adipositas (Abbildung 1). Zusätzlich untersuchten wir das gesamte Hirnvolumen, um die Spezifität dieses Effekts zu kontrollieren. Es gab keinen Unterschied im Gesamthirnvolumen in den Gewichtgruppen ( $F(1,52)= 1691, p=.682$ ).

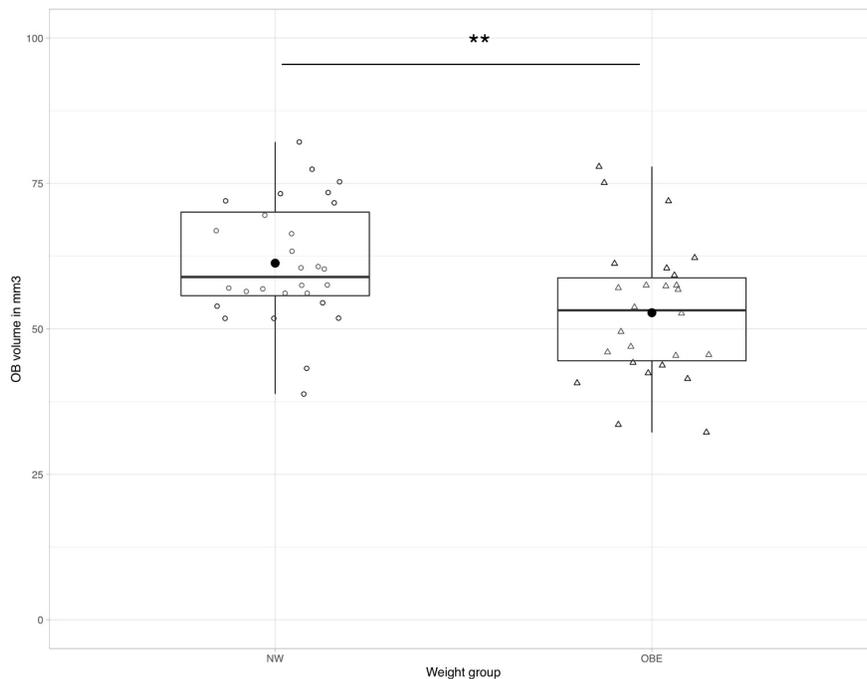


Abbildung 1 Gruppenunterschiede zwischen Normalgewichtigen und adipösen Probanden hinsichtlich des Volumen des BO

Zusätzlich untersuchten wir die Beziehung zwischen BO-Volumen und BMI als kontinuierliche Variable sowie andere Messgrößen, die mit metabolischer Gesundheit bei Adipositas assoziiert sind. Eine partielle Spearman'sche Rangfolgekorrelation wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen BMI und BO-Volumen unter Kontrolle des Geschlechts zu bestimmen. Es ergab sich eine schwache, negative Korrelation zwischen BO-Volumen und BMI, die statistisch signifikant war ( $r=-.278, n=65, p=.028$ ), (Abbildung 2). Darüber hinaus untersuchten wir andere Messgrößen, die mit dem metabolischen Gesundheitszustand bei Adipositas assoziiert sind: HOMA-IR, Leptin, Körperfettanteil, WHT, WHR und FMI (Abbildung 2). Es wurde eine partielle Pearson'sche Produktmoment-Korrelation durchgeführt, um die Beziehung zwischen Körperfettanteil und BO-Volumen zu bestimmen. Es ergab sich eine schwache, negative Korrelation zwischen BO-Volumen und Körperfettanteil, die statistisch signifikant war ( $r=-.273, n=65, p=.031$ ). Zur Bestimmung der Beziehung zwischen BO-Volumen und HOMA-

IR/Leptin/WHT/WHR/FMI unter Kontrolle des Geschlechts wurde eine partielle Korrelation (Spearman) durchgeführt. Es gab statistisch signifikant schwache, negative Korrelationen für HOMA-IR und BO-Volumen ( $r=-.258$ ,  $n=65$ ,  $p=.041$ ), Leptin und BO-Volumen ( $r=-.253$ ,  $n=65$ ,  $p=.045$ ) sowie für WHT und BO-Volumen ( $r=-.321$ ,  $n=65$ ,  $p=.010$ ). Es gab jedoch keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen BO-Volumen und WHR ( $r=-.199$ ,  $n=65$ ,  $p=.118$ ) oder FMI ( $r=-.216$ ,  $n=65$ ,  $p=.089$ ) bei der Kontrolle auf Geschlecht

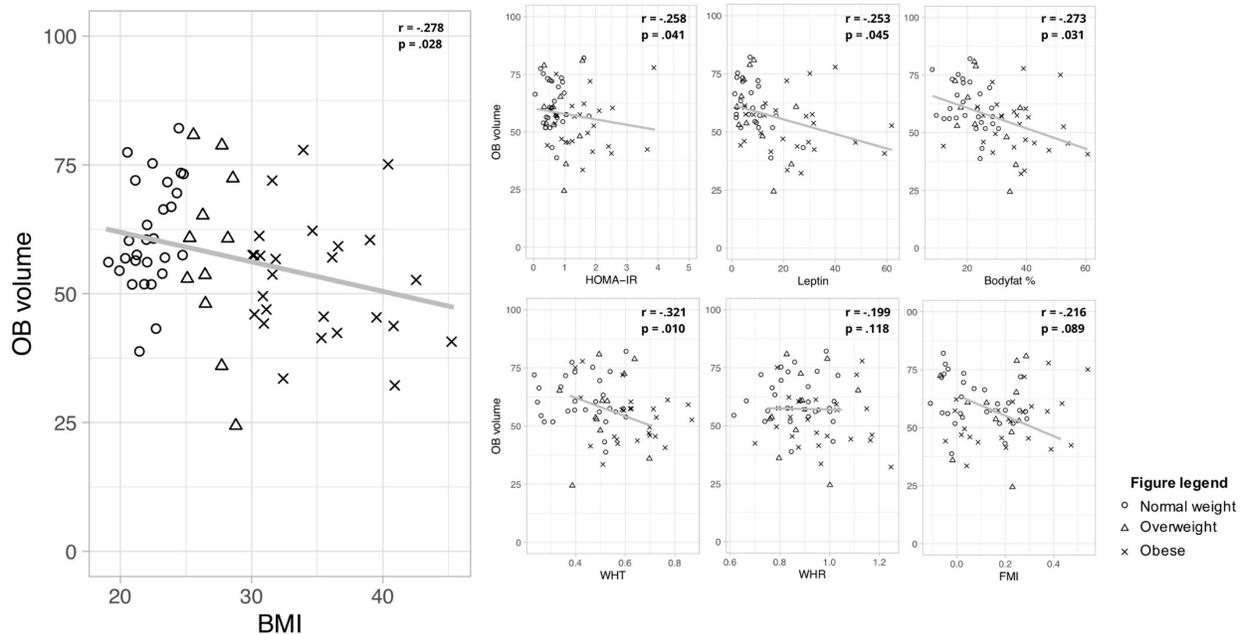


Abbildung 2 Korrelation von Volumen des Bulbus Olfactorius (BO) und BMI sowie weiteren Markern, die mit metabolischer Gesundheit assoziiert sind

Tabelle 3 Bulbusvolumen in Abhängigkeit von BMI Status

	Gesamt	Normalgewicht (n=28)	Adipositas (n=26)	p-Value/F Value zwischen NW und ADI	Übergewic ht
		Mean±SD (range)			
BO Volumen rechts	56.95±12.83 (26.21-82.47)	61.01±10.67 (26.21-82.47)	52.05±10.94 (30.59-74.87)	<b>.002**/9.272<sup>a</sup></b>	58.19±18.3 3
BO Volumen links	57.59±13.35 (22.59-84.25)	61.58±11.25 (22.59-82.74)	53.51±13.07 (32.44-80.90)	<b>.016*/5.959<sup>a</sup></b>	57.07±16.8 3

BO Volumen gesamt	57.27±12.64 (24.40-82.13)	61.29±10.33 (24.40-80.83)	52.78±11.64 (32.30-77.89)	<b>.004**/8.119<sup>a</sup></b>	57.63±17.2 7
Gesamt- hirnvolumen	1.20±.10 (.96-1.39)	1.21±.10 (1.04-1.33)	1.20±.10 (1.00-1.39)	.682/.169 <sup>a</sup>	1.18±.08

#### Zusammenhang zwischen Essverhalten und Bulbusvolumen

Eine Spearman'sche Rangfolgekorrelation wurde angewandt, um die Beziehung zwischen BMI und Fragebögen zum Essverhalten zu untersuchen. Wir fanden eine schwache, positive Korrelation zwischen BMI und der Skala „Cognitive Restraint“ sowie der Hungerskala des TFEQ ( $r=.258$ ,  $n=61$ ,  $p=.041$ ;  $r=.249$ ,  $n=61$ ,  $p=.049$ ).

Eine partielle Spearman'sche Rangfolgekorrelation wurde durchgeführt, um die Beziehung zwischen den Daten aus dem Fragebogen zum Essverhalten und dem BO-Volumen bei der Kontrolle des Geschlechts zu bestimmen. Es bestand eine schwache, positive Korrelation zwischen BO-Volumen und Heißhunger auf Schokolade (Summenwert aus dem FCQ-Trait Chocolate Fragebogen), die statistisch signifikant war ( $r=.278$ ,  $n=59$ ,  $p=.033$ ).

Dennoch behandeln wir diese Befunde mit Vorsicht, da sie eine Korrektur des Alpha-Niveaus bei multiplen Tests nicht standhalten würden.

8. Bisherige und noch ausstehende Ergebnisse & geplante Publikationen (Übersicht)

Daten	Aktueller Stand	Publikation
Psychophysiologische Daten und anatomische MRT Daten	Daten in Publikation verarbeitet	Eingereicht bei Frontiers in Human Neuroscience 07/20
fMRT Leipzig	Daten in finaler Phase der Analysen, Manuskript in Vorbereitung	Preregistrierung in 06/2020 erfolgt auf OSF; Publikation geplant für 10/2020
fMRT Dresden	Daten in Publikation verarbeitet	Eingereicht bei International Journal of Obesity 08/2020
Automatische Annäherungstendenzen & Speicheldaten	Daten in Masterarbeit verarbeitet, Publikation in Vorbereitung	Publikation geplant für 02/2021
Zusammenführung Daten Dresden & Leipzig	Hirnanatomische und metabolische Informationen sollen in einem gemeinsamen Paper verarbeitet werden	Preregistrierung für 09/2020 geplant

## 9. Relevanz auf den medizinischen Fortschritt

Ziel der geplanten Studie war es, offene Fragen zum Zusammenhang von Adipositas und Geruchswahrnehmung zu klären. Hierfür verwendeten wir sowohl behaviorale als auch physiologische und hirnanatomische sowie -funktionellen Messungen.

In den bisher ausgewerteten Daten konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass das BO-Volumen bei Personen mit Adipositas im Vergleich zu Personen mit Normalgewicht reduziert ist.

Zusätzlich fanden wir schwache negative Korrelationen zwischen OB-Volumen und BMI sowie andere Messgrößen, die mit metabolischer Gesundheit bei Adipositas assoziiert sind, wie etwa der Körperfettanteil, WHT, Leptinspiegel und Insulinresistenz. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Adipositas eine neuroanatomische Veränderung der BOs im Vergleich zu gesunden Teilnehmern mit Normalgewicht vorliegt. Da wir zeigen konnten, dass das gesamte Hirnvolumen in unserer Stichprobe nicht mit dem BMI und dem Gewichtsstatus assoziiert war, kommen wir zu dem Schluss, dass unsere Beobachtung spezifisch für das olfaktorische System ist und nicht mit einer allgemeinen Atrophie des Gehirns in unserer adipösen Stichprobe zusammenhängt. Da sich unsere Gruppen nicht im Alter unterscheiden, können wir zudem einen häufig beobachteten Effekt des Alters auf den Geruchssinn bei Adipositas aufgrund älterer adipöser Studienpopulationen im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten ausschließen, wie in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel von Peng und Kollegen diskutiert wurde (Peng et al., 2019).

Doch was könnten die zugrundeliegenden Ursachen für ein geringeres BO-Volumen bei Adipositas sein? Unsere Beobachtung wirft die Frage auf, ob die Verringerung des BO-Volumens an der Entstehung der Adipositas beteiligt ist oder eine Folge dieser Erkrankung. Erstens könnte es möglich sein, dass eine veränderte olfaktorische Verarbeitung zu Veränderungen des Essverhaltens führt und damit die Gewichtszunahme begünstigt. Zweitens könnte es möglich sein, dass eine Reduktion des BO-Volumens eine Folge der Adipositas ist und zum Beispiel durch metabolische und endokrine Beeinträchtigungen verursacht wird. Beide Fragen können durch das Design unserer Studie nicht vollständig beantwortet werden. Dennoch gehen wir davon aus, dass der letztgenannte Gesichtspunkt wahrscheinlicher ist, da sich gezeigt hat, dass die olfaktorische Dysfunktion bei schwerer Adipositas im Vergleich zu Übergewicht oder mäßiger Adipositas ausgeprägter ist (Fernandez-Garcia et al., 2017; Pastor et al., 2016; Richardson et al., 2004).

Überraschenderweise konnten wir keinen Zusammenhang zwischen BO-Volumen bzw. BMI und psychophysiologischen Messungen der olfaktorischen Fähigkeiten finden. Dies ist aus

zwei Gründen verwunderlich: (1) Adipositas ist häufig mit einer verringerten Riechfunktion assoziiert und (2) wir erwarteten, dass ein geringeres BO-Volumen bei Adipositas mit einer geringeren olfaktorischen Funktion zusammenhängt. Was den ersten Punkt betrifft, so sind wir der Meinung, dass unsere sehr junge und gesunde adipöse Stichprobe der Grund für die erhaltene olfaktorische Fähigkeit sein könnte. Wie bereits von unserer Arbeitsgruppe diskutiert, ist es plausibel, dass Personen mit Adipositas, die aber metabolisch gesund sind, eine normale olfaktorische Funktion haben können (Poessel et al., 2020). Diese Sichtweise steht im Einklang mit einem anderen Befund, dass insbesondere Menschen, die im Vergleich zu mäßig adipösen Personen morbid adipös sind, von Einschränkungen der olfaktorischen Funktion betroffen sind (Richardson et al., 2004). In diesem Zusammenhang könnten vorgeschlagene Erklärungsmodelle für die Beeinträchtigung der Geruchsfunktion bei Adipositas dieses Phänomen erklären: Sie weisen auf eine wichtige Rolle metabolischer und hormoneller Veränderungen bei Adipositas hin, die eine veränderte Geruchswahrnehmung verursachen können (Fernandez-Garcia et al., 2017; Peng et al., 2019). So hat beispielsweise Leptin, welches bei Adipositas häufig erhöht ist, eine hemmende Rolle auf die Geruchsfunktion (Getchell et al., 2006). Was den zweiten Punkt betrifft, so ist es möglich, dass ein vermindertes BO-Volumen bei Adipositas ein frühes Zeichen für die pathophysiologischen Veränderungen der olfaktorischen Funktion ist. Daher könnte Adipositas und die damit verbundenen metabolischen Veränderungen negative Auswirkungen auf das olfaktorische System haben, bevor dies durch offensichtliche psychophysische Funktion sichtbar wird. Insbesondere unsere junge Stichprobe, mit einer verhältnismäßig kurzen Dauer der Fettleibigkeit und dementsprechend erhaltene metabolische Gesundheit könnten der Grund für eine hohe olfaktorische Funktion in unserer Stichprobe sein (Attems et al., 2015; Lacroix et al., 2015; Riera & Dillin, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir im Rahmen unserer Studie nachweisen konnten, dass bei Adipositas hirnanatomische Veränderungen des olfaktorischen Systems in Form eines verringerten Volumens des Bulbus Olfactorius, vorliegen, die jedoch nicht mit einer verringerten sensorischen Funktion assoziiert sind. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Marker der metabolischen Gesundheit bei Adipositas negativ korreliert sind mit dem Volumen des BOs. Noch ausstehend im Rahmen unserer Datenerhebung ist der Zusammenhang von Adipositas mit der hirnfunktionellen Verarbeitung von Essensdüften sowie Verhaltensdaten dazu wie Essensdüfte automatische Annäherungstendenzen zu Bildern von hoch- und niedrig kalorischen Essen beeinflussen.