

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

---

# **Veränderung der Hirnstruktur im Laufe der Zeit bei Patienten mit Riechstörungen**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Amelie Betz

aus Weiden i. d. OPf.

Dresden 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Promotionskommission

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Lebensqualität durch Riechen .....	1
1.2 Studienziel.....	3
<b>2 Der Geruchssinn – Theoretischer und empirischer Hintergrund.....</b>	<b>4</b>
2.1 Das olfaktorische System .....	4
2.1.1 Bulbus olfactorius und die zentrale Geruchsverarbeitung .....	8
2.1.2 Signaltransduktion .....	12
2.1.3 Codierung olfaktorischer Reize .....	14
2.1.4 Plastizität des olfaktorischen Systems .....	16
2.2 Riechstörungen .....	17
2.2.1 Epidemiologie .....	17
2.2.2 Klassifikation der Riechstörungen.....	19
2.2.3 Terminologie von Riechstörungen .....	26
2.2.4 Diagnostik von Riechstörungen .....	27
2.2.5 Therapeutische Maßnahmen .....	30
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>34</b>
3.1 Studiendesign .....	34
3.2 Datenmanagement.....	35
3.3 Messinstrumente .....	37
3.3.1 Psychophysische Riechtestung - Die Sniffin' Sticks .....	37
3.3.2 Bildgebende Methoden – Magnetresonanztomographie .....	46
3.3.3 Datenverarbeitung und Statistik.....	58
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>59</b>
4.1 Deskriptive Statistik .....	59
4.1.1 Übersicht des Gesamtkollektivs .....	59
4.1.2 Ursache der Riechstörung .....	60
4.1.3 Dauer der Riechstörung.....	60
4.2 Psychophysische Riechtestung .....	61
4.2.1 Klassifikation der RS bei Patienten anhand des SDI-Wertes .....	61
4.2.2 Klassifikation der Kontrollen anhand des SDI-Wertes .....	62

---

4.2.3	Klassifikation der Patienten anhand des Schwellenwertes.....	62
4.2.4	Klassifikation der Patienten anhand des Lila-Tests .....	62
4.3	Bulbusvolumetrie: Vergleich des rechten und linken Bulbus olfaktorius.....	63
4.3.1	Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Patienten .....	63
4.3.2	Vergleich zwischen den Geschlechtern .....	64
4.4	Voxelbasierte-Morphometrie-Analyse der MRT-Datensätze .....	65
4.4.1	Verlust an grauer Substanz in der Patientengruppe.....	65
4.4.2	Kein signifikanter Unterschied in primär olfaktorischen Regionen ..	66
4.4.3	Kein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz ..	66
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
5.1	Diskussion der Ergebnisse - Übersicht .....	67
5.2	Analyse des Bulbus olfactorius.....	67
5.3	Diskussion über das Verfahren der voxel-basierten Morphometrie.....	70
5.4	Ausblick: Riechtraining .....	76
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>78</b>
<b>7</b>	<b>Summary.....</b>	<b>80</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>95</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>96</b>
	<b>Anlagenverzeichnis.....</b>	<b>97</b>
	<b>Anlagen.....</b>	<b>98</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	<b>Erklärungen .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AD	Alzheimer-Demenz
AON	Nucleus olfactorius anterior ( <i>engl. anterior olfactory nucleus</i> )
BO	Bulbus olfaktorius ( <i>engl. olfactory bulb</i> )
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit/Liquor cerebrospinalis
CT	Computertomographie
ETOC	European Test of Olfactory Capabilities
FOV	Field of View
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GM	Graue Substanz ( <i>engl. grey matter</i> )
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IPS	idiopathisches Parkinsonsyndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
MNI	Montreal Neurological Institute
NIH	National Institute of Health
NNH	Nasennebenhöhlen
BO	Bulbus olfaktorius ( <i>engl. olfactory bulb</i> )
OB	olfactory bulb ( <i>deutsch Bulbus olfaktorius</i> )
OBP	Odorant-Binding-Protein
OFC	Orbitofrontaler Cortex
OR-Gen	Olfaktorisches Rezeptor-Gen
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron
OT	Traktus olfaktorius ( <i>engl. olfactory tract</i> )
PEA	Phenylethylalkohol
SHT	Schädelhirntrauma
SND	Sinunasale Erkrankung ( <i>engl. sinonasal disease</i> )
SPA	Substantia perforata anterior
RE	Riechepithel

---

RT	Riechtraining
RS	Riechstörung(en)
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TIV	Totales intrakranielles Volumen ( <i>engl. total intracranial volume</i> )
TO/LOT	Tractus olfactorius/ <i>engl. Lateral olfactory tract</i>
TR	Repetitionszeit
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
URTI	Oberer respiratorischer Infekt ( <i>engl. Upper respiratory tract infection</i> )
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VBCT	Voxel-based cortical thickness
VOI	Volume of Interest
WM	Weißer Substanz ( <i>engl. white matter</i> )
ZNS	zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Lebensqualität durch Riechen

Der Geruchssinn ist phylogenetisch einer der ältesten menschlichen Sinne (Albrecht und Wiesmann, 2006; Manzini et al., 2014). Die Rolle des Riechens wird im Leben eines Menschen häufig unterschätzt und seine Bedeutung oft erst wahrgenommen, wenn er fehlt oder in seiner Funktion eingeschränkt ist. Kommt es zum Verlust des Riechvermögens, fällt nicht nur ein wichtiges, körpereigenes Warnsystem weg, vielmehr kommt es auch zu einer enormen Minderung der Lebensqualität. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Thematik, die zur weiteren Forschung und Aufklärung im Bereich des olfaktorischen Systems beiträgt, wodurch auf dem Gebiet der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen (RS) weitere Verbesserungen erzielt werden können.

Die Bedeutung des Geruchssinns in der Tierwelt ist allgemein bekannt. Sei es für die Nahrungssuche, das Reproduktionsverhalten, Witterung von gefährlichen Situationen, oder allgemein zur Orientierung in der Umgebung, das Riechvermögen spielt eine existentielle Rolle. Vom Menschen wird ein Duftstoff beim Riechen nicht immer bewusst wahrgenommen. Viele Wahrnehmungen, welche mit dem Riechen zusammenhängen, finden im Hintergrund ohne Bewusstsein statt, weshalb die Bedeutung des Riechvermögens zum Teil unterschätzt wird. Letztendlich lassen sich die Aspekte des olfaktorischen Systems der Tierwelt auf die des Menschen übertragen (Albrecht und Wiesmann, 2006). Angefangen bei der menschlichen Fortpflanzung und der Wahl des Sexualpartners spielt der Geruchssinn eine bedeutende Rolle. Die Orientierung liegt hierbei am Eigengeruch eines Menschen, der in seiner Individualität dem des Fingerabdrucks ähnelt. Dieser gibt bereits Auskunft über die Erbanlagen. Je unterschiedlicher der Körperduft ist und somit die genetische Anlage, desto ansprechender ist der potentielle Partner (Hatt und Spehr, 2004; Kromer et al., 2016). Auch die menschlichen Spermien folgen auf dem Weg zur Eizelle chemischen Duftspuren, um sie zu orten. Die Verarbeitung des chemischen Signals der Eizelle ähnelt dabei der einer Riechsinneszelle der menschlichen Nase (Hatt und Spehr, 2004; Friedrich und Kaupp, 2011).

Weitere wichtige Funktionen des Riechsystems sind Nahrungsaufnahme und -zubereitung, interpersonelle Kommunikation und Sozialverhalten sowie die Rolle als Warnsystem. Beim Essen und Trinken erfüllt das olfaktorische System gleich zwei wichtige Aufgaben. Zum einen warnt es den Menschen und schützt beispielsweise vor mikrobiellen Risiken. Bei Patienten mit RS treten somit gehäuft Lebensmittelvergiftungen auf. Zum anderen ist das retronasale Riechen für die Wahrnehmung von Aromen und den Feingeschmack beim Essen zuständig. Somit empfinden Menschen mit eingeschränktem oder fehlendem Riechvermögen weniger Genuss oder Belohnung im Essen oder

Trinken (Hähner und Croy, 2016). Dies führt wiederum zur eingeschränkten Lebensqualität und damit einhergehend möglicherweise auch zu Störungen im Sozialverhalten (Nordin et al., 2011; Hüttenbrink et al., 2013; Manzini et al., 2014). Gerade in zwischenmenschlichen Beziehungen bzw. Kommunikation spielt der Geruchssinn eine wichtige Rolle, sei es bei der bereits beschriebenen Partnerwahl oder in der Mutter-Kind-Beziehung. Diese wird durch den Geruchssinn extrem gestärkt und gefestigt. Bei Patienten mit RS treten folglich vermehrt Unsicherheiten im Sozialverhalten sowie auch vermindertes sexuelles Verlangen auf (Gudziol et al., 2009b; Croy et al., 2013a; Hüttenbrink et al., 2013; Manzini et al., 2014). Schließlich führen RS zu einer enormen Einschränkung der Lebensqualität, was vor allem Essen und Trinken, soziale und allgemeine Sicherheit, Hygiene und Sexualleben betrifft (Hähner und Croy, 2016). Hähner et al. schlüsselten aus acht internationalen Studien die Probleme im Alltag bei Patienten mit RS auf. Hierbei zeigte sich, dass ca. 70 % eine verminderte Freude am Essen angeben, weitere 60 % Probleme in der Essenszubereitung oder Sorge vor dem Verzehr verdorbener Lebensmittel (Hähner und Croy, 2016). Insgesamt ist gut erkennbar, wie wichtig der Geruchssinn im Alltag ist und welche Auswirkungen eine RS hat. Folge davon sind nicht selten auch Depressionen (Hummel und Nordin, 2005; Croy und Hummel, 2017). Der Zusammenhang zwischen Riechstörungen und Depressionen stand in den letzten Jahren mehr und mehr im Fokus der Forschung (Croy et al., 2014b; Hähner und Croy, 2016; Croy und Hummel, 2017; Rochet et al., 2018). Croy et al. konnten zeigen, dass etwa ein Drittel der Patienten mit RS zumindest milde depressive Symptome erleiden (Croy et al., 2014a). Neuere Studien diskutieren Riechstörungen sogar als Biomarker für Depressionen (Croy et al., 2014b; Croy und Hummel, 2017; Rochet et al., 2018). Die genauen Pathomechanismen sind jedoch unklar. Vermutet wird eine verminderte Aufmerksamkeit und eine verminderte Umsatzrate von olfaktorischen Rezeptorneuronen im Riechepithel, welche letztendlich zur Riechstörung führt (Croy und Hummel, 2017). Der Bulbus olfactorius (BO), als wichtige zentrale Struktur im olfaktorischen System, korreliert bekanntlich in seinem Volumen mit der Geruchsfunktion (Buschhüter et al., 2008) (Rombaux et al., 2006). Rottstädt et al. bestätigten in einer Studie aus dem Jahr 2018, dass das Volumen des Riechkolbens einen Anfälligkeitsfaktor für Depressionen darstellt (Rottstädt et al., 2018a). Das Fehlen des Riechkolbens von Geburt an, oder das experimentelle Entfernen bei Nagetieren, führt zu depressivem Verhalten (Rottstädt et al., 2018b; Han et al., 2019). Mit Geruchsstörungen sind neben Depressionen auch weitere psychische Störungen verbunden, wie beispielsweise Anorexie oder Schizophrenie, die mit emotionalen Veränderungen in Zusammenhang stehen. Hierzu existieren jedoch bis dato wenig Untersuchungen (Croy und Hummel, 2017).

## 1.2 Studienziel

Die deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität durch RS, was schließlich auch in einer Depression münden kann, zeigt wie wichtig die Forschung im Bereich des olfaktorischen Systems ist. Die zentralen Geschehnisse beim Riechen gekoppelt mit Emotionen bzw. der Emotionsverarbeitung bieten der aktuellen Forschung ein weites Feld. Auf den zentralen Veränderungen der Hirnstrukturen, die für das Riechen zuständig sind, liegt in der vorliegenden Arbeit der Fokus:

1. *Zeigen sich generell Veränderungen hinsichtlich der Hirnstrukturen bei Patienten mit RS im Laufe der Zeit?*
2. *Wenn ja, wie äußern sich diese?*

Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen RS und verringertem Volumen der grauen Substanz in den für die Geruchswahrnehmung zuständigen Arealen, vor allem in den primär olfaktorischen Arealen. Zudem weisen Patienten mit RS ein vermindertes Volumen des BO auf (Hummel et al., 2015). Um derartige strukturelle Veränderungen an zentralen olfaktorischen Regionen zu analysieren wurden MRT-Aufnahmen der Patienten durchgeführt. Untersucht wurde dabei eine Patientengruppe, welche unter einer der häufigsten erworbenen Riechstörungen leidet, den postviralen RS.

Im folgenden Kapitel werden zunächst die theoretischen Grundlagen zum Thema Riechen und Riechstörungen erläutert. Danach folgt die Beschreibung des Studienaufbaus in Kapitel 5. In Kapitel 6 werden schließlich die Ergebnisse vorgestellt und anschließend in Kapitel 7 diskutiert.

## 2 Der Geruchssinn – Theoretischer und empirischer Hintergrund

### 2.1 Das olfaktorische System

Im folgenden Abschnitt werden die anatomischen Grundlagen des olfaktorischen Systems erläutert, sowie ein kurzer Überblick über die Physiologie des Riechens gegeben. Weiterhin wird auf die Morphologie der Riechstrukturen im Gehirn näher eingegangen.

#### Anatomischer Überblick

Die Nase als individueller Bestandteil des menschlichen Gesichts gehört gemeinsam mit dem Rachen funktionell zu den oberen Atemwegen (Benninghoff et al., 2014). Sie dient der Anfeuchtung und Filterung der Atemluft, der Regulierung des Luftstroms, der Sprachbildung, Abwehrfunktion, Reflexfunktion (Niesreiz) sowie der Geruchswahrnehmung (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Anatomisch gliedert sie sich in einen äußeren und inneren Anteil. Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die wichtigsten anatomischen Strukturen der Nase.

**Abbildung 1: Anatomie der Nase (Lenarz und Boenninghaus, 2012). In der Ansicht von medial auf die rechte Nasenhöhle: Durch das Vestibulum nasi wird die Nasenhöhle erreicht. Die drei knöchernen Nasenmuscheln an der lateralen Nasenwand sind mit Schleimhaut überzogen. Unter ihnen mündet der jeweilige Nasengang (im Bild nicht beschriftet). Angeschnitten sind zwei der vier paarig angelegten Nasennebenhöhlen, welche direkt mit der Nasenhöhle verbunden sind: der Sinus frontalis, welcher in den mittleren Nasengang mündet, sowie der Sinus sphenoidalis mit seiner Mündung in den oberen Nasengang. Hinter der unteren Nasenmuschel zeigt sich die Mündungsöffnung der Tuba auditiva im Nasopharynx, das Ostium pharyngeum tubae auditoriae, beim Druckausgleich geöffnet. Cranial der oberen Nasenmuschel ziehen Riechnerven aus der Nasenhaupthöhle durch die Lamina cribrosa zum Bulbus olfactorius, dem Ort der Reizverarbeitung.**

Die äußere Nase besteht aus einem festen knöchernen Teil, der sogenannten Nasenpyramide sowie aus knorpeligen Elementen. Das Nasenseptum verfügt neben dem vorderen knorpeligen Anteil auch über einen knöchernen Anteil, der sich aus der Lamina perpendicularis des Siebbeins (Os ethmoidale) und dem Vomer bildet. Die Nasenscheidewand hat eine stützende Funktion und ist zusammen mit dem knöchernen Nasenbein verantwortlich für das äußere individuelle Erscheinungsbild der Nase, indem es die Höhe und Form der Nase mitbestimmt. Zudem trennt es die Nasenhaupthöhle in eine rechte und linke Nasenhöhle. Durch die beiden Nasenlöcher am kaudalen Ende der Nase, wird über den Nasenvorhof (Vestibulum nasi) der innere Teil der Nase erreicht. Das Limen nasi bildet dann die Grenzlinie zwischen Nasenvorhof und -höhle (siehe Abbildung 1).

Die innere Nase gliedert sich in eine Nasenhaupthöhle und Nasennebenhöhlen (NNH) und erstreckt sich von der Nasenklappe hin zu den Choanen, der Verbindung zum Pharynx. Die NNH sind zum einen Resonanzraum und Klangkörper für Sprachlaute. Zum anderen tragen sie durch Hohlraumbildung zur Gewichtserleichterung des Schädels bei (Benninghoff et al., 2014). An der lateralen Wand befinden sich die drei Nasenmuscheln (Conchae nasales), welche die Nasenhöhle in drei Nasengänge teilen (Meatus nasi superior, medius et inferior). Der Nasengang verläuft jeweils unterhalb einer Nasenmuschel. Unter diesen münden verschiedene Ausführungsgänge der paarig angelegten NNH und stellen damit eine Verbindung her (Lenarz und Boenninghaus, 2012; Benninghoff et al., 2014).

### **Das Riechepithel**

Die innere Nase ist mit Schleimhaut ausgekleidet und gliedert sich in zwei Teile. Die Regio respiratoria ist mit mehrschichtigem, respiratorischen Flimmerepithel und Schleimdrüsen ausgekleidet (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Sie ist für die Befeuchtung und das Anwärmen der Atemluft zuständig. Ihre Zilien sorgen für einen Abtransport des Schleims in Richtung Rachen. Neben der Atemstromregulierung sorgen sie für die Reinigung der Luft von Partikeln. Den zweiten Teil bildet die Regio olfactoria, der für die Geruchswahrnehmung zuständige Bereich. Bei der Regio olfactoria handelt es sich um ein beidseitig angelegtes 5 cm<sup>2</sup> großes Schleimhautareal, in welchem sich das Riechepithel befindet (Hatt H., 2006; Birbaumer und Schmidt, 2010). Zusammenhängend als Riechspalte (Rima olfactoria) bezeichnet, liegt es in der oberen Nasenmuschel, dem Nasendach sowie den oberen Septumanteilen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Lenarz und Boenninghaus, 2012). Die Riechschleimhaut besteht aus mehrreihigem olfaktorischem Epithel, subepithelialer Lamina propria mit Bindegewebe, Blutgefäßen, schleimproduzierenden Bowmanndrüsen sowie den gebündelten Axonen der olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Das Riechepithel (RE) enthält verschiedene Zelltypen: ORN, Stützzellen, Basalzellen (neuronale Stammzellen) und Mikrovilliarzellen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Benninghoff et al., 2014) (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 2: Aufbau der Riechschleimhaut.** Im unteren Teil des Bildes sind die verschiedenen Zellen der Riechschleimhaut dargestellt: Riechsinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen. Die Sinneszellen tragen am apikal dendritischen Fortsatz eine große Anzahl an Zilien, parallel zur Epitheloberfläche im Riechschleim liegend. Die Axone ziehen als Fila olfactoria durch die Lamina

**cribrosa in den Bulbus olfactorius und projizieren auf die Mitral- und Büschelzellen. Im Bulbus olfactorius verbinden periglomeruläre Zellen von lateral die einzelnen Gomeruli. Körnerzellen dienen als inhibitorische Interneurone.**

Im mittleren Bereich des Epithels befinden sich die ORN, welche für die Geruchswahrnehmung verantwortlich sind. Es handelt sich hierbei um primäre bipolare Nervenzellen neuronalen Ursprungs, mit einer Lebensdauer von ca. 30 bis 90 Tagen (Draguhn, 2014). Der Mensch besitzt ca.  $10^7$  Riechzellen (Huppelsberg und Walter, 2013). An apikaler Seite ragen dendritische Fortsätze in die Mukusschicht in Richtung Nasenlumen. Am Ende verdicken sich ihre kurzen Dendriten zum Bulbus dendriticus. Von diesen Verdickungen gehen ca. 20 feine Riechhärchen, sogenannte Zilien unterschiedlicher Länge ab (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Den olfaktorischen Zilien fehlt die für Zilien typische Anordnung von Mikrotubuli, weshalb sie eigentlich keine echten Zilien sind (Feigenspan, 2017). Sie tragen einerseits zur Oberflächenvergrößerung bei, andererseits stehen sie in direktem Kontakt mit der Außenwelt und ermöglichen das Abfangen von Duftmolekülen aus der Atemluft (Schmidt und Lang, 2007; Draguhn, 2014; Pape et al., 2014; Feigenspan, 2017). Sie enthalten Rezeptormoleküle, welche Geruchsmoleküle binden und dadurch eine Signaltransduktionskaskade in Gang setzen, was in der Riechzelle schließlich zu einem Reiz führt. Als primäre Sinneszellen sind sie in der Lage diesen Impuls direkt über lange Axone am basalen Ende an nachgeschaltete Zellen ins zentrale Nervensystem (ZNS) weiterzuleiten. Die relativ kurze Lebensdauer und die Regenerationsfähigkeit ausgereifter Riechzellen unterscheidet sie von anderen Nervenzellen des menschlichen Körpers (Trepel, 2009). Generell ist die Fähigkeit zur Regeneration der verschiedenen Zellen des ZNS eher gering ausgeprägt, was die Riechzellen als solche besonders hervorheben lässt (Draguhn, 2014). Nach dem Absterben werden sie von basalen Stammzellen durch Ausdifferenzierung erneuert. Diese multipotenten, undifferenzierten Stammzellen befinden sich auf der Basalmembran und sichern auch im Erwachsenenalter die Regeneration der ORN durch asymmetrische, mitotische Teilung, d. h. bei der Zellteilung entstehen aus einer Zelle zwei ungleiche Tochterzellen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Diese einzigartige Eigenschaft gewährt die lebenslange Erneuerung des Riechepithels (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Diese ist insofern von Bedeutung, da die Riechsinnzellen zeitlebens ungeschützt der Atemluft ausgesetzt sind und somit auch aggressiven Stoffen, Mikroorganismen oder anderen Noxen (Albrecht und Wiesmann, 2006; Feigenspan, 2017). Die Fähigkeit zu Mitose und Differenzierung aus Vorläuferzellen ist ausschlaggebend für eine Regeneration der Riechfunktion nach einem viralen Infekt bzw. nach einem Trauma (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Huart et al., 2019).

Das Auswachsen der Axone wird vermutlich von olfaktorischen Hüllzellen durch Bildung von bestimmten wachstumsfördernden Stoffen vorangetrieben (Albrecht und Wiesmann, 2006). Der Rezeptor der neu gebildeten Riechzelle ist jedoch nicht identisch mit jenem zuvor. Die Auswahl des olfaktorischen Rezeptor-Gens (OR-Gens) erfolgt dabei nach dem Zufallsprinzip, der Mechanismus ist hierbei unbekannt (Ressler et al., 1993).

Zwischen den ORN befinden sich Mikrovilli tragende Stützzellen. Mit ihren Tight Junctions isolieren sie die ORN voneinander. Eine weitere wichtige Funktion ist die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichtes durch diverse Transportkanäle (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Zudem tragen sie zur Schleimbildung bei (Draguhn, 2014). Eine weitere Zellgruppe im Riechepithel bilden die mikrovillären Zellen. Derartige Zellen kommen im gesamten Nasen-, Rachenraum und im Magen-Darm-Trakt vor (Albrecht und Wiesmann, 2006). Diese bipolaren, ebenfalls Mikrovilli tragenden Zellen befinden sich auf apikaler Seite des Riechepithels. Deren Funktion im menschlichen Körper ist weitgehend unbekannt. Es wird ihnen jedoch eine mögliche chemozeptive Funktion zugeschrieben (Albrecht und Wiesmann, 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Subepithelial in der Lamina propria liegen die sogenannten Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae). Sie produzieren kontinuierlich einen für die Riechfunktion essentiellen Schleimfilm. Die Ausführungsgänge der Drüsen verlaufen durch das gesamte Epithel. Das seröse Sekret mit seinem hohen Wasseranteil schützt das Epithel vor Austrocknung, Viren, Bakterien oder anderen für das Gehirn schädlichen Substanzen. Durch die Synthese und Sekretion von Immun- und anderen Abwehrfaktoren baut die Schleimhaut eine Immunbarriere auf (Mellert et al., 1992).

Die Axone der ORN lagern sich unterhalb der Lamina cribrosa des Os ethmoidale zu Faszikeln zusammen und verlaufen gebündelt als 10 – 15 Fila olfactoria durch 1 – 2 mm große Löcher durch sie hindurch (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014).

In der Nasenschleimhaut befinden sich neben den Riechsinneszellen zusätzlich Fasern des Nervus trigeminus (fünfter Hirnnerv), welche als freie Nervenendigungen zur Nozizeption (Schmerzwahrnehmung) dienen, jedoch auch durch bestimmte Duftstoffe gereizt werden können und Riecheindrücke intensivieren (Davaris et al., 2012). Diese Stoffe können auch dann noch wahrgenommen werden, wenn es zur Zerstörung der Riechzellen bei kompletter Anosmie kommt, da sie nicht über das olfaktorische System weitergeleitet werden. Dieser Sachverhalt spielt eine große Rolle bei gutachterlichen Fragen, beispielsweise zur Prüfung einer vorgetäuschten Anosmie im Rahmen eines Rentenbegehrens. Bei einem Test würde der Patient die Trigeminsreizstoffe fälschlicherweise nicht riechen (Huppelsberg und Walter, 2013).

### 2.1.1 Bulbus olfactorius und die zentrale Geruchsverarbeitung

Nach der Passage durch die Lamina cribrosa ziehen die Fila olfactoria in ihrer Gesamtheit gebündelt als Nervus olfactorius (erster Hirnnerv) zur Fossa cranii anterior und erreichen den ipsilateralen BO. Beim Essen dient der Nerv mit seinen Zellkernen im Riechepithel letztendlich der Differenzierung verschiedener Nuancen, wodurch das Essen erst ein kulinarisches Erlebnis wird (Hummel et al., 2012b). Der BO ist eine „phylogenetisch alte Ausstülpung des Vorderhirns“, befindet sich auf jeder Seite unterhalb des Lobus frontalis (Frontallappens) und ist über die Commissura anterior mit der kontralateralen Seite verbunden (Albrecht und Wiesmann, 2006; Draguhn, 2014; Davaris et al., 2018). Er bildet die erste Ebene der neuronalen Verschaltung auf das zweite Neuron, die Mitralzelle und Büschelzelle (Huppelsberg und Walter, 2013; Feigenspan, 2017). Als Teil des Telencephalons weist er eine typische kortikale Gliederung in sechs laminaire Schichten auf und ist symmetrisch angelegt (Albrecht und Wiesmann, 2006):

1. Schicht der ankommenden olfaktorischen Axone
2. Schicht der Glomeruli
3. Äußere plexiforme Schicht
4. Schicht der Mitral-/Büschelzellen
5. Innere plexiforme Schicht
6. Körnerzellschicht (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

**Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Bulbus olfactorius modifiziert nach (Pape et al., 2014). Im unteren Teil sind die ankommenden Fila olfactoria zu sehen. In den Glomeruli findet die Umschaltung auf Mitralzellen statt. Die schematisch dargestellten Körnerzellen dienen als inhibitorische Interneurone. Diese sowie periglomeruläre Zellen werden vom kontralateralen Nucleus olfactorius anterior gehemmt. Die Axone der Mitralzellen ziehen weiter als Tractus olfactorius nach zentral.**

Die Schicht der Glomeruli ist diejenige Schicht des BO, in welcher sich mehrere ORN mit gleicher Selektivität, also gleichem OR vereinigen. In den Glomeruli findet die Umschaltung auf die Dendriten der Mitralzellen statt. Hier entstehen exzitatorische synaptische Verbindungen zwischen den nun glialosen Axonen der ORN und den Dendriten der Mitralzellen. Die Axone mehrerer ORN eines identischen Rezeptortypen konvergieren hier auf eine Mitralzelle (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Im Glomerulus sind ca. 25.000 Rezeptoren mit nachgeschalteten Zellen synaptisch verbunden (Martin, 2013). Es liegen deutlich weniger Glomeruli als ORN vor. Somit konvergiert die Vielzahl der im BO eintreffenden Afferenzen auf deutlich weniger Glomeruli. In der äußeren plexiformen

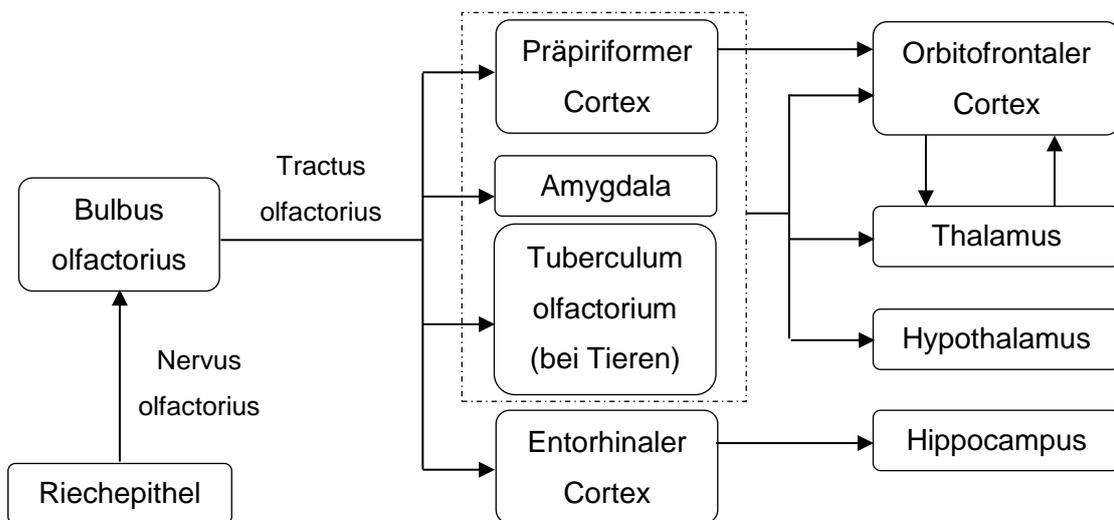
Schicht findet über weitere synaptische Verbindungen eine Modifikation der Weiterleitung durch diverse Interneurone statt, die erregende oder hemmende Signale senden können (Draguhn, 2014). Von den Mitralzellen verlaufen exzitatorisch wirkende Kollaterale zur Körnerzellschicht. Körnerzellen und periglomeruläre Zellen bilden als GABAerge ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) Zellen inhibitorische Synapsen mit den Dendriten der Mitralzellen. Durch diese Interneurone werden die nach zentral laufenden Informationen eingedämmt, was zu einer lateralen Inhibition führt. Daraus folgt eine Kontrastverstärkung der Duftindrücke, welche nun besser unterschieden werden können (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014). Körnerzellen und periglomeruläre Zellen werden ihrerseits wieder über Projektionen aus dem Nucleus olfactorius anterior (AON) inhibiert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Huppelsberg und Walter, 2013). Körnerzellen bilden den Großteil der Bulbuszellen (Huart et al., 2013). Die synaptische Verschaltung in den Glomeruli ist für die Codierung olfaktorischer Reize und somit die Identifizierung der Gerüche essentiell (Draguhn, 2014; Feigenspan, 2017) (siehe Kap. 2.1.3).

Die Axone der Mitralzellen – dem zweiten Neuron der Riechbahn – verlaufen weiter als Tractus olfactorius lateralis (LTO). Teilweise kreuzend in der Commissura anterior zum kontralateralen BO, zieht der LTO im Sulcus olfactorius unterhalb des Frontallappens zu den sekundär olfaktorischen Strukturen des basalen Vorderhirns (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014; Pape et al., 2014; Feigenspan, 2017). Vom Tractus olfactorius (TO) gehen Kollaterale zum Nucleus olfactorius anterior ab, welcher den kontralateralen TO inhibiert (Draguhn, 2014). Diese vom BO aus nach zentral laufenden Informationen werden auch als „Bottom-Up-Informationen“ bezeichnet (Huart et al., 2019). Zu erwähnen ist hier auch, dass der BO ebenso Informationen von zentral zurück erhält, welche als Top-down-Fasern bezeichnet werden und die Aktivität des Riechkolbens modulieren (Ennis und Holy, 2015). Die Fasern kommen sowohl aus Strukturen, welche für das Riechen zuständig sind (olfaktorischer Cortex), als auch aus Nicht-Geruchsstrukturen. Diese ziehen meist aus cholinergen, noradrenergen und serotonergen Zellen des basalen Vorderhirns und Hirnstamms zum BO (Huart et al., 2019). Sie sind wichtig für das konditionierte, olfaktorische Lernen, das Erlernen von Riechvorlieben und der Gewöhnung und Diskrimination von Gerüchen (Moriizumi et al., 1994; Linster und Cleland, 2002; Yuan et al., 2003; McLean und Harley, 2004; Wilson et al., 2004b; Ennis und Holy, 2015).

Die höheren kortikalen Strukturen werden auch als „olfaktorischer Cortex“ bezeichnet und zählen phylogenetisch zum Paläo- bzw. Archicortex (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Die nachgeschalteten Areale nach dem BO werden als primärer und sekundärer olfaktorischer Cortex bezeichnet (Doty, 2009). Wobei mit diesen Begriffen Vorsicht geboten ist, da bereits der BO kortikal gegliedert ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Zum primären olfaktorischen Cortex gehört im Einzelnen der AON, der piriforme Cortex, Teile des Mandelkernkomplexes (Nucleus corticalis der Amygdala), Kerngebiete dorsal der Substantia perforata anterior (SPA), was das Analogon zum Tuberculum olfactorium bei Tieren darstellt (Calleja-Zellen, ventrales Striatum) sowie der entorhinale Cortex. Der piriforme Cortex ist eine wichtige Schaltstelle und eines der Hauptziele der Projektionen, mit Übergang vom Frontallappen zum Temporallappen. Die nun nachgeschalteten Bereiche werden als sekundärer olfaktorischer Cortex bezeichnet (Doty, 2009; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Vom piriformen Cortex erfolgt eine Projektion zum Thalamus über den orbitofrontalen Cortex (OFC) (Feigenspan, 2017). Als AON wird eine langgestreckte Ansammlung von Nervenzellen bezeichnet, welche bereits kurz nach dem BO beginnen und zusammen mit den Fasern des LOT als Pedunculus olfactorius verlaufen. Seine Aufgabe ist der Feedback-Mechanismus mit dem BO. Generell ist seine Bedeutung in der Verarbeitung der olfaktorischen Reize unklar. Bei Morbus Parkinson und multipler Systematrophie ist dieses Areal jedoch früh betroffen. Der am weitesten dorsal gelegene entorhinale Cortex schließt sich dem piriformen Cortex im Temporallappen an und projiziert am stärksten zum Hippocampus. Der Hippocampus ist Teil des limbischen Systems und hat eine Schlüsselrolle in der Gedächtnisbildung. Zur Aktivierung der Kerngebiete der SPA kommt es bei Exposition mit Duftstoffen. Sie liegen in der Nähe des „Spieler-“ und „Drogenkerns“ Nucleus accumbens sowie der dopaminergen Belohnungszentren, was eine funktionelle Beziehung erklärt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Einige Projektionsbahnen verlaufen dann auf direktem oder indirektem Wege zum Hypothalamus, zur Inselrinde (anteriorer Inselcortex), zum orbitofrontalen Cortex (Beginn des Neokortex) und zum limbischen System (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014; Feigenspan, 2017). Die Inselrinde integriert andere Modalitäten, wie Geschmack und trigeminale Informationen. Sie gilt als Übergang zwischen Neo- und Paläokortex (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Der BO und der piriforme Cortex bilden die bedeutendsten Strukturen der Riechbahn (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Abbildung 4 gibt einen Überblick über die kortikalen Projektionen.



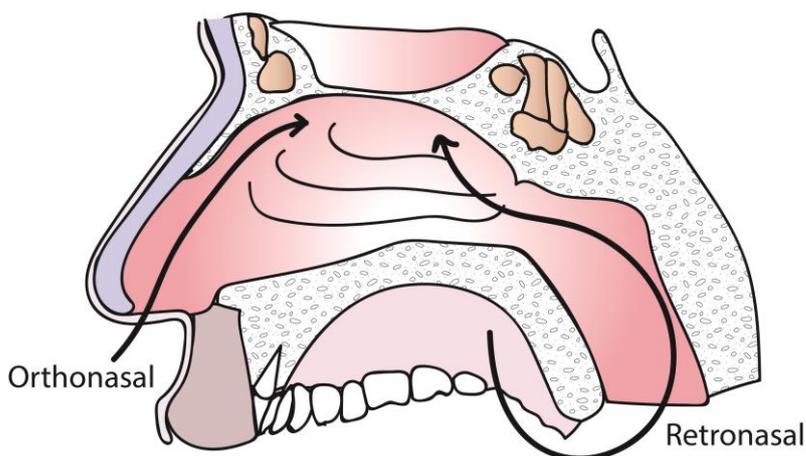
**Abbildung 4: Überblick über die wichtigsten Stationen der Riechbahn**

Die zahlreichen Verbindungen in verschiedene Areale des Gehirns verknüpft das olfaktorische System mit vielen weiteren Systemen, wovon sich unterschiedliche Funktionen und Verhaltenskomponenten ableiten lassen. Durch Fasern, welche vom Tuberculum olfactorium bis zur Formatio reticularis und Habenula ziehen, werden Riecheindrücke mit Aufmerksamkeit und lebenswichtigen Weckreaktionen verbunden. Auch Afferenzen anderer Hirnregionen, welche im Tuberculum olfactorium ankommen, werden verarbeitet und mit der Geruchswahrnehmung verknüpft. Projektionen zum Hypothalamus beeinflussen die Steuerung der Nahrungsaufnahme und somit die Einleitung der Verdauungsreflexe (Draguhn, 2014). Nach nur wenigen Synapsen erreichen olfaktorische Signale Areale des limbischen Systems (Amygdala, entorhinaler Cortex, Hippocampus, anteriores Cingulum), weshalb der Geruchssinn über eine sehr starke hedonische Komponente verfügt. Beim Riechen erfolgt meist unmittelbar eine emotionale Zuordnung bzw. eine subjektive Bewertung des Geruchs, ohne dass sie bewusst verarbeitet wurde. Zudem hinterlassen Gerüche Gedächtnisspuren und werden mit gewissen Ereignissen assoziiert. Mit einem einzigen Duft können Emotionen und Erinnerungen aus der Vergangenheit wachgerufen werden und so lebendig erscheinen, als wären sie erst kürzlich geschehen, was als Proust-Phänomen bezeichnet wird (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Davaris et al., 2012; Draguhn, 2014; Pape et al., 2014; Feigenspan, 2017). Die enge Bindung zum limbischen System wird beispielsweise auch bei Epilepsien, welche vom Temporallappen ausgehen deutlich. Diese gehen oft mit Dysosmien einher. Der OFC als wichtigstes neokortikales Areal macht flächenmäßig den größten Projektionsort sekundärer olfaktorischer Bahnen aus (Amygdala, piriformer Cortex,

entorhinaler Cortex) und ist schließlich für die bewusste Wahrnehmung, die Bewertung und das Zusammenspiel mit anderen sensorischen Modalitäten verantwortlich. Weiterhin ist er bei Belohnungsszenarien für Geschmack und Geruch von Bedeutung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014). Eine Besonderheit der zentralen Verarbeitung der olfaktorischen Reize ist zudem die fehlende synaptische Umschaltung in Thalamuskernen. Die Riechbahn ist die einzige afferente Bahn, bei welcher die Fasern den Thalamus erst nach einer ersten Wahrnehmung und Verarbeitung im Gehirn erreichen (Feigenspan, 2017). Somit werden Gerüche auch ohne bewusste Wahrnehmung und Filterung durch den Thalamus verarbeitet (Albrecht und Wiesmann, 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

### 2.1.2 Signaltransduktion

Der Duftstoff erreicht die Rima olfactoria auf ortho- oder retronasalem Weg (siehe Abbildung 5). Beim orthonasalen Riechen gelangen die Duftmoleküle durch die Nasenlöcher in die Nasenhöhle, vorbei an den Conchae nasales zum Riechepithel, sprich beim Einatmen durch die Nase. Retronasal erreichen die Aromastoffe die Regio olfactoria über die Mundhöhle oder den Pharynx bei Nahrungsaufnahme und Trinken (Damm, 2007; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Durch den Zusammenhang der Duftwahrnehmung mit dem Essen, wird bei vielen Menschen einen Geschmackseindruck vorgetäuscht, obwohl es sich um das Riechvermögen handelt. Deshalb sollte bei einer vermeintlichen Geschmacksstörung der Geruchssinn immer mit getestet werden. (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

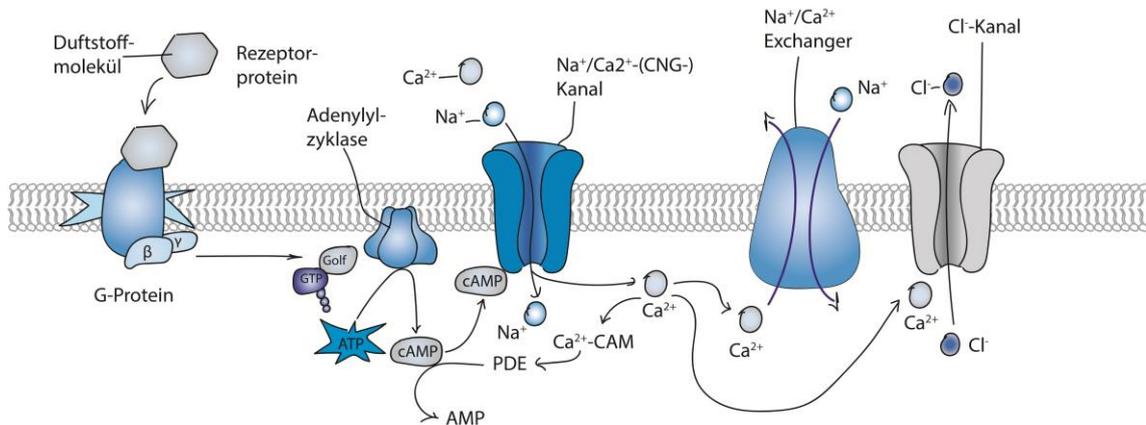


**Abbildung 5: Luftfluss.** Links im Bild zu sehen als schwarze Linie der Luftstrom auf orthonasalem Weg durch die Nasenlöcher in die Nase beim Einatmen. Im rechten Bild strömt die Luft auf retronasalem Weg von hinten aus der Mundhöhle bzw. Pharynx nach vorne zur Regio olfactoria.

Die Signaltransduktion in olfaktorischen Sinneszellen durchläuft folgende Schritte (Hummel und Welge-Lüssen, 2009):

1. Bindung des Duftmoleküls an den olfaktorischen Rezeptor,
2. Aktivierung der Signaltransduktionskaskade,
3. Adaption.

Nachdem das Duftmolekül durch Schnüffeln auf orthonasalem oder retronasalem Weg die Schleimschicht durchquert und über die OBP die Zilien erreicht hat, bindet es an die Bindetasche eines spezifischen Rezeptors. Hydrophile Duftstoffe erreichen den Rezeptor wegen der Schleimschicht daher besser (Huppelsberg und Walter, 2013). Dieser chemische Impuls wird nun über eine Signaltransduktionskaskade in ein elektrisches Signal umgewandelt (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: Signaltransduktionskaskade modifiziert nach (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).**

Das Andocken an den Rezeptor aktiviert eine G-Protein-vermittelte Adenylatzyklase III, welche die Bildung des Second Messenger zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) katalysiert. Das G-Protein ist ein spezifisches olfaktorisches G-Proteine ( $G_{olf}$ ). cAMP bewirkt nun eine Öffnung unspezifischer cAMP-gesteuerter Kationenkanäle (sogenannte Cyclic nucleotid gated/CNG-Kanal) in der Zilienmembran, welche wiederum  $Na^+$ - und  $Ca^{2+}$ -Ionen in die Sinneszelle einströmen lassen. Der Einstrom von  $Ca^{2+}$ -Ionen aktiviert zusätzlich einen nachgeschalteten, Calcium gesteuerten Chlorid-Kanal, was den Ausstrom der Chloridionen aus der Zelle bewirkt. Dadurch wird eine Membranpotentialumkehr (von -70 mV auf -50 mV) erreicht und es kommt zu einer elektrischen Erregung, der Depolarisation der Sinneszelle. Am Axonursprung wird schließlich aus dem Sensorpotential (Generatorpotential, Rezeptorpotential) ein Aktionspotential generiert und als elektrischer Impuls über den Nervus olfactorius zum BO und darüber hinaus weitergeleitet (Hummel und Welge-Lüssen,

2009; Davaris et al., 2012; Draguhn, 2014). Das summierte Sensorpotential kann mittels Elektroolfaktogramm (EOG) gemessen werden. Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom bewirkt ein Schließen der CNG-Kanäle, womit sie ihre Aktivität selbst eindämmen. Diese Tatsache spielt auch bei der Adaption von Gerüchen eine Rolle (Draguhn, 2014). Ob alternative molekulare Signaltransduktionswege, die bei Ratten oder Mäusen bereits beschrieben wurden auch beim Menschen anzutreffen sind, ist unbekannt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014). Die kleinen und leicht flüchtigen Duftstoffe sind meist lipophilen Charakters und ein Gemisch aus verschiedenen Substanzen. Ein Duftstoff wird jedoch erst beim Erreichen der Erkennungsschwelle identifiziert. Davor wird nur wahrgenommen, dass hier etwas riecht. Die Wahrnehmungsschwelle für Gerüche liegt also deutlich unter der Erkennungsschwelle (Buck und Axel, 1991). Hierbei reichen bereits wenige Moleküle aus, um den Duftstoff zu „riechen“, aber nicht zu erkennen oder zu benennen. Für die Identifizierung eines Duftstoffs ist eine 10-fach höhere Konzentration notwendig (Davaris et al., 2012; Draguhn, 2014). Dafür muss er jedoch mindestens einmal an das Gehirn weitergeleitet und auch verarbeitet worden sein und es müssen mehrere Duftmoleküle die Sinneszellen erreichen. Zur Identifikation des Duftstoffs benötigt der Mensch etwa 400 – 500 ms, zur Unterscheidung zweier Duftstoffe braucht es bis zu zwei Sekunden. Erklärt wird dies in der Verstärkung der Diskrimination durch die Verschaltung des neuronalen Netzwerks, wie beispielsweise der Mechanismus der lateralen Hemmung des BO (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014).

Das Riechvermögen ist auch von diversen physiologischen Faktoren (Temperatur, Rauchen, trockene Luft) abhängig. Beispielsweise sinkt die Schwelle für manche Duftstoffe bei Hunger, beim Sättigungsgefühl steigt sie wieder deutlich an. Frauen unterliegen aufgrund ihres Hormonhaushalts derartigen Einflüssen. Während der Schwangerschaft oder vor dem Eisprung sinkt die Riechschwelle (Schmidt und Lang, 2007; Huppelsberg und Walter, 2013; Draguhn, 2014; Pape et al., 2014).

### 2.1.3 Codierung olfaktorischer Reize

Bei Menschen projizieren ca. 12 – 30 Millionen ORN auf ca. 5000 – 8000 Glomeruli. An jedem Glomerulus docken etwa Dendriten von 25.000 Mitralzellen an und jede Mitralzelle projiziert auf ein Glomerulus (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Die Rezeptoren, welche an der Signaltransduktionskaskade beteiligt sind, werden durch Gene kodiert, welche aus einer der größten Genfamilien stammen. Sie machen ein Prozent des menschlichen Genoms aus (Albrecht und Wiesmann, 2006; Draguhn, 2014; Pape et al., 2014). Für die Entdeckung dieser Genfamilie, welche für die spezifische Kodierung der ORP zuständig ist, erhielten Dr. Axel und Dr. Buck 2004 den Nobelpreis für Medizin. Die funktionellen Gene sind in Clustern über fast alle Chromosomen verteilt

mit Ausnahme des Chromosoms 20 und des Y-Chromosoms (Schmidt und Lang, 2007; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Von den insgesamt ca. 1.000 Genen sind 388 für die Kodierung von Rezeptorproteinen zuständig und weitere 414 als Pseudogene aufgrund von Mutationen nicht mehr aktiv (Manzini et al., 2014; Feigenspan, 2017). Der Grund für den Rückgang der funktionsfähigen Gene ist durch den Bedeutungsverlust des Geruchssinns während der Evolution der Hominiden begründet. Der Geruchssinn zählt während der Entwicklung der Primaten nicht zu den überlebenswichtigen Mechanismen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014).

Die Rezeptoren zählen zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und sitzen in den olfaktorischen Zilien der ORN. Deren Aufgabe wird in Kapitel 2.1.2 erklärt. Jedes Gen kodiert dabei für ein spezifisches Rezeptorprotein. Es existieren etwa 200 – 400 verschiedene Rezeptorproteintypen, und 20 – 30 Millionen ORN, wobei eine Sinneszelle nur einen Rezeptortyp exprimiert, der für einen bestimmten Duftstoff oder dessen verwandte Klasse spezifisch ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Feigenspan, 2017). Die Rezeptoren sind auf das gesamte Riechepithel in einem zufälligen Muster verteilt. Duftstoffe setzen sich aus mehreren Molekülen zusammen und können aufgrund ihrer chemischen Struktur an einem oder sogar mehreren Rezeptortypen mit unterschiedlicher Affinität binden. Der Rezeptor kann sozusagen auch durch Andocken anderer Duftmoleküle mit geringerer Affinität aktiviert werden. Durch die gleichzeitige kombinierte Aktivierung verschiedener Rezeptoren mithilfe des kombinatorischen Codes, ist es dem Menschen möglich, mehrere 10.000 verschiedene Gerüche zu differenzieren und sich daran zu erinnern (Schmidt und Lang, 2007) (siehe Abbildung 7). Die Informationen werden dann an einen spezifischen Glomerulus im BO weitergeleitet und schließlich werden durch einen Geruchsstoff mehrere Glomeruli mit unterschiedlicher Affinität und unterschiedlich starker Aktivität aktiviert. Das Ergebnis ist ein für den Duftstoff repräsentatives, hochspezifisches zeitliches und räumliches Aktivitätsmuster in den Mitralzellen in einer dafür spezifischen glomerulären Region des BO. Dies lässt vermuten, dass die Glomeruli den räumlichen „Ensemble-Code“ für Duftstoffe bilden und eine odotopische Repräsentation für die Duftstoffe im BO besteht (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Draguhn, 2014). Ob ein derartiger „Riech-Homunkulus“ beim Menschen auch in höheren kortikalen Strukturen zu finden ist, ist derzeit noch nicht bekannt. Bei Fischen und Mäusen wurden bereits Hinweise dafür entdeckt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Die Empfindung des Geruchs entsteht letztendlich durch die Bindung des Duftstoffs an mehreren Rezeptoren der ORN, welche ein spezifisches Aktivitätsmuster an die Mitralzellen weiterleiten und dieses nach zentral gelangt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Feigenspan, 2017). Die Weiterleitung eines jeden einzelnen Geruchsstoff verläuft allerdings

nicht getrennt, weshalb es eine Unterscheidung bei sehr komplexen Duftgemischen (Parfüm, Essen) schwer fällt (Draguhn, 2014).

**Abbildung 7: Kombinatorischer Code modifiziert nach (Feigenspan, 2017). Die Abbildung zeigt schematisch den kombinatorischen Code, mit welchem Duftstoffe zentral repräsentiert werden: Die Duftstoffe (links im Bild) mit ihrem charakteristischen Oberflächenprofil binden an die passend gefärbten Rezeptoren (rechts im Bild). Ein Geruchsstoff wird durch eine eindeutige Kombination aktivierter Rezeptoren repräsentiert, wodurch dann ein spezifisches Aktivitätsmuster in den Sinneszellen hervorgerufen und weiter nach zentral geleitet wird. Dadurch ist eine Unterscheidung einer unbegrenzten Anzahl von verschiedenen Duftstoffen vom Nervensystem möglich.**

#### **2.1.4 Plastizität des olfaktorischen Systems**

Neben der einzigartigen Fähigkeit zur lebenslangen Regeneration verfügt das olfaktorische System zudem noch über die Eigenschaft hoher Plastizität. Das Riechvermögen gesunder Menschen, oder aber auch von Patienten mit geschädigtem Nerv, kann dadurch lebenslang verbessert werden (Huart et al., 2019). Die neuronale Plastizität beschreibt generell den Anpassungsprozess oder dynamischen Umbau neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung. Dies kann sowohl auf makroskopischer (Zunahme der grauen Substanz oder kortikalen Dicke) sowie mikroskopischer (Synaptogenese, Apoptose, erfahrungsabhängige Neurogenese) Ebene geschehen (Negoiias et al., 2017). Sowohl durch individuelle Lernprozesse als auch durch exogen bedingte Schäden kann es zu angepassten morphologischen Veränderungen kommen (Wilson et al., 2004a; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Diese durch Erfahrung, Lernen oder Training bedingten strukturellen oder funktionellen Veränderungen finden sich auch in anderen Bereichen des Gehirns, je nach beanspruchtem Hirnareal, was verschiedene Studien mit dem Einfluss von Musik, Sport etc. gezeigt haben (Negoiias et al., 2017). Parfümeure oder Sommeliers verfügen durch deren berufsbedingtes Training ihres Geruchssinns über veränderte Areale des zentralen olfaktorischen Systems. Bei Parfümeuren konnte ein erhöhtes Volumen der grauen Substanz im OFC nachgewiesen werden (Delon-Martin et al., 2013; Banks et al., 2016). Die periphere Plastizität bildet die Grundlage für das Riechvermögen. Sie beeinflusst verschiedene Parameter, wie das Volumen oder die Größe des BO, wodurch auch eine Genesung nach längerem Riechverlust möglich ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Der BO gilt als Struktur des olfaktorischen Systems mit sehr hoher Plastizität. Er bildet das Relais zwischen peripherem und zentralem olfaktorischen System und ist für die Verarbeitung olfaktorischer Informationen

zuständig (Huart et al., 2019). Es existieren zahlreiche Studien, die bereits den Zusammenhang des Volumens des BO mit der Riechfunktion zeigen konnten (Huart et al., 2019). Patienten mit verschiedenen Riechstörungen weisen ein vermindertes Volumen auf (Yousem et al., 1996; Yousem et al., 1999; Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006). Jedoch kann sich nach einem Riechtraining (RT) das Volumen des BO sowohl bei den Patienten während der Genesung als auch bei Normosmikern wieder erhöhen (Gudziol et al., 2009a; Negoias et al., 2017). Durch Studien konnte bereits gezeigt werden, dass im BO selbst Vorläuferzellen existieren (Pagano et al., 2000). Die genauen Mechanismen, welche sich im BO abspielen, sind jedoch unbekannt und nur in Tierstudien beschrieben oder bestätigt (Huart et al., 2019). Obwohl die Plastizität des BO auf zellulärer Ebene noch zahlreiche Unklarheiten aufwirft und derzeit noch erforscht wird, konnte durch die makroskopische Untersuchung des BO mittels Magnetresonanztomographie (MRT) dieser als hochplastische Struktur dargestellt werden. Gerade um das Volumen des BO zu messen, eignet sich diese als sehr zuverlässige und reproduzierbar geltende Untersuchungsmethode besonders gut (Huart et al., 2019). Dies wurde schon in einigen Studien bestätigt (Yousem et al., 1997; Mueller et al., 2005; Gudziol et al., 2009a; Burmeister et al., 2011). Das Volumen des BO weist eine enge Korrelation mit der Riechfunktion auf (Huart et al., 2019). Zudem zeigt sich eine Varianz des Volumens zwischen den Geschlechtern. Das Bulbusvolumen von Frauen ist meist kleiner (Huart et al., 2019) (siehe Tabelle 10 in Kapitel 3.3.2.1). Auch ein Zusammenhang des Bulbusvolumens mit dem Alter lässt sich aufweisen. Mit zunehmendem Alter verringert sich das Volumen signifikant, genauso das Riechvermögen (Yousem et al., 1998; Buschhüter et al., 2008). Negoias et al. konnten in einer Studie (2017) zeigen, dass ein Riechtraining auch die Zunahme der kortikalen Dicke bewirkt – also makroskopische Veränderungen in den Arealen, die für die Identifizierung, dem Gedächtnis von Duftstoffen und Lernen zuständig sind. Nachteilig ist jedoch die relativ kleine Stichprobengröße (Negoias et al., 2017).

Mit den modernen bildgebenden Verfahren gelingt eine Analyse dieser Veränderungen, welche auch in vorliegende Arbeit Anwendung fanden.

## **2.2 Riechstörungen**

In diesem Kapitel werden alle wichtigen Grundlagen zum Thema RS erläutert.

### **2.2.1 Epidemiologie**

Obwohl Riechstörungen (Dysosmien) in der Allgemeinbevölkerung eher als nicht sehr bekannt oder verbreitet gelten, stellen sie keine Seltenheit dar (Brämerson et al., 2004;

Damm et al., 2004; Förster et al., 2004a; Landis et al., 2004; Yang und Pinto, 2016). Laut einer älteren Studie des National Institute of Health (NIH) in den USA konsultieren jährlich ca. 200.000 Patienten wegen einer RS den Hals-Nasen-Ohren-Arzt (HNO-Arzt) (Damm et al., 2004). In Deutschland sind es ca. 79.000 Patienten pro Jahr, die wegen RS in einer HNO-Klinik vorstellig werden, was eine Umfrage an allen HNO-Kliniken aus dem Jahr 2000 zeigt (Damm et al., 2004). Hierbei sind Konsultationen anderer Fachrichtungen bzw. niedergelassene Kollegen, Praxen oder Kliniken nicht eingeschlossen (Hummel und Hüttenbrink, 2005).

Eine neuere Studie aus dem Jahr 2016 hat bereits existierende Daten aus verschiedenen länderspezifischen Studien zu RS bzgl. epidemiologischer Daten analysiert. Hierbei zeigte sich, dass die Prävalenz von selbstberichtetem Riechverlust zwischen 1,4 % und 15,3 % variiert. Bei Studien, die auf objektiven Beurteilungen des Riechvermögens basieren, liegt die Prävalenz von RS zwischen 2,7 % und 24,5 %, abhängig vom Alter und weiteren studienbedingten Unterschieden (Yang und Pinto, 2016). Ein klinisches Review aus dem Jahr 2017 bezieht sich hierbei auf ähnliche epidemiologische Zahlen bezüglich des Vorkommens von Dysosmien in der Bevölkerung (3 – 20 %) (Boesveldt et al., 2017). Bei der Selbsteinschätzung des Riechvermögens unterschätzen die Probanden oftmals ihre RS. Deshalb treten hier geringere Prävalenzen auf, im Vergleich zu RS, welche durch objektive Riechtestung detektiert wurden (Murphy et al., 2002). Ältere Patienten nehmen zudem einen langsam, im Alter gewöhnlichen, Rückgang der Geruchswahrnehmung nicht wahr (Yang und Pinto, 2016). Die geringeren Prävalenzen bei der Selbsteinschätzung des Riechvermögens sind teilweise auch durch den Fragestil begründet, indem beispielsweise nur mit einer einzigen Frage einer RS nachgegangen wird (Yang und Pinto, 2016).

Etwa 20 % der Bevölkerung im jüngeren und mittleren Lebensalter und 25 % im höheren Lebensalter sind von einer Verminderung des Riechvermögens, einer Hyposmie betroffen (Hummel und Stuck, 2010). Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz einer RS. Die Erkrankungshäufigkeit bei Menschen über 80 Jahren liegt sogar zwischen 63 und 75 % (Steinbach et al., 2008; Davaris et al., 2018). Frauen sind dabei im Vergleich zu Männern weniger häufig und eher später betroffen (Damm et al., 2004; Förster et al., 2004b). Bei etwa 5 % der Bevölkerung lässt sich ein kompletter Riechverlust (funktionelle Anosmie) feststellen (Landis et al., 2004; Brämerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008). Parosmien und Phantosmien, welche zu den qualitativen RS zählen, treten jedoch seltener auf (Landis et al., 2004).

Zu den drei häufigsten Ursachen von RS zählen sinunasale Erkrankungen (SND), obere respiratorische Infektionen (Upper respiratory tract infections (URTI)) sowie Kopftraumata (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Keller und Malaspina, 2013). Hierbei sind SND

als häufigste Ursache von RS mit 72 % vertreten. Zu diesen gehören mit 53 % Infektionen der Nase, bzw. der Nasennebenhöhlen (Rhinitis, Rhinosinusitis) sowie mit 19 % nicht-entzündliche respiratorische Störungen, wie die allergische Rhinitis, die idiopathische Rhinitis, sowie die Polyposis nasi et sinuum. Danach folgen postvirale RS mit 11 %, idiopathische mit 6 %, posttraumatische (wie ein Schädelhirntrauma (SHT)) mit 5 %, iatrogene mit 3 %, toxische mit 2 % und kongenitale RS mit 1 %. Nichtsinunasale RS kommen demnach mit 28 % vor (Damm et al., 2004; Förster et al., 2004a) (siehe Abbildung 8). Die prozentuale Verteilung der einzelnen Ätiologien variiert jedoch in unterschiedlichen Studien.

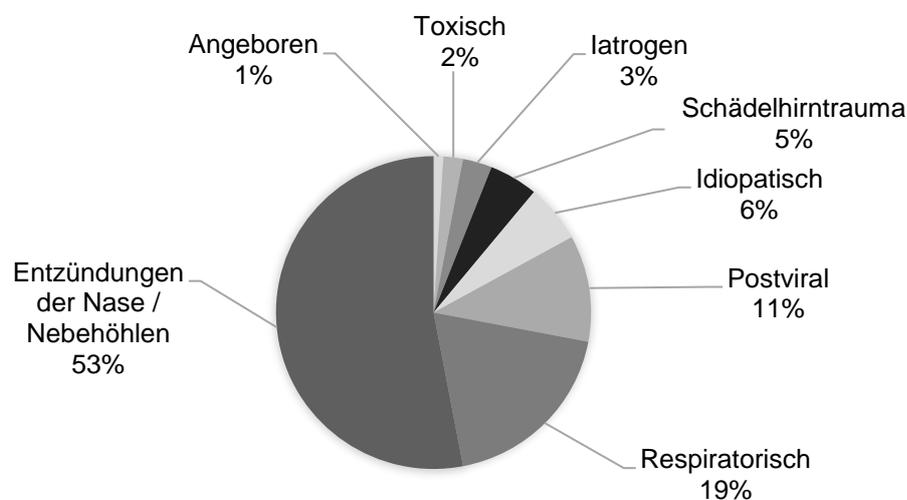


Abbildung 8: Epidemiologie von Riechstörungen modifiziert nach (Förster et al., 2004a).

Keller und Malaspina haben die Ursachen von RS und deren Prävalenzen verschiedener Studien analysiert. Im Mittel kommen laut ihrer Studie SND nur mit etwa 30 % vor, jedoch als häufigste Ursache von RS, gefolgt von URTI, idiopathischen und posttraumatischen RS (Keller und Malaspina, 2013). Gründe für die Schwankungen sind womöglich Unterschiede im Krankengut der Untersuchungszentren. So sind beispielsweise die Zahlen für postinfektiöse RS in einigen speziellen Zentren deutlich höher und liegen hier bei 91 % (Damm et al., 2004).

### 2.2.2 Klassifikation der Riechstörungen

Nach der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. lassen sich Dysosmien einerseits nach ihrer Ätiologie in sinusal und nicht-sinusal einteilen. Andererseits werden qualitative von quantitativen Störungen unterschieden (AWMF, 2016) (siehe Kapitel 2.2.3).

RS werden auch nach ihrem anatomischen Schädigungsmuster in konduktive, sensineurale und zentrale Störungen eingeteilt. Die konduktive Störung beschreibt hierbei eine Störung im Transport des Duftstoffs zum Riechepithel. Bei der sensineuralen Störung liegt ein geschädigtes Riechepithel oder Riechnerv vor. Die zentrale Störung beruht auf der Schädigung in der neuronalen Verarbeitung der Duftwahrnehmung. Es kommt jedoch häufig zu Überschneidungen im Schädigungsmuster, weshalb die Klassifikation nach der Ätiologie bevorzugt wird (Hummel et al., 2016).

Zu den sinunasalen RS zählen alle Dysosmien, deren Ursachen durch unterschiedliche Erkrankungen der Nase und/oder ihrer Nasennebenhöhlen bedingt sind. Sie treten meist schleichend, als Folge oder auch begleitend mit einer Veränderung oder Störung im oberen Respirationstrakt auf (AWMF, 2016; Kühn et al., 2016). Hierbei kommt es zu einer konduktiven RS, da der Duftstoff entweder das Riechepithel nicht erreicht. Der Duftstofftransport zur Riechspalte kann beispielweise durch eine entzündlich bedingte Schleimhautschwellung beeinträchtigt, oder aufgrund anatomischer Ursachen mechanisch blockiert sein, wie z. B. durch eine ausgeprägte Septumdeviation oder Nasenpolypen (Förster et al., 2004b; AWMF, 2016; Kühn et al., 2016). Oder aber es kommt entzündungsbedingt zu einer Funktionsstörung der Riechschleimhaut (Damm et al., 2004; Förster et al., 2004a). Diese Funktionseinschränkungen sind anfangs häufig reversibel. Persistiert jedoch eine Entzündung über einen längeren Zeitraum, führt dies möglicherweise zum endgültigen Riechverlust durch einen Umbau in respiratorisches Epithel bzw. eine Zerstörung der Riechschleimhaut (Doty und Mishra, 2001; Jafek, 2002). Auch eine anatomische Blockade bedingt, selbst nach Beseitigung der Obstruktion gegebenenfalls eine Degeneration des Epithels und folglich einen Riechverlust (Kern, 2000; AWMF, 2016). Weiterhin kann es durch eine chronische Entzündung zu einer Verminderung des Volumens des BO kommen (Rombaux et al., 2008). Den Effekt einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) auf den BO zeigten Gudziol et al. Ihre Längsschnittstudie ist die erste, die eine Vergrößerung des BO durch verbesserte periphere Riechfunktion im Rahmen der Behandlung der CRS zeigt (Rombaux et al., 2008).

Den sinunasalen RS ist gemein, dass primär das eigentliche olfaktorische System nicht geschädigt ist, es jedoch sekundär im Verlauf zu einer sensineuralen Störung kommen kann (Hummel et al., 2016; Davaris et al., 2018).

Diese Dysosmien lassen sich dabei ätiologisch weiter in entzündlich oder nicht-entzündlich einteilen. Entzündliche werden wiederum in infektiös und nicht-infektiös kategorisiert. Wohingegen nicht-entzündliche RS in anatomisch (beispielsweise aufgrund einer Verlegung durch einen Tumor oder eine ausgeprägte Septumdeviation) und kongestiv/nicht-anatomisch (z. B. neural-endokrin) unterteilt werden (Damm et al., 2004; Welge-Lüssen, 2005; AWMF, 2016; Vent und Hummel, 2016; Davaris et al., 2018). Die

wichtigsten ätiologischen Vertreter sinunasaler RS sind entzündlicher Genese, wie die CRS als Beispiel für eine entzündliche, infektiöse Ursache. Außerdem sind die Polyposis nasi et sinuum und die allergische Rhinitis als Beispiele für entzündliche, nicht-infektiöse Ursachen zu erwähnen.

Zu nicht-sinunasalen RS zählen nach ihrer Ätiologie postinfektiöse, posttraumatische, toxisch/medikamentöse, kongenitale, idiopathische, iatrogene Dysosmien sowie Dysosmien im Rahmen neurodegenerativer Grunderkrankungen, wie beispielsweise als Frühsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) oder der Alzheimer-Demenz (AD) (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Hummel, 2017a).

Im Gegensatz zu sinunasalen RS liegt hier primär ein nachhaltig geschädigtes olfaktorisches System (das Riechepithel oder die Riechbahn) vor (Förster et al., 2004b).

### **Postinfektiöse Riechstörungen**

Postinfektiöse RS zählen zu den häufigsten Ursachen einer RS (Deems et al., 1991; Damm et al., 2004; Seiden, 2004). Sie treten direkt im Anschluss nach Infekten der oberen Atemwege auf und stehen mit diesen in einem engen zeitlichen Zusammenhang (AWMF, 2016). Sie sind gekennzeichnet durch ein plötzliches Auftreten nach Abklingen einer oberen respiratorischen Infektion (URTI). Generell kommen URTI häufig vor, wodurch Konsultation aufgrund von postinfektiösen RS in spezialisierten Zentren keine Seltenheit darstellen (Deems et al., 1991; Temmel et al., 2002). Nach Hummel und Welge-Lüssen (2009) liegt die Prävalenz zwischen 11 und 42 %, je nach Studie, jeweilig eingeschlossenem Patientenkollektiv und Zeitraum der Datenerhebung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Vor allem Frauen und Patienten mittleren Alters oder älter, sind von dieser Art RS betroffen (Jafek, 2002; Kühn et al., 2016). Im Alter nimmt die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels ab, was ein Grund für das häufigere Auftreten von postinfektiösen RS im Alter darstellt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Der vorangegangene Infekt mit typischen Symptomen wie Husten, Schnupfen etc. wird dabei als eher schwer beschrieben im Vergleich zu bisherigen Infekten (Seiden, 2004). Nach dem Nachlassen der sinunasalen Symptome wird den Patienten die RS meist erst nach ein paar Monaten bewusst, indem die normale Riechfunktion nicht zurückkehrt (Landis et al., 2005). Die RS tritt also zeitgleich mit dem Infekt auf und bleibt aber nach dem Ende des Infekts bestehen, ohne, dass zuvor ein symptomfreies Intervall bestand. Bei Fehlen eines vorangegangenen Infektes, ist die Diagnose postinfektiöse RS in Frage zu stellen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Es existieren jedoch auch Fälle, in denen ein derartiger Infekt nicht bewusst wahrgenommen wird, oder nicht in Zusammenhang mit der RS gebracht wird und diese folglich fälschlicherweise als idiopathisch eingestuft wird

(Hummel et al., 2016). Zur Abgrenzung einer sinunasalen RS im Rahmen einer CRS, ist anamnestisch die zeitliche Abfolge des Infekts abzuklären, sowie eine nasale Endoskopie durchzuführen. Diese RS entwickelt sich bei der CRS über Monate bis Jahre schleichend, während die postinfektiöse RS plötzlich auftritt (Kühn et al., 2016).

Der genaue Pathomechanismus ist nicht bekannt, vermutet wird jedoch eine Schädigung des Riechepithels durch virale Toxine, Bakterien, Pilze oder durch eine Autoimmunreaktion gegen das Epithel (Murphy et al., 2003; Landis et al., 2005; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Von den über 200 möglichen Viren, sind zu 30 – 35 % Rhinoviren als ursächlich einer URTI zu betrachten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Als Auslöser kommen jedoch auch andere Viren infrage, wie beispielsweise Influenza-, Parainfluenza-, Adeno, oder Coronaviren (Hopkins C; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Lacobucci, 2020). Coronaviren sind mit 10 – 15 % verantwortlich für eine RS (Lacobucci, 2020). Wang et al. wiesen in Biopsien des Riechepithels von Patienten aus der unteren Nasenmuschel zu 88 % das Parainfluenzavirus 3 nach (Wang et al., 2007). Andere Studien konnten Ähnliches zeigen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Für die virale Genese der postinfektiösen RS spricht zudem die Übereinstimmung mit den Häufigkeitsgipfeln der viralen Infektionen im Frühjahr und Frühsommer mit gewissen Viren, zu 13 % in den Monaten März und Mai (Konstantinidis et al., 2006). Weiterhin überschneiden sich Krankheitssymptome, Antikörper-Titer, oder andere Daten (Konstantinidis et al., 2006). Der direkte Nachweis der Viren gelingt oft nicht, da die Betroffenen häufig erst sehr spät einen Arzt aufsuchen (AWMF, 2016). Pathogenetisch ist der Riechverlust bedingt durch eine direkte Schädigung der Riechschleimhaut und eine Reduktion der ORN (Jafek, 2002). Die Erreger sind zudem in der Lage durch das Epithel über OR von peripher nach intrakraniell einzuwandern, um ZNS-Gewebe, BO, Riechnerv oder andere zentrale Strukturen des chemosensorischen Apparates zu befallen. Somit ist auch eine Schädigung der zentralen Geruchsverarbeitung bei postinfektiösen RS möglich (Youngentob et al., 2001; Doty, 2003; Mueller et al., 2005; Doty, 2009). Histopathologisch ist bei Patienten mit postinfektiöser RS ein Remodelling des Riechepithels oder auch ein Ersatz in respiratorisches Epithel oder Plattenepithel zu finden, Fibrosierungen, verminderte Anzahl der Bowman-Schleimdrüsen sowie in der Morphologie veränderte oder in der Anzahl reduzierte ORN (Yamagishi et al., 1994; Jafek, 2002; Seiden, 2004; Rombaux et al., 2006). Durch diese Umbauten in der Riechschleimhaut kann der Duftstoff nicht mehr gebunden werden und es kommt zur RS (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Kühn et al., 2016). Ob die Schädigung im histopathologischen Bild mit dem Ausmaß des Riechverlust korreliert, ist in verschiedenen Studien uneinheitlich dargestellt (Hummel and Welge-Lüssen, 2009). Der BO kann in seinem Volumen in Korrelation

zur restlichen Riechfunktion vermindert sein (Mueller et al., 2005; Buschhüter et al., 2008).

In einer Studie konnten Temmel et al. (2002) feststellen, dass Patienten mit postinfektiösen RS häufiger an Hyposmie, als an Anosmie leiden. Für andere Ursachen der sensorischen RS war dieses Verhältnis der quantitativen Dysosmien genau entgegengesetzt. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Dauer des Riechverlusts bei Patienten mit postinfektiöser RS von kürzerer Dauer ist als bei Patienten, die unter SND-bedingter oder idiopathischer RS leiden (Tommel et al., 2002). Diese Beobachtung stützt weiterhin die hohe Genesungsrate bei postinfektiösen RS (Mott und Leopold, 1991).

Bei mindestens einem Drittel der Patienten kommt es innerhalb eines Jahres zur Spontanremission (Hummel, 2000a; Reden et al., 2006; AWMF, 2016). Geht man von einem Zeitraum von zwei Jahren aus, sind es 60 – 66 % der Patienten (Duncan und Seiden, 1995; Kühn et al., 2016). Patienten mit post-URTI haben dabei eine höhere Genesungsrate als posttraumatische (Reden et al., 2006). Dadurch, dass viele Patienten erst spät einen Arzt konsultieren, werden eventuell viele Patienten nicht berücksichtigt, bei welchen bereits in der ersten Zeit nach ihrem URTI eine Verbesserung ihrer RS eingetreten ist (Hummel, 2000a). Je länger die RS andauert, desto geringer sind die Heilungschancen (Reden et al., 2006). Es wird auch von Anosmien berichtet, die lediglich ein bis zwei Wochen andauern. Dies ist auf eine Funktionsstörung überlebender ORN zurückzuführen. Wohingegen länger anhaltende Dysosmien im Absterben der Neuronen begründet sind (Hummel, 2000a). Neben der Erkrankungsdauer spielt auch das Alter eine entscheidende Rolle im Genesungsprozess. Da sowohl die Regenerationsfähigkeit der ORN, als auch deren numerische Anzahl im Alter abnimmt, sind ebenso die Chancen auf Erholung bei einer RS von älteren Patienten geringer (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und besseren langfristigen Chancen auf teilweise oder komplette Erholung von der RS zeigte auch eine große Stichproben-Studie von Reden et al. (2006). Es konnte jedoch kein Einfluss des Geschlechts auf die Remissionsrate festgestellt werden (Reden et al., 2006). Als prognostisch günstige Faktoren haben sich eine gutes Restriechvermögen, weibliches Geschlecht, jugendliches Alter, Nichtraucher, initiale Parosmie, seitengleiches Riechvermögen, große Amplituden chemosensorisch evozierter Potentiale auf trigeminale Reize, großes Volumen des BO sowie eine kürzere Zeitspanne der RS erwiesen (Hummel et al., 2011a; Hummel et al., 2012b; Kühn et al., 2016).

Begleitend kommt es bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung oft zusätzlich zu qualitativen RS wie Parosmien bzw. Phantosmien (Duncan und Seiden, 1995; Landis et al., 2010b; Damm et al., 2014). Da der Fokus dieser Studie auf Patienten mit postinfektiösen RS liegt, wird auf die restlichen Formen von RS nicht weiter eingegangen.

Riechstörungen können auch als Begleitsymptom im Rahmen von internistischen, neurodegenerativen oder psychiatrischen Erkrankungen auftreten (Kühn et al., 2016; Davaris et al., 2018). Tabelle 1 gibt hierzu einen Ausschnitt darüber, bei welchen Krankheiten RS begleitend auftreten können. Pathophysiologisch ist nicht genau bekannt, wie es zur RS kommt. Jedoch ist es wichtig, gerade bei unklarer RS bzw. auch generell, andere Ätiologien fern vom HNO-Bereich in die Diagnostik mit einzubeziehen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Der Zusammenhang einer Depression mit RS wird in Kapitel 1.1 erläutert.

**Tabelle 1: Auszug über die verschiedenen Ursachen von RS (modifiziert nach (Murphy et al., 2003))**

<b>Riechstörungen als Begleitsymptom bei diversen Erkrankungen</b>		
<b>internistisch</b>	<b>neurodegenerativ</b>	<b>psychiatrischen</b>
Endokrinologisch Morbus Cushing Hypothyreose Sjögren-Syndrom Morbus Addison	Alkohol-Enzephalopathie	Schizophrenie
Intranasale Neoplasien Adenokarzinom Lymphom nasopharyngeale Tumoren Ästhesioneuroblastom	Morbus Parkinson	Depression
Intrakranielle Neoplasien Olfaktoriusmeningeom Frontallappentumoren Aneurysmen	Multiple Sklerose	
Metabolisch Diabetes mellitus Chronische Niereninsuffizienz Leberzirrhose Spurenelementmangel Vitaminmangel	Demenzen Alzheimer-Demenz Lewy-Body-Demenz frontotemporale Demenz	
Infektionserkrankungen HIV Rickettsien Mikrofilarien	Chorea Huntington	
	Temporallappenepilepsie	

### **Riechstörungen als Frühsymptom**

Der Zusammenhang zwischen RS und neurodegenerativen Erkrankungen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen (Hummel et al., 2016; Doty, 2017; Marin et al., 2018). Olfaktorische Störungen treten meist sehr früh auf und spielen deshalb in der Früh- und Differenzialdiagnostik diverser Erkrankungen eine große Rolle (Hüttenbrink et al., 2013). In einer intensiven klinischen Riechforschung konnten RS als Frühsymptom wichtiger und häufiger neurodegenerativer Erkrankungen detektiert werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Hüttenbrink et al., 2013). So dienen sie dem IPS und der AD als klinische Marker sowohl im Prodromalstadium, als auch für deren Progress. RS als Biomarker neurodegenerativer Erkrankungen sind zunehmend in den Fokus der Forschung gerückt. Dies ist nicht nur begründet in der hohen Prävalenz, sondern auch in der Einfachheit ihrer Diagnostik (Riechtestung) und der Persistenz während einer Erkrankung. Das macht sie nicht nur für die Frühdiagnostik attraktiv, sondern auch in der Differentialdiagnostik zur Abgrenzung von anderen Erkrankungen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Marin et al., 2018). Die gezielte Forschung im Bereich des Riechvermögens als Biomarker bei neurodegenerativen Erkrankungen trägt zudem zur Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und des Outcome bei (Fullard et al., 2017; Marin et al., 2018). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen des Zusammenhangs von RS und neurodegenerativen Erkrankungen sind noch unklar, wobei bereits Ansätze und Hypothesen vorliegen (Doty, 2017). Durch einige Nachforschungen konnte bereits gezeigt werden, dass gerade das olfaktorische System besonders anfällig für das ätiopathogenetische Prinzip neurodegenerativer Erkrankungen ist, wie die Aggregation und Ablagerung von Proteinen (Doty, 2017; Rey et al., 2018).

Tabelle 1 gibt lediglich einen Auszug der verschiedenen Krankheiten, welche mit einer RS assoziiert sind.

### **Riechstörung im Alter**

In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass auch das Alter einen erheblichen Einfluss auf das olfaktorische System hat und das Riechvermögen mit dem Alterungsprozess abnimmt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Hummel, 2014; Hummel et al., 2016; Gros et al., 2017). Ab einem gewissen Alter kommt es bei einem Großteil der Bevölkerung zu einem Riechverlust. Doty et al. sprechen von der Hälfte der Menschen in den USA ab einem Alter von 60 – 85 Jahren, welche an einer Presbyosmie leiden, bei den über 80-Jährigen sind es sogar dreiviertel der Personen (Doty und Kamath, 2014). Andere Zahlen geben ein Viertel der Menschen ab einem Alter von 50 Jahren an (Hüttenbrink et al., 2013). Ursachen des altersabhängigen Riechverlusts können in peripheren (Nase, Riechepithel), dem BO, wie auch in zentralnervösen

Bereichen des Riechsystems liegen (Doty und Kamath, 2014). In der Nase kann es durch einen veränderten Luftstrom oder eine veränderte Schleimzusammensetzung zur eingeschränkten Riechfunktion kommen, da die Duftmoleküle die ORN nicht mehr erreichen (Doty und Kamath, 2014). Auch verschiedene akute oder chronische sinunasale Erkrankungen oder Infektionen der oberen Atemwege können Ursache sein. Zudem verengen sich im Laufe des Lebens die Öffnungen durch die Lamina cribrosa, wodurch es zur Nervenkompression kommt (Krpmotić-nemanić, 1969). Im Riechepithel kommt es neben dem Zelluntergang der ORN zu einer verringerten Regenerationsrate und einer Ausdünnung des Epithels (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Doty und Kamath, 2014; Hummel, 2014). Der BO verliert an Volumen, wie auch weitere für das olfaktorische System wichtige Strukturen im ZNS, welche im Alter einer Atrophie unterliegen. Zu nennen sind hier der Hippocampus, die Amygdala, der piriforme Kortex, der AON sowie das Putamen (Doty und Kamath, 2014; Hummel, 2014).

Es existieren Studien, die zeigen, dass ein lebenslanges „Riechtraining“ möglicherweise dem Alterungsprozess entgegenwirken kann. Dies muss jedoch noch erst endgültig bestätigt werden (Hummel, 2014).

### **2.2.3 Terminologie von Riechstörungen**

Generell lassen sich olfaktorischen Störungen in quantitativ und qualitativ unterteilen. Bei quantitativen Dysosmien werden Anosmien, Hyposmien sowie Hyperosmien unterscheiden. Eine Anosmie beschreibt hierbei einen kompletten Verlust der Riechfunktion, wobei diese sich wieder in partiell, komplett und funktionell untergliedern lässt (siehe Tabelle 2). Eine Hyposmie drückt einen verminderten, eine Hyperosmie einen verstärkten Geruchssinn aus (Hummel und Hüttenbrink, 2005). Eine Hyperosmie tritt im Allgemeinen sehr selten auf, begleitend bei Migräne (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Zu den qualitativen RS zählen Parosmie, Phantosmie und olfaktorische Intoleranz. Bei einer Parosmie ist die Wahrnehmung des Geruchs verändert, wobei keine Duftquelle anwesend ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010b). Die verzerrte Wahrnehmung kann dabei als angenehm oder aber als unangenehm empfunden werden, meist jedoch als „übelriechend“, weshalb es auch zur einer Einschränkung der Lebensqualität kommt (Frasnelli und Hummel, 2005; AWMF, 2016).

Parosmien treten häufig als Begleitsymptom bei Patienten mit postinfektiöser oder posttraumatischer RS auf, wobei auch eine seltenere toxische Genese beobachtet wird (Reden et al., 2007; Bitter et al., 2011b; Lenarz und Boenninghaus, 2012; Kühn et al., 2016). Pathophysiologisch werden sowohl zentrale, wie ein verminderter BO, oder andere veränderte zentrale, olfaktorische Strukturen diskutiert (verminderte graue Substanz) oder

aber auch periphere Ursachen, wie geschädigte ORN im RE. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch unbekannt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010a; Bitter et al., 2011b). Parosmien persistieren teilweise Wochen bis Monate nach einer Schädigung des Geruchssystems, weshalb ihr Auftreten als Zeichen der Regeneration des RE oder der ORN angesehen wird (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010a; Bitter et al., 2011b; Croy et al., 2013b).

Phantosmien werden als Geruchshalluzination angesehen. Der Patient nimmt einen Geruch wahr, obwohl keine Reizquelle vorhanden ist. Die Ursache ist weitestgehend unklar, wobei analog der Parosmie sowohl periphere (Fehlfunktion ORN), als auch zentrale Ursachen (Spontanaktivität des BO) zur Diskussion kommen (Frasnelli et al., 2003; Holbrook et al., 2005; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010b).

Nach Monaten bis Jahren gehen qualitative RS typischerweise wieder zurück oder verschwinden komplett (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010b).

**Tabelle 2: Terminologie von Riechstörungen (modifiziert nach (Förster et al., 2004a))**

Riechstörungen		Definition
<b>Quantitativ</b>	Normosmie	Normales Riechvermögen
	Hypersomie	Überempfindlichkeit gegenüber olfaktorischen Reizen
	Hyposmie	Partieller Riechverlust/vermindertes RV
	Anosmie	Riechverlust
	partiell/spezifisch	deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem spezifischen oder mehreren Duftstoffen ohne pathologische Bedeutung)
	komplett	vollständiger Riechverlust; kein Restriechvermögen
	funktionell	sehr deutliche Einschränkung des RV; sowohl kompletter Verlust, als auch mit geringem Rest-RV
<b>Qualitativ</b>	Parosmie	veränderte qualitative Wahrnehmung von Gerüchen
	Phantosmie	Wahrnehmung von Duftstoffen in Abwesenheit einer Duftquelle
	Olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler/verminderter olfaktorischer Sensitivität

#### 2.2.4 Diagnostik von Riechstörungen

Im Allgemeinen besteht die Basisdiagnostik der RS aus einer allgemeinen und spezifischen Anamnese, der Erhebung eines HNO-Status, einer endoskopischen Untersuchung der Nase und des Nasenrachenraumes mit besonderem Hinblick auf die

Riechspalte, sprich die Schleimhautauskleidung entlang des oberen Nasengangs, die mechanisch verlegt sein kann. Weiterhin wird der HNO-Status mit einer Testung des Riechvermögens mit speziell validierten Testmethoden, sowie mit der Überprüfung des Schmeckvermögens ergänzt (Hummel et al., 2001; Hummel et al., 2007a; Davaris et al., 2012; Welge-Lüssen und Hummel, 2013).

Falls notwendig, beispielweise bei frustranem Therapieversuch, oder zur Vervollständigung der Diagnostik, kann die Untersuchung mit bildgebenden Verfahren (CT, MRT, fMRT, PET) ausgebaut werden. Dies kann für die Beurteilung der NNH, der Schädelbasis, des BO, des Frontalhirns oder anderer zentraler Strukturen des olfaktorischen Systems hilfreich sein. Weiterhin dienen sie dem Ausschluss einer Tumorgenese oder der Abklärung genetischen Veränderungen, wie z. B. beim Kallman-Syndrom (Kühn et al., 2016; Vent und Hummel, 2016). Auf die Untersuchung mittels MRT wird in Kapitel 3.3.2 näher eingegangen, da dieses Verfahren ein wichtiger Teil der vorliegenden Arbeit darstellt.

### **Validierte Riechtests**

Primär lässt sich die orthonasale von der retronasalen Riechtestung unterscheiden, sowie die Riechtestung mittels psychophysischen (subjektiven) und elektrophysischen (objektiven) Tests. Eine objektive Messmethode ist wichtig, um eine RS charakterisieren zu und auf ihre Korrektheit hin prüfen zu können. Vor allem bei Kindern und Demenz-Kranken kommen objektive Testverfahren zum Einsatz. Die subjektive Testvariante liefert oft abweichende Ergebnisse. Gerade in der gutachterlichen Beurteilung des Riechvermögens spielen objektive Testverfahren deshalb eine wichtige Rolle (Stuck et al., 2014). Dabei kann ein Riechtest als Screening oder Kurztest ablaufen, oder aber als ausführliche Testung (Besser et al., 2018).

Es existieren einige validierte Verfahren, um das orthonasale Riechen mittels eines Kurztest zu untersuchen. Generell sind die verschiedenen Screening-Verfahren leicht anwendbar, für Untersucher und Untersuchten leicht verständlich, nicht zeitaufwendig, kostengünstig und dienen primär dem Ausschluss einer Anosmie (Gudziol und Förster, 2002; Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Bei all diesen Tests gilt es, verschiedene Gerüche zu identifizieren und zu richtig benennen. Dafür sind gewisse kognitive Fähigkeiten des Patienten gefordert, was bei der Auswertung mitbedacht werden muss. Ebenso wie die sprachliche Komponente, da die Gerüche verbal benannt werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Für eine detaillierte Beurteilung des Riechvermögens, bei gut-

achterlichen Fragestellungen, sowie im Verlauf einer Therapie, werden jedoch umfassendere Tests notwendig (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Die ausführliche Variante der Sniffin' Sticks beispielsweise wird in Kapitel 3.3.1 beschrieben.

An dieser Stelle werden noch als weitere Testmöglichkeiten der Cross-Cultural Smell Identification Test (CCSIT), der European Test of Olfactory Capabilities (ETOC) sowie der Züricher Riechtest erwähnt, jedoch nicht näher erläutert.

### **Kurztests**

Beim Screeningverfahren mittels Sniffin' Sticks wird der Patient mit Riechstiften getestet. Diese Riechstifte ähneln mit Duftstoffen versetzten Filzstiften, die beim Öffnen des Verschlusses frei werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Die Duftstoffe müssen vom Patienten identifiziert und benannt werden. Es kommt entweder der 12er-Identifikationstest zur Anwendung oder aber die Testbatterie des sog. „erweiterten Identifikationstests“ der Sniffin' Sticks, welche 16 Riechstifte beinhaltet (Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2001). Die Haltbarkeit beläuft sich bei diesem Test auf sechs Monate bis zu einem Jahr, je nach Gebrauch (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). In einer Studie zeigten Mueller et al. (2006), dass dieser Test auch eigenständig vom Patienten durchgeführt werden kann (Mueller et al., 2006)

Zu den umfassenderen Tests, welche im deutschsprachigen Raum Anwendung finden, gehören die Sniffin' Sticks (siehe Kapitel 3.3.1). Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) zählt ebenfalls zu den gut validierten Tests und kann auch vom Patienten selbst durchgeführt werden. Dieser ist im US-amerikanischen Raum verbreitet, da er andere Aromen enthält, die in Deutschland nicht so bekannt sind (Vent und Hummel, 2016). Die AWMF-S2k-Leitlinie spricht eine eindeutige Empfehlung für die Verwendung der Sniffin' Sticks zur psychophysischen Riechtestung im deutschsprachigen Raum aus (AWMF, 2016).

### **Objektive Verfahren**

Die objektive Erfassung des Riechvermögens ist dann notwendig, wenn eine aktive Teilnahme am Testverfahren nicht möglich ist (Kinder, fehlende geistige oder körperliche Fähigkeit, Verständigungsprobleme) oder mittels psychophysischer Testung kein eindeutiges Ergebnis erreicht wurde. Auch bei medizinischen Gutachten wird die Ableitung von OEP eingesetzt (Stuck et al., 2014). Dazu werden beim Patienten bei einer elektro-physiologische Untersuchung aus dem EEG olfaktorische ereigniskorrelierte Potentiale (OEKP) abgeleitet (Hummel et al., 2000b). Der Patient bekommt mittels Olfaktometer

gezielt bestimmte chemische Riechreize dargeboten, wobei die Reizdauer, Duftstoffkonzentration sowie die Anstiegssteilheit genau definiert sind. Die chemische Reizung muss hierbei ohne gleichzeitige thermische, mechanische oder akustische Begleitstimulation erfolgen. Als Reizstoffe werden reine „Olfaktoriustoffe“ wie z.B. Schwefelwasserstoff verwendet, um eine mögliche zusätzliche trigeminale Erregung zu vermeiden (Hummel et al., 2000b; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

### **2.2.5 Therapeutische Maßnahmen**

Je nach Ursache stehen verschiedene therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. Abbildung 9 gibt hierzu einen Überblick über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten bei den unterschiedlichen Riechstörungen.

Bei allen RS sollte im Rahmen der Therapie die ärztliche Aufklärung nicht unterschätzt werden. Der Hinweis auf mit dem Riechverlust verbundene ernsthafte Gefahren und Auswirkungen auf den Alltag und Beruf ist unabdingbar bei der ärztlichen Beratung, dessen sich einige Patienten mit einer RS nicht bewusst sind. Beispielsweise spielen die Installation von Rauch-/Gasmeldern im Wohnbereich eine bedeutende Rolle, da diese Gefahren aufgrund der RS nicht erkannt werden. Auch auf die Vorsicht bezüglich verdorbener Lebensmittel muss hingewiesen werden. Der Patient muss bezüglich seiner Einschränkung der Lebensqualität, die Konsequenzen für den auszuübenden Beruf etc. eine professionelle Beratung und Hilfe von ärztlicher Seite bekommen (Haxel et al., 2012). Als Therapiemöglichkeiten kommen sowohl konservative, als auch chirurgische Maßnahmen in Frage, wobei der Fokus auf der konservativen Therapie liegt (Damm et al., 2004; Kühn et al., 2016). Die chirurgische Therapie wird meist bei sinunasalen RS eingesetzt. Operative Eingriffe, wie Pansinus-Operationen oder Septumplastiken dienen der Erweiterung der Nasenhöhle oder deren Zugänge (Davaris et al., 2012). Jedoch sollte eine Zurückhaltung geboten sein und die OP-Indikation als Einzelfallentscheidung getroffen werden, da ein operativer Eingriff auch gleichzeitig das Risiko einer Verschlechterung des Riechvermögens mit sich bringt und darüber nicht ausreichend valide Daten zur Verfügung stehen (Davaris et al., 2018). Die aktuelle Leitlinie spricht zur chirurgischen Therapie daher keine Empfehlung aus (AWMF, 2016). Die konservativen Maßnahmen richten sich nach der Ursache der RS, ob sinunasal oder nicht-sinunasal (siehe Abbildung 9). Bei sinunasalen RS werden abschwellende Akutmedikamente, ggf. Antibiotika, topische oder orale (bei frustranem topischen Versuch) Kortikosteroide, Nasenöle/-salben zur Schleimhautpflege, oder Kochsalzsprays eingesetzt. Bei der topischen Steroidtherapie ist als Besonderheit die Art der Applikation zu erwähnen. Das

kortisonhaltige Nasenspray sollte hierbei Kopfüber in Head-down-forward-Position appliziert werden (Mott et al., 1997). Bei RS mit allergischem Hintergrund liegt das Hauptaugenmerk auf der Karenz des auslösenden Agens. Die Therapie erfolgt nach einem Algorithmus entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankung und nach der aktuellen AWMF-Leitlinie (Kühn et al., 2016; Davaris et al., 2018).

Bei nicht-sinunasalen RS ist zunächst die Ursache zu eruieren, um dann die geeignete Therapie auszuwählen.

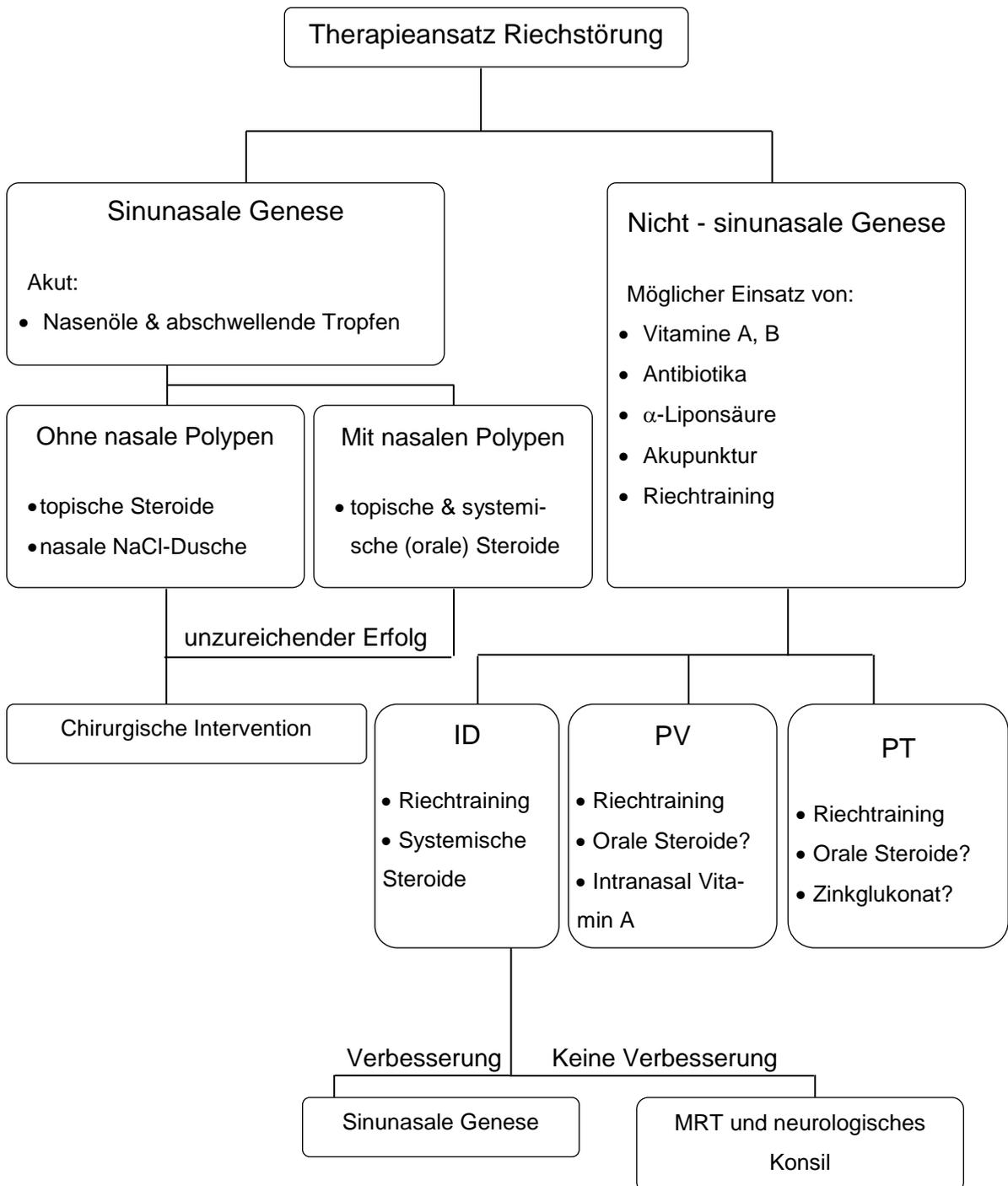


Abbildung 9: Überblick über die Therapieoptionen bei Riechstörungen

Je nachdem ob eine internistische oder andere Grunderkrankung vorliegt, sollte diese behandelt werden und eine interdisziplinäre Vorgehensweise angestrebt werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Für RS im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen gibt es derzeit keine adäquate Therapie (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). In einer Studie von Hähner et al. konnte bei Parkinson-Patienten mit begleitender RS eine Verbesserung mittels RT gezeigt werden (Hähner et al., 2013). Im Falle von toxischen RS steht ebenfalls die Karenz der Noxe (Medikament, Substanz etc.) im Fokus der Therapie. Für kongenitale RS liegen derzeit keine wirksamen Therapiemöglichkeiten vor (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Patienten mit posttraumatischen RS profitieren von der Regenerationsfähigkeit der ORN und der damit einhergehenden Spontanremission. Laut AWMF-Leitlinie kann eine absteigende Therapie mit Zinkgluconat mit oder ohne systemische Gabe von Kortikosteroiden versucht werden, alternativ RT (AWMF, 2016). Bei postviraler RS ist die Therapie mit  $\alpha$ -Liponsäure ein guter therapeutischer Ansatz, wobei die Wirksamkeit noch nicht endgültig bestätigt ist und in Studien mit größerer Teilnehmerzahl geklärt werden muss (AWMF, 2016). Weiterhin werden im Falle einer unklaren Genese systemisch Kortikosteroide eingesetzt (Hummel et al., 2002; Davaris et al., 2018). Hummel et al. zeigten in einer Studie den positiven Effekt von intranasal appliziertem Vitamin A in der Dosis von 10.000 IE/Tag für zwei Monate auf die Regeneration der ORN bei postinfektiösen RS (Hummel et al., 2017b).

Bei postviralen, postinfektiösen, posttraumatischen und idiopathischen RS nimmt das RT großen Stellenwert in den therapeutischen Strategien ein. In mehreren Studien konnte eine Verbesserung des Riechvermögens gezeigt werden, was nicht zuletzt auf der Regenerationsfähigkeit und Neuroplastizität des olfaktorischen Systems basiert (Kühn et al., 2016; Al Ain et al., 2019). Durch das Riechtraining wird eine Verlängerung der Überlebenszeit der ORN vermutet (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Das Training sollte zwei Mal täglich morgens und abends konsequent mit vier verschiedenen Duftstoffen (Zitrone, Eukalyptus, Nelke und Rose) für jeweils 10 s pro Duft durchgeführt werden. Durch das tägliche Schnüffeln an den Duftstoffen werden die ORN im BO sowie auch das Riechepithel zur Regeneration angeregt, wodurch deren Leistung gesteigert wird, oder auch einfach erhalten bleibt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Kollindorfer et al., 2014). Das Training sollte möglichst innerhalb des ersten Jahres begonnen werden (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014; AWMF, 2016; Davaris et al., 2018). Jedoch muss eine dauerhafte Exposition mit den Duftstoffen vermieden werden, um einem Gewöhnungseffekt entgegen zu wirken (Kühn et al., 2016). In einer Studie von Hummel et al. konnte durch ein 12-wöchiges RT bei 30 % eine Verbesserung des Riechvermögens erzielt werden. Die Steigerung konnte nicht nur für Patienten mit postviraler und idiopathischer RS gezeigt werden, sondern auch für Patienten mit

posttraumatischer RS und funktioneller Anosmie (Hummel et al., 2009; Hähner et al., 2013). Auf das Thema RT wird im Diskussionsteil noch genauer eingegangen.

Weitere Maßnahmen, die zum Einsatz kommen sind Vitamin A, B und C, Theophyllin und Akupunktur, von welchen jedoch noch nicht ausreichend Daten vorhanden sind (Damm et al., 2004; Welge-Lüssen, 2005; AWMF, 2016). Eine neue Studie mit einer kleinen Studienpopulation von 38 Hyposmikern zeigte zudem positive Wirkungen auf den Riecheffekt von intranasal appliziertem Insulin (40 IE 2x/Woche über vier Wochen) (Rezaeian, 2018).

Durch Doppelblindstudien wurde die Nicht-Wirksamkeit oder sehr geringe Wirksamkeit einiger Medikamente bereits belegt, manche werden jedoch weiterhin häufig verordnet, wie beispielsweise Zink, Vitamin A (10.000 IE p. o./Tag), Minocyclin oder Östrogene (Hummel und Stuck, 2010). Die AWMF-Leitlinie schreibt sogar eine Empfehlung für Zink als Therapiemöglichkeit aus. Dies liegt womöglich an der Verwechslung der Wirksamkeit von Zink bei idiopathischen Schmeckstörungen. Lediglich für Kortikosteroide konnte eine ausreichende Evidenz der Wirksamkeit gezeigt werden (Hummel und Stuck, 2010).

Die Prognose der verschiedenen RS ist unterschiedlich und hängt von deren Ursache und Verlauf ab (Davaris et al., 2018).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die Erhebung der Daten erfolgte an der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden im Rahmen der klinischen Studie zur Untersuchung der Hirnstruktur auf Veränderungen im Laufe der Zeit bei Patienten mit RS. Die Studienleitung übernahm Prof. Dr. med. Thomas Hummel.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Fall-Kontroll-Studie. Die Studie war nicht kommerziell angelegt und wurde entsprechend den Vorgaben der Deklaration von Helsinki zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen der World Medical Association durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet (EK 96032015).

#### **Studiendauer**

Die Studie fand in einem Zeitrahmen von 20 Monaten statt. Die ersten Patienten wurden im April 2015 in die Studie aufgenommen, befragt, untersucht und am 27.04.2015 im MRT gescannt. Die Datenerhebung war im Dezember 2016 abgeschlossen.

#### **Studienpopulation**

Insgesamt nahmen 61 Probanden an der Studie teil. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 30 Patienten mit postviraler Riechstörung zusammen, davon 16 weibliche und 14 männliche Probanden im Alter von 38 – 80 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 60,7 Jahre ( $SD \pm 10,3$  Jahre). Die RS der Patienten wurde mittels Erhebung der Anamnese, endoskopischer Untersuchung der Nase und Testung des Riechvermögens mittels der Testbatterie Sniffin' Sticks diagnostiziert (Hummel et al., 2007b; Welge-Lüssen und Hummel, 2013). Im Mittel lag die selbst eingeschätzte Dauer der RS bei  $2,8 \pm 5,1$  Jahren (vier Monate bis 20 Jahre).

Die Kontrollgruppe bestand aus 31 normosmischen Probanden. Davon waren 17 weibliche und 14 männliche Probanden im Alter von 45 – 69 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 53,5 Jahre ( $SD \pm 6,7$  Jahre).

### Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten von beiden Gruppen erfüllt sein:

- ✓ Alter  $\geq 18$  Jahre
- ✓ Einwilligungsfähigkeit und schriftliche Einwilligung des Patienten
- ✓ Riechfunktion der Patienten mit Riechstörung: SDI  $< 30,5$
- ✓ Riechfunktion der gesunden Kontrollgruppe: SDI  $\geq 30,5$

### Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum direkten Ausschluss aus der Studie:

- × Wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. Diabetes mellitus, Morbus Parkinson, Niereninsuffizienz), welche mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können
- × Personen mit akuten oder ausgeprägten chronischen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen
- × Personen mit relevanten Vor- bzw. Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- × Personen mit Herzschrittmacher, Insulinpumpen und Endoprothesen; andere MRT-spezifische Kontraindikationen
- × Schwangerschaft, Stillzeit
- × Klaustrophobie
- × Fehlendes Einverständnis über mögliche Zufallsbefunde informiert zu werden

## 3.2 Datenmanagement

**Papierbasierte Datenerfassung:** Jeder Studienteilnehmer, sowohl Patient als auch gesunde Kontrollperson, wurde mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und gab durch seine Unterschrift seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Im Anschluss an die Aufklärung wurden die Studienteilnehmer mittels eines standardisierten kurzen Anamnesebogens (siehe Anlage **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu ihrem Riechvermögen befragt. Hierbei wurde auf den Verlauf bei bestehender Riechstörung, auf diverse Begleiterkrankungen oder Operationen in der Vergangenheit mit Hauptaugenmerk auf den Kopf-/ Halsbereich sowie auf den Alkohol- und Zigarettenkonsum eingegangen. Zudem wurde eine Berufsanamnese erhoben und die Exposition gegenüber Chemikalien, Stäuben oder Gasen abgeklärt. Die Anamnese beinhaltete zudem die subjektive Einschätzung des Riechvermögens seitens des Probanden. Von den Patienten mit bereits bestehender Riechstörung wurde zusätzlich eine detaillierte Anamnese bezüglich ihrer Riechstörung mittels eines weiteren standardisierten Anamnesebogens aus der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Dresden erstellt (siehe Anlage

**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Mit einer kurzen Anamnese vor geplanter MRT-Untersuchung wurden wichtige Ausschlusskriterien, der aktuelle Gesundheitsstatus sowie die Händigkeit abgeklärt. Die Originale sowie weitere Daten, wie die Ergebnisse der klinischen Untersuchung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks und die Einwilligungserklärung, werden im Interdisziplinärem Zentrum für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden archiviert.

**Elektronische Datenerfassung:** Die Studie wurde zudem elektronisch dokumentiert. Sämtliche Informationen aus den vorher genannten papierbasierten Daten wurden tabellarisch in Excel, sowie in die Statistik- und Analyse-Software SPSS und Graphpad übertragen. Zur Verschlüsselung erhielt jeder Patient eine Studien-ID, welche anstelle des Namens bei der Arbeit mit den Patientendaten am PC verwendet wurde.

### **Ablauf der Datenerhebung**

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte durch Prof. Dr. med. Thomas Hummel über die Riechsprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden. Hier erfolgte eine detaillierte Anamnese und HNO-ärztliche Untersuchung. Die Kontrollprobanden wurden durch Nachfrage im persönlichen Umfeld durch Aushänge rekrutiert. Teilweise stammten sie aus einem Pool gesunder Kontrollpersonen, welche bereits an weiteren wissenschaftlichen Studien im Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken des Universitätsklinikums teilnahmen.

Nach der detaillierten Anamneseerhebung zum Riechvermögen bzw. zur RS erfolgte für alle Probanden eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf, die Bedeutung, Ziele, erwarteten Vorteile und mögliche Risiken der Studie sowie deren Teilnahmebedingungen. Alle Studienteilnehmer wurden darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie auf freiwilliger Basis beruht und sie jederzeit ausscheiden können. Das dazugehörige ausführliche Informations- und Aufklärungsblatt zur Studienteilnahme, die allgemeine Einwilligungserklärung sowie die spezielle Einwilligungserklärung zur MRT-Untersuchung wurden von allen Studienteilnehmern unterschrieben und konnten den Teilnehmern in Kopie mitgegeben werden.

Zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen wurde im Rahmen der regulären Riechsprechstunde bei jedem Patienten vorab eine Riechtestung mittels Sniffin' Sticks der Firma Burghart Messtechnik GmbH durchgeführt. Zur Feststellung der Normosmie der Kontrollgruppe wurde der Identifikationstest Plus 16 (lila) verwendet. Er dient als Ergän-

zung des Identifikationstests aus den sogenannten Sondertests der Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik, 2018). Er enthält wie der blaue Identifikationstest Alltagsgerüche und prüft analog diesem die Fähigkeit des Patienten Gerüche zu identifizieren (Burghart Messtechnik, 2018) (siehe Kapitel 3.3.1). Die Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 10 Euro für die Teilnahme an der Studie.

Anschließend erfolgte die Untersuchung im MRT. Abbildung 10 gibt einen schematischen Überblick über den Studienablauf.

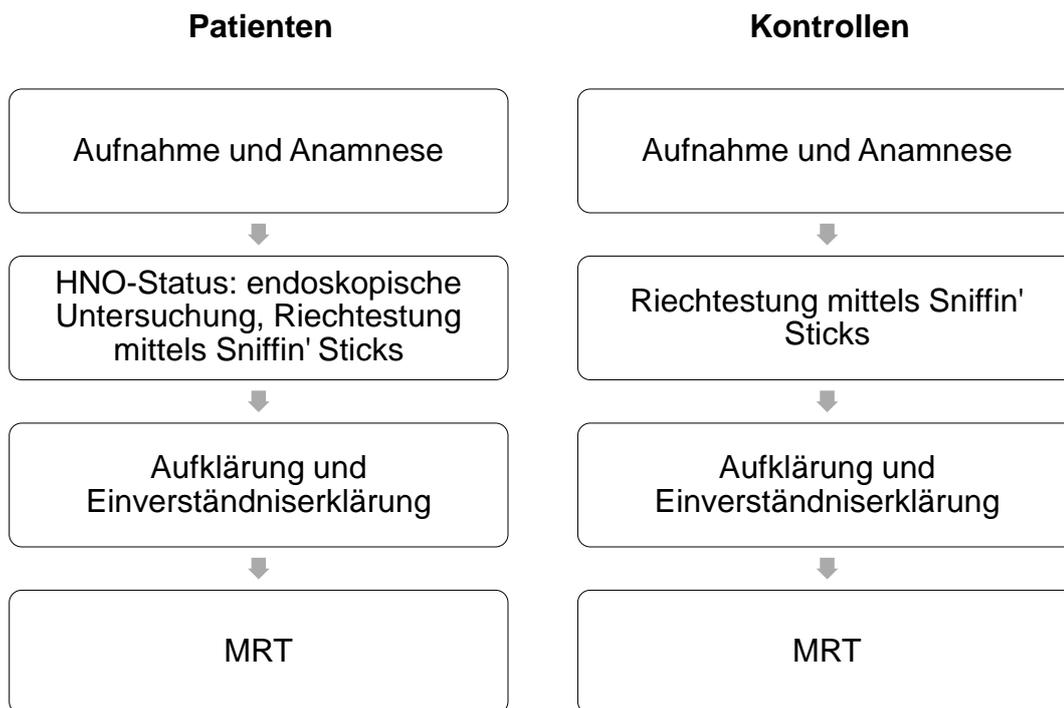


Abbildung 10: Ablauf der Datenerhebung

### 3.3 Messinstrumente

#### 3.3.1 Psychophysische Riechtestung - Die Sniffin' Sticks

##### Überblick

Vor dem Beginn der MRT-Messungen wurde jeder Studienteilnehmer auf sein orthonasales Riechvermögen mittels Sniffin' Sticks getestet. In dieser Studie entschieden wird uns für diesen Test, da er in Europa weit verbreitet ist und durch Normwerte definiert ist. Er wurde bereits in zahlreichen Studien angewandt (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000; Wolfensberger et al., 2000; Hummel et al., 2001; Mueller und Renner, 2006; Stuck et al., 2014). Folglich ist auch ein Vergleich mit anderen Studien gut möglich (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Laut S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. wird dieser Test in 91 %

der in Deutschland befragten HNO-Kliniken angewandt (Stuck et al., 2014; AWMF, 2016). Dieses Testverfahren wurde in den 90er Jahren entwickelt und ist seitdem unter dem Namen „Sniffin‘ Sticks“ kommerziell erhältlich (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997). Der Test zeichnet sich vor allem durch Wiederverwendbarkeit, einfache Handhabung und als auf europäische Verhältnisse abgestimmter und standardisierter Test aus (Wolfensberger und Schnieper, 1999; Hummel et al., 2000b; Kobal et al., 2000; Stuck et al., 2014; Besser et al., 2018; Göktas et al., 2018). Die Testbatterie kann sowohl als Kurztest zum Screening der Riechfunktion (siehe Kap. 2.2.4) verwendet werden als auch für eine umfassendere Untersuchung des Geruchssinns bezüglich der Unterscheidung einer Anosmie, Hyposmie oder Normosmie (AWMF, 2016). Darüber hinaus lässt sich der Test gut für Verlaufsbeobachtungen verwenden (Wolfensberger und Schnieper, 1999; Hummel et al., 2007a; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; AWMF, 2016). Diese psychophysische Riechtestung basiert auf der subjektiven Einschätzung von Gerüchen und bedarf der aktiven Mitarbeit der getesteten Person. Der Test setzt sich aus drei Komponenten zusammen: der Ermittlung der Geruchswahrnehmungsschwelle, des Diskriminations- und des Identifikationsvermögens von Gerüchen (Hummel et al., 1997; Göktas et al., 2018). Daraus ergibt sich schließlich in der Summe der sogenannte SDI-Wert, mit welchem eine Riechstörung klassifiziert werden kann. Dabei sind Diskriminations- und Identifikationstest überschwellige Tests (Hummel et al., 1997). Die drei Komponenten dieses Test reflektieren vermutlich unterschiedliche Anteile der Riechfunktion (Lötsch et al., 2008; AWMF, 2016). Der Schwellentest erfasst womöglich eher das periphere Geruchssystem, wohingegen der Diskriminations- und Identifikationstest die Funktion höherer und komplexer Verarbeitung des Riechens wiedergeben (Doty et al., 1994; Lötsch et al., 2008; Hedner et al., 2010). Die einzelnen Komponenten sind jedoch nicht klar voneinander getrennt zu betrachten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Auch bei Schwellentests sind einerseits komplexe Unterscheidungs- und Gedächtnisfunktionen von Bedeutung. Andererseits wurde eine Korrelation der Intensität von Düften mit der Aktivität des ORN gezeigt (Knecht und Hummel, 2004). Zur optimalen Ausführung des Tests sind die genauen Vorgaben zu beachten (Stuck et al., 2014).

Die Untersuchung findet in einem ruhigen, gut belüfteten Raum statt und darf nicht gestört werden (Hummel, 2018). Vor der Riechtestung ist darauf zu achten, dass die Versuchsperson ca. 15 Minuten davor nur Wasser zu sich nimmt und auf den Genuss von Zigaretten, Kaugummi, Bonbons oder Ähnlichem verzichtet, um aussagekräftige Resultate zu erzielen (Hummel, 2018). Der Untersucher trägt geruchslose Handschuhe, um eventuelle störende Gerüche an seinen Händen, wie z. B. Cremes zu unterbinden (Rumeau et al., 2016; Hummel, 2018). Bei den Subtests Schwelle und Diskrimination

wird der Untersuchte mit Hilfe einer Augenmaske verblindet, um ihn von optischen Einflüssen abzuschirmen und eine Manipulation zu vermeiden. Anschließend wird dem Probanden ein mit Duftstoffen gefüllter Filzstift im Abstand von 2 cm zum Naseneingang 3 – 4 Sekunden dargeboten (Hummel et al., 1997). Bleibt der Riechstift zu lange geöffnet, verliert er zum einen an Haltbarkeit, andererseits beeinflusst es gegebenenfalls das Riechtestergebnis. Der Proband gewöhnt sich eventuell an den Duft, da mehr ausströmt oder der Raum vermehrt mit dem Duftstoff versetzt wird (Hummel, 2018). Der Untersucher sollte den Patienten vor jeder Geruchsdarbietung darauf vorbereiten und den Kontakt zwischen Haut und Stift konsequent vermeiden. Es wird nach dem „forced-choice-procedure“ vorgegangen, d. h. der Patient ist gezwungen, auch bei Unsicherheit ein Urteil abzugeben. Mit diesem Verfahren wird einerseits vermieden, dass sich der Untersuchte immer für die Möglichkeit „nichts gerochen“ entscheidet, andererseits muss sich der Proband mit dem Duft auseinandersetzen, was oftmals dazu führt, dass Gerüche doch wahrgenommen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Dadurch wird der Test zuverlässiger und in seiner Objektivität erhöht (Hummel et al., 2012b; Kühn et al., 2016). Die korrekte Antwort ist ihm bis zum Ende der Messungen vorbehalten (Hummel, 2018). Es ist nicht notwendig, beide Seiten getrennt voneinander zu testen, da dies sehr zeitaufwendig ist (Göktas et al., 2018). Prinzipiell ist es jedoch möglich, wobei dann die bessere Seite gewertet wird (Doty, 2009; Stuck et al., 2014). Eine lateralisierte RS kann mit beidseitiger Testung jedoch nicht erkannt werden (Welge-Luessen, 2001; Negoias et al., 2016). Um eine einseitige Störung des Riechvermögens zu untersuchen, ist ein lateralisierter Schwellentest mit einseitig verschlossenem Nasenloch möglich (Göktas et al., 2018; Hummel, 2018). Die bilaterale Testung hat jedoch eine größere klinische Relevanz (Doty, 2009). Die drei Komponenten Schwelle, Diskrimination und Identifikation sollten jedoch einzeln untersucht werden, um am Ende den SDI-Wert als Gesamtergebnis zu erhalten (Stuck et al., 2014). Begonnen wird der Test mit der Schwellentestung, gefolgt von den Subtests zur Ermittlung der Diskrimination und schließlich der Identifikation. Eine Abweichung von dieser Reihenfolge nimmt womöglich einen Einfluss auf das Ergebnis der Riechtestung (Göktas et al., 2018; Hummel, 2018). Zwischen den jeweiligen Subtests sollten Pausen von 3 – 5 Minuten eingehalten werden (Hummel, 2018). Das Ergebnis der einzelnen Tests wird auf einem Bogen notiert und am Ende ausgewertet (siehe Anlage **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden**). Insgesamt ist der Test, je nach Häufigkeit der Verwendung wegen der Verdunstung der Duftstoffe bzw. Lösungsmittel ein halbes Jahr bis ein Jahr haltbar (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018).

Der Test kann schriftlich mit dafür gefertigten Bögen ausgewertet werden, wie es in dieser Arbeit gemacht wurde. Alternativ kann die Testauswertung auch digital mit der Software OLAF erfolgen (Hummel et al., 2012a).

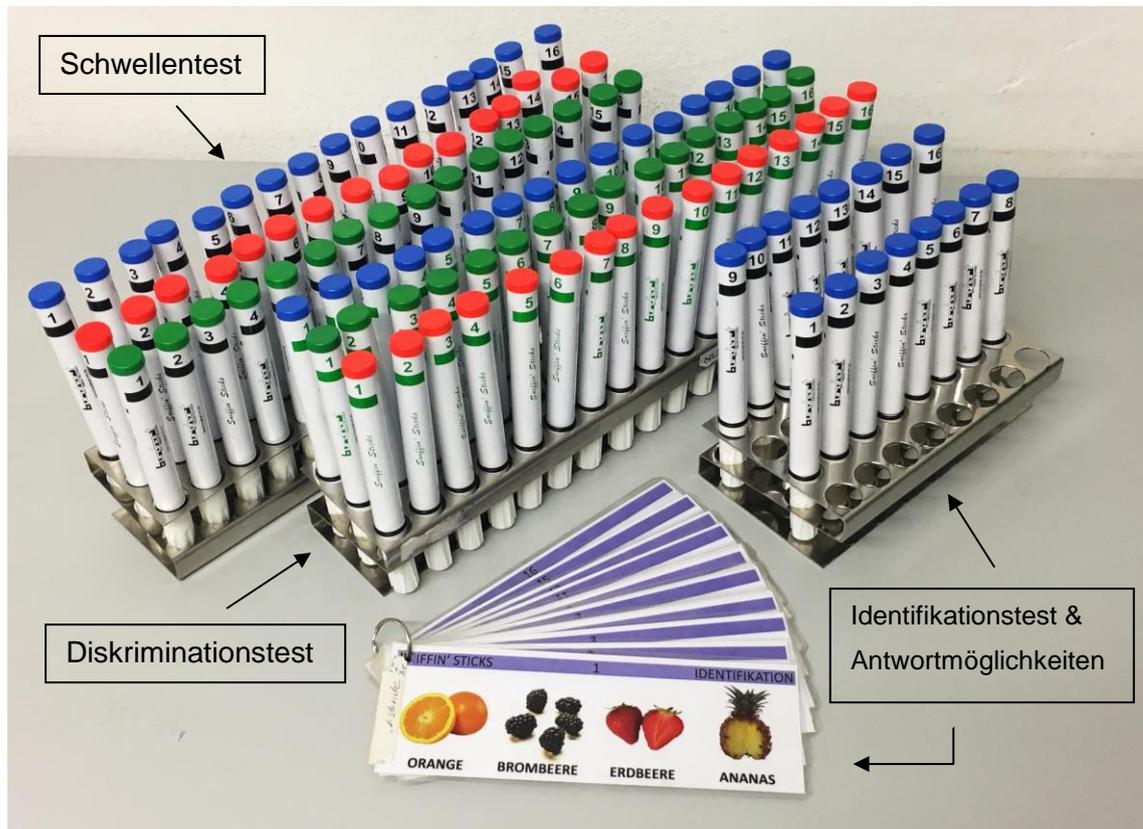


Abbildung 11: Psychophysische Riechtestung – Sniffin' Sticks

### Schwellentestung

Der erste Untertest der „Sniffin' Sticks extended“ Reihe von Burghart Messtechnik GmbH zur Bestimmung der Riechschwelle besteht aus insgesamt 48 Riechstiften in 16 Triplets und 16 Verdünnungen (Burghart Messtechnik, 2018). Mit diesem Test wird untersucht, ab welcher Konzentration ein Proband den Duftstoff riechen kann. Die verwendeten Stoffe sind hierbei zum einen 2-Phenylethylalkohol (PEA), der dem Duft der Rose ähnelt oder n-Butanol, welcher als leicht käsiger wahrgenommen wird (Burghart Messtechnik, 2018; Göktas et al., 2018). Beide Duftstoffe liefern vergleichbar gute und zuverlässige Ergebnisse, weshalb sie beide gleichermaßen verwendet werden können (Croy et al., 2009). PEA wird von Patienten als angenehmer beschrieben (Burghart Messtechnik, 2018). In jedem Triplet ist ein Riechstift mit dem Duftstoff imprägniert, welche durch eine rote Kappe markiert ist (siehe Abbildung 11). Die anderen beiden Stifte sind mit einem neutral riechenden Lösungsmittel Propylenglykol versetzt, sogenannte Blanks (Burghart Messtechnik, 2018). Sie tragen eine rote, sowie eine blaue Kappe (siehe Abbildung 11).

Die Augen des Untersuchten werden mit einer Schlafbrille oder einem Mundschutz abgedeckt, um die markierten Stifte nicht sehen zu können (Göktas et al., 2018; Hummel, 2018). In einer geometrischen Reihe wird die Konzentration in 16 Schritten mit einem Verhältnis von 1:2 verdünnt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Um eine Gewöhnung an den Duftstoff zu vermeiden, wird von der niedrigsten bis zur höchsten Konzentration vorangegangen (Göktas et al., 2018). Dem Probanden werden die drei Stifte eines Triplets nacheinander dargeboten. Er muss den Riechstift, welcher mit dem Duftstoff versehen ist, zweimal hintereinander erkennen. Für den Fall, dass er sich nicht entscheiden kann, muss nach dem „forced-choice-procedure“ verfahren werden. Das bedeutet der Proband muss sich zwingend für eine Antwort entscheiden (Rumeau et al., 2016). Begonnen wird mit Triplet Nummer 1, welches die höchste Konzentration des Duftstoffs mit 4 % enthält, um ihn mit diesem vertraut zu machen (Göktas et al., 2018). Zur Ermittlung des Startpunkts, wird mit der niedrigsten Konzentration mit Triplet 16 begonnen und in Zweisritten in Richtung nächsthöhere Konzentration weiter gemacht, bis der Untersuchte den gesuchten Stift mit dem Duftstoff zweimal nacheinander korrekt identifiziert und die Geruchsschwelle überschritten wird. Dies stellt dann gleichzeitig den ersten Wendepunkt dar. Die Zweisritte dienen lediglich der Zeiteinsparung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018). Jetzt beginnt die eigentliche Testung der Geruchsschwelle. In Einersritten wird die Konzentration erniedrigt, bis der Proband den gesuchten Riechstift nicht mehr richtig erkennt und die Geruchsschwelle unterschritten wird. Diese Konzentration bildet den zweiten Umkehrpunkt. Nach diesem Up-and-Down-Verfahren wird der Test weitergeführt, die Konzentration erhöht oder erniedrigt, bis letztendlich sieben Wendepunkte entstehen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Wichtig ist, dass der Untersuchte den gesuchten Riechstift mit PEA oder n-Butanol bei gleicher Verdünnungsstufe zweimal hintereinander richtig identifiziert. Wird er beim ersten Versuch nicht gleich erkannt, so muss sofort in eine höhere Konzentration gewechselt werden (Hummel, 2018). Die Reihenfolge der drei Riechstifte ist dabei zufällig gewählt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Aus dem Mittelwert der letzten vier der sieben Wendepunkte lässt sich der Schwellenwert berechnen. Der maximal zu erreichende Wert beträgt 16 Punkte. Wird der Riechstift mit dem Duftstoff in höchster Konzentration dreimal in Folge nicht erkannt, so wird der Test mit dem Schwellenwertergebnis beendet, welcher den minimalen Wert bildet (Kobal et al., 2000; Göktas et al., 2018). Zwischen den Triplets sollte eine Pause von ca. 30 Sekunden eingehalten werden, damit für den Untersuchten die Möglichkeit zur Erholung besteht (Rumeau et al., 2016). Tabelle 3 beschreibt ein Beispiel für eine Schwellentestung.

Tabelle 3: Schwellentest

	▲	▼	▲	▼	▲	▼	▲
			9	7	9	7	
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7				++			++
8	++		++		+-	++	+-
9		++	+-	-		-	
10	++	+-					
11							
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						

- ... falsche Antwort
- + ... korrekte Antwort
- T ... Schwellenwert

$$T = \frac{9 + 7 + 9 + 7}{4} = 8$$

**Beispiel für Schwellentestung:** Die erste Spalte beschreibt die Stiftnummer. In den sieben weiteren Spalten wird der Test dokumentiert. Ein Plus steht für das richtige Identifizieren eines Stiftes, ein Minus bedeutet das Nichterkennen des Stiftes. Die letzten vier Spalten mit den eingekreisten Zeichen stellen die Wendepunkte dar, aus welchen der Mittelwert gebildet wird und den Schwellenwert ergibt.

### Nonverbaler Diskriminationstest

Mit diesem Subtest wird die Fähigkeit zur Diskrimination verschiedener Gerüchen geprüft (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Hummel et al., 2012b; Göktas et al., 2018). Er setzt sich aus 48 Riechstiften in 16 Triplets zusammen. Ein Triplet besteht aus zwei Riechstiften, welche mit demselben überschwelligen Duftstoff imprägniert sind und identisch riechen. Zu Unterscheidung der Stifte dient eine rote und eine blaue Kappe (siehe Abbildung 11). Der dritte Riechstift, welcher mit einer grünen Kappe gekennzeichnet ist, enthält einen anderen überschwelligen Duftstoff und unterscheidet sich dadurch von den anderen beiden Riechstiften (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018; Hummel, 2018). Der verblindete Proband muss demnach den anders riechenden Stiff

aus dem ihm dargebotenen Tripletten erkennen. Dabei darf nur einmal für etwa drei Sekunden an jedem Stift gerochen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018). Die Reihenfolge der Riechstifte in einem Tripletten ist randomisiert (Hummel, 2018). Auch hier wird wieder nach dem „forced-choice-procedure“ vorgegangen und der Proband muss sich für eine Antwort entscheiden (Hummel et al., 1997). Zwischen den Tripletten sollte eine Pause von ca. 20 – 30 Sekunden eingehalten werden (Göktas et al., 2018). Die Antworten werden auf einem dafür vorgesehenen Antwortbogen (siehe Tabelle 4/Tabelle 4) dokumentiert. Bei diesem Subtest können minimal 0 und maximal 16 Punkte erreicht werden (Rumeau et al., 2016).

**Tabelle 4: Diskriminationstest – Antwortbogen**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Blau																

Ergebnis: \_\_\_\_\_ Punkte

### Verbaler Identifikationstest

Als dritter und letzter Test erfolgt der Identifikationstest. Dieser Test besteht aus 16 Riechstiften, welche mit unterschiedlichen Düften aus dem Alltag versehen sind. Die Aufgabe des Untersuchten besteht darin, die 16 Düfte zu erkennen. Bei jedem Riechstift wird dem Probanden eine Liste mit vier verschiedenen möglichen Deskriptoren vorgelegt, woraus er den dargebotenen Duftstoff identifizieren muss (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018; Hummel, 2018). Die Antwortmöglichkeiten sind sowohl als Bild als auch in Textform dargestellt (siehe Abbildung 11). Eine neuere Studie zeigte, dass die Werte im Identifikationstest keinen signifikanten Unterschied ergeben, wenn dem Probanden allein verbale Deskriptoren vorgelegt werden, im Vergleich zur Kombination aus verbalen und visuellen Antwortmöglichkeiten (Sorokowska et al., 2015). Gerade bei Kindern ist eine zusätzliche visuelle Antwortmöglichkeit jedoch von besonderer Bedeutung, da diese womöglich eingeschränkt lesefähig sind (Sorokowska et al., 2015b). Signifikant höhere Ergebnisse werden jedoch erreicht, wenn den Probanden verbale Deskriptoren vor der Duftexposition vorgelegt werden (Sorokowska et al., 2015). Die verbale Komponente dieses Tests ist insofern von Bedeutung, da dies an kulturelle und regionale Unterschiede angepasst wird (Shu et al., 2007; Konstantinidis et al., 2008). Die Probanden müssen hierbei den Deskriptor erkennen, um eine Antwort treffen zu können (Konstantinidis et al., 2008). Hierbei konnte gezeigt werden, dass die

Probanden besser eine Entscheidung treffen können, je unterschiedlicher die Deskriptoren sind (Richardson und Zucco, 1989). Dadurch wird auch die Unterscheidung zwischen anosmischen und hyposmischen Patienten erleichtert (Richardson und Zucco, 1989). Weiterhin wirkt sich auch die Anzahl der Antwortmöglichkeiten auf das Testergebnis aus. Je weniger Möglichkeiten dargeboten werden, desto besser ist das Ergebnis (Negoias et al., 2016).

Nach der Duftdarbietung notiert der Untersucher die Antwort auf einem vorgefertigten Bogen (siehe Tabelle 5). Es wird wieder nach dem „forced-choice-procedure“ vorgegangen. Es sollte ein Abstand von 20 – 30 Sekunden zwischen den Duftdarbietungen eingehalten werden (Göktas et al., 2018). Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt 16 Punkte.

**Tabelle 5: Identifikationstest – Antwortmöglichkeiten, korrekte Antworten fett markiert**

1	<b>Orange</b>	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	<b>Schuhleder</b>	Klebstoff	Gras
3	Honig	Vanille	<b>Zimt</b>	Schokolade
4	Schnittlauch	Zwiebel	Fichte	<b>Pfefferminze</b>
5	Kokos	Kirsche	Walnuss	<b>Banane</b>
6	Pfirsich	Apfel	<b>Zitrone</b>	Grapefruit
7	Gummibärchen	<b>Lakritze</b>	Kaugummi	Kekse
8	<b>Terpentin</b>	Menthol	Gummi	Senf
9	<b>Knoblauch</b>	Zwiebel	Sauerkraut	Möhren
10	Zigarette	<b>Kaffee</b>	Wein	Kerzenrauch
11	Melone	Pfirsich	<b>Apfel</b>	Orange
12	Senf	Pfeffer	Zimt	<b>Gewürznelke</b>
13	Birne	Pflaume	Pfirsich	<b>Ananas</b>
14	Kamille	Himbeere	<b>Rose</b>	Kirsche
15	Rum	<b>Anis</b>	Honig	Fichte
16	<b>Fisch</b>	Brot	Käse	Schinken

### Erweiterung des Identifikationstest

Der Identifikationstest Plus 16 (lila) ist eine Ergänzung zum verbalen Identifikationstest 16, blau (Tabelle 6). Er zählt zu den Sondertests der „Sniffin‘ Sticks extendend“ Reihe (Burghart Messtechnik, 2018). Die Riechstifte sind bei diesem Test ebenso mit 16 verschiedenen Alltagsgerüchen imprägniert und unterscheiden sich in ihren Gerüchen jedoch noch einmal von der blauen Testreihe. Dadurch wird eine mögliche

Wiedererkennung bei wiederholter Testdurchführung umgangen und eine höhere Reproduzierbarkeit erreicht (Hähner et al., 2009).

Die einzelnen Subtests können auch einzeln verwendet werden, um zuverlässig eine olfaktorische Dysfunktion zu detektieren. Die hohe Test-Retest-Reliabilität eignet sich auch, um im Verlauf kleine Veränderungen der Riechfunktion herauszufinden (Hähner et al., 2009).

**Tabelle 6: erweiterter Identifikationstest – Antwortmöglichkeiten, korrekte Antworten fett markiert**

1	<b>Birne</b>	Petersilie	Pfefferminz	Orange
2	Apfel	<b>Cola</b>	Gummibärchen	Zitrone
3	Minze	Fichte	<b>Flieder</b>	Schnittlauch
4	Pfirsich	Erdbeere	Weintraube	<b>Grapefruit</b>
5	Rose	Sauerkraut	Möhre	<b>Gras</b>
6	Pflaume	Melone	<b>Himbeere</b>	Orange
7	Zitrone	<b>Eukalyptus</b>	Lakritz	Fichte
8	<b>Ingwer</b>	Paprika	Vanille	Pfeffer
9	<b>Kokos</b>	Schokolade	Erdnuss	Zimt
10	Gras	<b>Lavendel</b>	Fichte	Rose
11	Zitrone	Johannisbeere	<b>Melone</b>	Orange
12	Kirsche	Erdbeere	Apfel	<b>Pfirsich</b>
13	Knoblauch	Holz	Schinken	<b>Pilze</b>
14	Zigarette	Leder	<b>Geräuchertes</b>	Salami
15	Kekse	<b>Karamell</b>	Orange	Gummibärchen
16	<b>Zwiebel</b>	Muskat	Pfeffer	Senf

### SDI-Wert

Schließlich werden die drei Teilpunktzahlen aus Schwellen, Diskriminations- und Identifikationstest addiert und ergeben in der Summe den SDI-Wert. Dieser Wert kann nun mit den Normwerten der entsprechenden Altersgruppe verglichen werden und ermöglicht eine Einschätzung des orthonasalen Riechvermögens. Nach der ursprünglichen Klassifikation des SDI-Scores wurde eine Anosmie bei einem Wert  $\leq 16,5$  Punkten festgelegt und eine Normosmie bei einem Wert  $\geq 30,5$  Punkten. Die Werte, welche dazwischen liegen, definieren eine Hyposmie (Rumeau et al., 2016; Hummel, 2018). Durch eine Studie von Hummel et al. aus dem Jahr 2007, welche 3282 Probanden einschloss, wurden die ursprünglichen Normwerte aus dem Jahr 2000 (Kobal et al., 2000) noch einmal, nach Geschlecht und Alter gestaffelt, modifiziert. Nach dieser Kohortenstudie liegt eine Normosmie vor, wenn der SDI-Wert über dem 10. Perzentil der Verteilung der Normalwerte der untersuchten Studienpopulation ist, gestaffelt nach Geschlecht und Alter (Hummel

et al., 2007b; Rumeau et al., 2016). Die 10. Perzentile der Verteilung der Riechtestergebnisse bildet demnach die Grenze zwischen einer Normosmie und einer Hyposmie (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Göktas et al., 2018). In der Praxis wird sich unabhängig vom Alter weiterhin an den Normwerten der 16 – 35-Jährigen orientiert.

Mit der Studie von Oleszkiewicz et al. basierend auf einer Stichprobe von 9139 gesunden Probanden wurden die Normwerte der psychophysischen Riechtestung mittels Sniffin' Sticks aktualisiert. Das Ergebnis der Studie bestätigte bereits bestehende Daten. In den verschiedenen Subtests wurden ähnliche Werte für das 10. Perzentil in allen Altersgruppen festgestellt, wobei sich die Altersgruppen zu den Daten von 2007 etwas unterschieden, da die Gruppen in der aktuellen Studie aus dem Jahr 2019 enger gewählt wurden. Bei der Altersgruppe 21 – 30 Jahre (Referenz zur Gruppe 16 – 35 Jahre) beträgt der Cut-off-Wert der Hyposmie nun 30,75 Punkte. Der bisherige SDI-Wert von 30,5 Punkten gilt nun für die Altersgruppe 31 – 40 Jahre. Frauen hatten signifikant höhere SDI-Werte. Bestätigt wurden auch die alters- und geschlechtsabhängigen Auswirkungen auf das Riechvermögen, wie die stärkste Zunahme der Riechfunktion im Alter von fünf bis 20 Jahren, sowie die stärkste Abnahme zwischen 60 – 71 Jahren (Oleszkiewicz et al., 2019).

Hier werden jedoch noch die Normwerte aus dem Jahr 2007 aufgeführt, da die Studienteilnehmer anhand derer eingestuft wurden.

**Tabelle 7: Modifizierte Normwerte nach Hummel et al.(Hummel et al., 2007b)**

Alter [Jahre]	< 15	16 – 35	36 – 55	> 55
10. Perzentile	24,9	30,3	27,3	19,6

### 3.3.2 Bildgebende Methoden – Magnetresonanztomographie

#### Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein etabliertes bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. Sie erzeugt digitale anatomische Schnittbilder in beliebigen Ebenen, die sehr detailgetreu sind, wodurch auch kleine Veränderungen nachgewiesen werden können. Aus den Daten können dann am Computer 3D-Datensätze (dreidimensional) so berechnet werden. Dieses Schnittbildverfahren eignet sich besonders zur Beurteilung von Weichteilstrukturen und Nervengewebe. Im Vergleich zur Computertomographie (CT) basiert die MRT jedoch nicht auf der Verwendung von Röntgenstrahlung oder anderen ionisierenden Strahlen. Sie nutzt vielmehr die Kombination aus Magnetfeld und Radiowellen zur Anregung von Wasserstoffatomen im Körper. Somit spiegeln die Bilder die Protonendichte im Gewebe, nicht jedoch die

allgemeine Gewebedichte wieder (Pabst, 2013). Daher ist der Patient während der Untersuchung auch keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Dies ist ein weiterer wichtiger Vorteil dieser in-vivo Diagnostik, neben der beliebigen Schichtorientierung, 3D-Technik und morphologischen, metabolischen und funktionellen Informationsquelle des menschlichen Körpers (Möller, 2006; Weishaupt et al., 2009).

Die physikalische Grundlage der MRT-Bildgebung bildet die kernmagnetische Resonanz (Kernspinresonanz). Dazu verwendet die MRT die Kerne der Wasserstoffatome. Diese haben als Kern ein einziges Teilchen, ein positiv geladenes Proton um das ein negativ geladenes Elektron der Hülle kreist und damit das komplette Atom elektrisch neutral ist. Daneben besitzen Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl, also hier Wasserstoffkerne noch die Eigenschaft, sich um ihre eigene Achse zu drehen zu können, ähnlich einem kleinen Kreisel. Sie haben einen sog. Eigendrehimpuls (Kernspin). Diese Drehung um den eigenen Schwerpunkt ist eine Grundeigenschaft der Elementarteilchen, mit einer typischen Frequenz eines jeden Elements. Der Spin ist immer gleich stark und kann nicht „abgebremst oder beschleunigt werden“ (Möller, 2006; Weishaupt et al., 2009; Pabst, 2013). Aufgrund seiner rotierenden Ladung besitzt der Atomkern ein magnetisches Moment und wird selbst zu einem kleinen Magneten (Weishaupt et al., 2009). Das MRT-Gerät selbst verfügt im Inneren über einen supraleitenden Magneten, welcher ein Magnetfeld generiert. In der klinischen Routine wird meist eine Stärke zwischen 1,5 und 3 Tesla angewandt, wobei aber bis zu 10 Tesla möglich sind (Becht et al., 2019). Ein Tesla entspricht  $10^4$  Gauss (Becht et al., 2019). Das Magnetfeld der Erde liegt bei 0,5 Gauss. Im Normalzustand sind die Spins ungeordnet. Wird nun das starke Magnetfeld des Scanners angelegt, so richten sich die Atomkerne ähnlich einer Kompassnadel parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus (Längsmagnetisierung) und führen eine sogenannte Präzessionsbewegung um die Feldlinien des äußeren Magnetfeldes aus, die der Bewegung eines Kreisels ähnelt (Weishaupt et al., 2009; Pabst, 2013). Die Frequenz dieser Bewegung nennt sich Lamor-Frequenz  $\omega$  und ist exakt proportional zur Magnetfeldstärke  $B_0$ . Die alleinige Ausrichtung des Kernspins erzeugt jedoch noch keine Bilddarstellung. Deshalb wird senkrecht zur Richtung des Magnetfeldes ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) in Form einer Radiowelle über eine Antenne eingestrahlt. Es wird Energie eingeführt mit einer Frequenz, die der Lamor-Frequenz entspricht. Dies wird als sogenannte Resonanzbedingung bezeichnet (Weishaupt et al., 2009). Durch den Impuls werden die Atomkerne angeregt und nehmen Energie auf. Einerseits werden einige Kernspins um  $180^\circ$  gekippt, andererseits wird die Präzessionsbewegung aller Atomkerne kurzzeitig synchronisiert. Die Synchronisierung aller Atome auf der Kreisbahn wird als Resonanz bezeichnet. Dadurch entsteht eine senkrecht zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes verlaufende Transversalmagnetisierung. Das Kreisen liefert

nun ein MR-Signal (Weishaupt et al., 2009; Pabst, 2013). Sobald der Radiowellenimpuls wieder vorbei ist, fallen die Atomkerne wieder auf ihr ursprüngliches Energieniveau ab und richten sich wieder parallel zum statischen Magnetfeld aus. Dies wird als Relaxation bezeichnet. Dabei geben sie Energie in Form von elektromagnetischen Wellen ab. Diese werden als Schwingung gemessen und können zur Bildgebung genutzt werden. Es werden zwei Arten von Relaxation beschrieben: Die T1- bzw. longitudinale Relaxation und die T2- bzw. transversale Relaxation (Pabst, 2013).

Bei der T1-Relaxation kehren die Kernspins wieder in den Grundzustand der Längsmagnetisierung zurück und geben dabei Energie an die Umgebung ab. Dies ist gewebespezifisch und charakterisiert durch die T1-Zeitkonstante, welche die Zeit angibt, in der 63 % der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. Die T1-Zeitkonstante ist zudem abhängig von der Stärke des Magnetfeldes  $B_0$  (Möller, 2006; Weishaupt et al., 2009; Pabst, 2013). Gewebe mit kurzer T1-Zeit (z. B. Fett, Gewebe mit hohem Proteingehalt) können schneller ihren Spinzustand wechseln und stellen sich in T1-gewichteten Bildern hell dar. Gewebe mit langsamer T1-Zeit (z.B. Liquor, Blut) erscheinen dunkel. Bei der T1-Wichtung lässt sich ein hoher Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz darstellen, weshalb es sich besonders gut für die Morphometrie eignet.

Die T2-Relaxation beschreibt den Verlust der Phasengleichheit der Atomkerne und somit der damit verbundene Rückgang der Transversalmagnetisierung. Die Zeitkonstante T2 gibt an, wann die Quermagnetisierung auf 37 % des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist. Sie stellt ein Maß für die Dauer des Signals dar (Pabst, 2013). Gewebe, welche die Quermagnetisierung lange aufrechterhalten können, stellen sich in T2-gewichteten Bildern hell dar (z. B. Liquor), Gewebe mit schnellem Zerfall der Transversalmagnetisierung (z. B. Knochen) sind dunkel. Die T2-Wichtung ist vor allem bei der Differenzierung von Gewebetypen und der Abgrenzung von pathologischen Prozessen hilfreich (Pabst, 2013). Folgende Tabelle 8 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Signalintensitäten bei der jeweiligen Wichtung.

**Tabelle 8: Gewebeparameter und Signalintensitäten (T1 und T2 Wichtung)**

	T1	T2
<b>Fett</b>	sehr hell	intermediär bis dunkel
<b>Muskel</b>	dunkel	dunkel
<b>LCS</b>	dunkel	sehr hell
<b>WM (white matter)</b>	hell	leicht dunkel
<b>GM (grey matter)</b>	leicht dunkel	leicht hell
<b>Knochen</b>	sehr dunkel	sehr dunkel

Die Abgrenzung verschiedener Gewebetypen gelingt einerseits durch deren unterschiedlichen Gehalt an Wasserstoffkernen, die jeweils andere Signale senden. Andererseits aufgrund ihrer unterschiedlichen Relaxationszeiten. Durch Veränderung verschiedener Geräteparameter (MRT-Systemparameter), wie z. B. die Pulswiederholzeit (TR, Repetitionszeit) oder die Echozeit (TE) können unterschiedliche Wichtungen (T1w, T2w, PD-Gewichtung) eingestellt werden und so optimale Kontraste je nach Fragestellung erreicht werden. Die TR beschreibt die Zeit zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen, die TE die Zeit zwischen Anregung und Spin-Echo-Signal.

Die Bilder, die dabei entstehen, setzen sich aus Voxeln zusammen. Ein Voxel ist ein Gitterpunkt (Bildpunkt) in einem dreidimensionalen Gitter entsprechend einem Pixel in einem 2D-Bild. Anhand der Anzahl der Voxel in einem Bild variiert die Auflösung. Je mehr Voxel vorhanden sind, desto größer ist die Auflösung und somit die Qualität des Bildes. Die Signalstärke der Voxel wird in Grauwerten kodiert abgebildet, wofür es jedoch keine Normwerte für das Signal bestimmter Gewebe gibt. Die Bildinterpretation gelingt jedoch mit Beurteilung des Gesamtkontrasts, der jeweiligen Gewichtung der Messsequenz und der Signalunterschiede zwischen bekannten und unbekanntem Geweben. Deshalb spricht man bei der Beschreibung von Läsionen auch von hyperintens für signalreich bzw. hell und hypointens für signalarm bzw. dunkel.

Generell gelingt mit der MRT ein guter Weichteilkontrast und eine hohe Bildauflösung, was sich, je nach Gewichtung gut zur anatomischen Darstellung von Organstrukturen (T1w) und vor allem mit Kontrastmittelgabe zur Abgrenzbarkeit von suspekten Strukturen (z. B. Tumor) oder pathologischen Flüssigkeitsansammlungen (T2w) eignet.

Die MRT-Untersuchung mittels eines Magnetfeldes ist praktisch unschädlich für den Patienten. Einen Nachteil stellt jedoch die Wechselwirkung ferromagnetischer Metalle mit dem Magnetfeld dar. Dadurch können Metallimplantate wie Prothesen oder Schrauben stark erhitzt werden und so zu Schäden, wie Verbrennungen führen. Es kann aber auch zur Materialbewegung kommen. Ein weiteres Problem stellt die hohe Anziehungskraft auf Metallgegenstände dar sowie die Beeinflussung der Funktion von Herzschrittmachern. Zudem wird die MRT-Untersuchung von Patienten als eher unangenehm empfunden, da die Aufnahmen sehr lange dauern, extrem laut sind und bei den Patienten teilweise Platzangst auslösen (Becht et al., 2019).

Da für die Messung Wasserstoffkerne herangezogen werden, eignet sich die MRT vor allem für die Untersuchung wasserhaltiger Gewebe, wie beispielsweise innere Organe, Gelenkknorpel, Rückenmark und Gehirn.

### MRT-Datenaquisition

Die MRT-Untersuchungen im Rahmen der Studie wurden an einem 3-T-Scanner (Magnetom Verio Fa. Siemens, Erlangen) der Neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus in Dresden unter der Verwendung der Standardempfängerkopfspule mit 12 Kanälen durchgeführt. Zur Gewinnung eines dreidimensionalen Datensatzes des gesamten Gehirns wurde eine T1-gewichtete Sequenz, eine sogenannte 3-D-Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo-(MP-RAGE-) Sequenz mit folgenden Parametern verwendet (siehe Tabelle 9):

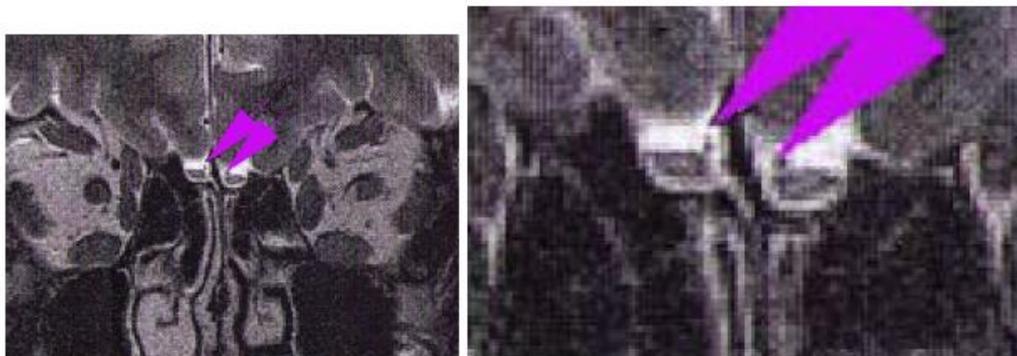
**Tabelle 9: Geräteeinstellungen am MRT Scanner**

TR	2300 ms
TE	2,98 ms
TI (Inversionszeit)	900 ms
FOV	256 mm
Voxelgröße	1mm x 1mm x 1 mm
Flipwinkel	9°
Matrix	240 x 256
Schichtanzahl	176
Schichtdicke	1 mm

#### 3.3.2.1 MR-Volumetrie des Bulbus olfactorius

Neben den Localizer- und T1-gewichteten sagittalen Sequenzen wurde für die Bulbusvolumetrie eine T2-gewichtete koronare Messung durchgeführt. Für eine gute Darstellung der Plastizität des BO wurden vor allem der vordere und mittlere Abschnitt der Schädelbasis abgebildet (Buschhüter et al., 2008). Um Artefakte zu vermeiden, war der Untersuchte angehalten, die Augen geschlossen zu halten. Zur Messung des BO wurde die Visualisierungssoftware DicomWorks (Version 1.3.5, National Electrical Manufacturers Association, Virginia, USA) und die 3D-Visualisierungs- und Bildbearbeitungssoftware AMIRA (Version 5.3.3; Visage Imaging, Carlsbad, CA, USA) verwendet. DicomWorks ist eine Freeware Software, welche zum Lesen und Bearbeiten von medizinischen Bildern dient (Puech et al., 2007). Unter Verwendung von AMIRA lässt sich das Volumen des BO abmessen. Zunächst wurden die Schichten der T2-gewichteten MRT-Bilder durchgeblättert, um herauszufinden in welchen der BO repräsentiert ist. Bei gesunden Erwachsenen zählt man fünf bis sechs Schichten. Zu erkennen ist er in der Standardaufnahmetechnik als dunkle Struktur (hypointens), umgeben von einem helleren Saum (siehe Abbildung 12). Der Übergang zum Tractus olfactorius kann gut zu erkennen sein oder aber schleichend geschehen. Der Beginn des Tractus olfactorius zeigt sich,

wenn sich plötzlich der Durchmesser ändert, spricht sich das Verhältnis vom vertikalen zum horizontalen Durchmesser umkehrt (Yousem et al., 1998; Rombaux et al., 2009a; Kühn et al., 2016). Als Grundregel gilt, „dass bei einer Flächenabnahme um 50 % zwischen zwei aufeinander folgenden Schichten vom Beginn des Tractus ausgegangen und diese letzte Fläche nicht mehr in der Volumenmessung berücksichtigt wird“ (Poletti et al., 2018). Zwei unabhängige Auswerter ermittelten mittels manueller Segmentation das Volumen des BO durch Umfahren der Konturen in axialer Schnitfführung. In allen Schichten, in welchen der BO zu erkennen ist, werden die Bildvoxel einzeln erfasst. Die markierten Flächen wurden automatisch addiert und ergaben Volumenwerte in  $\text{mm}^3$ , welche jedoch noch korrigiert werden müssen, da sie nicht den tatsächlichen Volumenwerten entsprechen. Bei der Berechnung des korrekten Volumens ist die Schichtdicke und der Schichtabstand, der sogenannte „gap“ von Bedeutung. Die Schichtdicke von 2 mm liest AMIRA automatisch von den Daten ein und verwendet sie bei der Volumenberechnung. Der Schichtabstand zwischen den Schichten von 0,4 mm, d. h. 20 % der Schichtdicke, wird jedoch vernachlässigt. Zum Ausgleich wird das von AMIRA angegebene Volumen mit dem Faktor 1,2 multipliziert. Die Daten jedes Untersuchten wurden doppelt von zwei unabhängigen Auswertern ausgemessen, woraus am Ende ein Mittelwert gebildet wurde, sofern sich die gemessenen Werte um weniger als 10 % unterschieden. Betrug der Unterschied mehr als 10 % wurde ein dritter Auswerter hinzugezogen (Rombaux et al., 2009a). Am Ende wurden die Volumina des rechten und linken BO analysiert.



**Abbildung 12:** Darstellung des Bulbus olfaktorius. Axiale Schnittebene im frontalen Schnitt tangential zum hinteren Pol der Augäpfel. In der T2-gewichteten MRT-Aufnahme stellt sich der BO als dunkle Struktur dar, welcher mit einem weißen Saum ummantelt ist. Das rechte Bild ist eine Vergrößerung des linken Bildes zur besseren Darstellung. Die roten Pfeilspitzen zeigen kleine „Zipfel“ am Rand des BO. Bei diesen handelt es sich nicht um dem Bulbus zugehörige Strukturen, sondern am wahrscheinlichsten um Blutgefäße. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hummel aus „Bulbusvolumetrie mit Amira“ (Hummel, 2019).

Folgende Tabelle 10 zeigt altersbezogene normative Werte der Bulbusvolumina in mm<sup>3</sup> für Männer und Frauen, jeweils über und unter 45 Jahren, die in einer Studie aus dem Jahr 2008 mit 125 Probanden bestimmt wurden (modifiziert nach (Buschhüter et al., 2008)).

**Tabelle 10: Alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte des BO**

Alter [in Jahren]	< 45	> 45
Männlich	> 59 mm <sup>3</sup>	> 52 mm <sup>3</sup>
Weiblich	> 54 mm <sup>3</sup>	>43 mm <sup>3</sup>

### 3.3.2.2 Voxel-basierte Morphometrie

Um Veränderungen von Hirnstrukturen bei Patienten mit RS gegenüber einem Vergleichskollektiv untersuchen zu können, wurde das Verfahren der Voxel basierten Morphometrie (VBM) angewandt. Zur Vorverarbeitung und statistischen Auswertung der MRT-Bilder diente die VBM-Toolbox Cat 12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>), die mit der Software SMP12 (SPM, Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) und der Software MATLAB (The Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA) implementiert wurde. Das SPM12-Programmpaket bildet die Grundlage der VBM. Durch automatisierter Segmentierungsprozeduren und standardisierter Parameterstatistiken lassen sich die einzelnen Voxel morphometrisch analysieren (Unrath et al., 2011; Kurth et al., 2015).

VBM ist ein effektives Verfahren, mit welchem sich Hirnstrukturen anhand strukturierter magnetresonanztomographischer Datensätze (T1-gewichtete 3D-MRT-Datensätze, siehe Abbildung 13) auf Grund ihrer Form, Größe, Intensität und anderen Gewebeparametern quantitativ beschreiben lassen (Ashburner, 2009). Mit diesem Verfahren ist ein Vergleich von Gehirnen auf Gruppenebene möglich, durch eine „räumliche Normalisierung der Individualhirne auf ein Template-Gehirn in einem normalisierten Standardraum“ (Unrath et al., 2011). Die Methode beruht auf voxel-weiser Untersuchung regionaler Konzentrationsunterschiede von grauer und weißer Substanz oder Liquor des Gehirns zwischen zwei Vergleichsgruppen (Ashburner und Friston, 2000). Das Wort Voxel (= Volumenelement) setzt sich aus den englischen Wörtern *volumetric* und *pixel* (= Bildpunkt) zusammen und ist das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels in einem MRT-Datensatz. Um die Intensität der einzelnen Voxel an ihren entsprechenden neuroanatomischen Stellen miteinander vergleichen zu können, müssen die MRT-Datensätze vorher bearbeitet werden, da die Gehirne eine erhebliche morphologische Varianz

aufweisen. Danach können die Bilder auf Voxelbasis statistisch analysiert werden (Kurth et al., 2015).

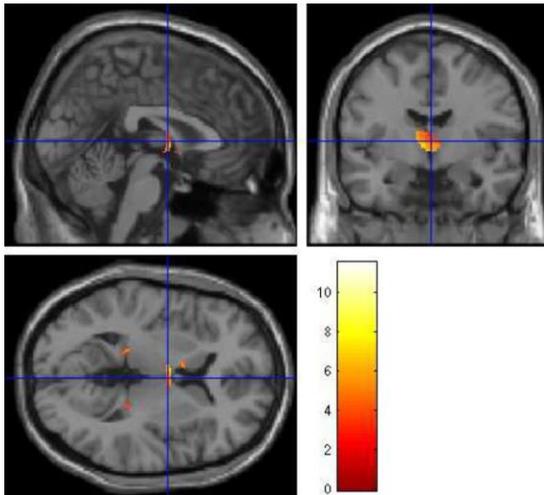
**Abbildung 13: Beispiel für eine T1-gewichtete MRT-Aufnahme. Das kleine Bild in der rechten oberen Ecke zeigt, in welcher axialen Schicht sich der Ausschnitt befindet. Die verschiedenen Signalintensitäten ermöglichen eine Unterscheidung zwischen den Substanzen bzw. CSF (Cerebrospinalflüssigkeit/Liquor cerebrospinalis) (Walter und Barth, 2005).**

Zunächst wurden die MRT-Bilder auf Artefakte überprüft. Dann wurden zur Vorverarbeitung (*preprocessing*) folgende Arbeitsschritte nacheinander durchgeführt, welche zur Standardisierung nach einem Routinealgorithmus ablaufen (Ashburner und Friston, 2000; Good et al., 2001) (siehe Abbildung 14):

1. Segmentierung der normalisierten Bilddatensätze in ihre grey matter- (GM, graue Substanz), white matter- (WM, weiße Substanz) und Liquor cerebrospinalisanteile (CSF) mit Biaskorrektur,
2. Räumliche Normalisierung der individuellen MRT-Datensätze in denselben stereotaktischen Raum,
3. Glättung (Smoothing) der normalisierten und segmentierten Bilder mit Hilfe eines Gauß-Filters der Breite 8 mm,
4. Erstellen einer parametrischen Karte zur statistischen Analyse, Identifizierung signifikanter Unterschiede in den Voxeln zwischen den beiden Gruppen.

**Abbildung 14: Überblick zum Ablauf der VBM-Analyse (Kurth et al., 2015).**

Nach diesen Schritten des *preprocessings* entsteht eine statistische parametrische Karte des Gehirns mit den Anteilen der unterschiedlichen Konzentrationen an GM/WM/CSF. Dieses Bild kann nun voxelweise statistisch analysiert werden. Die Regionen, in welchen sich die Konzentrationen zwischen den Gruppen signifikant unterscheiden, sind farblich dargestellt (siehe Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Beispielbild der VBM-Analyse eines Patienten mit RS der vorliegenden Studie. Die Farbskala 0 bis 10 repräsentiert den Z-Wert.

### Segmentierung

Ziel der Segmentierung ist die Unterteilung der normalisierten Bilder in anatomische Regionen, wie z. B. in GM, WM und CSF anhand von Graustufen. Zudem lassen sich auch pathologische Veränderungen (z.B. Tumoren) oder weitere Klassen (Knochen, Blutgefäße, Sinus) abtrennen (Ashburner und Friston, 1997; Gaser, 2005) (siehe Abbildung 16).

**Abbildung 16:** Segmentierung des Bildes in graue bzw. weiße Substanz und Liquor cerebrospinalis am Beispiel eines Gaussian-Mixture-Model (Walter und Barth, 2005).

Dafür steht eine Vielzahl an verschiedenen Algorithmen zur Verfügung. Hier wird das Gaussian-Mixture-Model verwendet (Ashburner und Friston, 1997). Dies ist ein Modell, bei welchem Gaussverteilungen kombiniert werden, um eine Wahrscheinlichkeitsverteilung zu erhalten. In einem ersten Schritt wird die Intensitätsverteilung der verschiedenen Graustufen in den MRT-Bildern ermittelt, wodurch man eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Substanz in jedem Bildpunkt erhält. Eine alleinige Beurteilung der Intensitäten kann zu Fehlern in der Segmentierung führen. Daher wird in einem zweiten Schritt die a priori Information über die räumliche Verteilung der Gewebetypen mitberücksichtigt – sprich das Vorwissen darüber, wo sich das Kompartiment zumeist befindet. Die Informationen beider Schritte werden mittels Bayes-Schätzer kombiniert. Dieser Vorgang wird iterativ, also in mehreren Schritten wiederholt, bis sich im Ergebnis der Segmentierung keine Verbesserung mehr einstellt (Gaser, 2005). Der Prozess wird dann als *unified segmentation* bezeichnet (Ashburner und Friston, 2005).

Letztendlich führt die Segmentierung zu einem zum Grauwertausgleich. Jedes Bild weist am Ende die gleiche Graustufe auf und kann verglichen werden. Außerdem kommt es zur Biaskorrektur. MRT-Datensätze sind oft durch diverse Störeffekte (z. B. Magnetfeldinhomogenitäten) verzerrt, die durch diese Schritte korrigiert werden. Die Segmentierung führt also dazu, dass bei jedem Bildpunkt festgelegt wird, wie wahrscheinlich es ist, dass es sich um GM oder WM handelt. Am Ende entstehen sogenannte Wahrscheinlichkeitskarten.

### **Stereotaktische Normalisierung**

Um Gehirne miteinander vergleichen zu können, müssen die anatomischen Unterschiede der individuellen Gehirne korrigiert werden. Somit werden die T1-gewichteten MRT-Datensätze im nächsten Schritt auf einen Referenzdatensatz, ein Template-Bild (als Schablone), normalisiert. Mit Hilfe der stereotaktischen Normalisierung werden die Datensätze zur Analyse in einem standardisierten Raum räumlich eingeordnet, sodass sich die Bildpunkte nicht nur im 3D-Raum, sondern auch neuroanatomisch korrespondieren (Ashburner und Friston, 2000). Dafür wurde Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) angewandt (Ashburner, 2007). Das Montreal Neurological Institute (MNI) -Koordinatensystem bildet einen derartigen Raum (Unrath et al., 2011). Dieses Koordinatensystem entstand durch die arithmetische Mittelung einer Vielzahl von Individualhirnen (Brett et al., 2002). Den Koordinatenursprung bildet die Commissura anterior; die yz-Ebene entspricht dem Interhemisphärenspalt und darauf senkrecht steht die xy-Ebene, die die Commissura posterior schneidet. In diesem Koordinatensystem werden alle Punkte des Bildes, sprich die Strukturen eines Gehirns als standardisierte Koordinaten angegeben. Anschließend folgt die Normalisierung der Daten, da die individuellen Gehirne eine anatomische Varianz und unterschiedliche Abmessungen aufweisen und erst an ein Referenzgehirn angepasst werden müssen (Gaser, 2005). Dieser Vorgang der Transformation kann als lineare (affine) Normalisierung oder nichtlineare Normalisierung geschehen (Gaser, 2018).

**Abbildung 17: Normalisierung.** In der linken Bildhälfte sind mögliche lineare Transformationen dargestellt. In der rechten gegensätzlich dazu die nichtlineare Normalisierung (Walter und Barth, 2005).

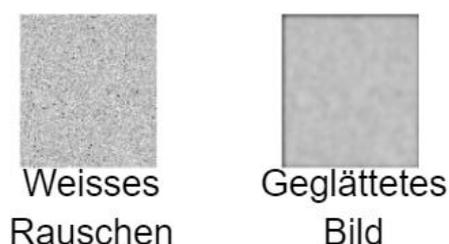
Zur linearen Normalisierung, welche das komplette Bild betrifft, zählen die Basisfunktionen Verschiebung, Skalierung, Rotation und Streckung. Bei der nichtlinearen Normalisierung (sogenanntes *warping*) kommen lokale Verzerrungen zum Einsatz, womit das Bild noch genauer an das Referenzgehirn angepasst wird (Ashburner und Friston, 1999;

Ashburner und Friston, 2000; Gaser, 2005). Diese Transformationen verändern jedoch nicht die Intensitätswerte der Voxel (Ashburner und Friston, 2000). Hierbei werden lediglich globale anatomische Unterschiede in der Form und Größe des Gehirns sowie die gleiche Ausrichtung der verschiedenen Gehirne in einem Raum ausgeglichen (Unrath et al., 2011). Folglich entstehen Bilder, welche sich makroskopisch nicht mehr unterscheiden lassen, jedoch mittels VBM aufgrund ihrer Konzentrationsunterschiede der spezifischen Gewebe. Es wird keine Voxel-zu-Voxel-Anpassung durchgeführt, sondern nur global korrigiert, damit die funktionellen Areale der Studienteilnehmer für die spätere voxelweise statistische Analyse an der gleichen Position im Koordinatensystem stehen.

### **Statistische Glättung (Smoothing)**

Im letzten Schritt des *preprocessing* wurden die segmentierten Bilder nun anhand eines Gauß-Filters geglättet. Glätten bedeutet die gewichtete, additive Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten. Die Wichtung der Nachbarschaft wird durch eine Filtermaske (Kernel) festgelegt. Zur Anwendung kam ein Filter von 8 mm Full Width at Half Maximum (FWHM Smoothing). Dieser Bearbeitungsschritt des Glättens bringt folgende drei Vorteile mit sich:

- Durch die Anwendung einer Gauß-Verteilung (Kernel-Filtermaske) werden die Daten besser normalverteilt und somit eine höhere Validität der parametrischen statistischen Tests erreicht.
- Die Glättung gleicht die nach der Normalisierung verbliebenen relativen morphologischen Ungenauigkeiten aus, da diese nie ganz perfekt abläuft. Folglich verbessert sich das Signal-Rausch-Verhältnis (siehe Abbildung 18). Dadurch werden lokale individuelle Differenzen minimiert. Nachteilig zeigt sich hierbei jedoch ein Verlust der räumlichen Auflösung.
- Durch Verrechnung der Intensitätswerte aller Voxel mit den Intensitätswerten der benachbarten Voxel erhält jedes Voxel im Bild den durchschnittlichen Gehalt an GM/WM, wie die Voxel in der Umgebung. Dadurch werden zufällige Effekte minimiert und echte verstärkt.



**Abbildung 18:** Beispiel zur Rauschunterdrückung. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Gaser aus: „Räumliche Vorverarbeitung funktioneller Bilddaten“ (Gaser, 2018).

Schließlich wurden alle segmentierten Volumina (GM, WM, CSF) zum totalen intrakraniellen Volumen (TIV) summiert. Voxel mit Werten  $< 0,2$  (absolute Schwellenmaskierung) wurden ausgeschlossen, um den sogenannten Edge Effekt (Randeffekt) zwischen den verschiedenen Gewebetypen zu vermeiden (Ashburner und Friston, 2000).

### **Statistische Analyse mittels SPM12**

Nach der Vorbereitung wurden die strukturellen Daten mit Hilfe der VBM-Toolbox Cat12, sowie des Software-Pakets SPM 12 statistisch ausgewertet. Die Parameter, welche in den Berechnungsverfahren Anwendung fanden, entsprachen den von den Entwicklern der Software-Pakete vorgegeben Standards. Laut einer Studie von Malone et al. mit 288 MRT-Scans erzielt die Verwendung der Software SPM 12 bei volumetrischen Analysen des Gehirns gute Ergebnisse und führt durch den Ersatz der manuellen Arbeit zur Zeitersparnis (Malone et al., 2015). Ziel der Analyse ist herauszufinden, ob sich zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten signifikante Unterschiede fanden.

Bei der VBM-Analyse kamen diverse nichtparametrische Tests zum Einsatz. Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einer Abnahme der grauen Substanz. Deshalb wurde das Alter der Studienteilnehmer als Kovariable mitberücksichtigt (Ge et al., 2002). Aus den Volumina der einzelnen Gehirnkompimente wurde ein Gesamtvolumen der Studienteilnehmer berechnet, welches zur Korrektur der Kopfgröße als weitere wichtige Kovariable das Total intracranial volume (TIV) mitberücksichtigt. Die multiple Regressionsanalyse diente folglich dazu, einen möglichen Einfluss aller Kovariablen (Alter, Geschlecht und TIV) mit in die VBM-Berechnungen einzubeziehen. Für die statistische Analyse wurden die regionalen Unterschiede der Dichtewerte innerhalb der Voxel der Patienten- mit den Kontrollgruppendaten verglichen. Es wurde eine t-Verteilung der zwei Gruppendaten angenommen und deshalb unabhängige 2-Stichproben T-Tests zur voxelweisen Analyse verwendet. Die VBM-Berechnungen wurden bei einem unkorrigierten Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ , sowie einer Clustergröße von  $> 100$  Voxel durchgeführt, um Veränderungen in Regionen des Volume of Interest (VOI) zu untersuchen. Als VOI werden diejenigen Bereiche im Gehirn bezeichnet, in welchen das Volumen der an der zentralen Geruchsverarbeitung beteiligten Regionen analysiert wird. Dazu gehören die *olfactory-related areas*: Cortex piriformis, Cortex entorhinalis, Orbitofrontalkortex, Cortex insularis, anteriores Cingulum, Hippokampus, Thalamus. Zuerst wurde jedoch eine Ganzhirnanalyse durchgeführt, um Regionen zu identifizieren, in welchen sich Unterschiede im Volumen der grauen Substanz zwischen Kontrollen und Patienten aufzeigen. Zur Markierung der Bereiche, welche einen Volumenunterschied aufwiesen, wurde

das Anatomical Automatic Labelling (AAL) verwendet. Dies ist ein spezielles Softwarepaket und ein digitaler Atlas des menschlichen Gehirns, welches mit SPM benutzt werden kann und eine verbesserte Darstellung bestimmter markierter Areale im Gehirn ermöglicht (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Der Zusammenhang zwischen den Variablen wurde mittels Pearson-Korrelation analysiert. Das Endergebnis der Analyse sind Statistical Parametric Maps (SPMs).

### **3.3.3 Datenverarbeitung und Statistik**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, California) und SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung untersucht. Für die anschließende statistische Analyse der psychophysischen Testung sowie der Analyse der Bulbusvolumetrie wurden parametrische Tests angewandt, um Unterschiede zwischen den Kontrollen und Patienten zu untersuchen, wie Stichprobenunabhängige t-Tests. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Die statistische Analyse der MRT-Datensätze der VBM Analyse wird gesondert in Kapitel 3.3.2.2 erläutert.

Zum Schreiben der Arbeit, sowie Erstellen von Tabellen wurde Microsoft Office mit seinen Anwendungen Excel und Word verwendet. Citavi Free 6.3 diente zur Literaturverwaltung, inklusive Erstellen des Literaturverzeichnisses mit der Formatierungsvorlage „Human Mutation“.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik dient der übersichtlichen Darstellung der empirischen Daten. Nachfolgend werden die Studienergebnisse präsentiert.

#### 4.1.1 Übersicht des Gesamtkollektivs

In der Studie wurden insgesamt 61 Studienteilnehmer eingeschlossen. Davon waren 30 Patienten mit einer eingeschränkten Riechleistung bzw. einer RS und 31 Vergleichspersonen (siehe Tabelle 11). Das durchschnittliche Patientenalter betrug  $60,7 \pm 10,4$  Jahre [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung] (Spanne 38 – 80 Jahre). Es handelte sich dabei um 16 weibliche und 14 männliche Patienten (siehe Abbildung 19). Die Kontrollprobanden waren im Durchschnitt  $53,5 \pm 6,7$  Jahre alt (Spanne 45 – 69 Jahre). Es nahmen 17 weibliche und 14 männliche Kontrollprobanden teil.

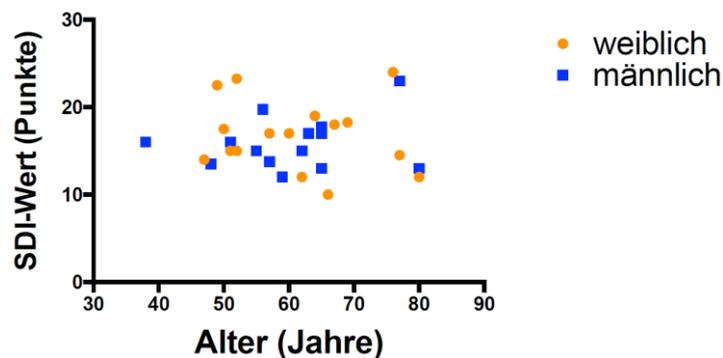


Abbildung 19: Beziehung zwischen Alter und SDI-Wert im Patientenkollektiv. Das Patientenalter ist dabei in Jahren angegeben, der SDI-Wert in Punkten. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 60,7 Jahre. Davon waren 16 weibliche und 14 männliche Patienten.

Die nachfolgende Tabelle 11 gibt eine Übersicht über die gruppenspezifischen Parameter der Patienten und Probanden.

**Tabelle 11: Deskriptive Werte zur Darstellung der Studienpopulation**

Deskriptive Werte	Patientenkollektiv (n = 30)	Gesunde Kontrollen (n = 31)
Alter (Jahre)	60,7 ± 10,4	53,5 ± 6,6
Geschlecht (männlich/weiblich)	14/16	14/17
SDI (Punkte)	16,3 ± 3,5	-
Schwellenwert (Punkte)	1,7 ± 1,4	9,4 ± 2,8
Diskrimination (Punkte)	7,2 ± 2,5	-
Identifikationswert (Punkte)	7,3 ± 2,3	-
Dauer der Erkrankung	2,8 ± 5,1 Jahre bzw. 33,3 ± 60,8 Monate	-

**Übersicht über die gruppenspezifischen Parameter des Patientenkollektivs sowie der gesunden Kontrollen. Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung.**

In der Tabelle nicht mit aufgelistet sind der SDI-Wert sowie die Werte aus den Untertests Diskrimination und Identifikation der Kontrollgruppe, da diese nur bei 14 Kontrollpersonen gemessen wurden. Im SDI-Wert erzielten diese 14 Kontrollprobanden im Mittel  $36,0 \pm 3,1$  Punkte [Mittelwert ± Standardabweichung]. Im Diskriminationstest  $12,9 \pm 1,6$  Punkte und im Identifikationstest  $14 \pm 0,7$  Punkte.

#### **4.1.2 Ursache der Riechstörung**

Alle 30 Studienteilnehmer im Patientenkollektiv gaben an, die RS direkt im Anschluss an einen viralen Infekt bekommen zu haben. Eine detaillierte Anamneseerhebung sowie eine klinische Untersuchung bestätigte die Diagnose der postviralen RS (siehe Kapitel 2.2.1).

#### **4.1.3 Dauer der Riechstörung**

Die durchschnittliche Dauer der Riechstörung der Patienten belief sich auf  $2,8 \pm 4,1$  Jahre (vier Monate bis 20 Jahre bzw.  $33,3 \pm 60,8$  Monate). Es zeigte sich eine Varianz von vier bis 240 Monaten (siehe Abbildung 20). Sieben Patienten gaben eine Dauer

zwischen ein bis sechs Monaten an. Weitere 11 Patienten zwischen sieben und 12 Monaten. Drei Patienten litten zwischen 13 bis 18 Monaten an der RS und acht Patienten über 24 Monate. Ein Patient machte keine Angabe zur Dauer seiner RS.

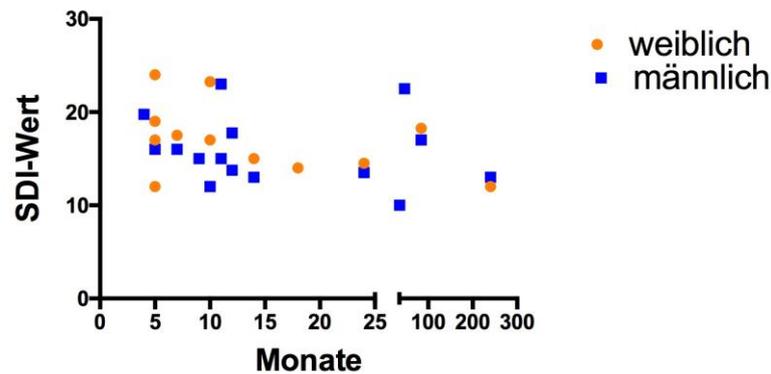


Abbildung 20: Beziehung Dauer der RS und SDI-Wert. Dieser Graph stellt die Verteilung der Patienten anhand ihrer Dauer der RS sowie des SDI-Wertes dar. Die Dauer ist hierbei in Monaten angegeben, der SDI-Wert in Punkten. Der größere Anteil der weiblichen und männlichen Patienten litt unter zwei Jahren an der RS.

## 4.2 Psychophysische Riechtestung

### 4.2.1 Klassifikation der RS bei Patienten anhand des SDI-Wertes

In der psychophysischen Riechtestung erreichten die Patienten SDI-Werte zwischen 10 und 24 Punkten. Im Durchschnitt lag der SDI-Wert bei  $16,3 \pm 3,5$  Punkten. Frauen erzielten im Schnitt höhere SDI-Werte als Männer ( $16,8 \pm 4,0$  versus  $15,8 \pm 2,9$  Punkte). Anhand des SDI-Wertes wurden die Patienten in Anosmiker und Hyposmiker eingeteilt (siehe Abbildung 21).

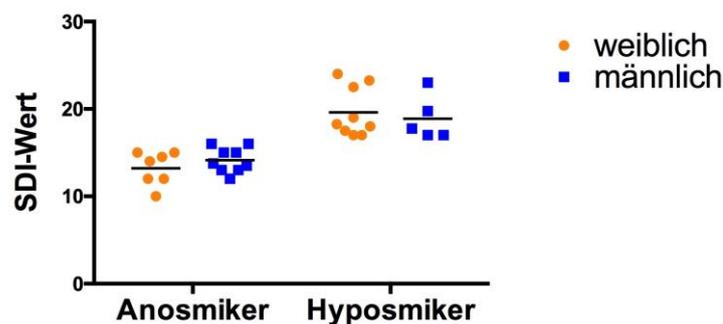


Abbildung 21: Klassifikation des Patientenkollektivs in Hyposmiker und Anosmiker anhand des SDI-Wertes: von den 30 Patienten konnten 16 Patienten (davon 7 weiblich, 9 männlich) aufgrund ihres SDI-Wertes  $\leq 16,5$  Punkte in die Gruppe der Anosmiker eingeteilt werden. Die restlichen 14 Patienten zählten anhand ihres höheren SDI-Wertes  $\geq 16,5$  Punkte und  $\leq 30,5$  Punkte zu den Hyposmikern (davon 9 weiblich, 5 männlich).

#### 4.2.2 Klassifikation der Kontrollen anhand des SDI-Wertes

Bei der Kontrollgruppe wurde nur von 14 Probanden der komplette SDI-Wert erhoben. In dieser Gruppe lagen die SDI-Werte zwischen 30,3 und 40,5 Punkten. Der SDI-Wert betrug im Durchschnitt  $36,0 \pm 3,1$  Punkte. Somit konnten 30 Probanden als normosmisch zugeordnet werden und ein Proband (SDI-Wert 30,3) als hyposmisch (Oleszkiewicz et al., 2019).

#### 4.2.3 Klassifikation der Patienten anhand des Schwellenwertes

Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten die Patienten signifikant niedrigere alters- und geschlechtskorrigierte Schwellenwerte (siehe Abbildung 22). Der Schwellenwert der Kontrollen lag im Mittel bei  $9,4 \pm 2,8$  Punkten, der durchschnittliche Schwellenwert der Patienten betrug  $1,7 \pm 1,4$  Punkte bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,0001$ . Die Kontrollen werden somit als normosmisch klassifiziert.

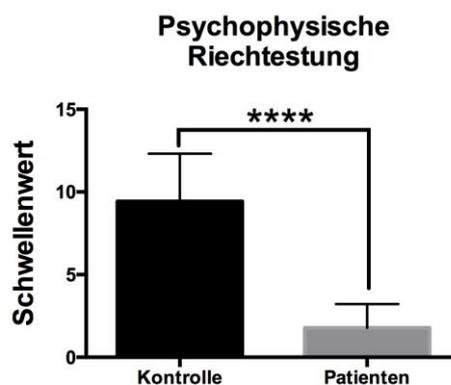


Abbildung 22: Vergleich des Schwellenwertes zwischen den Kontrollen und Patienten. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die Mittelwerte unterschieden sich signifikant; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ;  $n = 61$ .

#### 4.2.4 Klassifikation der Patienten anhand des Lila-Tests

Der Lila-Test bzw. der erweiterte Identifikationstest wurde nicht bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, lediglich bei 17 Kontrollprobanden und 22 Patienten. In diesem erweiterten Identifikationstest zeigten sich signifikant niedrigere alters- und geschlechtskorrigierte Werte der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (siehe Abbildung 23). Das Ergebnis des Lila-Tests der Kontrollen lag im Durchschnitt bei  $26,0 \pm 3,3$  Punkten, die Patienten schnitten im Mittel mit  $7,2 \pm 2,7$  Punkten ab ( $p < 0,0001$ ). Das Ergebnis in diesem Test bestätigt die Einstufung der Studienpopulation in ihre jeweilige Gruppe.

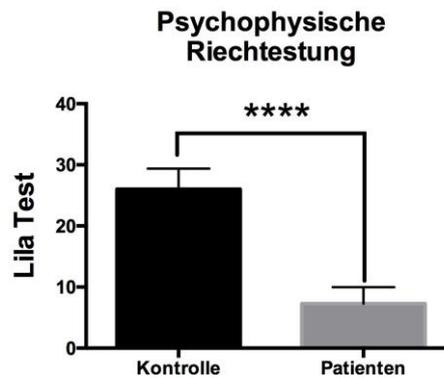


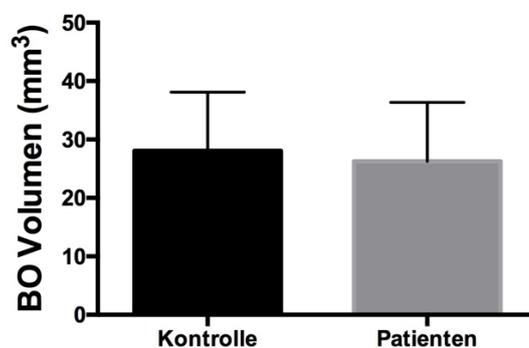
Abbildung 23: Vergleich des Identifikationswertes zwischen den Kontrollen und Patienten. Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Mittelwerte unterschieden sich signifikant; \*\*\*\*  $p < 0,0001$ ;  $n = 39$ .

### 4.3 Bulbusvolumetrie: Vergleich des rechten und linken Bulbus olfaktorius

#### 4.3.1 Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Patienten

Der linke BO der Kontrollgruppe hatte ein durchschnittliches Volumen von  $28,0 \pm 10,0 \text{ mm}^3$ , das Volumen des linken BO der Patienten betrug im Mittel  $26,2 \pm 10,0 \text{ mm}^3$ . Somit konnte kein signifikanter Unterschied der linken Bulbi zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten nachgewiesen werden. In 90 % der Fälle war ein dritter Auswerter notwendig. Das Volumen des rechten BO betrug in der Kontrollgruppe im Durchschnitt  $26,1 \pm 11,2 \text{ mm}^3$ , der rechte BO der Patienten hatte im Mittel ein Volumen von  $25,7 \pm 10,6 \text{ mm}^3$ . Entgegen der Hypothese konnte im Vergleich beider Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $F = 1,127$ ;  $p = 0,76$ ). In 90 % der Fälle bedurfte es eines dritten Auswerters. Es zeigt lediglich ein Ansatz in der Volumenänderung des BO zwischen beiden Gruppen (siehe Abbildung 24).

#### Bulbusvolumetrie – linker BO



#### Bulbusvolumetrie – rechter BO

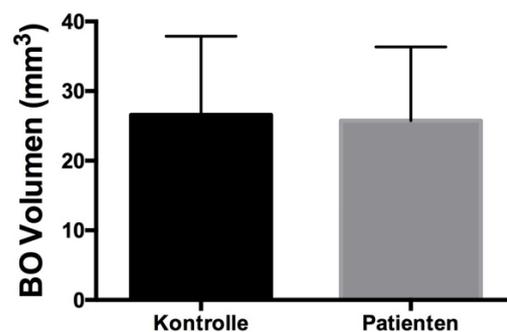


Abbildung 24: Vergleich der Volumina des BO. Im linken Bild wird der linke BO zwischen den Kontrollen und Patienten verglichen, im rechten Bild der rechte BO. Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Mittelwerte unterschieden sich bei beiden nicht signifikant;  $p \text{ ns}$ ;  $n = 61$ .

### 4.3.2 Vergleich zwischen den Geschlechtern

#### In der Patientengruppe

Der linke BO der männlichen Patienten hatte ein durchschnittliches Volumen von  $31,4 \pm 9,5 \text{ mm}^3$ , das Volumen des linken BO der weiblichen Patienten betrug im Mittel  $21,7 \pm 8,4 \text{ mm}^3$ . Die weiblichen Patienten hatten signifikant niedrigere Volumina des linken BO im Vergleich zu den männlichen linken Bulbi. Der rechte BO der männlichen Patienten hatte ein durchschnittliches Volumen von  $27,5 \pm 9,4 \text{ mm}^3$ , das Volumen des rechten BO der weiblichen Patienten betrug im Mittel  $24,1 \pm 11,6 \text{ mm}^3$ . Beim Vergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied der rechten Bulbi zwischen den männlichen und weiblichen Patienten nachgewiesen werden ( $F = 1,503$ ;  $p = 0,46$ ) (siehe Abbildung 25).

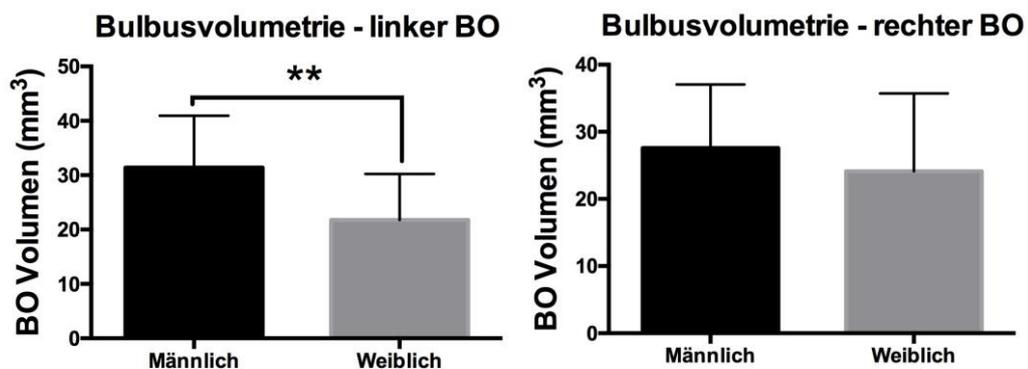


Abbildung 25: BO-Volumenvergleich männlich – weiblich Patientengruppe. Im linken Bild wird das Volumen des linken BO zwischen den Geschlechtern in der Patientengruppe verglichen, im rechten Bild das Volumen des rechten BO. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die Mittelwerte unterschieden sich links signifikant; \*\*  $p < 0,01$ ;  $n = 30$ , rechts nicht signifikant;  $p$  ns;  $n = 30$ .

#### In der Kontrollgruppe

Der linke BO der männlichen Kontrollen hatte ein durchschnittliches Volumen von  $32,4 \pm 11,0 \text{ mm}^3$ , das Volumen des linken BO der weiblichen Kontrollen betrug im Mittel  $24,4 \pm 7,6 \text{ mm}^3$ . Die weiblichen Kontrollprobanden hatten signifikant niedrigere Volumina des linken BO im Vergleich zu den männlichen linken Bulbi. Der rechte BO der männlichen Kontrollen hatte ein durchschnittliches Volumen von  $31,0 \pm 14,2 \text{ mm}^3$ , das Volumen des rechten BO der weiblichen Kontrollen betrug im Mittel  $22,4 \pm 6,3 \text{ mm}^3$ . Die weiblichen Kontrollprobanden hatten signifikant niedrigere Volumina des linken BO im Vergleich zu den männlichen linken Bulbi (siehe Abbildung 26).

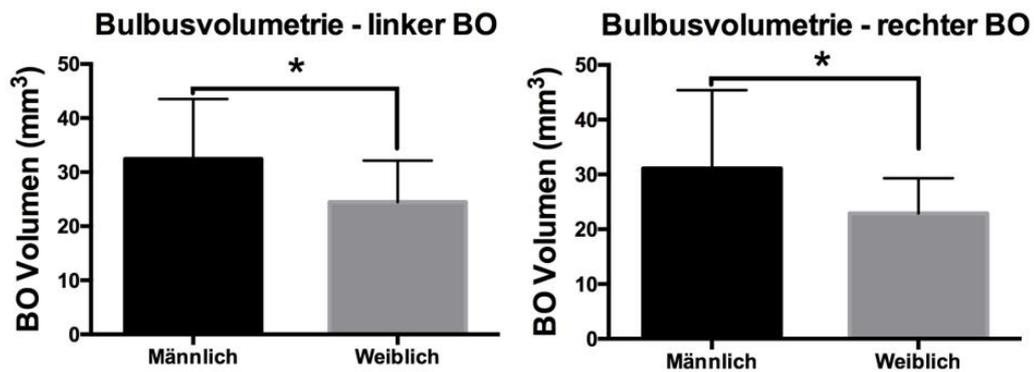


Abbildung 26: BO-Volumenvergleich männlich – weiblich Kontrollgruppe. Im linken Bild wird das Volumen des linken BO zwischen den Geschlechtern in der Kontrollgruppe verglichen, im rechten Bild das Volumen des rechten BO. Die Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Die Mittelwerte unterschieden sich links signifikant; \*  $p < 0,05$ ;  $n = 31$ . Rechts unterschieden sich die Mittelwerte signifikant; \*  $p < 0,05$ ;  $n = 31$ .

#### 4.4 Voxelbasierte-Morphometrie-Analyse der MRT-Datensätze

##### 4.4.1 Verlust an grauer Substanz in der Patientengruppe hauptsächlich im Hippocampus

Ein erfahrener Radiologe beurteilte zunächst die MRT-Bilder der Kontrollen sowie der Patienten. Dabei fanden sich keine pathologischen Hirnläsionen. Mit Ausnahme der RS litten die Patienten und Kontrollen unter keinerlei zusätzlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen.

Mithilfe der VBM wurde die GM zwischen den 31 gesunden Kontrollen und den 30 Patienten mit postviraler RS verglichen. Bei einer Schwelle von  $p < 0,001$  und einer Clustergröße von  $\geq 100$  Voxel konnte in der Patientengruppe eine signifikante GM-Volumenabnahme in zwei Clustern festgestellt werden, im limbischen System und im Thalamus (siehe Tabelle 12). Das größte Areal mit Verlust an GM betraf dabei den Hippocampus.

Es fand sich jedoch keine Volumenzunahme sowie keine Zu- oder Abnahme der WM. In der Patientengruppe wurde zudem wurde auch keine signifikante Volumenabnahme in primär olfaktorischen Regionen gefunden.

**Tabelle 12: Volumenabnahme der grauen Substanz bei 30 Patienten mit PV-RS im Vergleich zu 31 gesunden Kontrollen**

Cluster-Nr.	Seite	Volume of Interest	Clusteranteil	MNI-Koordinaten (mm)			Spitzen T-Wert	Clustergröße (Voxel)
				x	y	z		
1	R	Parahippocampus	73,49 %	27	-30	-6	3,87	166
		Hippocampus	22,29 %					
		Thalamus	2,41 %					
2	L	Parahippocampus	85,83 %	-21	-38	3	3,75	127
		Hippocampus	7,09 %					

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse der VBM-Analyse bei einem Schwellenwert von  $p < 0,001$  (unkorrigiert). Es werden nur Cluster größer als 100 Voxel angegeben. Alle angegebenen Koordinaten (x, y, z) sind MNI-Koordinaten.

L=links; R=rechts; MNI=Montreal Neurological Institute

#### 4.4.2 Kein signifikanter Unterschied in primär olfaktorischen Regionen und Bulbus olfactorius zwischen Kontrollgruppe und Patienten

Beim Vergleich der Patienten mit den gesunden Kontrollen fand sich kein signifikantes Cluster in primär olfaktorischen Regionen. Zudem konnte auch keine signifikante Korrelation zwischen dem Volumen der GM in primär olfaktorischen Regionen und dem Bulbusvolumen festgestellt werden.

Weiterhin zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Identifikationstests und dem Volumen des BO.

#### 4.4.3 Kein signifikanter Unterschied im Volumen der grauen Substanz zwischen Patienten mit langjähriger Riechstörung und Kontrollen mit superiorer Riechfunktion

Im Rahmen dieser Studie wurden acht Patienten mit einem RS von länger als 24 Monaten mit acht gesunden Kontrollen verglichen. Die gesunden Kontrollen wiesen hierbei eine superiore Riechfunktion auf. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen konnte kein Unterschied im Volumen der grauen Substanz in primär olfaktorischen Regionen nachgewiesen werden.

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Ergebnisse - Übersicht

Ziel der vorliegenden Studie war es, Patienten mit postviraler RS auf Veränderungen in zentralen Strukturen für die Verarbeitung olfaktorischer Reize zu untersuchen. In zahlreichen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass insbesondere RS nach einem Infekt der oberen Atemwege zu den häufigsten Dysosmien zählen (Deems et al., 1991; Seiden und Duncan, 2001; Temmel et al., 2002; Damm et al., 2004; Seiden, 2004). Deshalb zielte diese Studie auf ein Patientenkollektiv mit dieser Ätiologie ihrer RS ab. Es existieren bereits Studien, die mittels VBM die Neuroanatomie des olfaktorischen Systems in Korrelation zu RS verschiedener Ätiologien untersucht haben (Rombaux et al., 2006; Bitter et al., 2010a; Bitter et al., 2011a; Frasnelli et al., 2013; Peng et al., 2013; Yao et al., 2013; Yao et al., 2014; Han et al., 2017; Yao et al., 2017). Zur Analyse struktureller Veränderungen bei Patienten mit allein postviraler RS gibt es jedoch nur wenige Studien. Eine weitere VBM-Studie aus dem Jahr 2017 (Yao et al., 2017) untersuchte ebenfalls Patienten mit postinfektiöser RS und wird in dieser Diskussion näher betrachtet.

Die Studie zur vorliegenden Arbeit setzte den Fokus nicht allein auf die Betrachtung des BO, als wichtige plastische Struktur des Geruchssystems, sondern auch auf zentrale Strukturen des olfaktorischen Systems. Der Zusammenhang zwischen Riechvermögen und Veränderungen des BO wurde bereits durch mehrere Studien bestätigt (Rombaux et al., 2006; Bauknecht et al., 2010; Hummel et al., 2015). Aus diesem Grund steht in der vorliegenden Arbeit insbesondere die Analyse zentraler Strukturen des olfaktorischen Systems speziell bei postviralen RS im Mittelpunkt.

Mit der psychophysischen Riechtestung wurden die Studienteilnehmer ihren Gruppen zugeordnet. Die Sniffin' Sticks Testergebnisse ergaben eindeutige Ergebnisse, wodurch sich die Patienten signifikant von den Kontrollen unterschieden und als Patienten mit Hyposmie oder Anosmie eingestuft werden konnten (Hummel et al., 2007b).

### 5.2 Analyse des Bulbus olfactorius

In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen einem reduzierten Bulbusvolumen und Patienten mit postviraler Riechstörung nachgewiesen werden. Es zeigte sich lediglich ein Trend zu einem niedrigeren Bulbusvolumen im Patientenkollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe, jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied im Volumen des BO zwischen diesen beiden Gruppen. Auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Bulbusvolumen und den Werten im Identifikationstest konnte nicht nachgewiesen werden. Die weiblichen Volumina des BO waren hingegen signifikant kleiner im Vergleich

zur männlichen Gruppe. Dies ließ sich sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe beobachten. In verschiedenen Studien wurde bisher belegt, dass gesunde Frauen kleinere Bulbusvolumina haben, obwohl Frauen Männer in ihren Geruchsfähigkeiten allgemein übertreffen, wie Sorokowski et al. in einer Metaanalyse aufzeigten (Buschhüter et al., 2008; Huart et al., 2019; Sorokowski et al., 2019). Die vorliegende Arbeit belegt den intersexuellen Unterschied bezüglich des Bulbusvolumens bei Patienten mit RS. Dies gibt Anlass zur weiteren Forschung auf dem Gebiet der geschlechtsspezifischen Differenzen und möglicher Einflüsse.

Im Gegensatz dazu wurde ein Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechvermögen in einer Studie von Buschhüter et al. bestätigt (Buschhüter et al., 2008) (siehe weiter unten im Absatz). Betrachtet wurden in dieser Studie jedoch auch die weiter zentral liegenden Strukturen des Riechsystems neben dem BO.

Der Zusammenhang zwischen Verlust des Geruchssinns nach einer Infektion der oberen Atemwege und dem Volumen des BO wurde bereits in früheren Studien beschrieben (Rombaux et al., 2006; Hummel et al., 2011b). Hummel et al. konnten in einer Studie mit 378 Studienteilnehmern zeigen, dass der Riechkolben bei fast allen Formen von RS mit einem signifikanten Volumenverlust einhergeht (Hummel et al., 2015). Der Verlust an Bulbusvolumen wurde unter anderem bei posttraumatischen, postinfektiösen, sinunasalen und idiopathischen RS beobachtet sowie bei Depressionen und bei Rauchern (Yousem et al., 1999; Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006; Schriever et al., 2013; Rottstädt et al., 2018a). Gerade bei Rauchern kommt es zunächst zu einer Verminderung des Bulbusvolumens, bevor eine Beeinträchtigung des Riechvermögens offensichtlich wird. Durch die Studie von Schriever et al. wurde der negative Einfluss des Rauchens auf das Bulbusvolumen beschrieben, weshalb bei der Untersuchung des Bulbusvolumens stets das Rauchverhalten miteinbezogen werden soll (Schriever et al., 2013). Das Rauchverhalten der Patienten dieser Studie wurde berücksichtigt, indem es routinemäßig in der Anamnese miterfasst wurde. Buschhüter et al. konnten in einer Studie mit 125 gesunden normosmischen Probanden eine signifikante Korrelation zwischen der Riechfunktion und dem Volumen des BO unabhängig vom Alter feststellen. Zudem bestätigten sie mit ihrer Studie die altersabhängige Abnahme des Bulbusvolumens für beide Geschlechter. Weiterhin zeigte sich eine Korrelation des Bulbusvolumens mit dem SDI-Wert, Identifikations- und Schwellenwerten. Letztendlich ergaben sich aus der Studie die Normwerte der Bulbusvolumen für Männer, Frauen und verschiedene Altersgruppen (Buschhüter et al., 2008). Auch bei Kindern wurde ein Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechfunktion festgestellt (Hummel et al., 2011b). Umgekehrt konnte auch eine Zunahme des Volumen bei Verbesserung des Geruchsvermögens beobachtet werden (Gudziol et al., 2009a).

Durch diese zahlreichen Studien über den Zusammenhang einer RS oder auch gesunder Riechfunktion mit der Größe des BO kommt die Frage auf, warum dies in der vorliegenden Studie nicht signifikant bestätigt werden konnte. Hier kann die relativ geringe Fallzahl als mögliche Ursache nicht signifikanter Ergebnisse in Betracht gezogen werden. Je kleiner die Stichprobengröße, desto geringer ist die Teststärke und Aussagekraft (Urban und Mayerl, 2018). In dieser Studie wurden 30 Patienten mit postviraler RS einer Kontrollgruppe bestehend aus 31 Probanden gegenübergestellt. Eine andere denkbare Erklärung ist auch, dass die Entwicklung der RS nicht linear mit dem Verlust an Bulbusvolumen korreliert (Gellrich et al., 2017). Eine weitere Vermutung für die nicht signifikanten Ergebnisse der Bulbusvolumetrie ist eine fehlerhafte Datenerhebung. Womöglich kam es zu einem Messfehler, der bei der Bulbusvolumetrie mittels dem 3D-Visualisierungsprogramm AMIRA entstanden ist. Bei diesem Verfahren wird per manueller Segmentierung das Volumen des BO aus den T2-gewichteten MRT-Datensätzen ermittelt, indem die Bulbuskonturen umfahren werden (siehe Kapitel 3.3.2.1). Für die Messung sind generell zwei Auswerter erforderlich. Unterscheiden sich die Untersucher um mehr als 10 % in ihren Messwerten, ist ein dritter Auswerter hinzuzuziehen. In dieser Studie war häufig eine dritte Person für die Auswertung notwendig. Das Verfahren findet häufig Anwendung und gilt als sehr zuverlässig (Yousem et al., 1997; Hummel et al., 2015). In anderen Studien mit ähnlicher Fallzahl wurde dieses Verfahren auch angewandt und lieferte signifikante Ergebnisse, wie beispielsweise in der Studie von Schriever et al. (Schriever et al., 2013).

Auch wenn in dieser Studie für Patienten mit postviraler RS keine signifikante Verringerung des Bulbusvolumens nachgewiesen werden konnte, lediglich ein Trend bestand, wurde dennoch in weiteren Studien mit großer Stichprobengröße eine Korrelation zwischen dem Volumen des BO und der RS festgestellt, auch bei postinfektiöser RS. Der BO gilt somit trotzdem als „morphologischer Indikator für RS“ jeglicher Art (Rombaux et al., 2006; Hummel et al., 2015).

Die Plastizität des olfaktorischen Systems wurde bereits in Kapitel 2.1.4 erläutert. An dieser Stelle wird insbesondere noch einmal auf den BO als hochplastische Struktur eingegangen, da diesbezüglich die postvirale RS von Bedeutung ist. Wird durch eine Infektion der oberen Atemwege das Riechepithel mit den ORN geschädigt, fällt die Weiterleitung der Geruchsinformation auf den BO weg. Durch den fehlenden Input auf den BO verringert sich dadurch auch das Volumen des Bulbus (Curtis et al., 2007; Rombaux et al., 2009b). Die Größe des BO ist demnach, abhängig von der Geruchsfunktion, veränderbar (Huart et al., 2013). Die Fähigkeit zur spontanen Remission spielt vor allem bei postviralen RS eine bedeutende Rolle und wird mit der einzigartigen Fähigkeit des

Riechsystems zur Regeneration begründet (siehe Kapitel 2.1.4). Noch nicht abschließend geklärt ist hierbei jedoch, ob die Neuroregeneration im BO selbst abläuft, oder ob das Volumen durch veränderte Synaptogenese, oder veränderte Volumina der Zellen, oder Zellregeneration beeinflusst wird (Rombaux et al., 2006; Poletti et al., 2018). Gerade im ersten Jahr kommt es bei 35 % der postviralen Patienten zu einer spontanen Genesung (Hendriks, 1988). In der Literatur variiert die spontane Erholungsrate jedoch zwischen 6 und 67 % (Damm et al., 2014). Dabei kommt dem Volumen des BO eine wichtige Rolle zu, da es als prognostischer Faktor für eine spätere Verbesserung des Riechvermögens gilt (Poletti et al., 2018). Rombaux et al. stellten in einer Studie den Zusammenhang zwischen Volumengröße und Riechverbesserung bei postinfektiösen und posttraumatischen RS fest. So gilt ein großes Bulbusvolumen im MRT als prognostisch günstiger in Bezug auf eine Verbesserung der Geruchsfunktion. Kleine Volumina lassen auf eine geringere Verbesserung schließen. Letztendlich kann das Volumen des BO zum Diagnosezeitpunkt als Prädiktor für eine spätere Verbesserung der Riechfunktion angesehen werden (Rombaux et al., 2012). Poletti et al. sehen jedoch die routinemäßige MRT-Untersuchung bei RS nicht als unbedingt notwendig an, nur im Falle von komplizierteren Fragestellungen oder in der Begutachtung (Poletti et al., 2018).

### **5.3 Diskussion über das Verfahren der voxel-basierten Morphometrie**

Die Untersuchung des Geruchssystems rückte in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung. Das liegt zum einen daran, dass zwei US-amerikanische Forscher 2003 den Nobelpreis für Medizin erhielten, da sie mit ihrer Arbeit einen bedeutenden Teil zur Entschlüsselung des Geruchssinns beitrugen. Zum anderen bietet das olfaktorische System noch sehr viel Spielraum nach oben in Sachen wissenschaftlicher Aufklärung, vor allem die zentralen Strukturen betreffend. Weiterhin existieren mehr moderne bildgebende Methoden, die eine genauere Analyse zentraler Strukturen ermöglichen. Das hier angewendete Verfahren der VBM verfügt über den Vorteil der untersucherunabhängigen Ganzhirnanalyse unter Berücksichtigung der verschiedenen Substanzen des Gehirns. Im Vergleich zur manuellen Volumetrie kann hierbei zwischen den einzelnen Substanzen (GM, WM, CSF) differenziert werden (Ashburner und Friston, 2000; Bitter et al., 2011a) und somit eine detaillierte Analyse erfolgen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war, Hirnstrukturen, welche an der olfaktorischen Reizverarbeitung beteiligt sind, bei Patienten mit postviraler RS mittels VBM und Bulbusvolumetrie zu untersuchen. Die aktuelle Studie konnte in der VBM im Volumen der grauen Substanz in primär olfaktorischen Regionen keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv und den Kontrollen feststellen. Ein Unterschied zeigte sich jedoch

im sekundär olfaktorischen Cortex. Zum primär olfaktorischen Cortex gehört: der AON, der piriforme Cortex, Teile des Mandelkernkomplexes sowie der entorhinale Cortex (siehe 2.1.1). Auch eine Korrelation zwischen dem Volumen des BO und den GM-Volumen der olfaktorischen Regionen konnte nicht beobachtet werden. Sowohl eine Volumenabnahme der grauen Substanz im BO, als auch im primär und sekundär olfaktorischen Cortex wurde bereits in früheren Studien nachgewiesen (Rombaux et al., 2006; Bitter et al., 2010b; Bitter et al., 2010a; Bitter et al., 2011a; Peng et al., 2013; Han et al., 2018). Gerade der Zusammenhang zwischen Riechfunktion und Größe des BO wurde schon mehrfach in Studien beschrieben. Viele dieser Studien untersuchten jedoch ein Patientenkollektiv mit gemischten Ätiologien der RS, wie posttraumatischer, idiopathischer, postinfektiöser, sinusal oder angeborener Anosmie (Bitter et al., 2011a; Frasnelli et al., 2013; Yao et al., 2013; Yao et al., 2014; Han et al., 2017; Yao et al., 2017; Han et al., 2019). Bitter et al. fokussierten sich in ihrer VBM-Studie auf hyposmische Patienten und Veränderungen der GM und WM (Bitter et al., 2010a). Peng et al. (2013) untersuchten in ihrer VBM-Studie analog dazu Anosmiker unterschiedlicher Genese auf GM- oder WM-Veränderungen (Peng et al., 2013).

Die vorliegende Studie ist jedoch eine der wenigen, die sich nur mit Patienten mit postviraler RS beschäftigt. Eine Studie aus dem Jahr 2017 von Yao et al. konzentrierte sich gleichermaßen nur auf Patienten mit postinfektiöser RS (Yao et al., 2017). Wird eine homogene Gruppe von Patienten, sprich mit gleicher Ätiologie der RS untersucht, gelingt es womöglich besser, Rückschlüsse auf zentrale Veränderungen in der Genese der RS zu ziehen.

Vergleicht man die Erkrankungsdauer dieser Studienpatienten mit derer anderer Studien, so litten die Patienten anderer Studien meist deutlich länger an ihrer RS. Die durchschnittliche Dauer der RS der Patienten der VBM-Studie von Bitter et al. betrug 4,2 Jahre (Bitter et al., 2011a). Dies lag deutlich über der Erkrankungsdauer der Patienten der vorliegenden Studie mit  $2,8 \pm 5,1$  Jahren ( $33,3 \pm 60,9$  Monate). Somit spielt die Dauer der Erkrankung womöglich eine Rolle bei der Entstehung zentraler Veränderungen des olfaktorischen Systems. Bitter et al. konnten in ihrer Studie bereits den Einfluss der Erkrankungsdauer auf Hirnstrukturen für Anosmiker unterschiedlicher Genese feststellen. Sie zeigten, dass Patienten mit einer über zwei Jahre bestehenden RS einen deutlicheren Volumenverlust hatten, als Patienten mit einer Dauer unter zwei Jahren (Bitter et al., 2011a). Die Patienten aus der Studie von Yao et al. waren im Mittel gleichfalls  $4,1 \pm 2,6$  Jahre an ihrer RS erkrankt (Yao et al., 2017). Diese Studie lässt sich gut mit der vorliegenden Studie vergleichen, da sie als Patientenkollektiv analog der vorliegenden Studie, auch nur postvirale Patienten betrachteten. In dieser Studie von Yao et al. konnten in

der VBM ebenfalls keine Veränderung des primär olfaktorischen Cortex feststellt werden, lediglich eine signifikante Verminderung der grauen Substanz im rechten OFC (Yao et al., 2017). Dies stellt die Hypothese über den Einfluss der Erkrankungsdauer auf zentrale Strukturen bei Patienten mit postviraler RS wiederum in Frage. Im Gegensatz zu den anderen beiden Studien bestand das Patientenkollektiv in der aktuellen Studie jedoch auch aus postviralen Hyposmikern, nicht wie dort nur aus Anosmikern. Hyposmiker leiden an einer Riechverminderung oder einem partiellen Riechverlust, d. h. es kommt zentral vermutlich nach wie vor ein Stimulus an. Der anhaltende Input eines olfaktorischen Reizes, selbst wenn er schwach ist, könnte bei Hyposmikern dazu führen, dass dadurch ein Verlust an GM in primär olfaktorischen Regionen verhindert wird (Gellrich et al., 2017). Das könnte eine Erklärung für den fehlenden GM-Verlust in primär olfaktorischen Regionen sein. Oder aber die Dauer der RS ist zusätzlich noch zu kurz, um mittels VBM Veränderungen an zentralen Strukturen erfassen zu können. Eine positive Korrelation zwischen der Dauer der RS und dem Grad der Atrophie der grauen Substanz zeigten auch Peng et al. in ihrer Studie, allerdings wiederum für Anosmiker (Peng et al., 2013).

In der vorliegenden Studie konnte keine Veränderung im primär olfaktorischen Cortex beobachtet werden. Allerdings zeigte sich eine signifikante Volumenabnahme der grauen Substanz in Teilen sekundär olfaktorischer Regionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dem sekundär olfaktorischen Cortex gehören der OFC, der anteriore Inselcortex, weitere Kerne der Amygdala, sowie Kerne des Thalamus, Hypothalamus, die Basalganglien und der Hippocampus an (siehe Kapitel 2.1.1). Neben GM-Volumenabnahme im Parahippocampus und Thalamus, war das größte Areal mit signifikantem Volumenverlust der Hippocampus. Veränderungen der grauen Substanz bei RS im Hippocampus, parahippocampalen Strukturen, Thalamus, Kleinhirn und anderen Bereichen außerhalb des primär olfaktorischen Cortex wurden bereits in anderen Studien beschrieben (Bitter et al., 2010a; Bitter et al., 2011a; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014; Yao et al., 2017). Bitter et al. konnten sowohl in ihrer Studie mit hyposmischen Patienten, als auch mit Anosmikern Volumenabnahmen der grauen und auch zum ersten Mal der weißen Substanz in unter anderem sekundär olfaktorischen Cortices nachweisen (Bitter et al., 2010a; Bitter et al., 2011a). Peng et al. konnten in ihrer Studie nur Veränderungen in der rechten Hemisphäre im primär olfaktorischen Kortex nachweisen. Deshalb kamen sie zu der Vermutung, dass VBM nicht die geeignete Methode ist, um die kleinen Strukturen der primären Riechrinde zu analysieren (Peng et al., 2013). Diese Annahme kann mit der vorliegenden Studie noch einmal bekräftigt werden. Die genannten Studien zeigen, dass mittels VBM bei unterschiedlichen Ursachen der RS oder inhomogenem Patientenkollektiv jeweils unterschiedliche Regionen der zentralen olfaktorischen

Reizverarbeitung betroffen sind. Dies lässt darauf schließen, dass dieses bildgebende Verfahren vermutlich unterschiedlich sensitiv bei verschiedenartigen Ätiologien oder Ausprägungen der RS reagiert.

In der vorliegenden Studie wurden überwiegend GM-Veränderungen im Hippocampus beobachtet. Der Hippocampus ist Teil des limbischen Systems und ein wichtiger Bestandteil der olfaktorischen Gedächtnisbildung. Er erhält unter anderem Afferenzen aus dem entorhinalen Cortex, einem Anteil des primär olfaktorischen Areals. Zudem spielt er eine große Rolle für das geruchsgesteuerte Lernen (Rolls, 2010). Kommen bei Patienten mit postviraler RS ungenügend Reize im Hippocampus an, führt dies zu einer Atrophie in diesem Areal. Weiterhin erinnern sich diese Patienten womöglich nicht mehr an die Gerüche, weshalb der Hippocampus eine GM-Volumenabnahme aufweist. In der klinischen Praxis ist dies eine gängige Beobachtung, wobei Patienten über die fehlende Erinnerung der Gerüche von früher berichten (Bitter et al., 2011a). Smitka et al. bestätigten mit einer Studie aus dem Jahr 2012 mittels manueller Konturierung mit 117 gesunden Probanden die positive Korrelation zwischen dem Volumen des Hippocampus sowie der Amygdala und der Riechfunktion. Sie berichteten vor allem über eine geringe, jedoch signifikante Korrelation des Hippocampusvolumens und der Geruchsschwelle. Allerdings konnte nur für die rechte Hemisphäre ein geringer, jedoch signifikanter Zusammenhang bestätigt werden (Smitka et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem GM-Verlust im Hippocampus und den deutlich verringerten Schwellenwerten des postviralen Patientenkollektivs.

Die Lateralisierung mit Schwerpunkt auf der rechten Hemisphäre beschrieben auch Robinson et al. in ihrer Studie. Sie zeigten, dass der rechte Hippocampus enger mit der emotionalen Verarbeitung verknüpft ist (Robinson et al., 2015). Es existieren noch weitere Studien, die diese Lateralisierung untermauern (Zatorre et al., 1992; Bitter et al., 2010b).

Auch Han et al. bekräftigten mit ihrer Studie den Einfluss des olfaktorischen Systems auf die zentrale Verarbeitung von Emotionen, sowohl bei Patienten mit RS als auch bei der gesunden Kontrollgruppe (Han et al., 2019). Neben der crossmodalen emotionalen Verarbeitung chemosensorischer Reize, spielt der Hippocampus auch eine wichtige Rolle bei der Darstellung der emotionalen Bedeutung und Interpretation von Ereignissen (Bensafi et al., 2013). Han et al. fanden heraus, dass RS funktionell an eine reduzierte emotionale Verarbeitung geknüpft sind (Han et al., 2018). Mit dem Geruchssinn sind meist auch zahlreiche Emotionen, positiver oder negativer Natur, verknüpft. Der Volumenverlust der GM im Hippocampus steht in Übereinstimmung mit der eigenen klinischen Beobachtung in der Anamnese der Patienten.

Die Bedeutung des Hippocampus im olfaktorischen System konnten auch Wabnegger et al. feststellen. Sie untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2018 erstmals Probanden mit einer überdurchschnittlichen olfaktorischen Leistung, sogenannte „Super Smeller“. Mittels VBM verglichen sie das GM-Volumen 25 männlicher Super Smeller mit 20 männlichen Normosmikern. Die Super Smeller wiesen ein deutlich erhöhtes GM-Volumen des Hippocampus und der Insula auf. Zudem korrelierte bei allen Probanden das GM-Volumen mit den SDI-Werten. Die Volumenzunahme des Hippocampus impliziert eine verstärkte Neuroplastizität dieser Region (Wabnegger et al., 2018). In bestimmten Bereichen der Hippocampusformation, wie dem Gyrus dentatus, wurde die Neurogenese bereits beobachtet (Amaral et al., 2007; Piatti et al., 2013). Dies deutet darauf hin, dass die Neuroplastizität möglicherweise mit olfaktorischer Erfahrung in Zusammenhang steht (Wabnegger et al., 2018).

Die Patienten der vorliegenden Studie führten ein 12-wöchiges RT durch und wurden danach erneut untersucht. Hierbei kam es zu einer Zunahme der grauen Substanz im Hippocampus, Thalamus und Kleinhirn. Dies unterstreicht wiederum die Hypothese, dass eine vermehrte Exposition gegenüber Gerüchen, oder auch eine gesteigerte Geruchserfahrung, einen Einfluss auf die Neuroplastizität im Hippocampus ausübt. Hierbei wird möglicherweise auch die Funktion des Hippocampus in der Organisation des Gedächtnisses mit beeinflusst, indem die Patienten während eines RTs unbewusst mehr über ihre Gerüche nachdenken und sich versuchen, an Gerüche zu erinnern, was sich letztendlich einer GM-Volumenzunahme im Hippocampus zeigt (Gellrich et al., 2017). Untersuchungen der weiteren sensorischen Modalitäten, wie dem visuellen oder auditiven Systemen, konnten eine kompensatorische Zunahme des Volumens bei Beeinträchtigung der jeweiligen Modalität bereits beobachten (Bitter et al., 2010b). Generell zeigte sich in dieser Studie keine kompensatorische Volumenzunahme der grauen Substanz in anderen Hirnregionen abseits der olfaktorischen Bereiche. Dies bestätigt noch einmal die Besonderheit des olfaktorischen Systems.

Neben dem Hippocampus war auch eine GM-Volumenabnahme des Thalamus im Patientenkollektiv zu beobachten. Lange wurde vermutet, der Thalamus wäre für den Geruchssinn funktionell unbedeutend. Plailly et al. zeigten jedoch, dass der Thalamus eine wichtige Station in der olfaktorischen Reizweiterleitung ist (Plailly et al., 2008). Wie bei den anderen Sinnesmodalitäten erfordert es ein Relais, den Thalamus, um einen Geruch bewusst analysieren zu können. Der Thalamus-Pfad dient in der olfaktorischen Weiterleitung als aktives und modulierendes Ziel der Aufmerksamkeit des Riechens. Weiterhin spielt er womöglich eine größere Rolle bei der kognitiven Verarbeitung olfaktorischer Reize (Plailly et al., 2008). Der Verlust des GM-Volumens im Thalamus bei den postvi-

ralen Patienten lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass aufgrund ihrer RS die Aufmerksamkeit der Patienten gegenüber verschiedenen Gerüchen abgenommen hat und folglich das Volumen. Beim RT waren sie jedoch angehalten, sich auf die einzelnen Duftstoffe zu konzentrieren, was wiederum eine vermehrte Aufmerksamkeit forderte und sich schließlich in einem GM-Anstieg im Thalamus zeigte (Gellrich et al., 2017).

Diese Studie zeigt, dass das olfaktorische System noch weiterer Aufklärung und Forschung bedarf, gerade im Hinblick auf die Veränderungen zentraler Strukturen und deren Zusammenhänge bei verschiedenartigen Ursachen von RS. Der GM-Verlust sekundär olfaktorischer Areale, vor allem wie hier im Hippocampus und Thalamus bei postviralen RS, verdeutlicht noch einmal, welche Position sekundär olfaktorische Areale in der Reizverarbeitung haben. Vor allem sind sie primär nicht allein für das Geruchssystem zuständig sind, sondern üben noch weitere Funktionen aus.

Das Verständnis über zugrunde liegende Mechanismen der Neuroplastizität des olfaktorischen Systems über den BO hinaus sowie über zentrale Veränderungen im Rahmen olfaktorischer Störungen, ist essentiell für die weitere Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten bei RS. Gerade postinfektiöse RS stellen keine Seltenheit dar und verschlechtern die Lebensqualität der Patienten enorm.

Die VBM ist eine der Methoden, die der Analyse neuronaler Strukturen dient. Möglicherweise reicht die Auflösung nicht aus, um Veränderungen in den kleinen Struktur olfaktorischer Areale des Gehirns darzustellen (Peng et al., 2013). Zudem beschränkt sich die VBM auf die strukturelle Analyse und liefert lediglich Informationen zu Veränderungen, welche das Volumen der grauen und weißen Substanz betreffen. Veränderungen auf funktioneller Ebene werden hiermit nicht erfasst. Gerade das Zusammenspiel der funktionellen Netzwerke bei der Verarbeitung chemosensorischer Reize ist noch nicht richtig geklärt. Kollndorfer et al. konnten in ihrer Studie eine veränderte funktionelle Konnektivität bei Anosmikern feststellen (Kollndorfer et al., 2015). Die Kombination mit einem funktionellen MRT führt möglicherweise zu besseren Ergebnissen.

Hutton et al. verglichen in einer Studie zur Untersuchung des gesunden Alterns (2009) VBM mit einer weiteren voxelbasierten Methode, die voxel-based cortical thickness (VBCT). Bei dieser optimierten Methode wird selektiv die eindimensionale skalare kortikale Dicke an jedem Voxelort gemessen und berechnet. Sie beschrieben insgesamt konsistente Ergebnisse beider Verfahren, wobei VBCT ein empfindlicheres Maß für den altersbedingten Rückgang der GM ist. Beide Verfahren können als komplementäre Ansätze betrachtet werden und sollten in Kombination angewendet werden (Hutton et al., 2009).

#### 5.4 Ausblick: Riechtraining

Wie bereits in dem vorherigen Abschnitt beschrieben, nimmt das RT bei olfaktorischen Störungen als Therapieoption eine wichtige Rolle ein. Die aktuelle Studiensituation zeigt, dass das RT bei Patienten mit RS zu einer Verbesserung der Riechfunktion führt (Hummel et al., 2009; Hähner et al., 2013; Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014; Kollndorfer et al., 2015; Gellrich et al., 2017; Sorokowska et al., 2017; Al Aïn et al., 2019). Auch die Studienpatienten der vorliegenden Studie profitierten von einem 12-wöchigem RT. Sie erzielten in der Messung mittels Sniffin' Sticks eine Steigerung des SDI-Wertes von 5,5 Punkten (Gellrich et al., 2017). Zudem wurden nach dem RT zentrale Veränderungen festgestellt. Neben der GM-Volumenzunahme des Hippocampus, zeigte sich auch eine Zunahme im Thalamus und Kleinhirn. Dies unterstreicht den bereits nachgewiesenen Nutzen des RT. Die positiven Volumenveränderungen befanden sich nicht im Bereich des primär olfaktorischen Areals, sondern überwiegend im sekundär olfaktorischen Areal. Das deutet darauf hin, dass während eines RT die Exposition mit einem Geruchsstoff vor allem die Bewertung und Verarbeitung des Duftstoffs beeinflusst. Diese Vermutung bedarf jedoch weiterer Forschung (Gellrich et al., 2017).

Auch bei gesunden Menschen führt eine erhöhte Geruchsexposition zu neuronalen Veränderungen. Für Sommeliers und Parfümeure konnten aufgrund der funktionalen Anpassung veränderte Strukturen festgestellt werden (Delon-Martin et al., 2013; Banks et al., 2016). Al Aï et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein RT auch bei gesunden Menschen die Riechfunktion beeinflusst. Die gesunden Studienteilnehmern führten ein intensives und gut kontrolliertes RT durch, was schließlich mit einer strukturellen Veränderung zentraler olfaktorischer Bereiche einherging. Es zeigte sich eine Zunahme der kortikalen Dicke in Regionen, welche an der Identifizierung, dem Lernen und dem Gedächtnis von Geruchsstoffen beteiligt sind. Von besonderem Interesse ist die kurze Dauer des RT von nur sechs Wochen, die bereits Wirkung zeigte (Al Aïn et al., 2019).

Generell hat das RT als Therapiemethode bereits Einklang in die klinische Praxis gefunden und wird immer häufiger angewandt. Laut Damm et al. ist die Verwendung des RT von 6 % auf 23 % angestiegen. Gerade bei postinfektiösen und posttraumatischen RS hat sich diese Therapieform als sehr effektiv erwiesen (Damm et al., 2019). Laut Altundag et al. beeinflusst die Dauer und das Ändern der Geruchsstoffe dabei die Erfolgsrate der Therapie (Altundag et al., 2015). Die Studienteilnehmer dieser Studie unterzogen sich einem 12-wöchigem Training und erzielten eine Verbesserung. Es bestätigt den Nutzen des RT, gerade bei Patienten mit postviraler RS (Gellrich et al., 2017). Das Training gilt als effektive Therapieoption und trägt somit als kostengünstiger und einfacher

Weg zur Verbesserung der Lebensqualität bei, die bei RS oft verloren geht und unterschätzt wird. Die Dauer des RT muss noch genauer untersucht werden (Birte-Antina et al., 2018; Oleszkiewicz et al., 2018).

Letztendlich zeigen die Studienergebnisse mithilfe der VBM Veränderungen in den zentralen Strukturen bei Patienten mit RS und bestätigen somit die initiale Hypothese.

Die VBM-Analyse im Allgemeinen ist ein häufig angewandtes Verfahren, jedoch in seinen Ergebnissen sehr heterogen und mit zahlreichen möglichen Fehlerquellen behaftet, wie beispielsweise das Vernachlässigen von intraindividuellen Einflüssen auf das Volumen des Gehirns oder auch Partialvolumeneffekten. Diese entstehen, wenn ein Voxel mehrere Graustufen enthält und nicht klar einer Substanz zuordenbar ist (Tittgemeyer und Cramon, 2004). Jedoch ist es ein gängiges und gutes Verfahren, um zentrale Veränderungen oder mögliche Pathologien zu detektieren, was durch die vorliegende Arbeit bekräftigt wird.

RS sind ein häufiges und unterschätztes Krankheitsbild mit einem hohen Leidensdruck und extremer Einschränkung der Lebensqualität. Es bedarf noch weiterer Forschung, was die zentralen Strukturen des olfaktorischen Systems anbelangt. Die zentralen Veränderungen vor allem in sekundär olfaktorischen Strukturen, dem Hippocampus und Thalamus dieser Studie zeigen, dass gerade bei postviralen RS die Informationen über die neuronale Konnektivität von großem Interesse sind. Vor allem in Bezug auf die therapeutischen Möglichkeiten bei RS, die noch immer als problematisch anzusehen sind (Berlit, 2017). Das RT gilt hierbei als besonders effektives und kostengünstiges Verfahren. Diese und weitere mögliche Therapieoptionen lassen sich durch weitere Forschung der zentralen Ebenen und der neuronalen Strukturen und Zusammenhänge noch weiter optimieren.

## 6 Zusammenfassung

### Hintergrund

Der Geruchssinn ist phylogenetisch einer der ältesten Sinne (Albrecht und Wiesmann, 2006; Manzini et al., 2014). In der Bevölkerung ist die Bedeutung des Riechens für das alltägliche Leben jedoch nicht jedem bekannt. Der Geruchssinn ist nicht nur bedeutend für die Lebensqualität, sondern dient auch als wichtiges körpereigenes Warnsystem (Keller und Malaspina, 2013). Als Frühsymptom wichtiger und häufiger (neurodegenerativer) Erkrankungen spielen Riechstörungen eine essentielle Rolle in der Früh- und Differentialdiagnostik (Hüttenbrink et al., 2013).

### Fragestellung

Die Relation zwischen olfaktorischen Störungen und Hirnstrukturen weist noch viele Unklarheiten auf. Es wird ein Zusammenhang zwischen Dysosmien und einer verminderten grauen Substanz in den für die Geruchswahrnehmung zuständigen zentralen Arealen vermutet sowie ein vermindertes Volumen des Bulbus olfactorius (Bitter et al., 2010a; Bitter et al., 2010b; Bitter et al., 2011a; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014; Hummel et al., 2015). Ziel dieser Studie ist es, Veränderungen von Hirnstrukturen bei Patienten mit postviraler Riechstörung zu erforschen.

### Material und Methoden

An der Studie nahmen insgesamt 61 Probanden teil. 30 Patienten mit postviraler Riechstörung (16 weiblich, 14 männlich im Alter von 38-80 Jahren) und 31 Kontrollen (17 weiblich, 14 männlich im Alter von 45 bis 69 Jahren). Das Riechvermögen wurde mittels Riechstiften, den Sniffin' Sticks geprüft. Zum Vergleich der Hirnstrukturen beider Gruppen wurden mittels eines 3T Magnetresonanztomographen strukturelle Aufnahmen der Studienteilnehmer erstellt, welche anschließend mithilfe der Voxel-basierten Morphometrie auf Unterschiede der grauen Substanz untersucht wurden. Mittels der Analysesoftware AMIRA wurde das Volumen des Bulbus olfactorius vermessen und zwischen beiden Gruppen verglichen.

### Ergebnisse

Die Sniffin' Sticks Testergebnisse zeigten, dass sich die Patienten signifikant von den Kontrollen hinsichtlich ihres Riechvermögens unterschieden und als Patienten mit Hyposmie oder Anosmie eingestuft werden konnten ( $p < 0,0001$ ). In der Bulbusvolumetrie konnte kein signifikanter Unterschied im Volumen des Bulbus olfactorius zwischen den

Kontrollen und Patienten festgestellt werden. Die weiblichen Studienteilnehmern zeigten sowohl in der Kontroll-, als auch in der Patientengruppe signifikant verminderte Bulbusvolumina ( $p < 0,01$  für die Patientengruppe,  $p < 0,05$  für die Kontrollgruppe).

Bei einer Schwelle von  $p < 0,001$  und einer Clustergröße von  $\geq 100$  Voxel konnte in der Patientengruppe im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Volumenabnahme der grauen Substanz vor allem in sekundär olfaktorischen Arealen in zwei Clustern festgestellt werden, im limbischen System und im Thalamus. Das größte Areal mit Verlust an grauer Substanz betraf dabei den Hippocampus. Es fand sich jedoch keine Volumenzunahme sowie auch keine Zu- oder Abnahme der weißen Substanz. In den primär olfaktorischen Regionen unterschied sich das Volumen der grauen Substanz nicht zwischen der Patientengruppe und den Kontrollen.

### **Schlussfolgerung**

Mittels Voxel-basierter Morphometrie konnten Veränderungen in Hirnstrukturen nachgewiesen werden und somit die initiale Fragestellung bestätigen. Intersexuelle Unterschiede im Bulbusvolumen geben Anlass zur weiteren Forschung auf dem Gebiet der geschlechtsspezifischen Differenzen und möglicher Einflüsse bei Patienten mit Riechstörungen. Der Verlust an grauer Substanz in den sekundär olfaktorischen Strukturen Hippocampus und Thalamus zeigt die Komplexität der neuronalen Konnektivität der olfaktorischen Reizverarbeitung. Das Verständnis darüber ist essentiell für die weitere Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten bei Riechstörungen. Diese sind bislang nicht standardisiert (Berlit, 2017; Damm et al., 2019). Das Riechtraining gilt hierbei als besonders effektives und kostengünstiges Verfahren. Durch weitere Forschung auf zentraler Ebene und die Kenntnis über neuronale Strukturen und Zusammenhänge lässt sich diese Therapieoption noch weiter optimieren.

## 7 Summary

### Background

Olfaction (the sense of smell) is phylogenetically one of the oldest senses (Albrecht und Wiesmann, 2006; Manzini et al., 2014). However, not everyone in the population is aware of the importance of olfaction in everyday life. A good sense of smell not only means a good quality of life, but is also an important endogenous warning system (Keller und Malaspina, 2013). Since olfactory deficits are described as prodromal symptoms of important and frequent (neurodegenerative) diseases, olfactory dysfunction plays an essential role in early and efficient diagnosis (Hüttenbrink et al., 2013).

### Objective

The relationship between olfactory disorders and brain structures in particular is still very unclear. Several studies indicated a connection between dysosmias and a reduced grey matter volume in the central regions of the brain, which are responsible for olfactory perception, as well as a reduced volume of the olfactory bulb (Bitter et al., 2010b; Bitter et al., 2010a; Peng et al., 2013; Yao et al., 2014; Hummel et al., 2015). The aim of this study is to investigate the aforementioned changes of the brain structure in patients with olfactory dysfunction.

### Materials and methods

A total of 61 subjects participated in this study. 30 patients with postviral olfactory dysfunction (16 females, 14 males, aged 38 – 80 years) and 31 controls (17 females, 14 males, aged 45 – 69 years). The olfactory performance was tested using pen-like odor dispensing devices, the Sniffin' Sticks battery. To compare the central regions of the brain in both groups, structural images of all the participants were obtained using a 3 T magnetic resonance (imaging) tomography, which were then examined for local differences in grey matter using voxel-based morphometry. The volume of the olfactory bulb was measured and compared between the two groups using AMIRA software.

### Results

As expected, using the Sniffin' Sticks tests, olfactory performance differed significantly between the patients and the healthy subjects ( $p < 0,0001$ ). Furthermore, the postviral olfactory dysfunction patients were classified as patients with hyposmia or anosmia. Surprisingly, no significant differences were observed in the volume of the olfactory bulb

between controls and patients. On the other hand, female participants in this study displayed significantly reduced volumes of the olfactory bulb in both control and patient groups ( $p < 0,01$  for the patient group,  $p < 0,05$  for the control group).

With a threshold of  $p < 0,001$  and a cluster size of  $\geq 100$  voxels, a significant decrease in gray matter volume was observed in the patient group compared to the controls, especially in secondary olfactory areas in two clusters, the limbic system and the thalamus. The largest area of gray matter loss was found in the hippocampus. However, there was no significant alternations in white matter volume. In the primary olfactory regions, the grey matter volume did not differ between the patient group and the controls.

### **Conclusion**

Using voxel-based morphometry, changes in brain structures could be detected confirming thereby the initial question. Intersexual differences in bulb volume give rise to further research into gender-specific differences and possible influences in patients with olfactory disorders. The loss of gray matter volume in the secondary olfactory structures of hippocampus and thalamus demonstrates the complexity of the neuronal connectivity of olfactory stimulus processing. Understanding this is essential for the further development of diagnostic and therapeutic approaches in olfactory dysfunctions. These have not yet been fully standardized (Berlit, 2017; Damm et al., 2019). Olfactory training is considered to be a promising and inexpensive intervention for patients with olfactory dysfunction. Since further research is required focusing on the analysis of neuronal structure alternations upon olfactory dysfunctions, additional controlled trials are needed to optimize therapeutic protocols.

## Literaturverzeichnis

- Al Aïn S, Poupon D, Héту S, Mercier N, Steffener J, Frasnelli J. 2019. Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *Neuroimage*; 189: S. 45–54.
- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Anatomie und Physiologie. Nervenarzt*; 77: S. 931–939.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*; 125: S. 1763–1766.
- Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P. 2007. The dentate gyrus: fundamental neuro-anatomical organization (dentate gyrus for dummies); 163: S. 3–22.
- Ashburner J. 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*; 38: S. 95–113.
- Ashburner J. 2009. Computational anatomy with the SPM software. *Magn. Reson. Imaging*; 27: S. 1163–1174.
- Ashburner J, Friston K. 1997. Multimodal image coregistration and partitioning-a unified framework. *Neuroimage*; 6: S. 209–217.
- Ashburner J, Friston KJ. 1999. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp*; 7: S. 254–266.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage*; 11: S. 805–821.
- Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage*; 26: S. 839–851.
- AWMF (Hrsg). 2016. Riech- und Schmeckstörungen. S2k Leitlinie 0 17/0 50. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050l\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2017-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2017-03.pdf), 23.10.2018.
- Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, Baldock D, Noback M, Pierce ME, Frasnelli J, James J, Beall E, Zhuang X, Cordes D, Leger GC. 2016. Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Front. Hum. Neurosci.*; 10: S. 414.
- Bauknecht H-C, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Göktas O. 2010. Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT. *Rofo*; 182: S. 163–168.
- Becht S, Bittner RC, Ohmstede A, Pfeiffer A, Roßdeutscher R (Hrsg). 2019. Lehrbuch der radiologischen Einstelltechnik. Berlin, Heidelberg: Springer. 587.
- Benninghoff A, Drenckhahn D, Waschke J (Hrsg). 2014. Taschenbuch Anatomie. London: Elsevier Health Sciences Germany. 593.
- Bensafi M, Iannilli E, Schriever VA, Poncelet J, Seo H-S, Gerber J, Rouby C, Hummel T. 2013. Cross-modal integration of emotions in the chemical senses. *Front. Hum. Neurosci.*; 7: S. 883.
- Berlit P. 2017. Geruchs- und Geschmacksstörungen. In: Berlit P (Hrsg). *Klinische Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, S. 1–6.
- Besser G, Hummel T, Müller CA, Hähner A. 2018. Differenzialdiagnose Anosmie und Ageusie-beachten, orientieren, behandeln; 20: S. 32–39.
- Birbaumer N, Schmidt RF (Hrsg). 2010. *Biologische Psychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer. 882.

- Birte-Antina W, Ilona C, Antje H, Thomas H. 2018. Olfactory training with older people. *Int J Geriatr Psychiatry*; 33: S. 212–220.
- Bitter T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010a. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*; 1347: S. 42–47.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011a. Volumenänderungen der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern. *Erkenntnisse durch voxelbasierte Morphometrie. HNO*; 59: S. 248–254.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010b. Anosmia Leads to a Loss of Gray Matter in Cortical Brain Areas. *Chem Senses*; 35: S. 407–415.
- Bitter T, Siebert F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2011b. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*; 177: S. 177–182.
- Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schopf V, Mainland JD, Martens J, Ngai J, Duffy VB. 2017. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses*; 42: S. 513–523.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *Laryngoscope*; 114: S. 733–737.
- Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. 2002. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*; 3: S. 243.
- Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*; 65: S. 175–187.
- Burghart Messtechnik (Hrsg). 2018. Produktkatalog Sniffin` Sticks & Taste Strips.
- Burmeister HP, Baltzer PAT, Möslein C, Bitter T, Gudziol H, Dietzel M, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA. 2011. Reproducibility and repeatability of volumetric measurements for olfactory bulb volumetry: which method is appropriate? An update using 3 Tesla MRI. *Academic Radiology*; 18: S. 842–849.
- Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *Neuroimage*; 42: S. 498–502.
- Croy I, Bojanowski V, Hummel T. 2013a. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data. *Biological Psychology*; 92: S. 292–294.
- Croy I, Hummel T. 2017. Olfaction as a marker for depression. *J Neuroradiol*; 264: S. 631–638.
- Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo H-S, Hummel T. 2009. Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chem Senses*; 34: S. 523–527.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014a. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chem Senses*; 39: S. 185–194.
- Croy I, Symmank A, Schellong J, Hummel C, Gerber J, Joraschky P, Hummel T. 2014b. Olfaction as a marker for depression in humans. *J Affect Disord*; 160: S. 80–86.
- Croy I, Yarina S, Hummel T. 2013b. Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychol Med*; 43: S. 2460–2464.

- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom, Willeke M C, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*; 315: S. 1243–1249.
- Damm M. 2007. Diagnostik von Riechstörungen--Standards und Forschung. *Laryngorhinootologie*; 86: S. 565–572.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*; 124: S. 826–831.
- Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. 2019. Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*; 67: S. 274–281.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz*. *HNO*; 52: S. 112–120.
- Davaris N, Palm A, Voigt-Zimmermann S, Arens C. 2018. Update: Riech- und Geschmacksstörungen. *Zahnmedizin update*; 12: S. 431–447.
- Davaris N, Voigt-Zimmermann S, Arens C. 2012. Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngorhinootologie*; 91: 255-268.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 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: S. 519–528.
- Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet J-P. 2013. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *Neuroimage*; 68: S. 55–62.
- Doty RL (Hrsg). 2003. *Handbook of olfaction and gustation*. New York: Marcel Dekker. 1973.
- Doty RL. 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*; 29: S. 74–81.
- Doty RL. 2017. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol*; 16: S. 478–488.
- Doty RL, Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*; 5: S. 20.
- Doty RL, Mishra A. 2001. Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope*; 111: S. 409–423.
- Doty RL, Smith R, Mckeown DA, Raj J. 1994. Tests of human olfactory function: Principal components analysis suggests that most measure a common source of variance. *Perception & Psychophysics*; 56: S. 701–707.
- Draguhn A. 2014. Geschmack und Geruch. In: Pape H-C, Klinke R, Brenner B; Silber-nagl, Stefan (Hrsg). *Physiologie*, 7e. Stuttgart: Thieme, S. 805–819.
- Duncan HJ, Seiden AM. 1995. Long-term Follow-up of Olfactory Loss Secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 121: S. 1183–1187.
- Ennis M, Holy TE. 2015. Anatomy and Neurobiology of the Main and Accessory Olfactory Bulbs. *Handbook of Olfaction and Gustation*: John Wiley & Sons, Ltd, S. 157–182.

- Feigenspan A (Hrsg). 2017. Prinzipien der Physiologie: Grundlegende Mechanismen und evolutionäre Strategien. Berlin, Heidelberg: Springer. 708.
- Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink K-B, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A. 2004a. Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO*; 52: S. 679–684.
- Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink K-B, Just T, Seeber H, Welge-Lüssen A. 2004b. Die Prüfung des Riechvermögens mit validierten Verfahren. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich*; 98: S. 279–281.
- Frasnelli J, Fark T, Lehmann J, Gerber J, Hummel T. 2013. Brain structure is changed in congenital anosmia. *Neuroimage*; 83: S. 1074–1080.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 262: S. 231–235.
- Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. 2003. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*; 261: S. 411–415.
- Friedrich BM, Kaupp UB. 2011. Eine schwimmende Sinneszelle. *Physik in unserer Zeit*; 42: S. 196–200.
- Fullard ME, Morley JF, Duda JE. 2017. Olfactory Dysfunction as an Early Biomarker in Parkinson's Disease. *Neurosci Bull*; 33: S. 515–525.
- Gaser C. 2005. Morphometrie. In: Walter B (Hrsg). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*. Stuttgart: Schattauer Verlag, S. 89–104.
- Gaser C (Hrsg). 2018. Räumliche Vorverarbeitung funktioneller Bilddaten. [https://www.uke.de/dateien/institute/systemische-neurowissenschaften/dokumente/spatial\\_preprocessing.pdf](https://www.uke.de/dateien/institute/systemische-neurowissenschaften/dokumente/spatial_preprocessing.pdf), 20.02.2020.
- Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. 2002. Age-Related Total Gray Matter and White Matter Changes in Normal Adult Brain. Part I: Volumetric MR Imaging Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*; 23: S. 1327–1333.
- Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, Schriever VA, Hummel T. 2017. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *Laryngoscope*: S. 1532–1537.
- Göktas Ö, Fräßdorf S, Walliczek-Dworschak U, Han P, Hummel T. 2018. Beurteilung der chemosensorischen Funktion mit validierten Riech- und Schmecktests. *Laryngorhinootologie*; 97: S. 344–356.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*; 14: S. 21–36.
- Gros A, Manera V, March CAD, Guevara N, König A, Friedman L, Robert P, Golebowski J, David R. 2017. Olfactory disturbances in ageing with and without dementia: towards new diagnostic tools. *J Laryngol Otol*; 131: S. 572–579.
- Gudziol H, Förster G. 2002. Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie*; 81: S. 586–590.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009a. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*; 132: S. 3096–3101.

- Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, Joraschky P, Hummel T. 2009b. Original research-psychology: Depression Resulting from Olfactory Dysfunction is Associated with Reduced Sexual Appetite—A Cross-Sectional Cohort Study. *J Sex Med*; 6: S. 1924–1929.
- Hähner A, Croy I. 2016. Olfaktorik und Lebensqualität. *HNO Nachrichten*; 46: S. 8–12.
- Hähner A, Mayer A-M, Landis BN, Pournaras I, Lill K, Gudziol V, Hummel T. 2009. High Test–Retest Reliability of the Extended Version of the “Sniffin’ Sticks” Test. *Chem Senses*; 34: S. 705–711.
- Hähner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhoefner L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. 2013. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS One*; 8: e61680.
- Han P, Hummel T, Raue C, Croy I. 2019. Olfactory loss is associated with reduced hippocampal activation in response to emotional pictures. *Neuroimage*; 188: S. 84–91.
- Han P, Whitcroft KL, Fischer J, Gerber J, Cuevas M, Andrews P, Hummel T. 2017. Olfactory brain gray matter volume reduction in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*; 7: S. 551–556.
- Han P, Winkler N, Hummel C, Hähner A, Gerber J, Hummel T. 2018. Alterations of Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*; 35: S. 2632–2640.
- Hatt H, Spehr M. 2004. Spermien auf duftenden Spuren. *forschung*; 29: S. 28–30.
- Hatt H. 2006. Geruch. In: Schmidt RF, Schaible H-G, Birbaumer N-P (Hrsg). *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 5e. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 340–351.
- Haxel BR, Nisius A, Fruth K, Mann WJ, Muttray A. 2012. Defizite der ärztlichen Beratung bei Riechstörungen. *HNO*; 60: S. 432–438.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol*; 32: S. 1062–1067.
- Hendriks AP. 1988. Olfactory dysfunction. *Rhinology*; 26: S. 229–251.
- Holbrook EH, Leopold DA, Schwob JE. 2005. Abnormalities of axon growth in human olfactory mucosa. *Laryngoscope*; 115: S. 2144–2154.
- Hopkins C KN (Hrsg). Loss of sense of smell as marker of COVID. 2.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2013. Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*; 18: S. 11586–11600.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2019. Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways – focus on the human olfactory bulb. *J Bioenerg Biomembr*: S. 77–87.
- Hummel C (Hrsg). 2017a. Riech- und Schmeckstörungen gemäß S2k-Leitlinie 017/050. Dresden.
- Hummel C (Hrsg). 2019. Assessment of olfactory bulb (OB) volume with "Amira". 20.
- Hummel C, Zucco GM, Iannilli E, Maboshe W, Landis BN, Hummel T. 2012a. OLAF: standardization of international olfactory tests. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 269: S. 871–880.
- Hummel T. 2000a. Perspectives in olfactory loss following viral infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 126: S. 802–803.

- Hummel T. 2014. Riechvermögen im Alter. *HNO*; 62: S. 627–629.
- Hummel T (Hrsg). 2018. Sniffin' Sticks. Riechstifte - Bedienungsanleitung. [https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks\\_deu.pdf](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf), 21.11.2018.
- Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. 2007a. Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*; 55: 827-837;
- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink K-B. 2002. Lipoic Acid in the Treatment of Smell Dysfunction Following Viral Infection of the Upper Respiratory Tract. *Laryngoscope*; 112: S. 2076–2080.
- Hummel T, Hüttenbrink KB. 2005. Sinunasal bedingte Riechstörungen. Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. *HNO*; 53 Suppl 1: 26-32.
- Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G. 2000b. Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO*; 48: S. 481–485.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007b. 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: S. 237–243.
- Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. 2001. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 110: S. 976–981.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2011a. Störungen des Riechens und Schmeckens. *Laryngorhinootologie*; 90 Suppl 1: S44-55.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2012b. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*; 10: S. 1–15.
- Hummel T, Nordin S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Otolaryngol*; 125: S. 116–121.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*; 119: S. 496–499.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*; 22: S. 39–52.
- Hummel T, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhüter D. 2011b. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res*; 214: S. 285–291.
- Hummel T, Stuck BA. 2010. Therapie von Riechstörungen. *HNO*; 58: S. 656–660.
- Hummel T, Urbig A, Huart C, Duprez T, Rombaux P. 2015. Volume of olfactory bulb and depth of olfactory sulcus in 378 consecutive patients with olfactory loss. *J. Neurol*; 262: S. 1046–1051.
- Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). 2009. Riech- und Schmeckstörungen. Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen. Stuttgart, New York, NY: Thieme. XII, 162 Seiten.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA,

- Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. 2016. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*; 56: S. 1–30.
- Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. 2017b. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 274: S. 2819–2825.
- Huppelsberg J, Walter K (Hrsg). 2013. *Kurzlehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Thieme. 376.
- Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. 2013. Olfactory dysfunction: common in later life and early warning of neurodegenerative disease. *Dtsch Arztebl Int*; 110: 1-7.
- Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. 2009. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *Neuroimage*; 48: S. 371–380.
- Jafek BW. 2002. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses*; 27: S. 623–628.
- Keller A, Malaspina D. 2013. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*; 13: S. 8.
- Kern RC. 2000. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*; 110: S. 1071–1077.
- Knecht M, Hummel T. 2004. Recording of the human electro-olfactogram. *Physiol. Behav.*; 83: S. 13–19.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*; 34: S. 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: S. 205–211.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattng S, Schöpf V. 2015. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *Neuroimage*; 9: S. 401–410.
- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattng S, Schöpf V. 2014. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast.*; 2014: S. 140419.
- Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. 2006. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology*; 44: S. 135–139.
- Konstantinidis I, Printza A, Genetzaki S, Mamali K, Kekes G, Constantinidis J. 2008. Cultural adaptation of an olfactory identification test: the Greek version of Sniffin' Sticks. *Rhinology*; 46: S. 292–296.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*; 123: 85-90.
- Krmpotić-nemanić J. 1969. Presbycusis, Presbystasis and Presbyosmia as Consequences of the Analogous Biological Process. *Acta Otolaryngol*; 67: S. 217–223.

- Kromer J, Hummel T, Pietrowski D, Giani AS, Sauter J, Ehninger G, Schmidt AH, Croy I. 2016. Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction. *Sci Rep*; 6: S. 32550.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. 2016. Riechstörungen: Update zur Diagnostik und Therapie. *HNO*; 64: S. 517–529.
- Kurth F, Luders E, Gaser C. 2015. Voxel-Based Morphometry. In: Toga AW (Hrsg). *Brain mapping. An encyclopedic reference [volume 1 - 3]*. London, UK: Academic Press, S. 345–349.
- Lacobucci G. 2020. Sixty seconds on . . . anosmia. *BMJ*; 368: 1202.
- Landis BN, Frasnelli J, Croy I, Hummel T. 2010a. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *Laryngoscope*; 120: S. 1707–1713.
- Landis BN, Hummel T, Lacroix J-S. 2005. Basic and clinical aspects of olfaction. In: Fahlbusch R, Pickard JD, Akalan N; Di Rocco, C.; Dolenc, V. V. (Hrsg). *Advances and technical standards in neurosurgery*, 1e. Wien: Springer, S. 69–105.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*; 114: S. 1764–1769.
- Landis BN, Reden J, Haehner A. 2010b. Idiopathic phantosmia: outcome and clinical significance. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 72: S. 252–255.
- Lenarz T, Boeninghaus H-G (Hrsg). 2012. *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Berlin, Heidelberg: Springer. 488.
- Linster C, Cleland TA. 2002. Cholinergic modulation of sensory representations in the olfactory bulb. *Neural Netw*; 15: S. 709–717.
- Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses*; 33: S. 17–21.
- Malone IB, Leung KK, Clegg S, Barnes J, Whitwell JL, Ashburner J, Fox NC, Ridgway GR. 2015. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage*; 104: S. 366–372.
- Manzini I, Frasnelli J, Croy I. 2014. Wie wir riechen und was es für uns bedeutet. *HNO*; 62: S. 846–852.
- Marin C, Vilas D, Langdon C, Alobid I, López-Chacón M, Haehner A, Hummel T, Mullol J. 2018. Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Curr Allergy Asthma Rep*; 18: S. 42.
- Martin GN (Hrsg). 2013. *The Neuropsychology of Smell and Taste*. London: Taylor and Francis. 220.
- McLean JH, Harley CW. 2004. Olfactory learning in the rat pup: A model that may permit visualization of a mammalian memory trace. *NeuroReport*; 15: S. 1691–1697.
- Mellert TK, Getchell ML, Sparks L, Getchell TV. 1992. Characterization of the immune barrier in human olfactory mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 106: S. 181–188.
- Möller HE. 2006. Grundlagen der MRT. In: E.-J. Rummeny, P. Reimer, W. Heindel (Hrsg). *Ganzkörper-MR-Tomographie*, 2e. Stuttgart: Thieme, S. 1–26.
- Moriizumi T, Tsukatani T, Sakashita H, Miwa T. 1994. Olfactory disturbance induced by deafferentation of serotonergic fibers in the olfactory bulb. *J Neurosci*; 61: S. 733–738.

- Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME. 1997. Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 123: S. 367–372.
- Mott AE, Leopold DA. 1991. Disorders in Taste and Smell. *Med Clin North Am*; 75: S. 1321–1353.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, Kummer R von, Hummel T. 2005. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *NeuroReport*; 16: S. 475–478.
- Mueller C, Renner B. 2006. A new Procedure for the Short Screening of Olfactory Function Using Five Items from the “Sniffin’ Sticks” Identification Test Kit. *Am J Rhinol*; 20: S. 113–116.
- Mueller CA, Grassinger E, Naka A, Temmel AFP, Hummel T, Kobal G. 2006. A self-administered odor identification test procedure using the "Sniffin' Sticks". *Chem Senses*; 31: S. 595–598.
- Murphy C, Doty RL, Duncan HJ. 2003. Clinical disorders of olfaction. In: Richard L. Doty (Hrsg). *Handbook of olfaction and gustation*, 2e. Boca Raton: CRC Press.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*; 288: S. 2307–2312.
- Negoias S, Friedrich H, Caversaccio MD, Landis BN. 2016. Rapidly fluctuating anosmia: A clinical sign for unilateral smell impairment. *Laryngoscope*; 126: E57-9.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2017. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*; 11: S. 998–1005.
- Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A. 2011. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol*; 131: S. 826–832.
- Oleszkiewicz A, Hanf S, Whitcroft KL, Haehner A, Hummel T. 2018. Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *Laryngoscope*; 128: S. 1518–1522.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin’ Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 276: S. 719–728.
- Pabst C (Hrsg). 2013. *Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)*. [https://www.ukgm.de/ugm\\_2/deu/umr\\_rdi/Teaser/Grundlagen\\_der\\_Magnetresonanztomographie\\_MRT\\_2013.pdf](https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/umr_rdi/Teaser/Grundlagen_der_Magnetresonanztomographie_MRT_2013.pdf), 12.12.2018.
- Pagano SF, Impagnatiello F, Girelli M, Cova L, Grioni E, Onofri M, Cavallaro M, Eteri S, Vitello F, Giombini S, Solero CL, Parati EA. 2000. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells*; 18: S. 295–300.
- Pape H-C, Klinke R, Brenner B, Silbernagl S (Hrsg). 2014. *Physiologie*. Stuttgart: Thieme. 1024.
- Peng P, Gu H, Xiao W, Si LF, Wang JF, Wang SK, Zhai RY, Wei YX. 2013. A voxel-based morphometry study of anosmic patients. *Br J Radiol*; 86: S. 20130207.
- Piatti VC, Ewell LA, Leutgeb JK. 2013. Neurogenesis in the dentate gyrus: carrying the message or dictating the tone. *Front. Neurosci.*; 7: S. 50.
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. 2008. Attention to odor modulates thalamocortical connectivity in the human brain. *J Neurosci*; 28: S. 5257–5267.

- Poletti SC, Brusis T, Hummel T. 2018. Aus der Gutachtenpraxis: Die Bedeutung der Bulbusvolumetrie für die Begutachtung von Riechstörungen. *Laryngorhinootologie*; 97: S. 796–798.
- Puech PA, Bousset L, Belfkih S, Lemaitre L, Douek P, Beuscart R. 2007. DicomWorks: Software for Reviewing DICOM Studies and Promoting Low-cost Teleradiology. *J DIGIT IMAGING*; 20: S. 122–130.
- 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: S. 139–144.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 132: S. 265–269.
- Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*; 73: S. 597–609.
- Rey NL, Wesson DW, Brundin P. 2018. The olfactory bulb as the entry site for prion-like propagation in neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*; 109: S. 226–248.
- Rezaeian A. 2018. Effect of Intranasal Insulin on Olfactory Recovery in Patients with Hyposmia: A Randomized Clinical Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 158: S. 1134–1139.
- Richardson JTE, Zucco GM. 1989. Cognition and olfaction: A review. *Psychol Bull*; 105: S. 352–360.
- Robinson JL, Barron DS, Kirby LAJ, Bottenhorn KL, Hill AC, Murphy JE, Katz JS, Salibi N, Eickhoff SB, Fox PT. 2015. Neurofunctional topography of the human hippocampus. *Hum Brain Mapp*; 36: S. 5018–5037.
- Rochet M, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. 2018. Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sci*; 8.
- Rolls ET. 2010. A computational theory of episodic memory formation in the hippocampus. *Behavioural Brain Research*; 215: S. 180–196.
- Rombaux P, Grandin C, Duprez T. 2009a. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT*; 5 Suppl 13: S. 53–60.
- Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. 2012. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *OTO Open*; 147: S. 1136–1141.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*; 116: S. 436–439.
- Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol*; 22: S. 598–601.
- Rombaux PH, Duprez T, Hummel T. 2009b. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*; 47: S. 3–9.
- Rottstädt F, Han P, Weidner K, Schellong J, Wolff-Stephan S, Strauß T, Kitzler H, Hummel T, Croy I. 2018a. Reduced olfactory bulb volume in depression-A structural moderator analysis. *Hum Brain Mapp*; 39: S. 2573–2582.
- Rottstädt F, Weidner K, Hummel T, Croy I. 2018b. Pre-aging of the Olfactory Bulb in Major Depression With High Comorbidity of Mental Disorders. *Front Aging Neurosci*; 10.

- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*; 133: S. 203–206.
- Schmidt RF, Lang F (Hrsg). 2007. *Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. 1037.
- Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. 2013. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*; 225: S. 153–157.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*; 37: S. 1159–1166.
- Seiden AM, Duncan HJ. 2001. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope*; 111: S. 9–14.
- Shu C-H, Yuan B-C, Lin S-H, Lin C-Z. 2007. Cross-cultural application of the "Sniffin' Sticks" odor identification test. *Am J Rhinol*; 21: S. 570–573.
- Smitka M, Puschmann S, Buschhueter D, Gerber JC, Witt M, Honeycutt N, Abolmaali N, Hummel T. 2012. Is there a correlation between hippocampus and amygdala volume and olfactory function in healthy subjects? *Neuroimage*; 59: S. 1052–1057.
- Sorokowska A, Albrecht E, Hummel T. 2015. Reading first or smelling first? Effects of presentation order on odor identification. *Atten Percept Psychophys*; 77: S. 731–736.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*; 55: S. 17–26.
- Sorokowski P, Karwowski M, Misiak M, Marczak MK, Dziekan M, Hummel T, Sorokowska A. 2019. Sex Differences in Human Olfaction: A Meta-Analysis. *Front Psychol*; 10: S. 242.
- Steinbach S, Staudenmaier R, Hummel T, Arnold W. 2008. Riechverlust im Alter Eine häufige, wenig beachtete Störung mit bedeutenden Auswirkungen. *Z Gerontol Geriatr*; 41: S. 394–402.
- Stuck BA, Beule A, Damm M, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Landis BN, Renner B, Sommer JU, Uecker FC, Vent J, Hummel T. 2014. Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen". *Laryngorhinootologie*; 93: S. 327–329.
- Temmel AFP, 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: S. 635.
- Tittgemeyer M, Cramon DY von. 2004. MRT-basierte Morphometrie. *Der Nervenarzt*; 75: S. 1172–1178.
- Trepel M (Hrsg). 2009. *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. München: Elsevier Urban & Fischer. 450.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage*; 15: S. 273–289.
- Unrath A, Müller HP, Kassubek J. 2011. Voxelbasierte MR-Morphometrie und Diffusionstensorbildgebung: Grundlagen und Anwendungen in der klinischen Neurologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*; 12: S. 272–279.
- Urban D, Mayerl J (Hrsg). 2018. *Angewandte Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Praxis*. Wiesbaden: Springer VS. 79.

- Vent J, Hummel T. 2016. "Ich kann fast nichts mehr riechen". *MMW Fortschr Med*; 158: S. 50–52.
- Wabnegger A, Schlintl C, Höfler C, Gremsl A, Schienle A. 2018. Altered grey matter volume in 'super smellers'. *Brain Imaging Behav*: S. 1726–1732.
- Walter H, Barth M (Hrsg). 2005. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie. Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen; mit 11 Tabellen. Stuttgart: Schattauer. 411.
- Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. 2007. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction Patients. *Laryngoscope*; 117: S. 1445–1449.
- Weishaupt D, Koechli VD, Marincek B (Hrsg). 2009. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Heidelberg: Springer-Verlag. 174.
- Welge-Luessen A. 2001. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 70: S. 218–221.
- Welge-Lüssen A. 2005. Gestörte Riech- und Schmeckfunktion. Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngorhinootologie*; 84 Suppl 1: 92-100.
- Welge-Lüssen A, Hummel T (Hrsg). 2013. Management of smell and taste disorders. A practical guide for clinicians. Stuttgart: Thieme. 256.
- Wilson DA, Best AR, Sullivan RM. 2004a. Plasticity in the olfactory system: lessons for the neurobiology of memory. *Neuroscientist*; 10: S. 513–524.
- Wilson DA, Fletcher ML, Sullivan RM. 2004b. Acetylcholine and olfactory perceptual learning. *Learn Mem*; 11: S. 28–34.
- Wolfensberger M, Schnieper I. 1999. Sniffin'Sticks: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*; 47: S. 629–636.
- Wolfensberger M, Schnieper I, Welge-Luessen A. 2000. Sniffin'Sticks: a new olfactory test battery. *Acta Otolaryngol*; 120: S. 303–306.
- Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. 1994. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*; 32: S. 113–118.
- Yang J, Pinto JM. 2016. The Epidemiology of Olfactory Disorders. *Curr Otorhinolaryngol Rep*; 4: S. 130–141.
- Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. 2014. Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chem Senses*; 39: S. 755–760.
- Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y, Wei Y. 2017. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss. *Brain Imaging Behav*; 12: S. 1355–1362.
- Yao L, Yi X, Wei Y. 2013. Gray matter alteration in isolated congenital anosmia patient: a voxel-based morphometry study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 270: S. 2569–2573.
- Youngentob SL, Schwob JE, Saha S, Manglapus G, Jubelt B. 2001. Functional consequences following infection of the olfactory system by intranasal infusion of the olfactory bulb line variant (OBLV) of mouse hepatitis strain JHM. *Chem Senses*; 26: S. 953–963.

- 
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1998. Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes: Normative Data across Decades. *Annals NY Acad Sci*; 855: S. 546–555.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. 1999. Posttraumatic smell loss: Relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Academic Radiology*; 6: S. 264–272.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol*; 17: S. 1171–1179.
- Yousem DM, Geckle RJ, Doty RL, Bilker WB. 1997. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad Radiol*; 4: S. 264–269.
- Yuan Q, Harley CW, McLean JH. 2003. Mitral cell beta1 and 5-HT2A receptor colocalization and cAMP coregulation: a new model of norepinephrine-induced learning in the olfactory bulb. *Learn Mem*; 10: S. 5–15.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*; 360: S. 339–340.

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Nase .....	4
Abbildung 2: Aufbau der Riechschleimhaut. ....	5
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung des Bulbus olfactorius .....	8
Abbildung 4: Überblick über die wichtigsten Stationen der Riechbahn .....	11
Abbildung 5: Luftfluss. ....	12
Abbildung 6: Signaltransduktionskaskade .....	13
Abbildung 7: Kombinatorischer Code .....	16
Abbildung 8: Epidemiologie von Riechstörungen.....	19
Abbildung 9: Überblick über die Therapieoptionen bei Riechstörungen .....	31
Abbildung 10: Ablauf der Datenerhebung.....	37
Abbildung 11: Psychophysische Riechtestung – Sniffin‘ Sticks .....	40
Abbildung 12: Darstellung des Bulbus olfaktorius.....	51
Abbildung 13: Beispiel für eine T1-gewichtete MRT-Aufnahme.....	53
Abbildung 14: Überblick zum Ablauf der VBM-Analyse .....	53
Abbildung 15: Beispielbild der VBM-Analyse eines Patienten mit RS .....	54
Abbildung 16: Segmentierung .....	54
Abbildung 17: Normalisierung. ....	55
Abbildung 18: Beispiel zur Rauschunterdrückung. ....	56
Abbildung 19: Beziehung zwischen Alter und SDI-Wert .....	59
Abbildung 20: Beziehung Dauer der RS und SDI-Wert.....	61
Abbildung 21: Klassifikation des Patientenkollektivs.....	61
Abbildung 22: Vergleich des Schwellenwertes .....	62
Abbildung 23: Vergleich des Identifikationswertes.....	63
Abbildung 24: Vergleich der Volumina des BO.....	63
Abbildung 25: BO-Volumenvergleich männlich – weiblich Patientengruppe.....	64
Abbildung 26: BO-Volumenvergleich männlich – weiblich Kontrollgruppe. ....	65

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auszug über die verschiedenen Ursachen von RS .....	24
Tabelle 2: Terminologie von Riechstörungen.....	27
Tabelle 3: Schwellentest .....	42
Tabelle 4: Diskriminationstest – Antwortbogen .....	43
Tabelle 5: Identifikationstest .....	44
Tabelle 6: erweiterter Identifikationstest .....	45
Tabelle 7: Modifizierte Normwerte nach Hummel et al.....	46
Tabelle 8: Gewebeparameter und Signalintensitäten (T1 und T2 Wichtung) .....	48
Tabelle 9: Geräteeinstellungen am MRT Scanner .....	50
Tabelle 10: Alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte des BO .....	52
Tabelle 11: Deskriptive Werte zur Darstellung der Studienpopulation .....	60
Tabelle 12: Volumenabnahme der grauen Substanz .....	66

---

## Anlagenverzeichnis

- A Anamnese** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
- B Anamnese Fragebogen** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
- C Riechtest – SDI** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
- D Erweiterter Identifikationstest** ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

## **Anlagen**