

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

**Untersuchung des Bulbus und Sulcus olfactorius in Zusammenhang mit der
Riechfunktion: eine retrospektive Studie an 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

Antje Urbig

aus Lübben

Dresden 2017

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez: _____

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhalt

1	Einleitung	- 1 -
1.1	Riechbahn und Bulbus olfactorius.....	- 3 -
1.1.1	Aufbau des Riechepithels.....	- 3 -
1.1.2	Vom Duftmolekül zum elektrischen Signal.....	- 4 -
1.1.3	Der Bulbus olfactorius als erste zentrale Verschaltung.....	- 4 -
1.1.4	kortikale Projektionen	- 5 -
1.1.5	Zentrale Verarbeitung der olfaktorischen Signale	- 6 -
1.1.6	Besonderheiten des Bulbus olfactorius	- 7 -
1.1.7	Orthonasales und retronasales Riechen	- 8 -
1.2	Einteilung von Riechstörungen	- 8 -
1.2.1	Quantitative und qualitative Riechstörungen	- 9 -
1.2.2	Einteilung nach der Ätiologie	- 9 -
1.2.3	Epidemiologie der Riechstörungen.....	- 10 -
1.3	Bedeutung der Bulbusvolumetrie	- 11 -
1.3.1	Das Bulbusvolumen in gesunden Probanden.....	- 11 -
1.3.2	Bulbusvolumen in verschiedenen Patientengruppen	- 12 -
1.3.3	Bulbusvolumetrie als diagnostisches und prognostisches Mittel.....	- 15 -
1.3.4	Untersuchungen zum Sulcus olfactorius.....	- 16 -
2	Material und Methoden.....	- 16 -
2.1	Fragestellungen.....	- 16 -
2.2	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	- 17 -
2.3	Studienablauf.....	- 17 -
2.4	Testung des Riechvermögens der Patienten	- 17 -
2.4.1	Ermittlung des Schwellenwertes.....	- 17 -
2.4.2	Diskriminationstest	- 18 -
2.4.3	Identifikationstest	- 18 -
2.4.4	Beurteilung des Testwertes	- 18 -
2.5	Die MRT-Untersuchung und Vermessung des Bulbus und Sulcus olfactorius....	- 18 -
2.5.1	Prinzip der MRT-Untersuchung	- 18 -
2.5.2	Protokoll der MRT-Untersuchungen	- 20 -
2.5.3	Allgemeines zum Vorgehen.....	- 20 -
2.5.4	Messung des Sulcus olfactorius	- 20 -
2.5.5	Vermessung des Bulbus olfactorius	- 21 -
2.5.6	Normwerte	- 22 -
2.6	statistische Auswertung	- 23 -

3	Ergebnisse	- 23 -
3.1	deskriptive Statistik.....	- 23 -
3.1.1	gesamtes Patientenkollektiv.....	- 23 -
3.1.2	Betrachtung in drei ausgewählten Gruppen.....	- 25 -
3.2	Auswertung der Messungen	- 27 -
3.2.1	Betrachtung aller Gruppen	- 27 -
3.2.2	Betrachtungen in der CRS-, TR-, INF-Gruppe.....	- 28 -
3.3	Beurteilerübereinstimmung und Beurteiler-Reliabilität.....	- 32 -
3.3.1	Untersuchung der Beurteilerübereinstimmung.....	- 32 -
3.3.2	Reliabilität der Messungen innerhalb eines Untersuchers	- 33 -
4	Diskussion.....	- 34 -
4.1	Diskussion der Ergebnisse	- 34 -
4.2	Diskussion von Material und Methoden	- 40 -
5	Zusammenfassung/Summary.....	- 43 -
6	Literaturverzeichnis	- 46 -
7	Abbildungsverzeichnis.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
8	Tabellenverzeichnis.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9	Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10	Anhang.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

AON	<i>Nucleus olfactorius anterior</i>
CRS	<i>Chronische Rhinosinusitis</i>
D	<i>Discrimination, Diskriminationsvermögen</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
I	<i>Identificiation, Identifikationsvermögen</i>
INF	<i>postinfektiöse Riechstörung</i>
IOB	<i>linker Bulbus olfactorius</i>
IOS	<i>linker Sulcus olfactorius</i>
M	<i>Mittelwert</i>
Max	<i>Maximum</i>
Min	<i>Minimum</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
OB	<i>olfactory bulb, Bulbus olfactorius</i>
ORN	<i>olfaktorische Rezeptorneurone</i>
PPTE	<i>plane of the posterior tangent through the eyeballs</i>
rOB	<i>rechter Bulbus olfactorius</i>
rOS	<i>rechter Sulcus olfactorius</i>
S	<i>Schwellenwert</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SEM	<i>Standardfehler</i>
SPA	<i>Substantia perforata anterior</i>
SVZ	<i>subventrikuläre Zone</i>
TR	<i>posttraumatische Riechstörung</i>

1 Einleitung

Der Geruchssinn ist ein evolutionsbiologisch sehr alter Sinn, welcher komplexe molekulare Mechanismen umfasst (Lötsch et al., 2014). Das Riechen hat für den Menschen viele wichtige Funktionen. Es beeinflusst die Nahrungsaufnahme, soziale Interaktionen und schützt uns vor gefährlichen Situationen, indem wir beispielsweise den Geruch von Rauch, Gas oder Verdorbenem identifizieren (Stevenson, 2010). Patienten mit Riechstörungen haben ein höheres Risiko für häusliche Unfälle (Santos et al., 2004; Croy et al., 2012), mehr Probleme in sozialen Situationen (Frasnelli und Hummel, 2005) und ein höheres Risiko für depressive Symptome (Croy et al., 2012; Croy und Hummel, 2016). Viele der Patienten empfinden einen Verlust an Lebensqualität (Croy et al., 2014). Dies hat besondere Relevanz, da Riechstörungen in der Bevölkerung keine Seltenheit sind, die Prävalenz liegt zwischen 19%-24% (Murphy et al., 2002; Brämerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008).

Der Bulbus olfactorius nimmt sowohl eine besondere Stellung in der Riechbahn als auch im zentralen Nervensystem ein. Er ist die erste Umschaltstation der Riechbahn und verbindet peripheres und zentrales Nervensystem. Als eine von wenigen Strukturen ist der Bulbus olfactorius zur postnatalen Neurogenese fähig und verfügt über eine hohe Plastizität (Altman, 1969). Erste Studien an Tieren belegten, dass ein Entzug olfaktorischer Stimuli zur Abnahme der Zellzahl und zur Verringerung des Volumens des Bulbus olfactorius führt (Meisami, 1976; Meisami und Safari, 1981; Cummings et al., 1997b). Dieser Effekt ist umkehrbar, in Ratten vergrößerte sich das Bulbusvolumen nach 40 Tagen normaler olfaktorischer Stimulation (Cummings et al., 1997a). Das Interesse am Bulbus olfactorius hat in den letzten Jahren zugenommen, da man vermutete, dass sich das Riechvermögen im Bulbusvolumen widerspiegelt (Hummel et al., 2013). Vor Etablierung der bildgebenden Verfahren waren Untersuchungen am menschlichen Bulbus olfactorius nur makroskopisch und mikroskopisch an Biopsien möglich. Erste Studien sahen eine Abnahme des Volumens und der Zellzahl mit zunehmendem Alter (Bhatnagar et al., 1987). Die Einführung der MRT in den 80er Jahren in den klinischen Alltag hat auch die Diagnostik bei Riechstörungen deutlich verbessert. Man konnte nun sehr präzise den Bulbus, Sulcus und Tractus olfactorius vermessen und verschiedenen klinischen Fragestellungen nachgehen. Die ersten Untersuchungen wurden von Yousem et. al. in den 90er Jahren durchgeführt und es wurde gezeigt, dass die MRT-Untersuchung eine exakte Methode zur Vermessung des Bulbus olfactorius darstellt. Man untersuchte sowohl Patienten als auch gesunde Probanden (Yousem et al., 1993, 1996a, 1998). In den darauffolgenden Jahren konnte man in zahlreichen Studien den Zusammenhang zwischen Größe und Funktion des Bulbus olfactorius feststellen, unter anderem in gesunden Probanden (Buschhüter et al., 2008), Patienten mit posttraumatischen

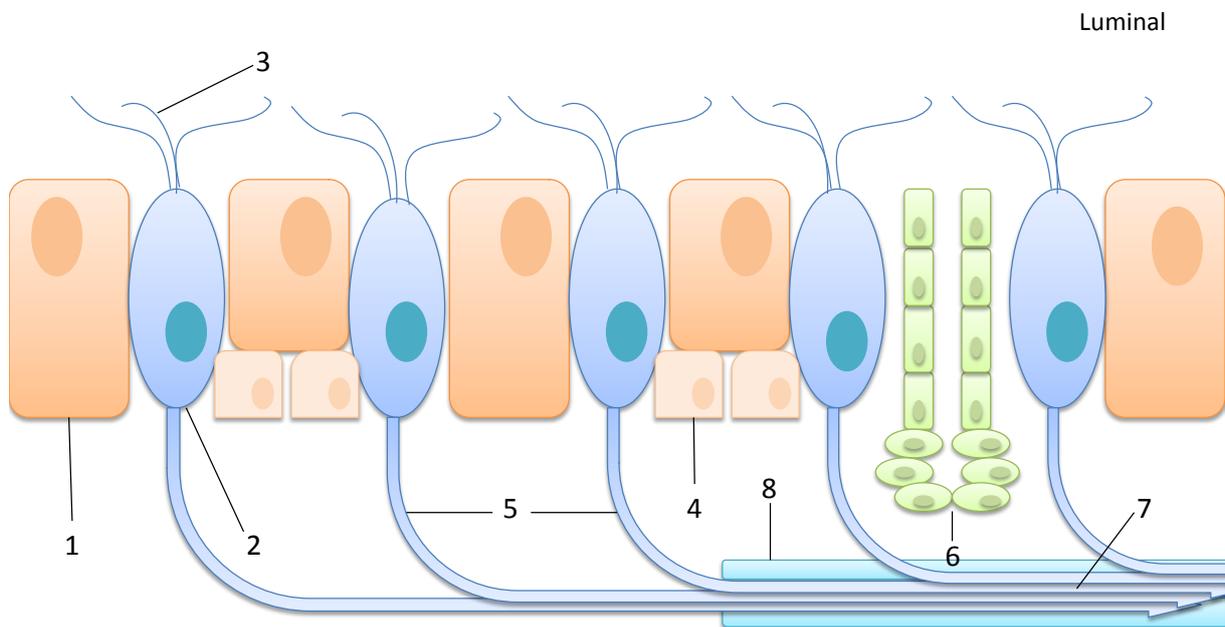
Einleitung

Riechstörungen (Rombaux et al., 2006a), postinfektiösen Riechstörungen (Rombaux et al., 2006b) sowie neurodegenerativen (Thomann et al., 2009) und psychiatrischen Erkrankungen (Negoiias et al., 2010). Auch zum Sulcus olfactorius wurden Untersuchungen durchgeführt und seine Bedeutung im Zusammenhang mit der Riechfunktion erörtert (Abolmaali et al., 2002; Hummel et al., 2003; Huart et al., 2011). Mit unserer Studie wollten wir erneut das Volumen des Bulbus olfactorius sowie die Tiefe des Sulcus olfactorius in verschiedenen Patientengruppen untersuchen und der Fragestellung nach dem Zusammenhang mit der Riechfunktion nachgehen. Der Fokus sollte dabei auf posttraumatischen und postinfektiösen Riechstörungen liegen sowie Riechstörungen aufgrund chronischer Rhinosinusitis, da diese die häufigsten Ursachen bei Riechstörungen darstellen (Damm et al., 2004; Nordin und Brämerson, 2008; Fonteyn et al., 2014). Besonderheit war dabei, dass wir auf eine große Menge an Daten zurückgreifen konnten. Vorherige Studien hatten eine eher kleine Anzahl an Probanden. Des Weiteren waren die Patienten alle nach der gleichen Methode untersucht worden, welches eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit sich bringt.

1.1 Riechbahn und Bulbus olfactorius

1.1.1 Aufbau des Riechepithels

Die Nase ist mit einer Schleimhaut ausgekleidet. In der oberen Nasenmuschel und der Nasenscheidewand befindet sich ein spezieller Teil, die Riechschleimhaut, welche für die Geruchswahrnehmung zuständig ist. Die Riechschleimhaut besteht aus mehrreihigem Sinnesepithel und besitzt keine Flimmerhärchen im Gegensatz zum respiratorischen Epithel. In der darunterliegenden Lamina Propria befinden sich Blutgefäße, Bindegewebe, Bowman-Drüsen und die Axone der Sinneszellen (Witt und Hansen, 2009).



1 Stützzelle 2 Riechsinneszelle 3 Zilien 4 Basalzelle 5 Axone 6 Bowman-Drüse 7 Fila olfactoria 8 Gliazelle

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Riechepithels

Das Sinnesepithel besteht aus verschiedenen Zellen. Die äußerste Schicht bilden die Stützzellen, es schließen sich die Sinneszellen an und am weitesten basal liegen die Basalzellen. Die Sinneszellen oder olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) sind bipolare Zellen. Sie ragen apikal mit ihren Zilien in das Lumen und senden basal ihre Axone zum Bulbus olfactorius. Mit Hilfe der Zilien binden sie Geruchsmoleküle aus der Atemluft. Um einen Geruch wahrzunehmen, benötigt man mehrere Riechzellen, da die verschiedenen Riechzellen nur bestimmte Moleküle binden (Trepel, 2008). Die Stützzellen haben verschiedene Aufgaben wie die Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts oder die

Biotransformation von Xenobiotika. Die Basalzellen sorgen für die lebenslange Regeneration des Riechepithels. Wir besitzen ca. 20 Millionen Riechzellen, welche nach einer durchschnittlichen Lebensdauer von einem Monat erneuert werden. Die Riechschleimhaut wird vom Sekret der Bowman-Drüsen bedeckt, welches eine wichtige Rolle bei der Bindung der Duftstoffe spielt sowie zur Immunbarriere beiträgt. Die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone bilden die Fila olfactoria, welche als Gesamtheit wiederum den 1. Hirnnerven, N. olfactorius, darstellen. Über die Öffnungen der Lamina cribrosa des Siebbeins gelangen sie zum Bulbus olfactorius als erste zentrale Verschaltung (Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009).

1.1.2 Vom Duftmolekül zum elektrischen Signal

Durch die Interaktion von Duftstoff als Ligand und Rezeptorproteinen in der Zilienmembran kommt es zur Auslösung einer Signalkaskade. Um die 400 Gene, die auf allen Chromosomen verteilt sind, kodieren die Rezeptorproteine. Jedes Gen kodiert einen bestimmten Typ Rezeptorprotein. Im Riechepithel befinden sich ca. 10 Millionen olfaktorische Rezeptorneurone, wobei jedes nur einen Rezeptor exprimiert (Buck und Axel, 1991; Duprez und Rombaux, 2010). In der Struktur ähneln sich die Rezeptorproteine, allerdings weisen sie eine hohe Variabilität am Bindungsort für die Duftmoleküle auf. Die Reizantwort erfolgt immer als Reaktion auf eine spezifische Klasse von Duftstoffen. Die Bindung eines Duftstoffes an seinen Rezeptor führt zur Aktivierung eines G-Proteins, welches daraufhin die Adenylatcyclase aktiviert. Somit entsteht cAMP, welches als second Messenger agiert und Kationenkanäle öffnet. Es kommt zum Einstrom von Natrium und Kalzium in die Zelle. Die Öffnung kalziumaktivierter Chloridkanäle führt zum Ausstrom von Chlorid aus der Zelle. Es resultiert ein positiveres Membranpotenzial, welches schließlich zur Auslösung eines Aktionspotentials führt. Der chemische Impuls wird in ein elektrisches Signal umgewandelt und das Aktionspotenzial wird nun über den axonalen Fortsatz der ORN in den Bulbus olfactorius weitergeleitet (Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009).

1.1.3 Der Bulbus olfactorius als erste zentrale Verschaltung

Der Bulbus olfactorius liegt in der vorderen Schädelgrube oberhalb der Lamina cribrosa des Os ethmoidale im Subarachnoidalraum unter dem Temporallappen (Huart et al., 2013). Er ist die erste Station in der Verarbeitung der Signale aus den primären Sinneszellen, welche anschließend an sekundäre Riechzentren weitergeleitet werden. Der Bulbus weist eine laminare Schichtung auf, ähnlich der, wie sie im Kortex des ZNS zu finden ist (Witt und Hansen, 2009).

Schichtung des Bulbus olfactorius:

1. Schicht der olfaktorischen Axone
2. Schicht der Glomeruli
3. äußere plexiforme Schicht
4. Schicht der Mitral-/Büschelzellen
5. innere plexiforme Schicht
6. Körnerzellschicht

Die Impulse aus der Riechschleimhaut werden in den Glomeruli synaptisch verschaltet. Die Axone der ORN, welche denselben Rezeptor exprimieren, enden dabei im selben Glomerulum in den Mitralzellen (Mombaerts et al., 1996; Mori et al., 1999). Es folgt dadurch eine topische Trennung der Geruchsqualitäten. Etwa 1000 Axone der ORN projizieren auf eine Mitralzelle, diese Reduktion der Informationskanäle nennt man Konvergenz. Die Axone der Mitralzellen geben Kollateralen zu den Körnerzellen ab. Periglomeruläre Zellen und Körnerzellen, welche wiederum Signale aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior (AON) erhalten, haben einen inhibierenden Einfluss auf die Dendriten der Mitralzellen. Durch diese Prozesse, laterale Hemmung und Konvergenz, werden die verschiedenen Riecheindrücke kontrastiert und somit differenzierter wahrgenommen (Freiherr et al., 2014).

1.1.4 kortikale Projektionen

Die ca. 20000 Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, welcher sich an der Basis des Vorderhirns befindet. Dieser teilt sich im Trigonum olfactorium in eine Stria olfactoria lateralis und medialis auf. Die Informationen des Geruchssinns verlaufen ungekreuzt bis auf einige Fasern, die durch den Nucleus olfactorius über die vordere Kommissur zum Bulbus olfactorius und zur Riechrinde der Gegenseite gesandt werden (Duprez und Rombaux, 2010). Die Projektionsziele des Tractus olfactorius lateralis sind der präpiriforme Kortex, der entorhinale Kortex sowie das Corpus amygdaloideum. Diese Verbindungen sind wichtig für die Charakterisierung und das Einprägen von Gerüchen. Sie haben des Weiteren Einflüsse auf Verhaltensprozesse wie Vorlieben bei Speisen, Sexualität und die Mutter-Kind-Beziehung (Leboucq et al., 2013). Die medialen Striae ziehen zum Tuberculum bzw. zur Substantia perforata anterior und zur Area septalis. Diese Regionen und ihre weiteren Verbindungen sorgen für Reaktionen wie Speichelfluss, Übelkeit, vermehrte Peristaltik, je nach Einstufung des Geruchs als angenehm oder unangenehm (Leboucq et al., 2013). Der Nucleus olfactorius anterior (AON), der piriforme Kortex, der Nucleus corticalis der Amygdala, die Substantia perforata anterior (SPA) und der entorhinale Kortex werden zum olfaktorischen Kortex gezählt. Von dort aus ziehen Bahnen weiter, unter anderem zur Inselrinde, zum orbitofrontalen Kortex, zum Hypothalamus, zum Striatum sowie zur Hippocampusformation (Freiherr et al., 2014).

Einleitung

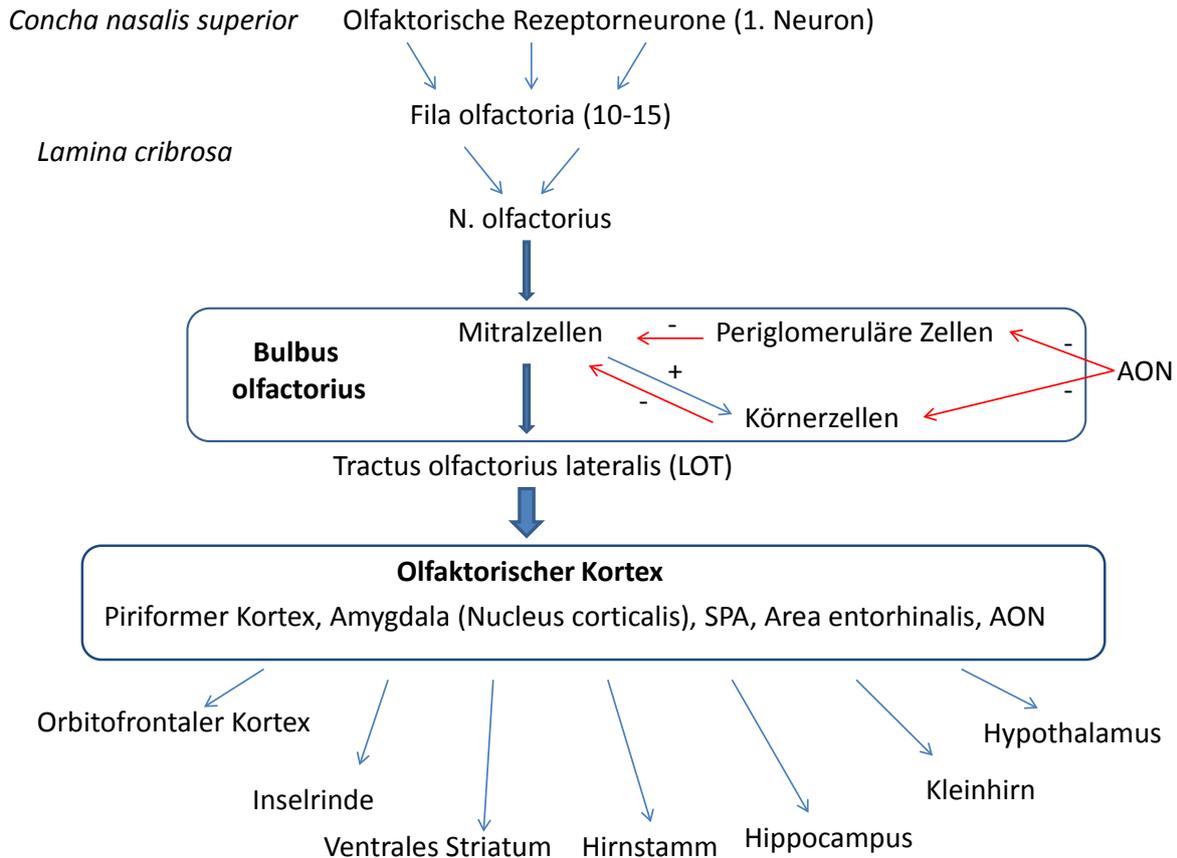


Abbildung 2: Riechbahn

1.1.5 Zentrale Verarbeitung der olfaktorischen Signale

Der piriforme Kortex kann in einen frontalen und temporalen Anteil unterschieden werden, die unterschiedliche Aufgaben im Riechprozess übernehmen. Der frontale piriforme Kortex ist vor allem für das passive Riechen sowie die Entschlüsselung eines Geruches zuständig, er wird unabhängig von der hedonischen Komponente aktiviert. Der temporale Anteil ist für höhere Aufgaben, wie die Bewertung eines Geruches, wichtig (Gottfried et al., 2002). Außerdem spielt der piriforme Kortex bei Lernprozessen und dem olfaktorischen Gedächtnis eine wichtige Rolle (Dade et al., 2002).

Die Amygdala hat einen modulierenden Einfluss auf das Vegetativum und ist ein wesentlicher Vermittler emotionaler Reaktionen auf einen Geruchseindruck (Herz et al., 2004). Zusammen mit dem Hippocampus ist sie beteiligt an der Verknüpfung von Gerüchen mit Erlebnissen (Mücke und Lemmen, 2010; Welge-Luessen und Hummel, 2014).

Der entorhinale Kortex ist wichtig für das Lernen und das Geruchsgedächtnis. Er hat hauptsächlich Efferenzen zur Hippocampusformation und gilt als Filter für eingehende Informationen (Freiherr et al., 2014).

Während die Inselregion wichtig ist für die Integration verschiedener chemosensorischer Stimuli wie Riechen, Schmecken und Trigeminalreizung, so ist der orbitofrontale Kortex vor

allem verantwortlich für die Integration der weiteren Sinne, wie der visueller Informationen (Rolls et al., 1996). Außerdem ist er beteiligt bei der Diskrimination (Zatorre und Jones-Gotman, 1991) und Wiedererkennung von Gerüchen und spielt eine wichtige Rolle für das Belohnungssystem und Sättigungsgefühl (O'Doherty et al., 2000).

Weitere Hirnregionen sind die *Formatio reticularis*, welche für durch Riecheindrücke verursachte Weckreaktionen verantwortlich ist, und der Hypothalamus, durch welchen unter anderem die Nahrungsaufnahme beeinflusst werden kann (Draguhn, 2014).

1.1.6 Besonderheiten des *Bulbus olfactorius*

Der *Bulbus olfactorius* weist einige Besonderheiten im Vergleich zu anderen zentralen Strukturen auf. Im Gegensatz zu unseren weiteren Sinnen kreuzen die Fasern von Geschmacks- und Geruchssinn nicht, bis auf einige Fasern zum *Bulbus olfactorius* der Gegenseite. Weiterhin hat der Geruchssinn als phylogenetisch ältester und einziger Sinn direkte Projektionen zu Regionen außerhalb des Neokortex ohne Zwischenstation im Thalamus (Duprez und Rombaux, 2010). Der *Bulbus olfactorius* hat eine besondere Funktion innerhalb der Riechbahn. Er ist die erste wichtige Schaltstation bei der Verarbeitung der Geruchsinformationen und das Bindeglied zwischen dem peripheren olfaktorischen System und zentralen Strukturen. Eine weitere wichtige Besonderheit des *Bulbus olfactorius* ist seine Fähigkeit zur postnatalen Neurogenese, die lebenslange Synaptogenese (Gheusi und Lledo, 2007) und seine daraus resultierende hohe Plastizität (Hummel et al., 2007a). Das Riechepithel ist kontinuierlich Umwelteinflüssen wie Infektionen, Toxinen oder Traumata ausgesetzt und kann dadurch geschädigt werden. Mit Hilfe seiner Regenerationsfähigkeit trägt es zur Plastizität des *Bulbus olfactorius* bei. Außerdem ist es in der Lage neue Synapsen auszubilden (Schwob, 2002). In Studien an jungen Ratten stellte man fest, dass Vorläuferzellen über den rostralen Migrationsstrom aus der subventrikulären Zone (SVZ), welche sich zwischen den Seitenventrikeln und dem Striatum befindet, in den *Bulbus olfactorius* einwandern können (Altman, 1969; Curtis et al., 2007). Die Neurogenese scheint dabei von der Aktivität des Riechepithels sowie vom sensorischen Input beeinflusst zu werden. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass eine Deprivation des olfaktorischen Systems, aufgrund der Abnahme der Zellzahl, zu einer Verkleinerung des *Bulbus olfactorius* um bis zu 25% führt (Meisami, 1976) und sich gleichzeitig das *Bulbus*volumen bei normalem sensorischen Input wieder vergrößern kann (Cummings et al., 1997a). Bei weiteren Untersuchungen an Mäusen fand man heraus, dass olfaktorische Deprivation zu vermehrtem Zelltod der Vorläuferzellen in der SVZ führte, wodurch weniger Zellen zur Differenzierung im *Bulbus olfactorius* zur Verfügung stehen (Mandairon et al., 2003). Werden die Tiere wiederum in einer Umgebung mit vermehrter Duftkonzentration gehalten, führt dies zu einer Zunahme der Vorläuferzellen im *Bulbus* (Rocheffort et al., 2002). Inwiefern sich diese

Mechanismen so auch bei Menschen vollziehen, ist noch nicht vollständig geklärt (Curtis et al., 2007; Bergmann et al., 2012). Man konnte allerdings beobachten, dass es zu Veränderungen in der Größe des Bulbus olfactorius kommt, sowohl zur Volumenzunahme als auch Volumenreduktion. Haehner et. al. stellten fest, dass bei initial hyposmischen Patienten Veränderungen in der Riechschwelle mit Veränderungen im Bulbus olfactorius einhergingen (Haehner et al., 2008). Auch durch aktives Riechtraining kommt es zu einer Zunahme im Volumen des Bulbus olfactorius (Negoias u. a., 2016b). Bei blinden Patienten hat man ein sensibleres Riechvermögen festgestellt, ebenso wie ein deutlich größeres Bulbusvolumen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Rombaux et al., 2010a). Untersuchungen lassen außerdem vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen unterschiedlicher Größe des linken und rechten Bulbus und dem Abschneiden im Riechtest gibt. So scheinen Probanden mit einem größeren linken Bulbus olfactorius besser mit dem linken Nasenloch zu riechen und Probanden mit einem größeren rechten Bulbus umgekehrt (Hummel et al., 2013). Auch eine Deviation des Nasenseptums führt zu unterschiedlichen Ergebnissen im Riechtest sowie seitlichen Unterschieden im Bulbusvolumen. Die engere Nasenseite zeigt dabei schlechtere Ergebnisse im Riechtest (Altundag et al., 2014). Ein weiteres Beispiel für die Plastizität des Bulbus zeigt eine Studie, bei der Patienten mit Polypen der Nase untersucht wurden. Nach der endoskopischen Entfernung der Polypen konnte man eine Zunahme des Bulbusvolumen sowie eine Abnahme der Riechschwelle feststellen (Sadeghi et al., 2015). Der Bulbus olfactorius hat eine hohe Plastizität, welche vor allem im Zusammenhang mit zentripetalen Prozessen steht (Huart et al., 2013). Er ist anpassungsfähig je nach Stärke der afferenten Innervation und kann als Abbild des Ausmaßes der peripheren neuronalen Aktivität angesehen werden (Hummel et al., 2007a).

1.1.7 Orthonasales und retronasales Riechen

Düfte können über zwei verschiedene Wege an das Riechepithel gelangen. Zum einen über die Nasenlöcher während des Atmens, dies wird als orthonasales Riechen bezeichnet. Zum anderen über den Mund beim Essen und Trinken, welches als retronasales Riechen bezeichnet wird (Bojanowski und Hummel, 2012). Dabei wird das retronasale Riechen häufig mit dem Schmecken in Verbindung gebracht. Bei Patienten, welche über Schmeckstörungen klagen, ist häufig eine Riechstörung ursächlich (Deems et al. 1991).

1.2 Einteilung von Riechstörungen

Riechstörungen können nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Man unterscheidet quantitative Riechstörungen, bei denen die Empfindlichkeit verändert ist, sowie qualitative Riechstörungen, bei denen eine veränderte Wahrnehmung vorliegt (Frasnelli et al., 2004). Weiterhin können Riechstörungen nach ihrer Ursache eingeteilt werden.

1.2.1 Quantitative und qualitative Riechstörungen

Je nach Schweregrad der Riechstörungen werden quantitative Riechstörungen als Anosmie (kompletter Verlust der Riechfunktion) oder Hyposmie (vermindertes Riechvermögen) bezeichnet. Bei Normosmie liegt eine ungestörte Empfindlichkeit gegenüber Geruchsstoffen vor. Hyperosmie bezeichnet ein gesteigertes Riechvermögen (nach AWMF Leitlinie 017/050).

Qualitative Riechstörungen kann man in Parosmie, Phantosmie und Pseudosmie einteilen (Frasnelli et al., 2004). Parosmie ist die veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle. Als Phantosmie bezeichnet man die Geruchswahrnehmung in Abwesenheit einer Geruchsquelle. Bei der Pseudosmie oder auch Geruchssillusion wird ein Geruchseindruck fantasievoll umgedeutet. Dies geschieht unter dem Einfluss starker Affekte. Ein Krankheitswert besteht nur in Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankungen. Olfaktorische Intoleranz beschreibt eine übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen obwohl eine normale Sensitivität vorliegt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Welge-Luessen et al., 2014).

1.2.2 Einteilung nach der Ätiologie

1.2.2.1 Sinunasale Riechstörungen

Bei sinunasalen Riechstörungen liegt die Ursache der Erkrankung in der Nase selbst oder den Nasennebenhöhlen. Die Beeinträchtigung entsteht teilweise durch Schwellung im Bereich der Nase und Nasennebenhöhlen sowie anatomischen Begebenheiten (Damm et al., 2004). Es wird weiter in entzündliche und nicht-entzündliche Ursachen unterschieden:

entzündlich	Infektiös	Im Rahmen von chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden Infekten der Nase und Nasennebenhöhlen (Rhinitis, Sinusitis)
	Nicht-infektiös	Im Rahmen von nicht-infektiösen Entzündungen, die bei Allergien, der chronisch-hyperplastischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, irritativ-toxischen oder idiopathischen Rhinitiden auftreten können
Nicht-entzündlich	Anatomisch	Aufgrund besonderer anatomischer Verhältnisse wie Raumforderungen, Septumdeviation, Stenosen
	Nicht-anatomisch	Bei Schwellungszuständen der Schleimhaut, welche eine Veränderung der Riechleistung bedingen, z.B. neurogene Dysregulation

Tabelle 1: sinunasale Riechstörungen nach AWMF online, S2k-Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen, Oktober 2016

1.2.2.2 Nicht-sinunasale Riechstörungen

Bei nicht-sinunasalen Riechstörungen liegt die Ursache meist in einer Schädigung des Riechapparates, also des Riechepithels oder der Riechbahn. Dies kann durch unterschiedliche Mechanismen geschehen. Es hat sich die Einteilung in postvirale bzw. postinfektiöse, posttraumatische, kongenitale und idiopathische Riechstörungen bewährt (Damm et al., 2004). Auch aufgrund von Toxinen oder Medikamenten kann es zu Störungen im Riechvermögen kommen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Riechstörungen können bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise im Rahmen von Morbus Parkinson oder Alzheimer als Frühsymptom auftreten (Hawkes, 2006; Hähner und Welge-Lüssen, 2010). Bei internistischen Erkrankungen können sich Riechstörungen ebenfalls als Nebensymptom äußern, wie beispielsweise beim Diabetes mellitus (Naka et al., 2010) oder bei der Hypothyreose (Günbey et al., 2015), wobei die Riechfunktion durch eine Behandlung der Grundkrankheit verbessert werden kann (Baskoy et al., 2016).

1.2.3 Epidemiologie der Riechstörungen

Die Prävalenz von Riechstörungen in der allgemeinen Bevölkerung liegt bei ca. 19-24% (Brämerson et al., 2004; Landis et al., 2004; Vennemann et al., 2008), wobei der Anteil mit steigendem Alter zunimmt (Murphy et al., 2002). Ca. 5% leiden an einer funktionellen Anosmie. Zur Prävalenz der verschiedenen Riechstörungen findet man unterschiedliche Angaben. Damm et al. untersuchten den deutschsprachigen Raum: mit 72% waren sinunasale Riechstörungen am häufigsten. Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen kamen dabei in 53% und respiratorische Störungen in 19% der Fälle vor. Am dritthäufigsten waren postvirale Riechstörungen mit 11% der Fälle, wobei der Anteil in den verschiedenen Kliniken variierte und teils deutlich höher lag. Idiopathische Riechstörungen hatten einen Anteil von 6% und posttraumatische Ursachen von 5% (Damm et al., 2004). Nordin und Brämerson stellten ebenfalls Untersuchungen zur Epidemiologie von Riechstörungen an. Postinfektiöse Riechstörungen fanden sich in 18-45%, sinunasale Riechstörungen in 7-56% posttraumatische Riechstörungen in 8-20% und idiopathische Riechstörungen in 3-34% (Nordin und Brämerson, 2008). Eine Studie aus dem Jahr 2014 befasste sich mit nicht-sinunasalen Riechstörungen: die häufigste Ursache waren postinfektiöse Riechstörungen mit 37,9%. Es folgten posttraumatische (33,1%) und idiopathische Riechstörungen (16,3%) (Fonteyn et al., 2014). Zusammengefasst machen Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen sowie postinfektiöse Riechstörungen den größten Anteil an Riechstörungen bei Patienten aus, gefolgt von posttraumatischen und idiopathischen Riechstörungen.

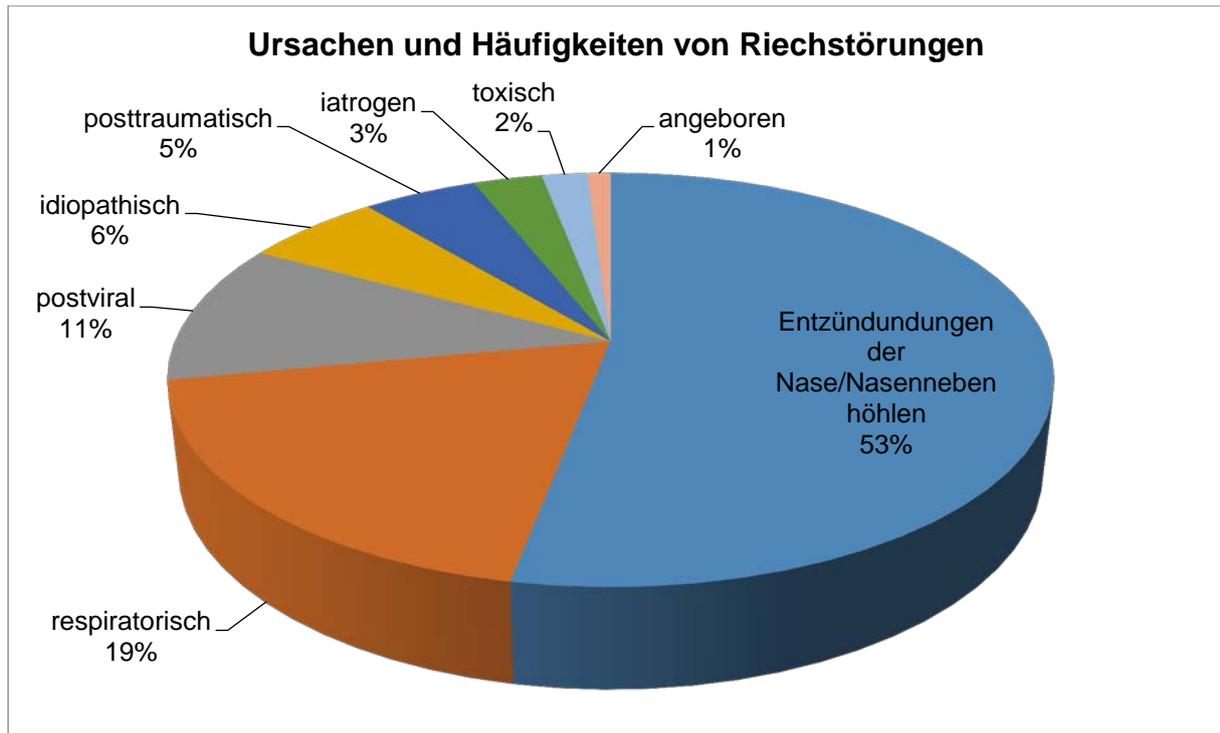


Abbildung 3: Ursachen und Häufigkeiten von Riechstörungen nach Damm et al. 2004

1.3 Bedeutung der Bulbusvolumetrie

Der Bulbus olfactorius besitzt eine außergewöhnliche Plastizität und scheint die Aktivität des Riechepithels bzw. der afferenten Innervation widerzuspiegeln (Hummel et al., 2007a). Mit der MRT können Riechstörungen objektiv durch Bildgebung evaluiert und der Bulbus und Tractus olfactorius dargestellt werden. Durch die verbesserte Technik gelingt eine immer genauere Analyse des Bulbus bezüglich seiner Größe und seiner Morphologie und ermöglicht es somit, Aussagen zur Riechfunktion und zur Prognose zu formulieren.

1.3.1 Das Bulbusvolumen in gesunden Probanden

Die ersten Pionierarbeiten durch Yousem et al. zeigten die Möglichkeiten der MRT auf, exakte Messungen des Bulbus olfactorius vorzunehmen (Yousem et al., 1998; Duprez und Rombaux, 2010). In einer Studie aus dem Jahr 1998 wurde an 36 gesunden Probanden das Bulbusvolumen untersucht. Man stellte fest, dass das Volumen bis zum 4. Lebensjahrzehnt zunahm und dann kleiner wurde (Yousem et al., 1998). Zu diesem Ergebnis kam auch eine Untersuchung von 2008 an 125 Probanden zwischen 19 und 79 Jahren. Das Bulbusvolumen variierte zwischen 41 - 97 mm³ rechts und 37 - 98 mm³ links. Bis zum 40. Lebensjahr sah man eine Zunahme des Volumens, im höheren Alter eine Abnahme. Es wurde festgestellt, dass Männer größere Bulbi aufwiesen als Frauen (Buschhüter et al., 2008). Allerdings hatten Frauen bei Untersuchungen des Riechvermögens höhere SDI-Werte als Männer (Hummel et al., 2007b). Auch bei Untersuchungen mit der fMRT zeigten die weiblichen Probanden bis zu acht Mal mehr Aktivität in spezifischen Hirnregionen als die männlichen Probanden (Yousem

et al., 1999). Für die Abnahme des Volumen des Bulbus olfactorius im höheren Alter werden mehrere Ursachen vermutet (Hummel, 2014): zum einen kommt es zu einer Degeneration des olfaktorischen Epithels und zum anderen erfolgt ein zentraler Zelluntergang im Bulbus olfactorius mit Rückgang der Anzahl an Glomeruli und Mitralzellen. Diese Prozesse spiegeln sich in der Abnahme der Riechfunktion und der Volumenreduktion des Bulbus olfactorius wider.

1.3.1.1 Der Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechvermögen

Studien an Tieren hatten bereits einen Zusammenhang zwischen der Riechfunktion und der Größe des Bulbus olfactorius vermuten lassen (Meisami, 1976). Durch die Untersuchung mittels MRT konnte man der Frage nachgehen, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Größe des Bulbus olfactorius beim Menschen gibt. In der Studie von Buschhüter et. al. an 125 gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass eine Korrelation zwischen dem Bulbusvolumen und dem Riechvermögen besteht, vor allem in Bezug auf die Riechschwelle und das Identifikationsvermögen. Dies bestand unabhängig vom Alter (Buschhüter et al., 2008). Auch eine bei Kindern durchgeführte Studie zeigte eine Korrelation zwischen den Ergebnissen im Riechtest und der Größe des Bulbus olfactorius, wobei man bei hohem SDI-Wert größere Bulbi sah (Hummel et al., 2011). Durch Riechtraining lässt sich das Riechvermögen verbessern. Dies geht gleichzeitig mit einer Vergrößerung des Bulbus olfactorius einher (Negoias et al., 2016b).

1.3.1.2 Seitliche Unterschiede im Riechvermögen und im Bulbusvolumen

In ca. 15% gesunder Probanden findet man seitliche Unterschiede der Riechfunktion (Gudziol et al., 2007). Diese Seitenunterschiede im Riechen führen ebenfalls zu unterschiedlich großen Bulbi und umgekehrt. Große Bulbi auf einer Seite führen auch zu einem besseren Ergebnis in der Riechtestung ebendieser Seite (Hummel et al., 2013). Umgekehrt führt eine Behinderung des Riechvermögens beispielsweise durch Verkrümmung der Nasenscheidewand oder durch Nasenpolypen zu Seitenunterschieden im Abschneiden im Riechtest sowie Größe des Bulbus olfactorius (Herzallah et al., 2013; Altundag et al., 2014).

1.3.2 Bulbusvolumen in verschiedenen Patientengruppen

1.3.2.1 Patienten mit kongenitaler Anosmie

Bei Riechstörungen, welche seit Geburt oder Kindheit bestehen, kann man zwischen nicht-syndromalen und syndromalen Riechstörungen unterscheiden. Bei syndromalen Riechstörungen sind das Kallmann-Syndrom, das Klinefelter-Syndrom sowie das CHARGE-Syndrom beschrieben worden. Das CHARGE-Syndrom ist eine genetische Erkrankung, welche mit Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Wachstums- und

Entwicklungsverzögerung, Anomalien der Geschlechtsorgane sowie Ohrfehlbildungen einhergeht. Bei der Untersuchung in der MRT kann man eine Aplasie oder Hypoplasie des Bulbus und Sulcus olfactorius sehen (Blustajn et al., 2008). Beim Kallmann-Syndrom besteht ein hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie. Yousem et. al. führten die ersten MRT-Untersuchungen des olfaktorischen Systems an dieser Patientengruppe durch und zeigten auf, dass man in der Bildgebung das Fehlen von Bulbus und Tractus olfactorius erkennen konnte (Yousem et al., 1993). Bei der Untersuchung von 25 Patienten mit Anosmie, von denen 8 am Kallmann-Syndrom litten, lagen in 26-32% der Fälle hypoplastische Bulbi vor bzw. in 68-84% fehlten die Bulbi ganz (Yousem et al., 1996a). Eine Studie von 2002 verglich 21 Patienten mit isolierter Anosmie mit einer Kontrollgruppe. Es wurden hypoplastische oder aplastische Bulbi in der Patientengruppe gefunden. Teils fehlte der Sulcus olfactorius bei Patienten mit Anosmie, was auch immer mit Fehlen des Tractus olfactorius einherging (Abolmaali et al., 2002). Kongenitale Anosmie scheint ihre Ursache im Fehlen oder der Hypoplasie des Bulbus und Tractus olfactorius zu haben.

1.3.2.2 Patienten mit postinfektiöser und posttraumatischer Riechstörung

Eine posttraumatische Riechstörung kann nach Unfällen mit Schädel-Hirn-Trauma oder Frakturen im Gesichts- und Nasenbereich auftreten. Es kann dabei zu einer Verletzung der Nase selbst, zum Abriss der Fila olfactoria oder zur Schädigung des Bulbus olfactorius kommen. Bei Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen können in 88% der Fälle Veränderungen in der Bildgebung mittels MRT festgestellt werden, vor allem im Bulbus und Tractus olfactorius sowie dem Frontallappen. Patienten mit kleineren Bulbi hatten im Vergleich zu Patienten mit weniger destruierten Bulbi eine geringere Riechfunktion (Yousem et al., 1996b). Bei posttraumatischen Riechstörungen besteht in ca. 30% die Möglichkeit der Regeneration der Riechfunktion. Man konnte in Untersuchungen feststellen, dass sich im Zeitverlauf subjektiv als auch objektiv eine Verbesserung der Riechfunktion einstellte (Welge-Lüssen et al., 2012). Bei postinfektiösen Riechstörungen vermutet man, dass es durch direkte Schädigung durch Viren oder die immunologische Antwort des Körpers zu Beeinträchtigungen des Riechvermögens kommt. Aufgrund der Regenerationsfähigkeit des Riechepithels kann zu einer schnellen Besserung kommen, die Heilungsrate beträgt bis zu 60% (Kühn et al., 2016).

Bei Untersuchungen von Patienten mit postinfektiösem sowie posttraumatischem Riechdefizit im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten sich signifikant kleinere Bulbi. Des Weiteren gab es einen Zusammenhang zwischen der Größe der Bulbi und dem Abschneiden im Riechtest (Mueller et al., 2005b; Collet et al., 2009). Patienten, welche unter Parosmie leiden, haben die kleinsten Bulbi. Bei Patienten mit postinfektiösen Riechstörungen nimmt das Bulbusvolumen mit der Dauer der Erkrankung ab (Rombaux et al., 2006b). In der

Gruppe der Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen schneiden jene mit den schwersten Verletzungen auch am schlechtesten im Riechtest ab (Rombaux et al., 2006a). Generell zeigte sich, dass Patienten mit postinfektiösen oder posttraumatischen Riechstörungen einen geringeren SDI-Wert erreichen als gesunde Probanden und gleichzeitig ein geringes Bulbusvolumen haben, wobei die Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen die kleinsten Volumina aufweisen. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Bulbusvolumen und dem Ergebnis im Riechtest (Rombaux et al., 2006c, 2009b). Darüber hinaus existieren Untersuchungen zum Regenerationsvermögen beider Gruppen. Bei den postinfektiösen Riechstörungen kommt es in ca. 32%-36% der Patienten zur Verbesserung der Riechfunktion, bei den posttraumatischen Riechstörungen nur bei 10%-25% (Reden et al., 2006; Rombaux et al., 2012). Verbesserungen des Riechvermögens sind in der MRT-Untersuchung durch die Zunahme des Bulbusvolumens zu erkennen, welches eine Studie an 20 Patienten mit postinfektiöser bzw. posttraumatischer Riechstörung zeigte (Haehner et al., 2008).

1.3.2.3 Patienten mit idiopathischer Riechstörung

Kann eine Riechstörung keiner Kategorie zugeordnet und bei der klinischen apparativen Untersuchung keine Ursache gefunden werden, so wird diese als idiopathisch bezeichnet (nach AWMF Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen, 2016). Bei der Untersuchung von 22 Patienten im Vergleich mit einer Kontrollgruppe stellte man ein signifikant niedrigeres Bulbusvolumen als auch niedrigere SDI-Werte fest (Rombaux et al., 2010b).

1.3.2.4 Patienten mit sinunasalen Riechstörungen

Rombaux et. al. untersuchten 22 Patienten mit sinunasalen Riechstörungen und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe. Hinsichtlich des Bulbusvolumens stellten sie dabei keine signifikanten Unterscheide fest. Jedoch korrelierte das Bulbusvolumen mit dem SND-Score, welcher Ausdruck für den Schweregrad der sinunasalen Entzündung ist (Rombaux et al., 2008). Eine Studie aus dem Jahr 2009 untersuchte Patienten mit chronischer Rhinosinuitis vor und 3 Monate nach ihrer Behandlung und fand heraus, dass sowohl das Bulbusvolumen als auch die Riechfunktion zunahmen (Gudziol et al., 2009).

1.3.2.5 Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen

Untersuchungsgegenstand vieler Studien war ebenfalls die Morphologie des Bulbus olfactorius bei Parkinson-Patienten. Der idiopathische Parkinson geht in bis zu 90% der Fälle als Frühsymptom mit dem Verlust des Riechens einher (Hähner und Welge-Lüssen, 2010). Momentan gibt es unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Veränderungen im Bulbusvolumen. Müller et. al. konnten nur geringe bis keine Unterschiede im Bulbusvolumen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson im Vergleich zu gesunden Probanden feststellen

(Mueller et al., 2005a). Studien mit einem 3.0 Tesla MRT ließen einen Zusammenhang zwischen der Riechfunktion und dem Bulbusvolumen bei Parkinson-Patienten vermuten, das Volumen des Bulbus olfactorius wurde geringer gemessen als in der Kontrollgruppe (Wang et al., 2011; Brodoehl et al., 2012). Dies konnte in weiteren Untersuchungen allerdings nicht bestätigt werden (Hakyemez et al., 2013; Paschen et al., 2015).

Auch im Anfangsstadium des Morbus Alzheimer zeigen sich Riechstörungen, die mit der Schwere der Erkrankung zunehmen. Untersuchungen ergaben, dass das Bulbusvolumen mit den Ergebnissen im Mini Mental State Test korrelierte und eine Atrophie des Bulbus olfactorius schon in frühen Stadien der Erkrankung zu sehen ist (Thomann et al., 2009). In einer neueren Studie wurden diese Daten allerdings widerlegt (Servello et al., 2015).

1.3.2.6 Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen

Bei Patienten mit Schizophrenie wurden bis zu 23% kleinere Bulbusvolumina als bei einer gesunden Vergleichsgruppe gemessen. Die Patienten zeigten sowohl strukturelle als auch funktionelle olfaktorische Defizite (Turetsky et al., 2000, 2003). Eine weitere Gruppe zeigte eine geringe Punktzahl im UPSIT Riechtest bei reduziertem Volumen des Bulbus olfactorius (Nguyen et al., 2011).

Patienten mit akuter Depression zeigen eine geringere Empfindlichkeit im Riechtest. Gleichzeitig wurden kleinere Bulbusvolumina gemessen als in gesunden Probanden. Es bestand außerdem eine negative Korrelation zwischen der Größe des Bulbus olfactorius und der Punktzahl für Depression (Negoiias et al., 2010). Zusätzlich könnte die Größe des Bulbus olfactorius ein Hinweis auf das Ansprechen auf eine Therapie sein, mit einem besseren Ansprechen bei größeren Bulbi (Negoiias et al., 2016a).

1.3.3 Bulbusvolumetrie als diagnostisches und prognostisches Mittel

Verschiedene Erkrankungen gehen mit dem Verlust des Geruchssinns einher. Die MRT-Untersuchung und Vermessung des Bulbus olfactorius ist dabei ein Kriterium für die Diagnosestellung des Kallmann-Syndroms, der isolierten Anosmie oder dem CHARGE-Syndrom (Abolmaali et al., 2008). Diskutiert wurde die Verwendung der MRT zur Unterscheidung von Differentialdiagnosen beim idiopathischen Parkinson und der MSA (Chen et al., 2014).

Inwiefern die Bulbusvolumetrie auch als prognostisches Mittel verwendet werden kann, wurde in einer Gruppe von Patienten mit posttraumatischen und postinfektiösen Riechstörungen untersucht. Patienten mit initial größerem Bulbusvolumen zeigten auch öfter eine Verbesserung des Riechvermögens. Das Bulbusvolumen bei Patienten dieser Gruppen könnte also Aufschluss über die Heilungschancen geben (Rombaux et al., 2012).

1.3.4 Untersuchungen zum Sulcus olfactorius

Bei Patienten mit kongenitaler Anosmie wurde festgestellt, dass der Sulcus olfactorius kleiner war als bei der Kontrollgruppe. Außerdem war der rechte Sulcus tiefer als der linke, weshalb man vermutet, dass der Geruchssinn vorwiegend in der rechten Hemisphäre verarbeitet wird (Abolmaali et al., 2002). Auch in einer Studie mit 44 Probanden wurde gezeigt, dass der rechte Sulcus tiefer war als der linke. Allerdings korrelierte nur die Tiefe des linken Sulcus olfactorius mit der Riechfunktion (Hummel et al., 2003). Eine neuere Untersuchung konnte zeigen, dass die Tiefe des Sulcus olfactorius ein wichtiger klinischer Parameter bei Patienten mit kongenitaler Anosmie ist. Beträgt die Tiefe weniger als 8 mm, so ist dies ein starker Indikator für eine kongenitale Anosmie mit einer Spezifität von 1 und Sensitivität von 0,72 (Huart et al., 2011).

Es wurde für den Sulcus olfactorius ebenfalls der Zusammenhang mit der Parkinson Erkrankung untersucht. Man konnte hier keine Korrelation zwischen Tiefe des Sulcus und der Schwere der Erkrankung feststellen (Kim et al., 2007). In einer weiteren Untersuchung wiesen Parkinson-Patienten kleinere Sulci auf, es existierte aber keine Korrelation zur Riechfunktion (Wang et al., 2011).

Auch bei psychiatrischen Patienten wurde der Sulcus olfactorius untersucht. Patienten mit Schizophrenie zeigten eine geringe Tiefe des Sulcus als die Kontrollgruppe (Takahashi et al., 2013a; Nishikawa et al., 2016). Bei Patienten mit hohem Psychose-Risiko stellte man dies ebenso fest (Takahashi et al., 2013b) wie auch bei Patienten mit bipolar-affektiver Störung (Takahashi et al., 2014a). Des Weiteren wurde gezeigt, dass die Tiefe des Sulcus negativ mit der Schwere der Symptome psychotischer Patienten korrelierte (Takahashi et al., 2014b). Untersuchungen zu Patienten mit einer Major Depression ergaben eine negative Korrelation zwischen der Tiefe des rechten Sulcus und der Anzahl depressiver Episoden (Takahashi et al., 2016).

2 Material und Methoden

2.1 Fragestellungen

Im Rahmen der Studie wurden folgende Fragestellungen untersucht:

- Können wir den Zusammenhang zwischen der Größe des Bulbus olfactorius und dem Riechvermögen bestätigen?
- Existieren Größenunterschiede zwischen linkem und rechtem Bulbus olfactorius?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Tiefe des Sulcus olfactorius und dem Riechvermögen?
- Existieren Seitenunterschiede zwischen linkem und rechtem Sulcus olfactorius?

- Wie unterscheiden sich verschiedene Gruppen untereinander in Bezug auf das Volumen des Bulbus olfactorius?
- Hat die Ätiologie der Riechstörung Einfluss auf die Leistung in unterschiedlichen Teilen des Riechtests?

2.2 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Wir verwendeten Patientendaten aus der HNO-Abteilung des Universitätsklinikum Saint Luc in Brüssel, welche zwischen 2004 und 2014 erhoben worden sind. Insgesamt wurden 534 Patienten eingeschlossen. Alle Patienten waren in der Sprechstunde der HNO-Abteilung wegen Störungen des Riechvermögens vorstellig geworden.

2.3 Studienablauf

Mit allen Patienten war eine ausführliche Anamnese, eine HNO-Untersuchung sowie eine psychophysische Testung des Riechvermögens durchgeführt worden. Außerdem hatten alle Patienten eine MRT-Untersuchung des Kopfes erhalten.

Als erstes wurden die Daten gesichtet und zusammengetragen. Es folgte die volumetrische Messung des Bulbus sowie des Sulcus olfactorius anhand der MRT-Bildern der jeweiligen Patienten mit Hilfe der Bildbetrachtungssoftware Carestream (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA). Anschließend wurden die Daten in Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, USA) geordnet und mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 23.0, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) ausgewertet.

2.4 Testung des Riechvermögens der Patienten

Das Riechvermögen der Patienten unserer Studie war mittels der Sniffin` Sticks überprüft worden. Dazu werden Filzstifte, die Geruchsstoffe enthalten, für einige Sekunden 2 cm vor die Nasenlöcher gehalten. Der Test besteht aus drei Teilen.

2.4.1 Ermittlung des Schwellenwertes

Als erstes ermittelt man die Geruchsschwelle (S, Schwellenwert), indem man verschiedene Verdünnungen des n-Butanols im Vergleich zu einem geruchsneutralen Stoff präsentiert. Insgesamt gibt es 16 Stufen. Der Patient muss sich nach dem "forced-choice"-Prinzip für denjenigen der jeweils 3 präsentierten Riechstiften entscheiden, von dem er denkt, er enthalte das n-Butanol. Somit ermöglicht dieser Test herauszufinden, ab welcher Konzentration ein Patient einen Geruch wahrnimmt. Je nachdem welche Konzentrationen erkannt wurden, werden Punkte von 1 (keine erkannt) bis 16 (niedrigste Konzentration wurde erkannt) vergeben.

2.4.2 Diskriminationstest

Im Anschluss wird getestet, wie gut ein Patient Gerüche unterscheiden kann (D, Diskrimination). Dazu werden wieder 3 Riechstifte präsentiert, wobei 2 denselben Geruchsstoff enthalten. Der Patient soll nun den Stift benennen, welcher den andersartigen Geruch enthält. Der Test wird mit 16 Triplets durchgeführt. Auch hier wird eine Punktzahl zwischen 0 und 16 vergeben, wobei bei 16 Punkten alle Gerüche diskriminiert werden konnten.

2.4.3 Identifikationstest

Im letzten Teil geht es für den Patienten darum, Gerüche zu erkennen (I; Identifikation). Dazu werden wieder 16 Riechstifte präsentiert und es soll jeweils aus einer Vorlage von 4 Auswahlmöglichkeiten ein Geruch zugeordnet werden. Man kann hier testen, wie gut ein Patient Gerüche wiedererkennen kann. Es folgt die Vergabe einer Punktzahl zwischen 0 und 16, je nachdem, wie viele Gerüche korrekt benannt wurden.

2.4.4 Beurteilung des Testwertes

Nach der Durchführung des Tests werden die erreichten Punktzahlen addiert und ergeben den SDI-Wert. Dieser kann zwischen 1 und 48 liegen. Für gesunde Probanden zwischen 15-35 Jahren wird als Normwert eine Punktzahl über 30,5 angegeben. Funktionelle Anosmie ist definiert als ein SDI-Wert kleiner als 16,5 Punkte. Liegt der SDI-Wert zwischen 16,5 und 30,5 Punkten wird von einer Hyposmie gesprochen (Hummel et al., 2007b).

2.5 Die MRT-Untersuchung und Vermessung des Bulbus und Sulcus olfactorius

2.5.1 Prinzip der MRT-Untersuchung

Die MRT-Untersuchung ist ein bildgebendes Verfahren, welches Schnittbilder des Körpers erzeugt. Anders als beim Röntgen wird keine ionisierende Strahlung verwendet, sondern ein starkes Magnetfeld. Ein MRT besteht im Wesentlichen aus 4 Komponenten: einem Magnet, Gradient- und Hochfrequenzspulen und einem Rechnersystem. Die Stärke des Magnetfeldes liegt zwischen 0,5-3 Tesla. Die Bilderzeugung basiert auf der Anregung von Wasserstoffprotonen durch Radiowellen, dem Hochfrequenzpuls (HF-Puls) und deren Ausrichtung im Magnetfeld. Bei Abschalten des Impulses kehren die Protonen in ihren ursprünglichen Zustand zurück und geben Energie ab. Das nennt man Relaxation. Man unterscheidet dabei Längs- und Querrelaxation. Die Erkennung und Lokalisation des Signals erfolgt mit Hilfe der Gradientenspulen. Die Intensität des gemessenen Signals hängt vom Zeitpunkt des Auslesens sowie dem Gewebetyp ab (Jackson und Thomas, 2009).

- T1 Längsrelaxation
- T2 Querrelaxation
- TR Repetitionszeit: Zeit zwischen zwei Anregungen
- TE Echozeit: Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme

Tabelle 2: Parameter in der MRT-Untersuchung

Bei einer MRT-Untersuchung können unterschiedliche Bildgebungssequenzen erstellt werden. Dies geschieht durch unterschiedliche Kombinationen von TR und TE.

Gewebe können im MRT durch ihre Kontraste zueinander unterschieden werden. Diese werden beeinflusst durch die Gewebeparameter (T1, T2, Wassergehalt) und die Sequenzparameter (TR, TE) sowie dem Sequenztyp. Erscheint ein Gewebe hell im MRT, so nennt man dies hyperintens, erscheint es dunkel, nennt man dies hypointens.

Man kann Aufnahmen in verschiedenen Wichtungen durchführen, je nachdem, welche Gewebe man darstellen möchte: T1-gewichtete Aufnahmen, T2-gewichtete Aufnahmen und PD-gewichtete Aufnahmen.

	T1-Wichtung	T2-Wichtung	PD-Wichtung
TR, TE	kurz	lang	lange TR, kurze TE
Fettgewebe	hell	hell	hell
Wasser	dunkel	hell	dunkel
Graue Hirnsubstanz	grau	grau	grau
Weißer Hirnsubstanz	weiß	dunkel	dunkel

Tabelle 3: Wichtungen im MRT und deren Eigenschaften

Die verschiedenen Sequenztypen kommen durch die verschiedenen Arten von Pulssequenzen zustande. Hier sollen nur einige Beispiele benannt werden. Bei der Spinecho-Sequenz (SE-Sequenz) erhält man sehr gute Gewebekontraste, jedoch ist die Untersuchungsdauer sehr lang. Kürzere Messzeiten liefern die Turbospinecho-Sequenz (TSE-Sequenz) oder die Gradientecho-Sequenz (GE/GRE-Sequenz), beide sind aber auch störanfälliger für Artefakte und haben einen etwas geringeren Kontrast. Um bei gezielten Fragestellungen Gewebe mehr hervorzuheben, können in einigen Sequenzen Signale aus anderen Geweben unterdrückt werden. Bei der STIR-Sequenz wird das Signal von Fettgewebe unterdrückt und bei der FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery) jenes von Wasser (Jackson und Thomas, 2009; Hünerbein, 2011).

Bei den Untersuchungen können Artefakte entstehen und die Bildqualität negativ beeinflussen. Diese kommen beispielsweise vor, wenn das Magnetfeld durch metallische Gegenstände gestört wird, sich der Patient bei der Untersuchung bewegt oder es zu

Störungen durch externe Radiofrequenzen kommt (Jackson und Thomas, 2009; Hünerbein, 2011).

2.5.2 Protokoll der MRT-Untersuchungen

Die Patienten wurden mit einem 1,5 Tesla MRT System untersucht (Signa Echospeed, GEMS, Milwaukee, WI, USA). Es wurde ein standardisiertes Protokoll zur Untersuchung der Bulbi verwendet (Hummel et al., 2015). Dieses enthielt:

- Aufnahmen in Standard T2-Wichtung (fast spin) des gesamten Gehirns zum Ausschluss organischer Funktionsstörungen, Schichtdicke 4mm.
- Aufnahmen in Standard TSE FLAIR-Sequenzen (fluid-attenuated inversion recovery) und EPI-GRE-T2 des gesamten Gehirns zum Ausschluss von Hämosiderinablagerungen im Parenchym oder den Hirnhäuten, Schichtdicke 4mm.
- T1- und T2-gewichtete koronare Aufnahmen (TSE) mit 1,5 mm bis 2 mm Schichtdicke vom vorderen und mittleren Segment der Schädelbasis.

2.5.3 Allgemeines zum Vorgehen

Die Vermessung des Bulbus olfactorius sowie des Sulcus erfolgte nach einer standardisierten Methode (Rombaux et al., 2009a). Es wurden dazu die koronaren Aufnahmen in T2-Wichtung genutzt. Als Software wurde die Bildbetrachtungssoftware Carestream (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA) verwendet. Die Bilder der jeweiligen Patienten konnten über eine Suchfunktion aufgerufen und geöffnet werden. Bei der Vermessung von Sulcus und Bulbus olfactorius ist es sinnvoll, mit dem Aufsuchen des Sulcus olfactorius zu beginnen, um sich gut orientieren zu können. Man sollte sich die Aufnahme ausreichend vergrößern, um die feinen Strukturen darstellen zu können.

2.5.4 Messung des Sulcus olfactorius

Um den Sulcus olfactorius zu messen, sucht man sich die PPTe (plane of the posterior tangent through the eyeballs). Es ist diejenige Schicht, in welcher der Augapfel gerade nicht mehr sichtbar ist. Man scrollt dazu von anterior nach posterior. Mit Hilfe der Zeicheninstrumente des Programms zeichnet man eine Tangente vom Gyrus rectus zum Gyrus orbitalis medialis und zieht anschließend eine möglichst rechtwinklige Linie vom tiefsten Punkt des Sulcus olfactorius zur Tangente. Die angezeigte Länge entspricht der Tiefe des Sulcus olfactorius.

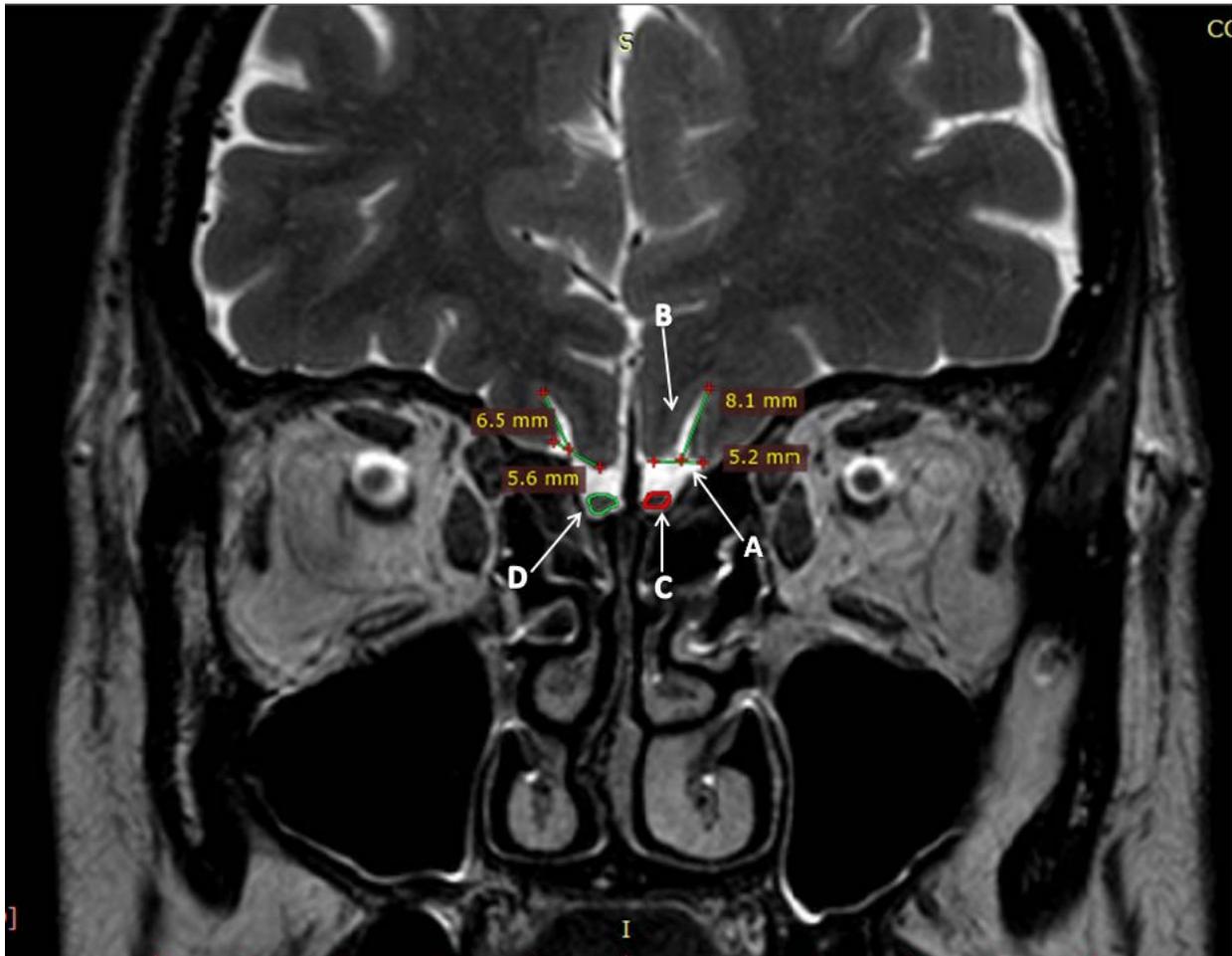


Abbildung 4: Vermessung des Bulbus olfactorius und des Sulcus olfactorius. A) Tangente zwischen Gyrus rectus und Gyrus orbitalis medialis B) Sulcus olfactorius C) linker Bulbus olfactorius D) rechter Bulbus olfactorius

2.5.5 Vermessung des Bulbus olfactorius

Die Aufnahmen sollten ausreichend vergrößert auf dem Bildschirm dargestellt werden, um den Bulbus olfactorius als sehr kleine Struktur zu erkennen. Man kann sich dabei am Sulcus olfactorius orientieren. Es wurde festgelegt, dass die vordere Grenze jene Schicht darstellt, auf der der Bulbus als erstes erscheint und die Struktur in den folgenden Schichten verfolgt werden kann. Die Vermessung erfolgt manuell durch Umfahren des Bulbus olfactorius in den einzelnen Schichten mit dem Cursor. Man erhält so jeweils die Fläche des Bulbus olfactorius in mm^2 . Es wird von anterior nach posterior vermessen. Die hintere Grenze stellt der Übergang zwischen Bulbus und Tractus olfactorius dar. Dieser kann abrupt erscheinen oder sich eher schrittweise darstellen. Dies erschwert die genaue Definition des Endes des Bulbus und ist die Hauptursache für intra- und interindividuelle Messunterschiede. Um diese Messfehler zu reduzieren, gilt, dass der Tractus an der Stelle beginnt, an der man die größte Flächenverkleinerung von einer zur nächsten Schicht feststellen kann (mehr als 50%). Anschließend werden die einzelnen Werte addiert und mit der Schichtdicke multipliziert, um das Volumen in mm^3 zu erhalten. Die Messungen wurden zweimal durchgeführt. Betrug die

Differenz der beiden Messungen weniger als 10%, so errechnete man den Mittelwert. War die Differenz größer als 10% so wurde eine 3. Messung durchgeführt und anschließend die Mittelwerte errechnet.

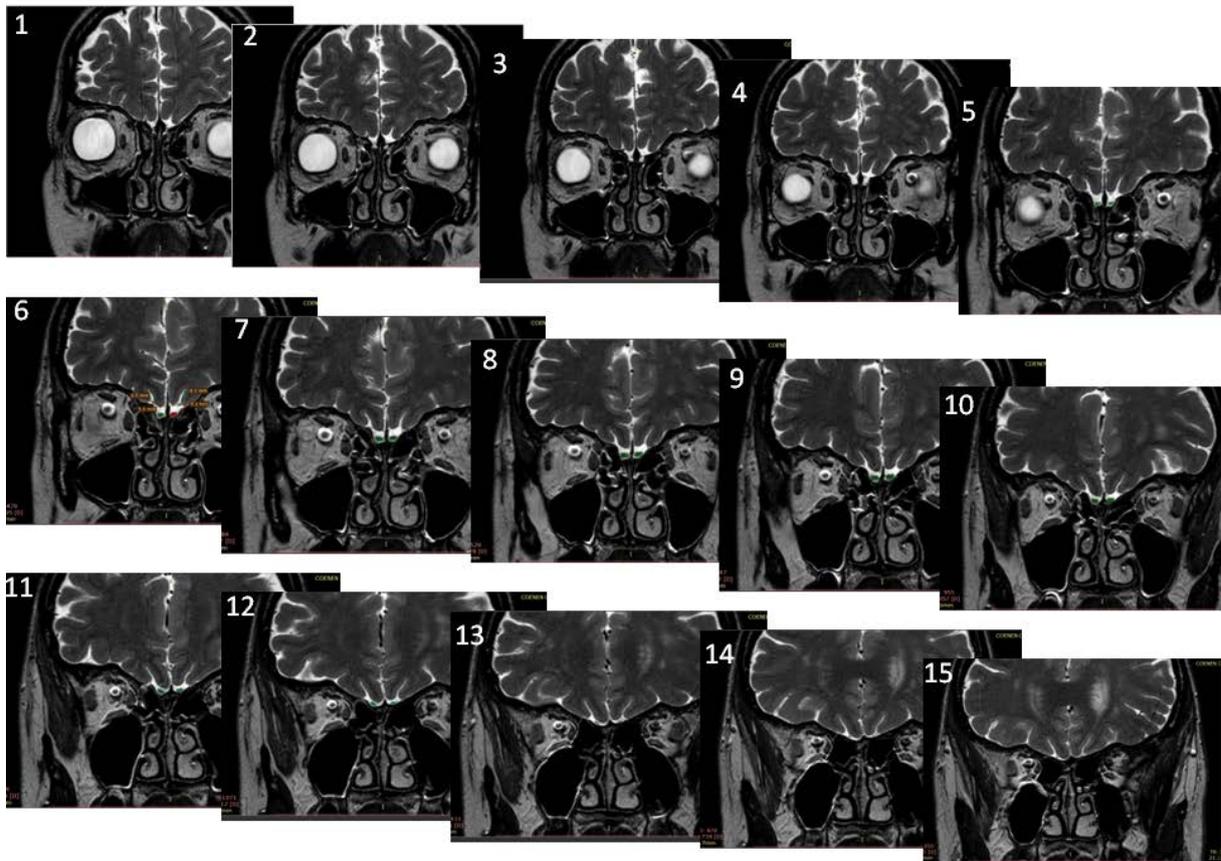


Abbildung 5: T2-gewichtete koronare Abbildungen der Schädelbasis. Der Bulbus olfactorius wurde in den Schichten 5-12 umrahmt.

2.5.6 Normwerte

In einer Studie von Rombaux et al. wurde das durchschnittliche Volumen des Bulbus olfactorius für das jeweilige Geschlecht ermittelt (Rombaux et al., 2009a):

	Links	Rechts
M	70 mm ³	69 mm ³
W	64 mm ³	65 mm ³

Tabelle 4: Durchschnittliches Volumen des Bulbus olfactorius

Nach Buschhüter et al. wurden folgende Normwerte formuliert:

	< 45 Jahre	> 45 Jahre
M	> 59 mm ³	> 52 mm ³
W	> 54 mm ³	> 43 mm ³

Tabelle 5: Normwerte für das Volumen des Bulbus olfactorius nach (Buschhüter et al., 2008)

2.6 statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS Software, Version 23.0 (Statistical Packages for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) sowie Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Redmont, USA). Für die deskriptive Statistik wurden Minimum, Maximum, Mittelwert sowie Standardabweichung ermittelt.

Die Korrelationsanalyse zur Ermittlung der Stärke des Zusammenhangs verschiedener Größen erfolgte nach Pearson, wobei als Signifikanzlevel $p < 0,05$ angesetzt wurde. Bei der partiellen Korrelation wurde überprüft, ob die Zusammenhänge auch noch bestanden, wenn der Einfluss der Variable "Alter" entfällt. Weiterhin wurden multifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA = analysis of variance) zum Vergleich der Mittelwerte verschiedener Gruppen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 deskriptive Statistik

3.1.1 gesamtes Patientenkollektiv

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug 534 im Alter zwischen 7 und 87 Jahren mit einem mittleren Alter von 50 Jahren (SD 15,5 Jahre). Darunter waren 290 Frauen (54%) und 243 Männer (46%). Das Volumen des rechten Bulbus betrug im Mittel $39,8 \text{ mm}^3$ (SD 14,7), das Volumen des linken Bulbus $39,3 \text{ mm}^3$ (SD 14,4). Der SDI-Wert lag im Mittel bei 17,3 (SD 8,3), wobei die mittlere Punktzahl für die Riechschwelle 2,6 (SD 2,2), für die Diskrimination 7,5 (SD 3,6) und für die Identifikation 7,2 (SD 3,8) betrug. Die Tiefe des Sulcus olfactorius nahm Werte zwischen 2,82 mm und 10,4 mm rechts (Mittelwert 6,9 mm; SD 1,5) und zwischen 1,55 mm und 10,0 mm (Mittelwert 6,6 mm; SD 1,6) auf der linken Seite an.

Ergebnisse

	Min	Max	M	SEM	SD
Alter	7,5	87,8	49,9	0,7	15,70
Volumen Bulbus olfactorius (mm ³)					
Rechts	1,3	86,98	39,8	0,7	14,7
Links	1,6	91,37	39,3	0,7	14,4
Riechschwelle (S)	0	16	2,6	0,1	2,2
Diskriminationsvermögen (D)	0	15	7,5	0,2	3,6
Identifikationsvermögen (I)	0	16	7,2	0,2	3,9
SDI-Wert	2	40	17,3	0,4	8,3
Tiefe Sulcus olfactorius (mm)					
Rechts	2,82	10,4	6,9	0,07	1,5
Links	1,55	10,0	6,6	0,07	1,6

Tabelle 6: Deskriptive Statistik des gesamten Patientenkollektiv

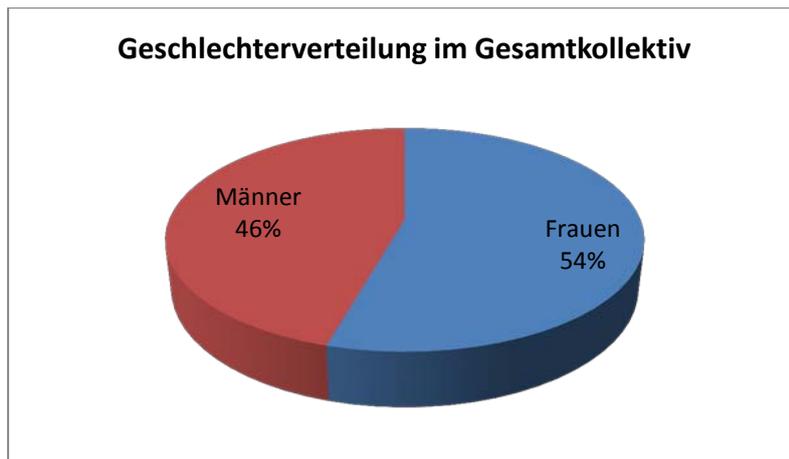


Abbildung 6: Verteilung der Geschlechter

In unserem Patientenkollektiv befanden sich 91 Patienten mit idiopathischer Riechstörung, 26 Patienten mit kongenitaler Riechstörung, 99 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis, 201 Patienten mit einer posttraumatischen Riechstörung und 78 Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung. Bei 39 Patienten lagen andere Ursachen vor.

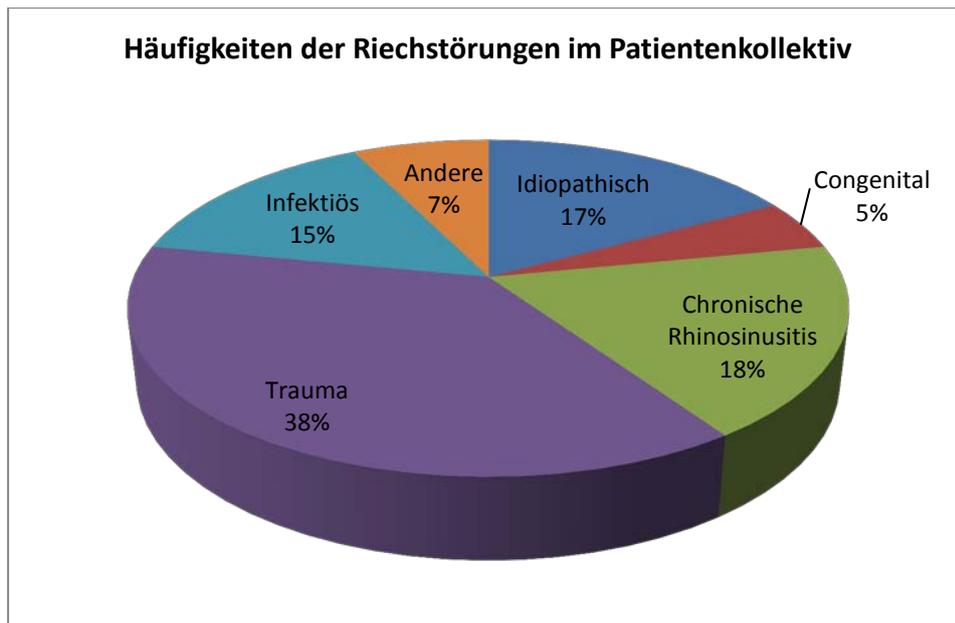


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Riechstörungen (gesamtes Patientenkollektiv)

3.1.2 Betrachtung in drei ausgewählten Gruppen

Für weitere Analysen wählten wir die Patienten mit Riechstörungen aufgrund chronischer Rhinosinusitis, posttraumatischen Riechstörungen sowie postinfektiösen Riechstörungen aus, da diese im Allgemeinen die häufigsten Ursachen bei Riechstörungen darstellen. Unter den 378 Patienten befanden sich 193 Frauen und 185 Männer mit einem mittleren Alter von 18 bis 88 Jahren (Mittelwert 49 Jahre; SD 14 Jahre). Es hatten 99 Patienten eine chronische Rhinosinusitis (CRS), 201 Patienten litten unter einer posttraumatischen Riechstörung (TR) und bei 78 Patienten wurde eine postinfektiöse Riechstörung (INF) festgestellt.

CRS-Gruppe:

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 49,3 Jahre (SD 13,5). Das mittlere Volumen des Bulbus olfactorius ergab rechts 42,8 mm³ (SD 12,51 mm³) und links 42,5 mm³ (SD 11,96 mm³). Der Mittelwert des Sulcus olfactorius beträgt rechts 7 mm (SD 1,56 mm) und links 6,7 mm (SD 1,5 mm). Beim Riechtest erreichten die Patienten durchschnittliche Punktzahlen von 19,1 (SD 8,9).

TR-Gruppe:

Die Patienten waren durchschnittlich 47,6 Jahre alt (SD 14,11 Jahre). Das Volumen des Bulbus olfactorius betrug im Mittel 36,5 mm³ rechts (SD 14,6 mm³) und 36,1 mm³ links (SD 14,6 mm³). Die Tiefe des Sulcus olfactorius belief sich auf 6,9 mm rechts (SD 1,4 mm) bzw. 6,7 mm links (SD 1,6 mm). Der SDI-Wert betrug durchschnittlich 15,5 (SD 7,2).

INF-Gruppe:

In dieser Gruppe belief sich das mittlere Alter auf 54,4 Jahre (SD 12,8 Jahre). Die Messungen des Bulbus olfactorius ergaben ein Volumen von durchschnittlich 42,7 mm³ rechts (SD 14,7 mm³) und 41,5 mm³ links (SD 14,7 mm³). Der Sulcus olfactorius war im

Ergebnisse

Mittel 7 mm (SD 1,6 mm) auf der rechten Seite und 6,5 mm (SD 1,6 mm) auf der linken Seite tief. Im Riechtest erreichten die Patienten einen mittleren SDI-Wert von 20,7 (SD 7,6).

	CRS		TR		INF	
	M	SEM	M	SEM	M	SEM
Alter	49,3	1,4	47,6	1	54,4	1,4
Volumen Bulbus olfactorius (mm ³)						
Rechts	42,8	1,3	36,5	1,1	42,7	1,7
Links	42,5	1,2	36,1	1,1	41,5	1,7
Tiefe Sulcus olfactorius (mm)						
Rechts	7,0	0,2	6,9	0,1	7,0	0,2
Links	6,7	0,2	6,7	0,1	6,5	0,2
Riechschwelle (S)	3,1	0,3	2,2	0,1	3,2	0,3
Diskriminationsvermögen (D)	8,0	0,4	7,0	0,2	8,6	0,4
Identifikationsvermögen (I)	8,0	0,4	6,3	0,2	8,9	0,4
SDI-Wert	19,1	0,9	15,5	0,5	20,7	0,9

Tabelle 7: Deskriptive Statistik der CRS-, TR-, INF-Patienten

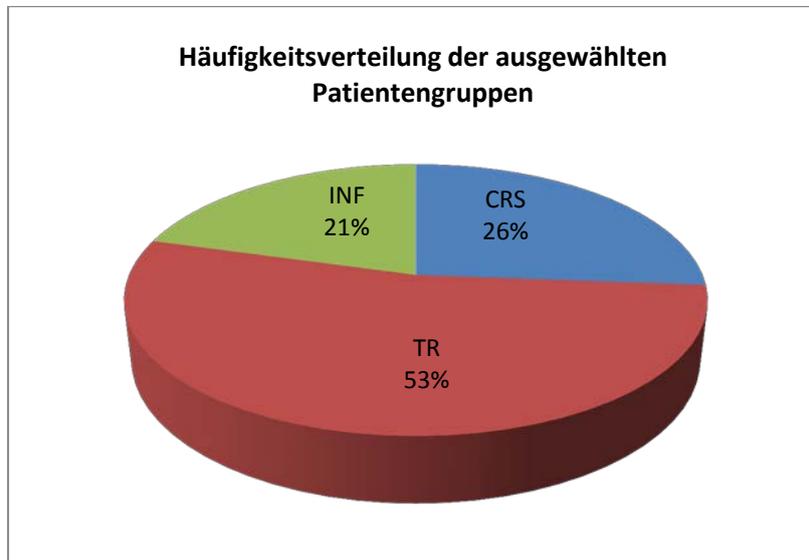


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung zwischen den einzelnen Gruppen

Ergebnisse

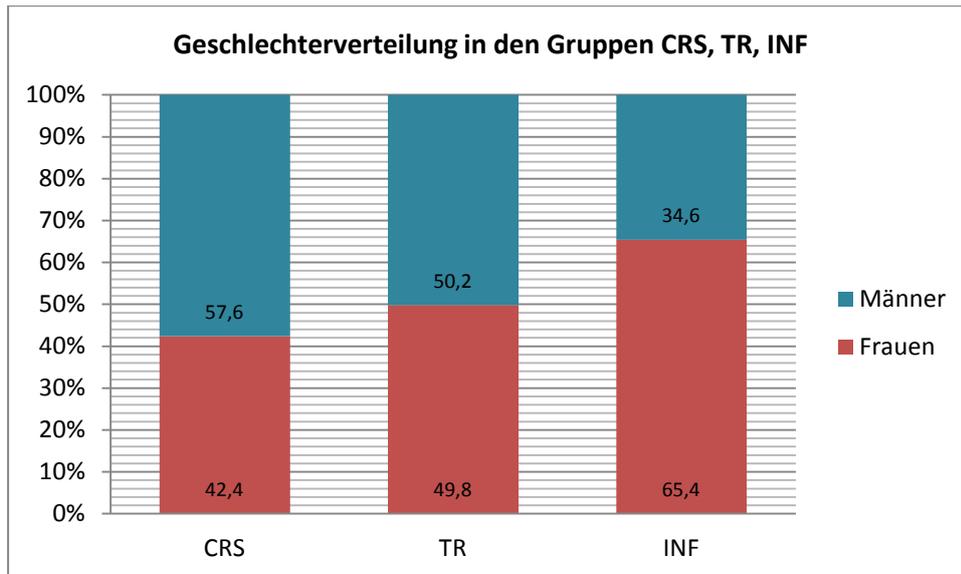


Abbildung 9: Geschlechterverteilung in den Gruppen CRS, TR, INF

3.2 Auswertung der Messungen

3.2.1 Betrachtung aller Gruppen

3.2.1.1 Zusammenhang zwischen Alter und Bulbus sowie Sulcus olfactorius

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektiv konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Größe des Bulbus olfactorius nachweisen ($r_{OB}: r_{484}=-0,003, p=0,95$; $r_{IOB}: r_{487}=-0,23, p=0,6$). Beim Sulcus olfactorius ließ sich eine Tendenz, vor allem für den rechten Sulcus erkennen: $r_{OS} r_{480}=-0,108, p=0,018$; $r_{IOS} r_{472}=-0,095, p=0,038$. Mit zunehmendem Alter nimmt die Tiefe des Sulcus ab.

3.2.1.2 SDI-Wert und Volumen des Bulbus olfactorius sowie Tiefe des Sulcus olfactorius

In der partiellen Korrelation (Kontrollvariable = Alter zum Zeitpunkt der MRT) des gesamten Patientenkollektivs konnten wir einen Zusammenhang zwischen der Punktzahl im Riechtest, SDI-Wert, und der Größe des Bulbus olfactorius nachweisen. Größere Volumina gingen mit höheren SDI-Werten einher, sowohl für den rechten Bulbus olfactorius ($r_{410}=0,22, p<0,001$) als auch für den linken ($r_{410}=0,258, p<0,001$). Auch bei der Betrachtung der Einzeltests bestand diese Korrelation (genaue Werte siehe Tabelle).

Für den rechten Sulcus olfactorius konnte dieser Zusammenhang ebenfalls gezeigt werden ($r_{410}=0,127, p=0,01$), nicht jedoch für die linke Seite ($r_{410}=0,048, p=0,335$).

Ergebnisse

	S	D	I	SDI-Wert
r OB				
r	0,146	0,176	0,219	0,220
p	0,003	0,000	0,000	0,000
I OB				
r	0,182	0,198	0,260	0,258
p	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 8: partielle Korrelation der olfaktorischen Funktion und des Bulbusvolumens, n=410

3.2.2 Betrachtungen in der CRS-, TR-, INF-Gruppe

3.2.2.1 Alter beim Zeitpunkt der MRT

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 49,3 Jahre in der CRS-Gruppe (SD 13,5), 47,6 Jahre in der TR-Gruppe (SD 14,11) und 54,4 Jahre in der INF-Gruppe (SD 12,8).

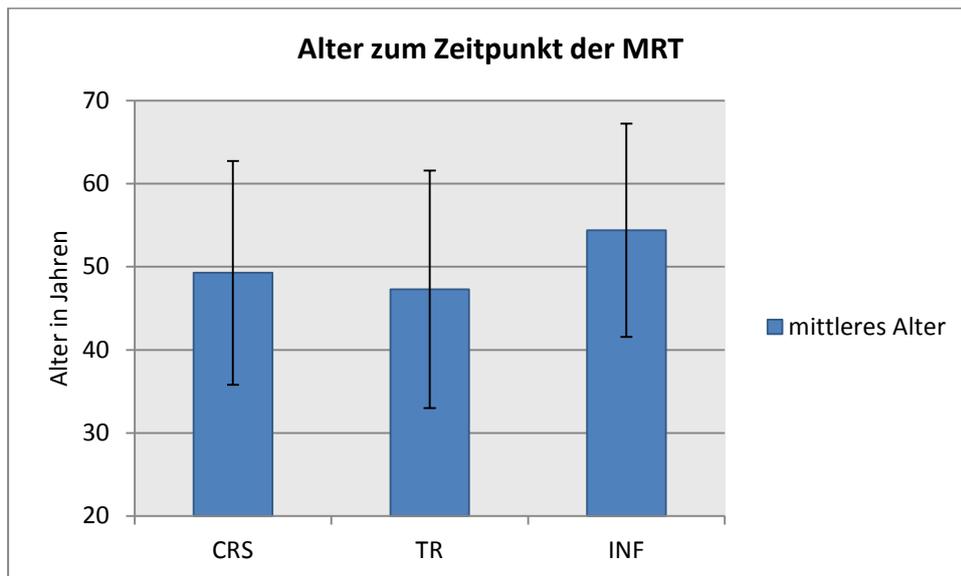


Abbildung 10: Alter zum Zeitpunkt der MRT

In der Post-Hoc-Testung zeigte sich, dass die Patienten mit einer postinfektiösen Riechstörung zum Zeitpunkt der MRT im Vergleich 7,1 Jahre älter waren als die Patienten mit einer posttraumatischen Riechstörung ($p < 0,001$) und 5,1 Jahre älter als die Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis ($p = 0,04$).

3.2.2.2 Auswertung des Volumens des Bulbus olfactorius

In keiner der 3 Gruppen konnte ein Seitenunterschied zwischen linker und rechter Seite im Volumen des Bulbus olfactorius festgestellt werden ($F(1,348) = 1,9$; $p = 0,17$). Jedoch besteht ein Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und der Art der Riechstörung. Die Mittelwerte der Bulbusvolumina unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen ($F(2,348) = 9,07$;

Ergebnisse

$p < 0,001$). Im Post-Hoc-Test wurde gezeigt, dass das Bulbusvolumen bei den Patienten mit einer posttraumatischen Riechstörung am kleinsten ist. Die mittlere Differenz der Volumina betrug $6,4 \text{ mm}^3$ gegenüber der CRS-Gruppe ($p < 0,002$) und $5,7 \text{ mm}^3$ gegenüber den Patienten mit postinfektiöser Riechstörung ($p < 0,007$).

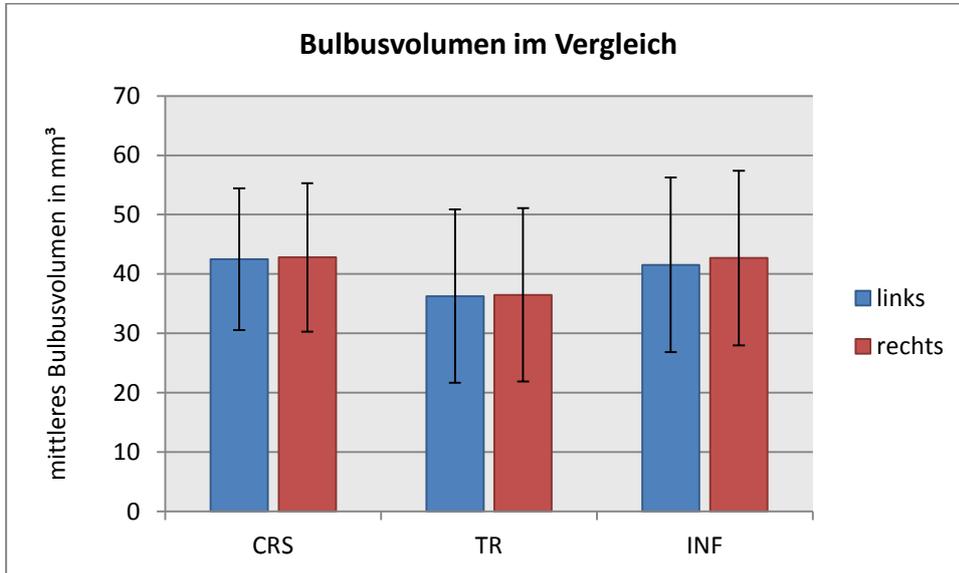


Abbildung 11: Vergleich des Bulbusvolumens (Mittelwert) in den verschiedenen Gruppen

3.2.2.3 Sulcus olfactorius

Im Mittel war der linke Sulcus $6,7 \text{ mm}$ und der rechte Sulcus $7,0 \text{ mm}$ tief. Im Gegensatz zum Bulbus olfactorius, ließ sich hier ein signifikanter Seitenunterschied nachweisen ($F(1,325)=19,5$; $p < 0,001$). Der rechte Sulcus olfactorius ist tiefer als der linke, die mittlere Differenz betrug $0,36 \text{ mm}$, $p < 0,001$. Allerdings konnte kein Unterschied in der Sulcustiefe zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden ($F(2,325)=0,15$; $p=0,86$). Auch der post-Hoc-Test ergab keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Differenz der Mittelwerte.

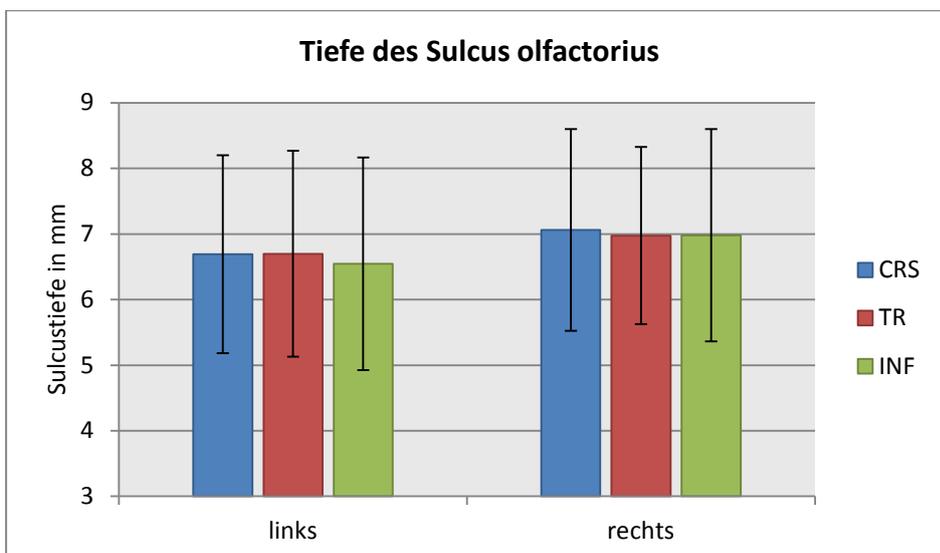


Abbildung 12: Tiefe Sulcus olfactorius in den verschiedenen Gruppen

Die Tiefe des rechten Sulcus olfactorius korreliert mit der Riechschwelle ($p=0,012$). Weiterhin kann ein Zusammenhang zwischen Alter und Sulcustiefe angenommen werden. Der linke Sulcus wird mit dem Alter kleiner: $r_{332}=-0,12$; $p=0,024$. Beim rechten Sulcus ist eine ähnliche Tendenz zu erkennen: $r_{340}=-0,09$; $p=0,093$.

3.2.2.4 Auswertung der Riechtestung in den Gruppen

Beim Vergleich der SDI-Werte wies die Gruppe der posttraumatischen Riechstörung die schlechtesten Ergebnisse bei den Riechtestungen auf ($F(2,364)=14,9$, $p<0,001$). Die mittlere Differenz betrug $-3,6$ gegenüber der CRS-Gruppe ($p=0,001$) und $-5,2$ gegenüber der INF-Gruppe ($p<0,001$). Wir konnten einen Einfluss feststellen von der Art der Riechstörung auf die Ergebnisse in den verschiedenen Teilen des Riechtestes ($F(2,364)=3,77$; $p=0,024$).

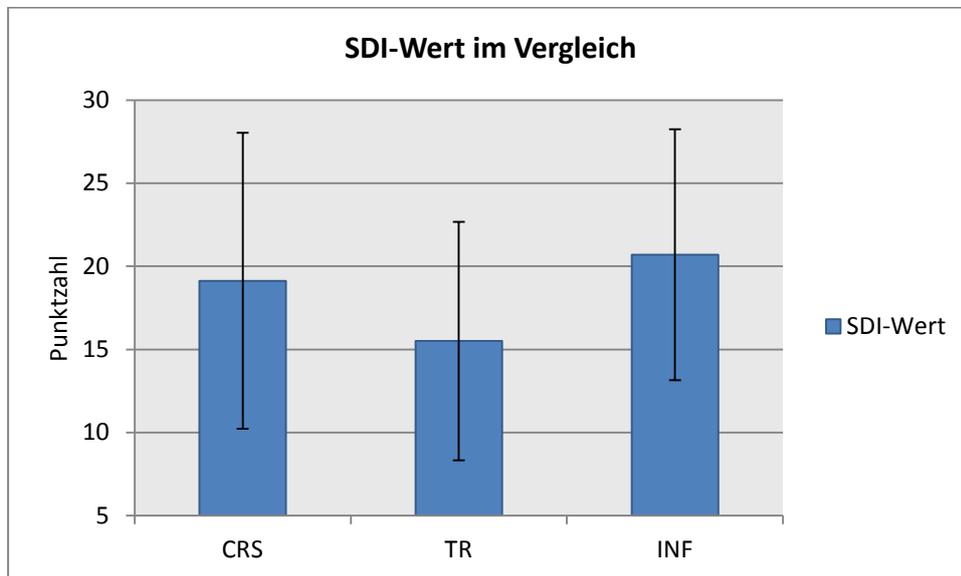


Abbildung 13: SDI-Werte in den einzelnen Gruppen

Schaut man sich die einzelnen Testungen an, so schnitten alle drei Gruppen bei der Testung der Riechschwelle verglichen mit den anderen Teilen des Riechtestes am schlechtesten ab. Zur Diskrimination ergab sich eine mittlere Differenz von $-5,0$ ($p<0,001$) und zur Identifikation von $-4,9$ ($p<0,001$).

Die CRS-Patienten und die Gruppe der postinfektiösen Riechstörungen hatten weitestgehend gleiche Ergebnisse im Riechtest. Sie unterschieden sich nicht hinsichtlich der Riechschwelle, jedoch waren die CRS-Patienten bei der Identifikation schlechter als die INF-Gruppe.

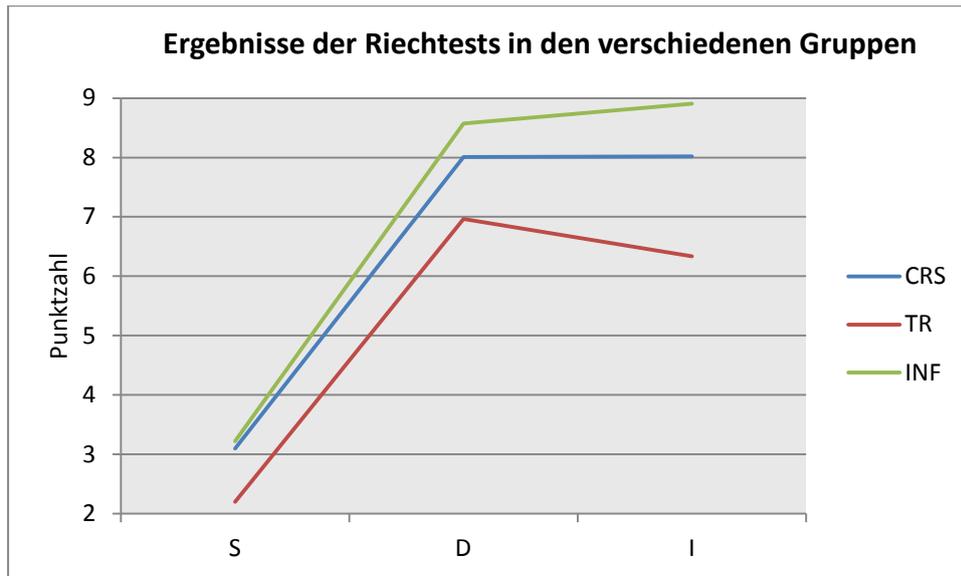


Abbildung 14: S-,D-,I-Werte in den einzelnen Gruppen

3.2.2.5 Zusammenhang zwischen SDI-Wert und Bulbusvolumen

Wie auch beim gesamten Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen Bulbusgröße und Ergebnis im Riechtest gibt. Ein größeres Volumen des Bulbus olfactorius geht mit einem höheren SDI-Wert einher: $r=0,21$, $p<0,001$ (rechts) und $r=0,23$, $p<0,001$ (links). Auch innerhalb der einzelnen Testungen ist dieser Zusammenhang zu erkennen (siehe Tabelle 6). Sowohl für die Riechschwelle, das Diskriminationsvermögen als auch das Identifikationsvermögen gehen größere Bulbi mit höheren Punktzahlen in den einzelnen Testungen einher. Man kann allerdings nicht eindeutig sagen, dass einer der Tests eine bessere Korrelation mit dem Bulbusvolumen aufweist.

Ergebnisse

	r OB	I OB	S	D	I	SDI	r OS
I OB							
r	0,85						
p	0,000						
Riechschwelle (S)							
r	0,13	0,16					
p	0,026	0,006					
Diskrimination (D)							
r	0,17	0,17	0,49				
p	0,004	0,004	0,000				
Identifikation (I)							
r	0,22	0,23	0,51	0,62			
p	0,000	0,000	0,000	0,000			
SDI							
r	0,21	0,23	0,73	0,87	0,88		
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
r OS							
r	0,01	0,00	0,15	0,09	0,03	0,09	
p	0,806	0,953	0,012	0,132	0,660	0,116	
I OS							
r	0,07	0,08	0,07	0,04	0,06	0,06	0,57
p	0,241	0,198	0,261	0,540	0,328	0,299	0,000

Tabelle 9: Partielle Korrelation, n=297

3.3 Beurteilerübereinstimmung und Beurteiler-Reliabilität

3.3.1 Untersuchung der Beurteilerübereinstimmung

Um die Beurteilerübereinstimmung zu ermitteln, wurden Messungen an 50 Patienten von zwei verschiedenen Untersuchern verglichen. Bei 50 Messungen betrug der Median der Anzahl an vermessenen Schichten 7, bei einer Spanne von 3-10 Schnitten.

	N	Min	Max	M	SEM	SD
Schichten rechts Untersucher 1	50	3	10	6,74	0,21	1,5
Schichten rechts Untersucher 2	50	3	10	6,92	0,2	1,4
Schichten links Untersucher 1	48	4	10	6,79	0,18	1,2
Schichten links Untersucher 2	48	5	10	6,96	0,16	1,1

Tabelle 10: deskriptive Statistik zum Vergleich der gemessenen Schichten, N= Anzahl der Bulbi

Ergebnisse

Im Mittel unterschieden sich die Messungen der zwei Untersucher um 0,27 mm³ (SD 3,04) auf der rechten Seite und um 0,07 mm³ (SD 2,46) auf der linken Seite. Für den linken Bulbus olfactorius beträgt die Reliabilität $r_{48}=0,98$, $p<0,001$ und für den rechten Bulbus olfactorius ergibt sich $r_{50}=0,98$, $p<0,001$. Des Weiteren wurde überprüft, wie oft die Untersucher eine unterschiedliche Anzahl an Schichten vermessen hatten, also inwiefern dieselben Kriterien zur Unterscheidung von Bulbus und Tractus olfactorius verwendet wurden. In 52% der Fälle wurde für den rechten Bulbus olfactorius dieselbe Anzahl an Schichten vermessen, in 34% gab es einen Unterschied von 1 Schicht und in 14% von 2 Schichten. Beim linken Bulbus olfactorius wurden in 54% die gleiche Anzahl an Schichten ausgewählt, in 36% gab es einen Unterschied von 1 Schicht, in 8% von 2 Schichten und in 2% von 3 Schichten.

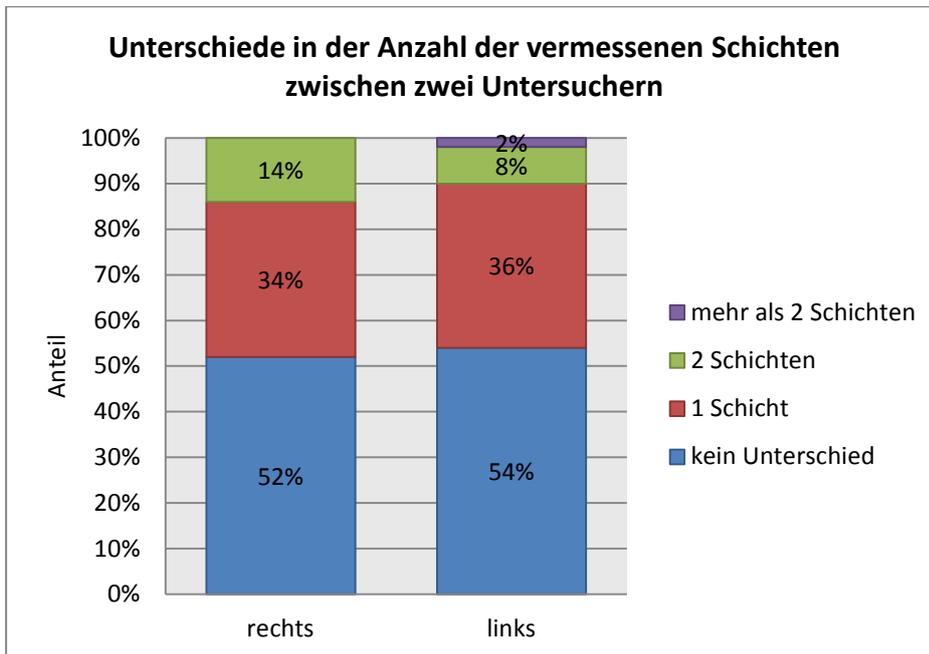


Abbildung 15: Unterschiede in der Anzahl der vermessenen Schichten des Bulbus olfactorius zwischen den Untersuchern

3.3.2 Reliabilität der Messungen innerhalb eines Untersuchers

Um die Reliabilität der Messungen innerhalb eines Untersuchers zu überprüfen, wurden Messungen an jeweils 224 Bulbi verglichen. Die Differenz der Messungen in Bezug auf das Volumen des Bulbus olfactorius betrug im Mittel 0,84 mm³ auf der rechten Seite (SD = 4,77) und 0,61 mm³ auf der linken Seite (SD = 4,36). Die Reliabilität bei 224 Messungen eines Untersuchers ergab folgende Ergebnisse: Links: $r_{224}=0,945$, $p<0,001$; Rechts: $r_{224}=0,949$, $p<0,001$.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Patienten mit Riechstörungen haben kleinere Bulbi

Die Bulbusvolumina unseres Patientenkollektivs betragen im Mittel 39,8 mm³ auf der rechten und 39,3 mm³ auf der linken Seite. Dies liegt unter den Normwerten nach der Definition von Buschhüter et. al. 2008 und unter den durchschnittlichen Bulbusvolumina gesunder Probanden (Rombaux et al., 2009a). Patienten mit Riechstörungen weisen also deutlich kleinere Bulbi auf. Dies wurde schon in vorangegangenen Studien festgestellt, bei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung (Yousem et al., 1996b; Mueller et al., 2005b; Rombaux et al., 2006a), Patienten mit idiopathischen Riechstörungen (Rombaux et al., 2010b), Patienten mit postinfektiöser Riechstörung (Mueller et al., 2005b; Rombaux et al., 2006b, 2009b) sowie Patienten mit sinunasalen Riechstörungen (Rombaux et al., 2008; Gudziol et al., 2009). Unsere Ergebnisse bestätigen die vorangegangenen Untersuchungen.

Die Volumenreduktion des Bulbus olfactorius bei Riechstörungen, vor allem aufgrund peripherer Ursachen, ist ein charakteristisches klinisches Merkmal (Mueller et al., 2005b). Olfaktorische Deprivation in Form der unterschiedlichen Riechstörungen führen dabei zu Volumenreduktion. Die Größe des Bulbus olfactorius wird durch die afferenten Signale aus den olfaktorischen Rezeptorneuronen, durch Signale vom zentralen Nervensystem sowie durch direkte Schädigung beeinflusst (Mazal et al., 2016). Inwiefern Neurogenese im Bulbus olfactorius abläuft, steht zur Zeit noch zur Debatte. Einerseits wurde gezeigt, dass Zellen aus der SVZ in den OB einwandern (Curtis et al., 2007) und eine ständige Synaptogenese stattfindet (Lledo und Gheusi, 2003). Später erschienen jedoch Studien welche dies anzweifelten (Sanai et al., 2011; Bergmann et al., 2012).

Das Volumen des Bulbus olfactorius korreliert mit der Riechfunktion

Unabhängig von der Ursache der Riechstörung fanden wir in allen Gruppen einen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen im Riechtest und der Größe des Bulbus olfactorius. Je höher der SDI-Wert, desto größer war auch das Bulbusvolumen bzw. je schlechter das Riechvermögen, desto kleiner war das Bulbusvolumen.

Unsere Ergebnisse bestätigen vorherige Untersuchungen in verschiedenen Patientengruppen, welche den Bulbus olfactorius als morphologisches Korrelat zur Riechfunktion vermuteten. Erste Studien von Yousem et al. an Patienten mit kongenitaler (Yousem et al., 1996a) und posttraumatischer Riechstörung (Yousem et al., 1996b) zeigten morphologische Veränderungen des Bulbus olfactorius bei schweren Einschränkungen der Riechfunktion. Auch Untersuchungen von Patienten mit postinfektiöser Riechstörung

Diskussion

(Rombaux et al., 2006b) oder auch idiopathischer Riechstörung (Rombaux et al., 2010b) ergaben kleinere Bulbi bei niedrigen SDI-Werten. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechfunktion zeigte auch eine Studie an 125 gesunden Probanden (Buschhüter et al., 2008). Der Bulbus olfactorius ist die erste Anlaufstation der olfaktorischen Rezeptorneurone und für die erste Verarbeitung der Informationen zuständig. Aufgrund seiner Plastizität verändert sich seine Morphologie je nach den äußeren Einflüssen. Verringern sich die ankommenden Signale, so zeigt sich dies in einem kleineren Volumen (Cummings et al., 1997b) wie bei den Patienten mit postinfektiösem Riechverlust oder auch Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. Umgekehrt führen Schäden am Bulbus olfactorius, wie bei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung, ebenfalls zur Einschränkung der Riechfunktion. Unsere Studie untermauert die Stellung des Bulbus olfactorius als Indikator für das Riechvermögen.

Bei der Betrachtung der Subtests konnten wir ebenfalls jeweils einen Zusammenhang zwischen Bulbusvolumen und Riechfunktion erkennen. Alle drei Teile (Riechschwelle, Identifikationsvermögen und Diskriminationsvermögen) korrelierten gleichermaßen mit dem Bulbusvolumen. Man kann nicht sagen, dass einer der Tests eine bessere Korrelation mit dem Bulbusvolumen aufweist als ein anderer. Man sollte also immer alle drei Testungen durchführen und den gesamt SDI-Wert ermitteln, wenn man das Riechvermögen beurteilen möchte. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Müller et al. in einer Studie von 2005 an 22 Patienten mit posttraumatischen und postinfektiösen Riechstörungen (Mueller et al., 2005b). In einer Studie von Rombaux et al. an Patienten mit postinfektiösen Riechstörungen korrelierte das Bulbusvolumen mit dem Identifikationsvermögen. Die Dauer des Riechverlustes korrelierte negativ mit Identifikationsvermögen und der Riechschwelle, jedoch nicht mit dem Diskriminationsvermögen (Rombaux et al., 2006b). Bei Patienten mit idiopathischer Riechstörung korrelierte nur die Riechschwelle mit dem Bulbusvolumen (Rombaux et al., 2010b). In der Untersuchung von Buschhüter et al. korrelierte nur der Identifikationstest mit dem Volumen des rechten Bulbus olfactorius ($r_{125}=0,25$, $p<0,05$), partielle Korrelationen für die Riechschwelle oder die Diskrimination in Bezug auf das Bulbusvolumen waren nicht signifikant (Buschhüter et al., 2008). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Studie von Seubert et al. welche 90 Patienten untersuchte und eine Korrelation von Identifikationsvermögen und Bulbusvolumen aufzeigte (Seubert et al., 2013). Der Unterschied könnte zum einen durch die Probandenzahl zustande kommen. In unserer Studie konnten wir auf eine größere Anzahl an Daten zurückgreifen. Zum anderen handelte es sich bei den Studien von Buschhüter et al. und Seubert et al. um gesunde Probanden und nicht um Patienten mit Riechstörungen. Bei der Studie von Negoias et al. an Patienten mit einer Major Depression korrelierte nur der linke Bulbus olfactorius mit der Riechschwelle

(Negoias et al., 2010). Man könnte vermuten, dass das Krankheitsbild einen Einfluss auf das Abschneiden in den unterschiedlichen Subtests bei der Riechtestung hat.

Das Bulbusvolumen korreliert nicht mit dem Alter der Patienten

In unserer Studie konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Bulbusvolumen feststellen im Gegensatz zu Untersuchungen von Yousem et al. oder Buschhüter et al.. In beiden Studien war das Bulbusvolumen stabil bzw. nahm zu bis zu einem Alter von ca. 40 Jahren, anschließend nahm es ab (Yousem et al., 1998; Buschhüter et al., 2008). Allerdings handelte es sich dabei um gesunde Probanden und nicht um Patienten mit Riechstörungen. In unserem Kollektiv befanden sich nur Patienten mit Riechstörungen, welche von vornherein kleinere Bulbi haben. Der Einfluss des Alters könnte hier vergleichsweise geringer sein als in gesunden Probanden.

Die Tiefe des rechten Sulcus olfactorius nimmt mit dem Alter ab

Für den rechten Sulcus olfactorius ließ sich eine Tendenz erkennen, wobei die Tiefe des Sulcus mit dem Alter abnimmt. Die Tiefe der Sulci betrug bei unseren Patienten im Mittel 6,9 mm auf der rechten und 6,6 mm auf der linken Seite, also deutlich unter den Normwerten gesunder Probanden von 8 mm. Dies könnte am Alter unseres Patientenkollektivs liegen, da der Normwert an gesunden jüngeren Probanden getestet wurde (Abolmaali et al., 2002). Man sollte in Betracht ziehen, die Normwerte für den Sulcus olfactorius ebenfalls dem Alter anzupassen.

Die Gruppe der postinfektiösen Riechstörungen ist im Durchschnitt am ältesten

Die Gruppe mit den durchschnittlich ältesten Patienten war die Gruppe der postinfektiösen Riechstörungen mit einem mittleren Alter von 54,4 Jahren. Die Patientengruppe mit posttraumatischen Riechstörungen war mit einem Alter von durchschnittlich 47,6 Jahren am jüngsten. Dazwischen liegt die Gruppe der Patienten mit chronischer Rhinosinusitis mit einem mittleren Alter von 49,3 Jahren. Bei der Untersuchung von nicht-sinusalen Riechstörungen waren die Patienten mit posttraumatischer Riechstörung ebenfalls signifikant jünger (mittleres Alter 44 Jahre) als Patienten mit postinfektiöser Riechstörung (Fonteyn et al., 2014). Eine Studie an 3400 Patienten aus dem Jahr 2012 kam zu einer ähnlichen Beobachtung. Im Vergleich zu den Patienten mit posttraumatischen oder sinusalen Riechstörungen waren die Patienten mit postinfektiöser Riechstörung signifikant älter, das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre. Auch dort waren die Patienten mit posttraumatischer Riechstörung am jüngsten (mittleres Alter 45,7 Jahre). Patienten mit sinusalen Riechstörungen hatten ein mittleres Alter von 49,9 Jahren. In dieser Studie wurde gleichzeitig auch der Einfluss des Geschlechts betrachtet und man fand heraus, dass

posttraumatische Riechstörungen vorwiegend Männer (Ratio w:m 0,8) und postinfektiöse Riechstörungen vorwiegend Frauen (Ratio 2,39) betraf. Hormonelle Veränderungen wurden als eine Ursache dafür diskutiert (Fark und Hummel, 2013). Die abnehmende Regenerationsfähigkeit des Riechepithels im Alter nach viralen Infektionen könnte ein weiterer Grund für den Altersunterschied darstellen.

Das Volumen von rechtem und linkem Bulbus olfactorius unterscheidet sich nicht

Beim Vergleich der Größe des Bulbus olfactorius zwischen linker und rechter Hemisphäre konnten wir keinen Unterschied feststellen. Auch Müller et al. stellten zwar eine große interindividuelle Variation des Bulbusvolumen fest, jedoch war die intraindividuelle Variation sehr gering (Mueller et al., 2005b). Bei der Untersuchung von Patienten mit postinfektiöser Riechstörung wurde ebenfalls kein Unterschied zwischen linkem und rechtem Bulbus festgestellt (Rombaux et al., 2006b). In einer Untersuchung gesunder Probanden von 2013 testete man im Riechtest linke und rechte Seite getrennt voneinander und konnte einen Zusammenhang zwischen der Bulbusgröße und dem Ergebnis im Riechtest erkennen. Die Probanden wiesen jeweils auf der Seite, mit der sie besser riechen konnten, einen größeren Bulbus auf (Hummel et al., 2013). Eine weitere Studie an Patienten mit Deviation des Nasenseptums ergab kleinere Bulbi auf der Seite der Verengung (Altundag et al., 2014). In unserer Studie handelte es sich um Patienten mit Riechstörungen, wobei die Pathologien vor allem beide Nasenlöcher gleichermaßen betrafen. Dies führt eher zu einer beidseitigen Verringerung der Bulbusvolumina, welches das Fehlen von Seitenunterschieden in der Größe der Bulbi erklären könnte. Die Patientendaten, die wir in unserer Studie verwendeten, beinhalteten eine dirhinale Riechtestung - es wurden also beide Nasenlöcher gleichzeitig getestet. In einer Studie aus dem Jahr 2002 untersuchte man die Riechschwelle bei mono- und dirhinaler Testung. Man konnte keinen signifikanten Unterschied feststellen (Frasnelli et al., 2002). Wir können also davon ausgehen, dass die Durchführung des Riechtests an beiden Nasenlöchern gleichzeitig, ebenso genau ist, wie die Testung jedes Nasenlochs getrennt voneinander.

Der rechte Sulcus olfactorius ist tiefer als der linke Sulcus olfactorius

Im Gegensatz zu den Bulbusvolumina konnte für den Sulcus olfactorius ein Seitenunterschied festgestellt werden, wobei der rechte Sulcus tiefer ist als der linke. Damit konnten wir Ergebnisse vorheriger Studien bestätigen, welche ebenfalls einen tieferen rechten Sulcus olfactorius gemessen hatten sowohl bei Patienten mit Anosmie (Abolmaali et al., 2002) als auch bei gesunden Probanden (Hummel et al., 2003). Im Mittel betrug die Sulcustiefe 7,0 mm rechts bzw. 6,7 mm links. Dies ist deutlich weniger als in einer Studie von Hummel et al. aus dem Jahr 2003, wo der Sulcus olfactorius im Mittel 19,1 mm rechts bzw.

16,7 mm links betrug. Diese Studie wurde allerdings zum einen an gesunden Probanden durchgeführt. Zum anderen waren die Probanden deutlich jünger als in unserer Studie (mittleres Alter 28,3 Jahre), welches zu diesen unterschiedlichen Werten führen könnte. Weiterhin korrelierte in der Studie von Hummel et al. die Tiefe des linken Sulcus mit der Riechfunktion. Dies konnten wir nicht nachweisen. Wir sahen, dass die Tiefe des rechten Sulcus olfactorius mit der Riechschwelle korrelierte. Dies stützt eher die Vermutung, dass die rechte Hemisphäre eine größere Rolle bei der Verarbeitung von Riecheindrücken spielt (Zatorre et al., 1992).

Die Tiefe des Sulcus olfactorius unterscheidet sich nicht in den verschiedenen Gruppen

Für den Bulbus olfactorius konnten wir signifikante Unterschiede hinsichtlich des Volumens in den drei Gruppen aufzeigen. Dies war für den Sulcus olfactorius nicht der Fall, es gab keinen signifikanten Unterschied in der Differenz der Mittelwerte. Dies lässt vermuten, dass der Sulcus olfactorius im Gegensatz zum Bulbus olfactorius weniger kurzfristigen Veränderungen unterworfen ist. Seine Tiefe scheint vielmehr mit langfristigen strukturellen Veränderungen zusammen zu hängen, wie beispielsweise angeborener Anosmie oder dem Alter und sich nach akuten Ereignissen weniger zu ändern (Abolmaali et al., 2002).

TR-Patienten haben das geringste Bulbusvolumen und die schlechteste Riechfunktion

Die CRS-, TR- und INF-Gruppe unterschieden sich signifikant hinsichtlich der Mittelwerte der Bulbusvolumina. Dabei wiesen die Patienten mit posttraumatischer Riechstörung die kleinsten Bulbi auf. Auch beim SDI-Wert hatten sie die kleinsten Punktzahlen im Vergleich zu den anderen Gruppen. Müller et al. untersuchte 2005 Patienten mit posttraumatischer als auch postinfektiöser Riechstörung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Bulbusvolumen zwischen den Patientengruppen. Allerdings wurden weniger Patienten untersucht als in unserer Studie (31). Eine Studie aus dem Jahr 2006 an Patienten mit postinfektiöser und posttraumatischer Riechstörung sowie mit Nasenpolypen zeigte signifikant geringere Bulbusvolumina in der Gruppe mit posttraumatischer Riechstörung (Rombaux et al., 2006c). In einer Untersuchung von 2012 wurden Patienten mit posttraumatischer und postinfektiöser Riechstörung hinsichtlich der Regeneration verglichen. Die TR-Patienten hatten geringere Erholungsraten als INF-Patienten. Dabei führten initial größere Bulbi auch zu besserer Genesung. Patienten mit einem Bulbusvolumen kleiner als 40 mm³ zeigten keine Besserung der Riechfunktion nach 15 Monaten (Rombaux et al., 2012). Die Patienten der TR-Gruppe unserer Studie wiesen im Mittel Bulbusvolumina von 36,5 mm³ rechts bzw. 36,1 mm³ links auf und die INF-Gruppe von 42,7 mm³ rechts bzw. 41,5 mm³ links. Nach der Studie von Rombaux et al. könnte man hier also ebenfalls eine geringere Regenerationsrate in der TR-Gruppe im Vergleich zur

INF-Gruppe vermuten, welches sich im niedrigeren SDI-Wert widerspiegelt. Auch eine Studie aus dem Jahr 2014 stellte bei Untersuchungen von nicht-sinusalen Riechstörungen fest, dass posttraumatische Riechstörungen häufig schwerwiegender sind und öfter mit Anosmie einhergehen als beispielsweise postinfektiöse Riechstörungen (Fonteyn et al., 2014). Bei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung liegt häufig ein Schädel-Hirn-Trauma zugrunde mit Schädigung des Bulbus olfactorius oder auch Abriss der Fila olfactoria. Die Verarbeitung der Signale aus den olfaktorischen Rezeptorneuronen ist gestört bzw. unterbrochen und die Patienten verlieren ihr Riechvermögen (Yousem et al., 2001). Je nach Ausmaß der Schädigung kann sich der Bulbus wieder regenerieren. Kleine Volumina deuten auf eine schwerere Schädigung hin, in den MRT-Bildern ist der Bulbus oft kaum klar abgrenzbar. Dies zeigt sich dann in schlechteren Ergebnissen im Riechtest (Yousem et al., 1996b; Rombaux et al., 2012). Während bei den TR-Patienten die Schädigung zentral liegt, so ist sie bei den CRS- und INF-Patienten peripher. Die Bulbusvolumina der CRS- und INF-Gruppe zeigten keine signifikanten Unterschiede. Im Riechtest erzielten diese Gruppen bessere Ergebnisse, die Regenerationsfähigkeit scheint besser zu sein. Die Ergebnisse der Riechtests könnten auf eine größere und dauerhafte Schädigung bei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung im Vergleich zu Patienten mit postinfektiöser Riechstörung oder chronischer Rhinosinusitis hinweisen.

Die Gruppen erzielen unterschiedliche Ergebnisse in den einzelnen Subtests

Die Testung des Riechvermögens beinhaltet die Überprüfung der Riechschwelle, des Identifikationsvermögens sowie des Diskriminationsvermögens. In unserer Studie hatten alle drei Gruppen die schlechtesten Ergebnisse bei der Testung der Riechschwelle. In den vorangegangenen Studien wurden die Subtests meist nicht einzeln betrachtet, außerdem wurde häufig nur eine bestimmte Patientengruppe untersucht, sodass nicht viele vergleichbare Daten vorliegen.

Eine prospektive Studie, welche Riechfunktion und Bulbusvolumen von Patienten mit posttraumatischer bzw. postinfektiöser Riechstörung an zwei verschiedenen Zeitpunkten testete, fand eine Korrelation zwischen Veränderungen im Bulbusvolumen und Veränderungen bei der Riechschwelle bei hyposmischen Patienten (Haehner et al., 2008). Auch bei einer Untersuchung von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis nach deren Behandlung, korrelierte die Zunahme im Bulbusvolumen mit der höheren Punktzahl in der Riechschwelle, jedoch nicht mit dem Diskriminations- oder Identifikationsvermögen (Gudziol et al., 2009). Die Riechschwelle scheint einen direkten Zusammenhang mit der peripheren Riechfunktion zu haben und könnte ein sensibler Marker für Veränderungen im Riechvermögen sein, sowohl bei Verschlechterung als auch Verbesserung der Riechfunktion. Diskriminations- und Identifikationsvermögen werden vor allem von zentralen

Prozessen beeinflusst, wobei der Temporal- und Frontallappen dabei eine Schlüsselposition einnehmen. Störungen in diesen Gebieten gingen mit Beeinträchtigungen bei der Riechtestung einher, bei der Identifikation (Jones-Gotman und Zatorre, 1988) als auch bei der Diskrimination (Zatorre und Jones-Gotman, 1991) von Düften.

Die Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen hatten insgesamt in allen drei Testungen die schlechtesten Werte. Diese Ergebnisse stimmen mit vorherigen Studien überein, welche zeigten, dass posttraumatische Riechstörungen eher geringe Regenerationsraten haben (Rombaux et al., 2012).

Die CRS- und INF-Patienten zeigten ähnliche Werte bei der Riechschwelle und Diskrimination. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Testung der Identifikation, bei der die INF-Gruppe besser abschnitt. Man kann also vermuten, dass die verschiedenen Riechtests auch verschiedene Dimensionen des Riechens abbilden und dass die unterschiedlichen Pathomechanismen der Riechstörungen sich in differenzierten Ergebnissen im Riechtest äußern (Hummel et al., 2015).

Einfluss der Krankheitsdauer

Bei den verwendeten Daten lagen uns keine Informationen zur Dauer der Erkrankung vor. Wir können also in unserer Studie keine Aussage zum Einfluss der Krankheitsdauer auf das Bulbusvolumen oder die Sulcustiefe treffen. In einer Studie von Rombaux et al. wurden 26 Patienten mit postinfektiöser Riechstörung untersucht und festgestellt, dass eine negative Korrelation zwischen Bulbusvolumen und der Dauer der Erkrankung bestand (Rombaux et al., 2006b). Man kann vermuten, dass ein längeres Fehlen von afferenten Signalen zum Bulbus olfactorius zu einer Volumenabnahme führt, da der Reiz zur Neurogenese fehlt.

4.2 Diskussion von Material und Methoden

Die MRT ist die Methode der Wahl zur Untersuchung von Riechstörungen

Die Magnetresonanztomographie ist die beste Untersuchungsmethode zur Darstellung von intrakraniellen Strukturen. Sie hat einen hohen Weichteil-Kontrast und ermöglicht die Untersuchung von Läsionen im Parenchym. Die Computertomographie hat nur einen limitierten Weichteil-Kontrast und ist deshalb eher für die Darstellung der knöchernen Strukturen geeignet, so wird sie vor allem für die Untersuchung von Traumapatienten genutzt (Duprez und Rombaux, 2010).

Ist eine Untersuchung mit einem 3T MRT besser als 1,5T ?

Unsere Studie wurde mit einem 1,5T-MRT durchgeführt, wie die meisten Studien vorher auch. Duprez und Rombaux hatten die Verwendung eines 3T-MRT favorisiert aufgrund des höheren Signal-Rausch-Verhältnisses und der höheren Auflösung. Sie sahen allerdings keinen signifikanten Nachteil für die Bulbusvolumetrie bei der Verwendung von Bildern mit einem 1,5T Gerät (Duprez und Rombaux, 2010). Auch Abolmaali et. al. empfahlen die Verwendung von 3T bis 7T MRT für ein stärkeres Signal und eine bessere Darstellung kleiner Strukturen, zu welchen der Bulbus und Tractus olfactorius gehören. Diese Geräte sind allerdings nicht verbreitet verfügbar und so wurde die Verwendung von 1,5T Geräten durch Nutzung spezieller Spulen und Bildsequenzen optimiert (Abolmaali et al., 2008).

Einfluss der Schichtdicke auf das Bulbusvolumen

Die ersten Untersuchungen mit dem MRT wurden mit einer Schichtdicke von 3 mm durchgeführt (Yousem et al., 1996a). Die Anzahl der Schichten auf denen der Bulbus olfactorius zu sehen ist, ist niedriger als bei einer Schichtdicke von 2 mm oder 1,5 mm. Da bei der Ermittlung des Volumens die umfahrene Fläche mit der Schichtdicke multipliziert wird, ist die Abweichung von der wahren Größe des Bulbus höher, je größer die Schichtdicke ist. Auch ist der Übergang von Bulbus zu Tractus olfactorius weniger gut abgrenzbar. Jüngere Untersuchungen wurden vermehrt mit kleineren Schichtdicken durchgeführt. Für zukünftige Messungen und die Vergleichbarkeit von Daten, kann es sinnvoll sein, sich auf eine Schichtdicke festzulegen, um genaue Volumina zu erhalten und eine exakte Vergleichbarkeit zu garantieren.

Die Methode hat eine hohe Reliabilität

Die Vermessung des Bulbus sowie des Sulcus erfolgte manuell am PC. In einem weiteren Schritt wurde die Reliabilität des Verfahrens in Bezug auf die Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Untersuchern ermittelt. Dafür wurden zusätzliche Messungen mit zwei Untersuchern durchgeführt. Sowohl die Übereinstimmung innerhalb eines Beurteilers als auch die Übereinstimmung zwischen den Beurteilern war hoch ($r=0,98$ und $r=0,94$). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen früherer Studien. 1997 erhielt Yousem et al. Reliabilitätskoeffizienten von $r>0,919$ innerhalb eines Untersuchers und $r>0,924$ zwischen unterschiedlichen Untersuchern (Yousem et al., 1997). In einer weiteren Studie von 1998 zeigte sich ebenfalls eine hohe Beurteilerübereinstimmung, $r=0,92$ für die rechte und $0,94$ für die linke Seite (Yousem et al., 1998). Auch in einer Studie an Parkinson-Patienten ergaben sich ähnlich hohe Reliabilitätskoeffizienten zwischen den Beurteilern, $r=0,96$ für die rechte Seite bzw. $r=0,98$ für die linke Seite (Mueller et al., 2005a). Wir bestätigen mit unserer

Studie, dass die MRT-gestützte Bulbusvolumetrie eine verlässliche Methode zur Ermittlung des Bulbusvolumens darstellt.

Es wurde weiterhin geprüft, in wie vielen Fällen zwei Untersucher die gleiche Anzahl der Schichten vermessen hatten, also ob sie gleichermaßen den Übergang von Bulbus zu Tractus olfactorius definierten. In 54% der Fälle gab es eine komplette Übereinstimmung. Da die Reliabilität zwischen den Untersuchern trotzdem sehr hoch ist, kann man davon ausgehen, dass der Einfluss der letzten Schicht (Übergang von Bulbus zu Tractus) auf das Gesamtvolumen des Bulbus eher gering ist. Bei den ohnehin kleinen Volumina der Patienten mit Riechstörungen scheint die letzte Schicht keine großen Unterschiede im Volumen hervorzurufen (Hummel et al., 2015).

Welchen Einfluss hat die verwendete Software auf die Genauigkeit der Messung?

Zur Vermessung der Bulbi und Sulci verwendeten wir die Bildbetrachtungssoftware Carestream (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA). Die planimetrische Messung erfolgte Freihand durch Umrandung der Bulbi mit dem Cursor. Des Weiteren existiert unter anderem die Software Amira, bei welcher die Messung durch das Anklicken von Pixeln erfolgt. Für zukünftige Studien könnte es interessant sein, ob es eine Abweichung bei den Messungen gibt und wie groß diese Abweichung ist. Dies könnte dazu beitragen, die Bulbusvolumetrie weiter zu standardisieren und die Vergleichbarkeit der Werte zu erhöhen.

Ausblick

Die Untersuchung von Patienten mit Riechstörungen mittels MRT ist ein sehr nützliches Instrument bei der Beurteilung der Riechfunktion (Hummel et al., 2015). Durch präzise Vermessungen des Bulbus olfactorius und Kombination mit psychophysischen Riechtests, ermöglicht es uns, Einblick in die Pathophysiologie des Riechens zu bekommen (Duprez und Rombaux, 2010). Die MRT-Untersuchung ist hilfreich bei der Diagnosefindung und dem Ausschluss neurologischer Ursachen, bei der Beobachtung des Krankheitsverlauf der Patienten sowie bei Entwicklung einer Prognose (Fonteyn et al., 2014). Die technische Weiterentwicklung der Geräte ermöglicht eine immer genauere Messung des Bulbus und Sulcus olfactorius. In Zukunft könnte es möglich sein, exaktere Prognosen zu stellen und Therapieversuche genauer zu evaluieren.

5 Zusammenfassung/Summary

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Seit der Einführung der MRT in den klinischen Alltag hat auch die Forschung an Riechstörungen einen Aufschwung erhalten. Es war möglich, zentrale Strukturen, die beim Riechen involviert sind, darzustellen und zu untersuchen. Der Bulbus olfactorius nimmt eine bedeutende Stellung in der Riechbahn ein, da er die erste Umschaltstation für afferente Signale darstellt und über eine hohe Plastizität verfügt. In den letzten Jahren war er Forschungsgegenstand vieler Studien. In verschiedenen Patientengruppen mit unterschiedlichen Riechstörungen wurden Bulbus, Tractus und Sulcus olfactorius vermessen, mit Kontrollgruppen verglichen und der Zusammenhang mit der Riechfunktion untersucht. Man fand heraus, dass die Größe des Bulbus olfactorius die Riechfunktion widerspiegelt.

Ziel unserer Studie war die Untersuchung des Bulbus und Sulcus olfactorius hinsichtlich der Größe und des Zusammenhangs mit der Riechfunktion in einem großem Patientenkollektiv, welches einheitlich untersucht worden war. Der Schwerpunkt sollte dabei auf der Betrachtung von Patienten mit Riechstörung aufgrund chronischer Rhinosinusitis, postinfektiöser und posttraumatischer Riechstörung liegen, da diese am häufigsten auftreten.

Material und Methoden: Bei unserer retrospektiven Studie untersuchten wir Daten aus den Jahren 2004 bis 2014 von 534 Patienten im Alter zwischen 7 und 87 Jahren aus dem Universitätsklinikum Saint Luc, Brüssel. Mit allen Patienten war eine ausführliche Anamnese und Untersuchung durchgeführt worden. Die Riechfunktion wurde mit Hilfe des SDI-Wert beurteilt. Dieser war zuvor mit Hilfe des Sniffin` Stick Test ermittelt worden, wobei die Riechschwelle, das Identifikationsvermögen und das Diskriminationsvermögen getestet wurden. Wir untersuchten das Volumen des Bulbus olfactorius und die Tiefe des Sulcus olfactorius anhand der vorliegend MRT Bilder, welche nach einem standardisierten Protokoll angefertigt worden waren. Bei der volumetrischen Messung mit Hilfe der Bildbetrachtungssoftware Carestream (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA) wurde der Bulbus olfactorius jeder Seite in den entsprechenden Schichten mit dem Cursor umfahren. Zur Ermittlung des Volumens in mm³ wurde die Oberfläche anschließend mit der Schichtdicke multipliziert. Der Sulcus olfactorius wurde in der PPTE (plane of the posterior tangent through the eyeballs) vermessen. Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS vs. 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

Ergebnisse:

(1) Wir konnten einen Zusammenhang zwischen dem Bulbusvolumen und der Riechfunktion in allen Patientengruppen nachweisen ($p < 0,001$).

(2) Die verschiedenen Subtests (Riechschwelle, Identifikation, Diskrimination) korrelierten gleichermaßen mit dem Bulbusvolumen.

(3) Rechter und linker Bulbus olfactorius unterschieden sich nicht hinsichtlich Ihrer Größe, jedoch war der rechte Sulcus olfactorius tiefer als der linke ($p < 0,001$).

(4) Der rechte Sulcus olfactorius korreliert mit der Riechschwelle ($p = 0,01$).

(5) Die Tiefe des Sulcus olfactorius nimmt mit dem Alter ab ($p = 0,018$).

(6) Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen hatten das kleinste Bulbusvolumen und die niedrigsten SDI-Werte ($p < 0,001$).

(7) Die niedrigsten Punktzahlen hatten die Patienten bei der Testung der Riechschwelle.

(8) Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Ergebnisse in den verschiedenen Subtests.

(9) Die Methode hat eine hohe Reliabilität für zwei bzw. einen Untersucher ($r = 0,98$ bzw. $r = 0,94$).

Schlussfolgerung: Mit unserer Studie konnten wir vorherige Studien bestätigen und erneut aufzeigen, dass die Untersuchung des Bulbus und Sulcus olfactorius mit der MRT eine geeignete Methode bei der Diagnostik von Riechstörungen ist und der Bulbus olfactorius als morphologisches Korrelat der Riechfunktion angesehen werden kann.

SUMMARY:

Introduction: Since the introduction of MRI in clinical practice research on olfactory disorders has increased. It was now possible to precisely depict and measure the olfactory bulb, tract and sulcus. The olfactory bulb has an important role for the sense of smell being the first relay station for afferent signals. Also the olfactory bulb is a structure of high plasticity. Olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth have been studied other the last years in various groups of patients as well as healthy subject. Results showed a correlation between olfactory function and olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth.

Objective: The aim of our study was the investigation of the size of the olfactory bulb and olfactory sulcus with regards to correlation with olfactory function in a large group of patients who have been well characterized in terms of olfactory function. We focused on patients with chronic rhinosinusitis, postinfectious and posttraumatic olfactory loss as these are the most common reasons for olfactory loss.

Methods: In our retrospective study we included 534 patients between the age of 7 and 87 years from a dataset of the Department of Otorhinolaryngology of the Saint Luc University Hospital in Brussels. All these patients had received an interview, clinical examination as well as psychophysical testing of the orthonasal olfactory function using the validated "Sniffin` Sticks" Test. Magnetic resonance imaging of the head was performed using a standardized protocol for olfactory bulb analysis. The olfactory bulb volume for each side (in mm^3) was

calculated by planimetric manual contouring using Carestream (Carestream Health, Inc., Rochester, New York, USA), addition of the surfaces of each slice and multiplication with the corresponding slice thickness. The olfactory sulcus was measured in the PPTe (plane of the posterior tangent through the eyeballs). The data were analysed using SPSS software vs. 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

Results: Our study revealed the following major results:

- (1) Olfactory bulb volume correlates with olfactory function across all groups of patients ($p < 0,001$).
- (2) The three functional subtests: Threshold, Identification, Discrimination correlated with the olfactory bulb volume to a similar degree.
- (3) There was no difference between the volume of the right and left olfactory bulb but the right olfactory sulcus was found to be deeper than the left ($p < 0,001$).
- (4) The right olfactory sulcus correlated with olfactory threshold ($p = 0,01$).
- (5) There was a negative correlation between olfactory sulcus depth and age ($p = 0,018$).
- (6) Patients with posttraumatic olfactory loss had the smallest bulb volumes and lowest TDI Score ($p < 0,001$).
- (7) All patients performed worst in the testing of olfactory threshold.
- (8) The different groups exhibited different patterns of result in regard to the olfactory subtests.
- (9) Volumetric measurement of the olfactory bulb had both a high inter- and intra-observer reliability ($r = 0,98$ and $r = 0,94$).

Conclusion:

Our data confirm the findings of previous studies and showed that magnetic resonance imaging of the olfactory bulb and sulcus is a useful diagnostic tool for the assessment of olfactory dysfunction since olfactory bulb volume correlates with olfactory function.

6 Literaturverzeichnis

Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T. 2008. Pathology of the olfactory nerve. *Neuroimaging Clin N Am* 18:233–242,

Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2002. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol* 23:157–164.

Altman J. 1969. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation and migration in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb. *J Comp Neurol* 137:433–457.

Altundag A, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, Hummel T. 2014. Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *J Craniofac Surg* 25:359–362.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. 2016. (Aufruf am 07.05.17) URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/017-050.html>

Baskoy K, Ay SA, Altundag A, Kurt O, Salihoglu M, Deniz F, Tekeli H, Yonem A, Hummel T. 2016. Is There Any Effect on Smell and Taste Functions with Levothyroxine Treatment in Subclinical Hypothyroidism? *PloS One* 11:e0149979.

Bergmann O, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MSY, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landén M, Druid H, Spalding KL, Frisén J. 2012. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron* 74:634–639.

Bhatnagar KP, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. 1987. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: a quantitative morphological study. *Anat Rec* 218:73–87.

Blustajn J, Kirsch CFE, Panigrahy A, Netchine I. 2008. Olfactory anomalies in CHARGE syndrome: imaging findings of a potential major diagnostic criterion. *Am J Neuroradiol* 29:1266–1269.

Bojanowski V, Hummel T. 2012. Retronasal perception of odors. *Physiol Behav* 107:484–487.

Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope* 114:733–737.

Brodoehl S, Klingner C, Volk GF, Bitter T, Witte OW, Redecker C. 2012. Decreased olfactory bulb volume in idiopathic Parkinson's disease detected by 3.0-tesla magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 27:1019–1025.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.

Buschhüter D, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 42:498–502.

Literaturverzeichnis

- Chen S, Tan H, Wu Z, Sun C, He J, Li X, Shao M. 2014. Imaging of olfactory bulb and gray matter volumes in brain areas associated with olfactory function in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Radiol* 83:564–570.
- Collet S, Grulois V, Bertrand B, Rombaux P. 2009. Post-traumatic olfactory dysfunction: a cohort study and update. *B-ENT* 5 Suppl 13:97–107.
- Croy I, Hummel T. 2016. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol* 264:631-638
- Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. 2012. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One* 7:e33365.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses* 39:185–194.
- Cummings DM, Henning HE, Brunjes PC. 1997a. Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 17:7433–7440.
- Cummings DM, Knab BR, Brunjes PC. 1997b. Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, *Monodelphis domestica*. *J Neurobiol* 33:429–438.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Roon-Mom WMC van, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, et al. 2007. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315:1243–1249.
- Dade LA, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2002. Olfactory learning: convergent findings from lesion and brain imaging studies in humans. *Brain J Neurol* 125:86–101.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO* 52:112–120.
- Draguhn A. 2014. Geschmack und Geruch. In: Pape H-C, Silbernagl S, Kurtz A (Hrsg). *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, S. 812–818.
- Duprez TP, Rombaux P. 2010. Imaging the olfactory tract (cranial nerve #1). *Eur J Radiol* 74:288–298.
- Fark T, Hummel T. 2013. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 270:777–779.
- Fonteyn S, Huart C, Deggouj N, Collet S, Eloy P, Rombaux P. 2014. Non-sinonasal-related olfactory dysfunction: A cohort of 496 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 131:87–91.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 262:231–235.
- Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. 2004. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 261:411–415.
- Frasnelli J, Livermore A, Soiffer A, Hummel T. 2002. Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology* 40:129–134.

- Freiherr J, Wiesman M, Witt M. 2014. Functional Anatomy of the Olfactory System II: Central Relays, Pathways, and their Function. In: Welge-Luessen A, Hummel T (Hrsg). Management of Smell and Taste Disorders : A Practical Guide for Clinicians. Thieme, Stuttgart, S. 27–37.
- Gheusi G, Lledo P-M. 2007. Control of early events in olfactory processing by adult neurogenesis. *Chem Senses* 32:397–409.
- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 22:10819–10828.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain* 132:3096–3101.
- Gudziol V, Hummel C, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T. 2007. Lateralized differences in olfactory function. *The Laryngoscope* 117:808–811.
- Günbey E, Karlı R, Gökosmanoğlu F, Düzgün B, Ayhan E, Atmaca H, Ünal R. 2015. Evaluation of olfactory function in adults with primary hypothyroidism. *Int Forum Allergy Rhinol* 5:919–922.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:621–624.
- Hähner A, Welge-Lüssen A. 2010. [Olfactory dysfunction in neurodegenerative disorders]. *HNO* 58:644–649.
- Hakyemez HA, Veyseller B, Ozer F, Ozben S, Bayraktar GI, Gurbuz D, Cetin S, Yildirim YS. 2013. Relationship of olfactory function with olfactory bulb volume, disease duration and Unified Parkinson's disease rating scale scores in patients with early stage of idiopathic Parkinson's disease. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 20:1469–1470.
- Hatt H. 2006. Geruch. In: Schmidt F, Schaible H-G, (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie, Springer, Berlin, S. 340–351.
- Hawkes C. 2006. Olfaction in Neurodegenerative Disorder. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, editors. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*, Basel: KARGER, S. 133–151.
- Herz RS, Eliassen J, Beland S, Souza T. 2004. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. *Neuropsychologia* 42:371–378.
- Herzallah IR, Askar SM, Amer HS, Ahmed AF, El-Anwar MW, Eesa MH. 2013. Olfactory bulb volume changes in patients with sinonasal polyposis: a magnetic resonance imaging study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148:689–693.
- Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. 2011. The depth of the olfactory sulcus is an indicator of congenital anosmia. *Am J Neuroradiol* 32:1911–1914.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2013. Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Mol Basel Switz* 18:11586–11600.
- Hummel T, Hähner A, Witt M, Landis BN. 2007a. Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO* 55:827–838.

Literaturverzeichnis

- Hummel T. 2014. [Olfactory function in old age]. *HNO* 62:627–629.
- Hummel T, Damm M, Vent J, Schmidt M, Theissen P, Larsson M, Klussmann J-P. 2003. Depth of olfactory sulcus and olfactory function. *Brain Res* 975:85–89.
- Hummel T, Haehner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E. 2013. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience* 237:51–55.
- 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* 264:237–243.
- Hummel T, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhüter D. 2011. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res* 214:285–291.
- 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* 262:1046-51
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2009. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart
- Hünerbein R. 2011. Radiologische Verfahren. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hrsg). *Radiologie*. Thieme, Stuttgart, S. 79–83.
- Jackson SA, Thomas RM. 2009. CT, MRT, Ultraschall auf einen Blick. Elsevier, Urban & Fischer, München, S. 57-68
- Jones-Gotman M, Zatorre RJ. 1988. Olfactory identification deficits in patients with focal cerebral excision. *Neuropsychologia* 26:387–400.
- Kim JY, Lee WY, Chung EJ, Dhong H-J. 2007. Analysis of olfactory function and the depth of olfactory sulcus in patients with Parkinson’s disease. *Mov Disord* 22:1563–1566.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. 2016. [Olfactory dysfunction : Update on diagnosis and treatment]. *HNO* 64:517–529.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 114:1764–1769.
- Leboucq N, Menjot de Champfleury N, Menjot de Champfleury S, Bonafé A. 2013. The olfactory system. *Diagn Interv Imaging* 94:985–991.
- Lledo P-M, Gheusi G. 2003. Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport* 14:1655–1663.
- Lötsch J, Schaeffeler E, Mittelbronn M, Winter S, Gudziol V, Schwarzacher SW, Hummel T, Doehring A, Schwab M, Ultsch A. 2014. Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct Funct* 219:1991–2000.
- Mandairon N, Jourdan F, Didier A. 2003. Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice. *Neuroscience* 119:507–516.

Literaturverzeichnis

- Mazal PP, Haehner A, Hummel T. 2016. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 273:1–7.
- Meisami E. 1976. Effects of olfactory deprivation on postnatal growth of the rat olfactory bulb utilizing a new method for production of neonatal unilateral anosmia. *Brain Res* 107:437–444.
- Meisami E, Safari L. 1981. A quantitative study of the effects of early unilateral olfactory deprivation on the number and distribution of mitral and tufted cells and of glomeruli in the rat olfactory bulb. *Brain Res* 221:81–107.
- Mombaerts P, Wang F, Dulac C, Chao SK, Nemes A, Mendelsohn M, Edmondson J, Axel R. 1996. Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87:675–686.
- Mori K, Nagao H, Yoshihara Y. 1999. The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286:711–715.
- Mücke W, Lemmen C. 2010. *Duft und Geruch: Wirkungen und gesundheitliche Bedeutung von Geruchsstoffen*. München, Heidelberg, ecomed-Storck GmbH, S.29-33
- Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T. 2005a. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 112:1363–1370.
- Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, Kummer R von, Hummel T. 2005b. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 16:475–478.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288:2307–2312.
- Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA. 2010. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 267:547–550.
- Negoias S, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. 2010. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169:415–421.
- Negoias S, Hummel T, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Croy I. 2016a. Olfactory bulb volume predicts therapeutic outcome in major depression disorder. *Brain Imaging Behav* 10:367–372.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2016b. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*. (Epub ahead of print)
- Nguyen AD, Pelavin PE, Shenton ME, Chilakamarri P, McCarley RW, Nestor PG, Levitt JJ. 2011. Olfactory sulcal depth and olfactory bulb volume in patients with schizophrenia: an MRI study. *Brain Imaging Behav* 5:252–261.
- Nishikawa Y, Takahashi T, Takayanagi Y, Furuichi A, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi D, Noguchi K, Suzuki M. 2016. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in the schizophrenia spectrum. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 266:15–23.
- Nordin S, Brämerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:10–15.

Literaturverzeichnis

- O'Doherty J, Rolls ET, Francis S, Bowtell R, McGlone F, Kobal G, Renner B, Ahne G. 2000. Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport* 11:893–897.
- Paschen L, Schmidt N, Wolff S, Cnyrim C, Eimeren T van, Zeuner KE, Deuschl G, Witt K. 2015. The olfactory bulb volume in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 22:1068–1073.
- 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* 132:265–269.
- Rochefort C, Gheusi G, Vincent J-D, Lledo P-M. 2002. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 22:2679–2689.
- Rolls ET, Critchley HD, Mason R, Wakeman EA. 1996. Orbitofrontal cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *J Neurophysiol* 75:1970–1981.
- Rombaux P, Grandin C, Duprez T. 2009a. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT* 5 Suppl 13:53–60.
- Rombaux P, Huart C, De Volder AG, Cuevas I, Renier L, Duprez T, Grandin C. 2010a. Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects. *Neuroreport* 21:1069–1073.
- 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. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147:1136–1141.
- Rombaux P, Martinage S, Huart C, Collet S. 2009b. Post-infectious olfactory loss: a cohort study and update. *B-ENT* 5 Suppl 13:89–95.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope* 116:901–905.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 116:436–439.
- Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory bulb volume in patients with sinonasal disease. *Am J Rhinol* 22:598–601.
- Rombaux P, Potier H, Markessis E, Duprez T, Hummel T. 2010b. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:1551–1556.
- Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, Nicolas G, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2006c. Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1346–1351.
- Sadeghi M, Amali A, Ezabadi SR, Motiee-Langroudi M, Farshchi S, Mokhtari Z. 2015. Evaluation of the olfactory bulb volume and olfactory threshold in patients with nasal polyps

and impact of functional endoscopic sinus surgery: a longitudinal study. *Int Forum Allergy Rhinol* 5:356–360.

Sanai N, Nguyen T, Ihrle RA, Mirzadeh Z, Tsai H-H, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo J-M, Rowitch DH, Alvarez-Buylla A. 2011. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 478:382–386.

Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:317–319.

Schwob JE. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 269:33–49.

Servello A, Fioretti A, Gualdi G, Di Biasi C, Pittalis A, Sollaku S, Pavaci S, Tortorella F, Fusetti M, Valenti M, Masedu F, Cacciafesta M, et al. 2015. Olfactory Dysfunction, Olfactory Bulb Volume and Alzheimer's Disease: Is There a Correlation? A Pilot Study. *J Alzheimers Dis JAD* 48:395–402.

Seubert J, Freiherr J, Frasnelli J, Hummel T, Lundström JN. 2013. Orbitofrontal cortex and olfactory bulb volume predict distinct aspects of olfactory performance in healthy subjects. *Cereb Cortex* 23:2448–2456.

Stevenson RJ. 2010. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 35:3–20.

Takahashi T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C. 2014a. Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Res* 222:114–117.

Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. 2013a. Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 40:167–172.

Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. 2013b. Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophr Res* 149:186–187.

Takahashi T, Nishikawa Y, Yücel M, Whittle S, Lorenzetti V, Walterfang M, Sasabayashi D, Suzuki M, Pantelis C, Allen NB. 2016. Olfactory sulcus morphology in patients with current and past major depression. *Psychiatry Res* 255:60–65.

Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Lin A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, et al. 2014b. Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr Res* 153:18–24.

Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. 2009. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study. *Neurobiol Aging* 30:838–841.

Trepel M. 2008. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban & Fischer, München, S. 60-61, 230-240, 371f.

Turetsky BI, Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE. 2003. Low olfactory bulb volume in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160:703–708.

Turetsky BI, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. 2000. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:828–830.

Literaturverzeichnis

- Vennemann MM, Hummel T, Berger K. 2008. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol* 255:1121–1126.
- Wang J, You H, Liu J-F, Ni D-F, Zhang Z-X, Guan J. 2011. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *Am J Neuroradiol* 32:677–681.
- Welge-Luessen A, Hummel T. 2013. *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians*. Thieme, Stuttgart.
- Welge-Luessen A, Leopold DA, Miwa T. 2014. Smell and Taste Disorders - Diagnostic and Clinical Work-Up. In: Welge-Luessen A, Hummel T (Hrsg). *Management of Smell and Taste Disorders : A Practical Guide for Clinicians*. Thieme, Stuttgart, S. 49–57.
- Welge-Lüssen A, Hilgenfeld A, Meusel T, Hummel T. 2012. Long-term follow-up of posttraumatic olfactory disorders. *Rhinology* 50:67–72.
- Witt M, Hansen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Welge-Luessen A, Hummel T (Hrsg). *Riech- Und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie Und Therapeutische Ansätze*. Thieme, Stuttgart. S. 11–27.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. 1996a. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *Am J Roentgenol* 166:439–443.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1998. Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Ann N Y Acad Sci* 855:546–555.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996b. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *Am J Neuroradiol* 17:1171–1179.
- Yousem DM, Geckle RJ, Doty RL, Bilker WB. 1997. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad Radiol* 4:264–269.
- Yousem DM, Maldjian JA, Siddiqi F, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1999. Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Res* 818:480–487.
- Yousem DM, Oguz KK, Li C. 2001. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MRI* 22:456–472.
- Yousem DM, Turner WJ, Li C, Snyder PJ, Doty RL. 1993. Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *Am J Neuroradiol* 14:839–843.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 1991. Human olfactory discrimination after unilateral frontal or temporal lobectomy. *Brain J Neurol* 114 (Pt 1A):71–84.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339–340.