Aus der Klinik für Radiologie des Städtischen Klinikums Dresden, Standort Friedrichstadt
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Thomas Kittner

Auswirkungen von olfaktorischem Training auf das Riechvermögen und das Volumen des Bulbus olfactorius bei Patienten mit idiopathischer Dysosmie

DISSERTATIONSSCHRIFT
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)
vorgelegt
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

von
Martina Musch

aus Zschopau

Dresden 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV
1 Einleitung 1
2 Grundlagen 2
2.1 Anatomische und funktionelle Merkmale des olfaktorischen Systems 2
2.1.1 Regio olfactoria 2
2.1.2 Physiologie der peripheren olfaktorischen Transduktion 5
2.1.3 Neurogenese olfaktorischer Strukturen 7
2.1.4 Bulbus olfactorius 7
2.1.4.1 Bulbus olfactorius als erste Relaisstation der Geruchsbahn 7
2.1.4.2 Plastizität 9
2.1.4.3 Bedeutung des Bulbusvolumens 11
2.1.5 Riechbahn und kortikale Projektionen 12
2.2 Differenzierung von Riechstörungen 13
2.2.1 Quantitative und qualitative Riechstörungen 13
2.2.2 Ätiologie von Riechstörungen 15
2.2.3 Epidemiologie von Riechstörungen 18
2.3 Bedeutung von olfaktorischem Training 19
2.4 Magnetresonanztomographie 20
2.4.1 Grundlagen 20
2.4.2 Bulbusvolumetrie 23
3 Studienhintergrund, Fragestellungen und Hypothesen 25
4 Material und Methoden 27
4.1 Ethik 27
4.2 Studienteilnehmer 27
4.3 Untersuchungsablauf 29
4.3.1 Ablaufplan der Studie 29
4.3.2 Testung der olfaktorischen Leistung 31
4.3.2.1 „Sniffin´ Sticks“ 31
4.3.2.2 Schwellentest 32
4.3.2.3 Duftdiskriminierungstest 33
4.3.2.4 Duftidentifikationstest 34
4.3.2.5 Ausschluss einer Simulation 36
4.3.3 Magnetresonanztomographie 36
4.3.4 Olfaktorisches Training 37
4.3.5 Fragebogen nach absolviertem olfaktorischen Training 39

4.4 Datenanalyse 40
4.4.1 Ausmessen der Bulbusvolumina 40
4.4.2 Statistische Auswertung 41
5 Ergebnisse 42
5.1 Initiale Riechleistungen und Bulbusvolumina 42
5.1.1 Riechleistungen vor olfaktorischem Training 42
5.1.2 Volumina der Bulbi olfactorii vor olfaktorischem Training 44
5.2 Effekte des Riechtrainings 45
5.2.1 Veränderungen der Riechleistungen nach olfaktorischem Training 45
5.2.2 Veränderungen der Bulbusvolumina nach olfaktorischem Training 48
5.3 Einflussfaktoren 49
5.3.1 Einfluss geruchsspezifischer Faktoren 49
5.3.1.1 Allgemeines Riechvermögen 49
5.3.1.2 Krankheitsdauer 50
5.3.1.3 Initiales Bulbusvolumen 50
5.3.2 Einfluss demografischer Merkmale 50
5.3.2.1 Alter 50
5.3.2.2 Geschlecht 51
5.4 Auswertung des Fragebogens nach absolviertem olfaktorischen Training 51
5.4.1 Veränderung des Riechvermögens 51
5.4.2 Veränderung der Phantosmie 53
5.4.3 Veränderung der Parosmie 54
5.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse 56
6 Diskussion 57
6.1 Betrachtung der Ergebnisse 57
6.2 Betrachtung der Methodik 62
7 Fazit und Ausblick 65
8 Zusammenfassung/Summary 66
8.1 Zusammenfassung 66
8.2 Summary 69
9 Literaturverzeichnis 71
10 Anhang ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
11 Abbildungsverzeichnis 82
12 Tabellenverzeichnis 83
Danksagung ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.
Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften ..... Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

A

AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat

B

BO	Bulbus olfactorius

C

cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CNG-Kanal	„Cyclic Nucleotide-Gated channel“ (durch cyklische Nukleotide akti vierbarer Ionenkanal)

D

D	(Geruchs-)Diskrimination
df	Freiheitsgrade
Diff	Differenz

G

G_{olf}	olfaktorisches G-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
GABA	Gamma-Aminobuttersäure

I

I	(Geruchs-)Identifikation
IOL	„Idiopathic Olfactory Loss“ (idiopathische Riechstörung)

M

MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert

N

N	Anzahl

O

OR	olfaktorischer Rezeptor
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
OT	olfaktorisches Training

P

p	Signifikanz
PEA	Phenylethylalkohol (Rosenduft)

R

r	Korrelationskoeffizient

S

S	(Geruchs-)Schwelle
SD	„Standard deviation“ (Standardabweichung)
SDI-Wert	Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
SNR	„Signal-to-Noise Ratio“ (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)

T

t	beobachteter Wert der Teststatistik für t-Tests
TE	„Echo Time“ (Echozeit)
TR	„Repetition Time“ (Repetitionszeit)
TSE	Turbo Spin Echo
T1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	Spin-Spin-Relaxationszeit

1 Einleitung

Riechen ist einer unserer fünf Sinne. Bei Menschen scheint der Geruchssinn aber eine geringere Rolle zu spielen als das Tasten, Hören oder Sehen und fällt meist erst auf, wenn die olfaktorische Wahrnehmung – beispielsweise bei einem Schnupfen – beeinträchtigt ist. Eine Verminderung der Riechfunktion wird besonders bei schleichender Abnahme sowohl vom Betroffenen selbst als auch von Angehörigen erst sehr spät bemerkt. Dieser Zustand wäre für viele Tierarten lebensbedrohlich, da sie den Geruch neben der Futtersuche auch zur Kommunikation in der Gruppe und zur Orientierung nutzen. Allerdings ist eine Riechstörung auch für uns problematisch und führt unter Umständen dazu, dass Menschen mit beeinträchtigter Riechfunktion eher in Gefahrensituationen geraten. Beispielsweise können Personen mit olfaktorischer Dysfunktion den Geruch von verdorbenen Nahrungsmitteln, etwas Verbranntem sowie einen möglichen Gasaustritt normal, zeitverzögert oder im schlimmsten Fall gar nicht wahrnehmen (Santos et al., 2004).

Neben diesen gefährlichen Situationen, kommt es für die Betroffenen im Alltag zusätzlich zu Einschränkungen der Lebensqualität, z. B. beim Genuss von Speisen und Getränken, persönlicher Hygiene, Sexualität oder im Berufsleben (Croy et al., 2014). In einer Studie von Temmel und Kollegen wurden Patienten mit einer Dysosmie hinsichtlich ihrer Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben befragt. Es wurde festgestellt, dass verschiedene Personengruppen einen unterschiedlichen Leidensdruck aufweisen und sich die Einschränkung nicht mit der Dauer des Geruchsverlustes ändert. Beispielsweise gaben jüngere Patienten mehr Beschwerden als ältere und Frauen mehr als Männer an. Im Allgemeinen scheint die Beeinträchtigung bei denjenigen mit Verlust des Geruchssinns (Anosmie) geringer zu sein, als bei denen mit eingeschränkter quantitativer Geruchswahrnehmung (Temmel et al., 2002).

Sowohl bei Menschen mit intaktem Geruchssinn als auch bei Patienten mit abnehmendem Riechvermögen stimmt die subjektive Einstufung ihrer Riechfunktion nicht mit den Ergebnissen der klinischen Untersuchung überein. Dies wurde in verschiedenen Studien bei gesunden Probanden (Landis, 2003) sowie bei Alzheimer- und Sinusitis-Patienten (Nordin et al., 1995) festgestellt. Aus diesem Grund ist eine ausführliche olfaktorische Diagnostik mittels validierter Verfahren notwendig.

2 Grundlagen

2.1 Anatomische und funktionelle Merkmale des olfaktorischen Systems

2.1.1 Regio olfactoria

Die Auskleidung des Naseninneren wird entsprechend der epithelialen Bedeckung in drei Bereiche eingeteilt (Funk et al., 2011). Im Nasenvorhof – dem Vestibulum nasi – findet sich mehrschichtig verhorntes Plattenepithel mit Nasenhaaren, die beim Einatmen eine Schutzfunktion gegenüber Partikeln in der Luft darstellen. Die Nasenhaupthöhle ist mit Schleimhaut ausgekleidet. Den überwiegenden Teil der Schleimhaut bildet die Regio respiratoria, welche mit ihrem respiratorischen Flimmerepithel für eine Befeuchtung und Erwärmung der Atemluft sorgt. Nur ein kleiner Anteil der Nasenschleimhaut in der Umgebung der Riechspalte umfasst die Regio olfactoria. Die Ausdehnung erstreckt sich vom oberen Nasengang kraniodorsal der mittleren Nasenmuschel bis medial vorne an der oberen Nasenmuschel sowie zusätzlich am gegenüberliegenden Septum und dazwischen liegendem Nasendach (Leopold et al., 2000). Bei entspannter Atmung durchströmt die Luft im Wesentlichen nur den Bereich der unteren und mittleren Concha im kaudalen Teil der Nasenhöhle. Lediglich ein kleiner Anteil gelangt in den oberen Bereich der Regio olfactoria. In Abbildung 1 ist der Aufbau der rechten lateralen Nasenwand aus einer Seitenansicht von links dargestellt.

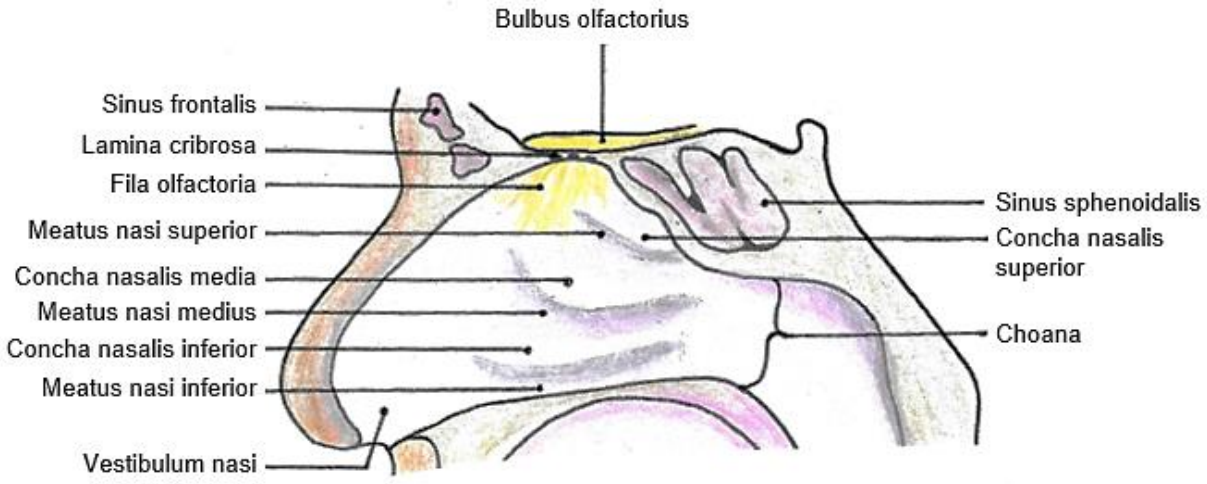

Abbildung 1: Aufbau der rechten lateralen Nasenwand (modifiziert gezeichnet nach Schünke et al., 2015, Abb. B, S. 182)

Es wird angenommen, dass durch gezieltes „Schnüffeln“ die Luft innerhalb der Nasenhöhle stärker verwirbelt wird und eine größere Luftmenge die Riechschleimhaut erreicht (Funk et al., 2011; Draguhn, 2018). Resultate einer von Beauchamp et al. durchgeführten Untersuchung ergaben allerdings, dass bei normalem Schnüffeln die höchsten Geruchsintensitäten von den Probanden wahrgenommen wurden. Bei „schnellem“ und „gezwungenem“ Riechen waren die wahrgenommenen Intensitäten geringer (Beauchamp et al., 2014).

Die Gesamtfläche des olfaktorischen Epithels beträgt beim Erwachsenen etwa 500 mm². Die adulte Regio olfactoria ist jedoch nicht homogen, sondern ähnlich einem Flickenteppich von respiratorischem Epithel und altersbedingten Metaplasien durchzogen (Hummel und Heckmann, 2009). Die Riechschleimhaut beinhaltet etwa 10 – 30 Millionen Riechzellen, zahlreiche Basal- und Stützzellen sowie wenige mikrovilläre Zellen (siehe Abbildung 2).

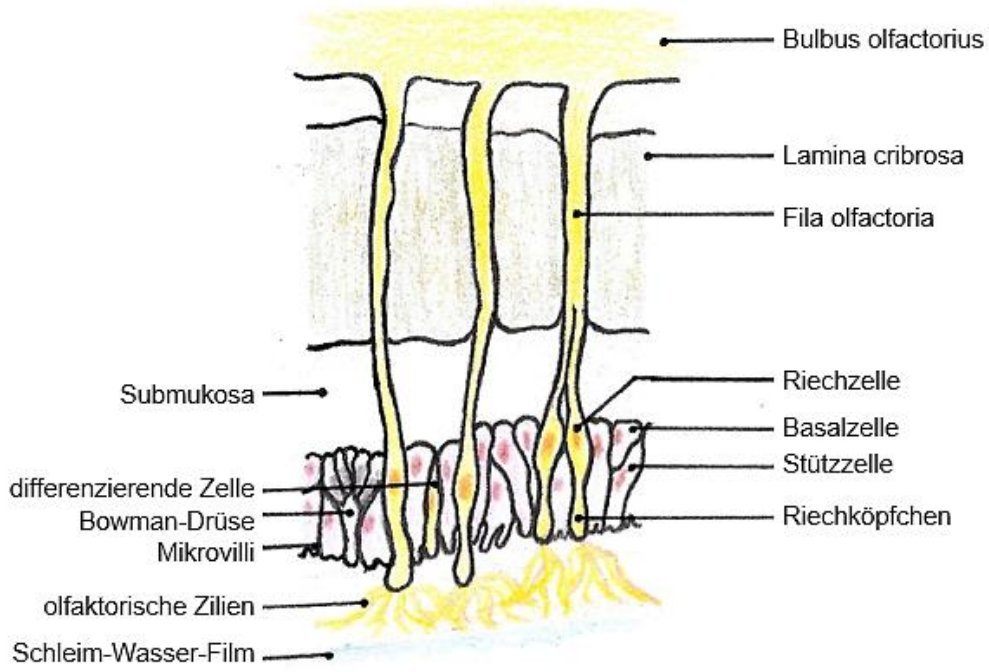

Abbildung 2: Aufbau des Riechepithels (modifiziert gezeichnet nach Schünke et al., 2015, Abb. B a, S. 491)

Aus funktioneller Sicht handelt es sich bei den Riechzellen um primäre Sinneszellen. Sie besitzen allerdings ein eigenes Axon und sind daher auch Neurone (Müller und Kaupp, 2013).
Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) haben eine durchschnittliche Lebensdauer von nur vier bis acht Wochen, weshalb sie lebenslang kontinuierlich durch mitotische Teilung von Basalzellen erneuert werden. Dies ist ein seltenes Beispiel für primäre Sinneszellen, die noch im adulten Nervensystem regenerationsfähig sind (Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009).
ORNs sind umgeben von gliaähnlichen olfaktorischen Hüllzellen („Olfactory Ensheathing Cells“), welche zum einen Astrozyten- und zum anderen Schwann-Zellen-Charakter haben.

Die olfaktorischen Hüllzellen leiten die sich ständig erneuernden ORNs zum Riechkolben – dem Bulbus olfactorius (BO) – und verhindern eine Fehlverschaltung (Schwarting et al., 2000). Die ORNs besitzen am apikalen Ende eine kolbenförmige Auftreibung – das Riechköpfchen („Olfactory Knob"), von welchem etwa 10 – 30 dünne Sinneshaare (Zilien) ausgehen (Moran et al., 1982). Diese Zilien sind unbeweglich und besitzen proximal eine 9x2-plus-2-Anordnung, die nach distal unregelmäßiger wird (Lüllmann-Rauch, 2009).

Die olfaktorischen Zilien sind von einem mukösen Sekret umgeben, in dem die Geruchsstoffe eingefangen und gelöst werden. Der Schleimfilm wird von Bowman-Drüsen gebildet, welche unterhalb der Basalmembran in der Lamina propria der Regio olfactoria liegen und deren Ausführungsgänge durch das Riechepithel ziehen (Lüllmann-Rauch, 2009). Die verzweigten tubuloazinösen Drüsenpakete mit überwiegend serösen Drüsenzellen bewirken mit ihrer Se kretbildung eine pH-Regulation und Aufrechterhaltung der Ionenbalance im extrazellulären Milieu, sodass das Riechen ermöglicht wird. Im Schleim befindliche Proteine („Odorant-Binding-Proteins") können Duftstoffe reversibel binden und beeinflussen in noch unbekannter Weise die Bindung der Duftstoffmoleküle an die olfaktorischen Rezeptoren (OR) der Riechzellen (Getchell et al., 1984). Den geruchsstoffbindenden Proteinen ist es zu verdanken, dass auch hydrophobe Geruchsstoffe zu den im wässrigen Milieu liegenden OR in der Zilienmembran gelangen können (Lüllmann-Rauch, 2009). Diese OR besitzen eine heptahelikale Struktur und sind die molekulare Grundlage des Riechens. Jedes ORN exprimiert nur einen spezifischen Rezeptor für eine chemische Gruppe. Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften wird allerdings jeder komplexe Duftstoff von mehreren OR erkannt, sodass für jeden Duftstoff ein spezielles Aktivierungsmuster auf glomerulärer Ebene entsteht (Hummel und Heckmann, 2009).

Am basalen Ende der Rezeptoren befindet sich an jeder Zelle ein 0,2 µm dünnes unmyelinisiertes Axon. Hunderte dieser bilden etwa zwanzig 20 – 100 µm dicke Fila olfactoria, welche als Nervus olfactorius zusammengefasst werden. Sie ziehen durch die 1 – 2 mm großen Öffnungen in der Lamina cribrosa des Siebbeins bis in die vordere Schädelgrube zum BO, einer kolbenartigen Verdickung am anterioren Ende des Tractus olfactorius (Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009).

2.1.2 Physiologie der peripheren olfaktorischen Transduktion

Beim Einatmen gelangt ein kleiner Teil der Atemluft an die Sinneszellen in der Regio olfactoria. Durch den Kontakt eines Duftstoffmoleküls mit den an der Zilienmembran lokalisierten spezifischen OR – aus der Genfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – startet die chemoelektrische Transduktion. Im menschlichen Genom gibt es eine große Genfamilie mit ca. 1.000 Genen, die für Duftstoffrezeptoren codieren, was etwa 1 % des menschlichen Genoms ausmacht (Buck und Axel, 1991). Von diesen repräsentieren allerdings etwa 65 % nur Pseudogene, welche kein funktionelles Rezeptorprotein codieren. Die funktionellen Gene liegen beim Menschen – bis auf Chromosom 20 und dem Y-Chromosom – auf allen Chromosomen (Witt und Hansen, 2009). Die hohe Anzahl der Pseudogene ist ein mögliches Zeichen für die sinkende Bedeutung des Riechvermögens im Laufe der Evolution. Von 10 – 13 Millionen Geruchszellen exprimieren rein rechnerisch etwa 30.000 einen identischen Rezeptortyp, weil jede Geruchszelle nur einen von ca. 350 OR exprimiert (Müller und Kaupp, 2013). Die Riechwahrnehmung ist ein komplexer Vorgang, da ein Geruch mehrere Duftnoten enthält, von denen jede aus einigen Molekülanteilen besteht. Diese können an OR binden und unterschiedliche Duftstoffe können auch den gleichen Rezeptortyp aktivieren. Ein Duft wird somit nicht durch die Aktivität einer Geruchzelle, sondern durch die gleichzeitige gemeinsame Aktivierung bestimmter olfaktorischer Glomeruli identifiziert. Durch die interne Verschaltung im BO entsteht eine simultane oszillatorische Erregung von Mitral- und Büschelzellen (Müller und Kaupp, 2013).

Die Duftstoffe lösen durch die Bindung an den OR eine Enzymkaskade aus, welche zunächst eine Signalverstärkung und dann die Umwandlung in einen elektrischen Impuls bewirkt (siehe Abbildung 3). Der durch den Duftstoff aktivierte Rezeptor stimuliert ein spezifisches olfaktorisches G-Protein, welches daraufhin die Adenylylcyclase III aktiviert. Diese bildet aus Adenosintriphosphat (ATP) das cyclische Adenosinmonophosphat (cAMP), einen intrazellulären Botenstoff, welcher vorher geschlossene cAMP-gesteuerte Ionenkanäle („Cyclic-Nucleotide-Gated channels“ = CNG-Kanäle) in der Zilienmembran öffnet. Die Signalverstärkung erfolgt in der Enzymkaskade dadurch, dass ein Duftstoffrezeptor mehrere G-Proteine anregt und eine Adenylylcyclase III in der Lage ist, viele cAMP-Moleküle zu bilden. Durch die geöffneten Kanäle können Natrium- und Kalzium-Ionen aus dem Mukus in das Zellinnere einströmen. Kalzium aktiviert spezielle Chlorid-Kanäle, was durch einen Ausstrom von Chlorid-Ionen in den Mukus zu einer positiveren Ladung im Zellinneren führt und damit zu einer weiteren Verstärkung der Depolarisation (Müller und Kaupp, 2013).

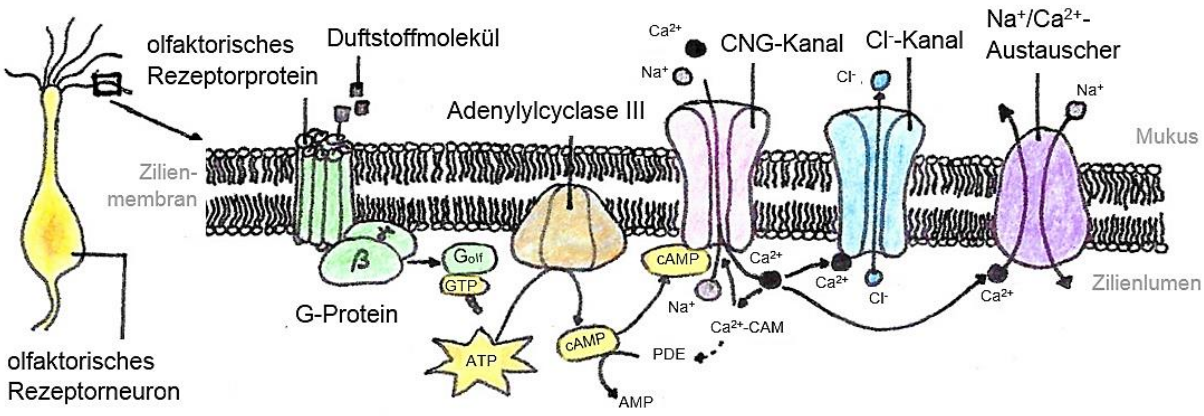

Abbildung 3: Aufbau der Zilienmembran (modifiziert gezeichnet nach Witt und Hansen, 2009, Abb. 2.4, S. 19) AMP = Adenosinmonophosphat, ATP = Adenosintriphosphat, CAM = Calmodulin, cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat, CNG-Kanal = Cyclic Nucleotide-Gated channel, G_{olf} = olfaktorisches G-Protein, GTP = Guanosintriphosphat, PDE = Phosphodiesterase

Geruchszellen besitzen eine negative Membranspannung von ca. -65 mV in Ruhe. Kommt es zu einem Einstrom positiv geladener Natrium- und Kalzium-Ionen durch die CNG-Kanäle aus dem Mukus in das Zellinnere, wird die Zelle depolarisiert und es bildet sich ein Rezeptorpotenzial. Wenn dieses eine definierte Schwelle von -50 mV übersteigt, wird das analoge Generatorpotenzial in ein digitales Aktionspotenzial umgewandelt, das über das Axon zum BO weitergeleitet wird (Witt und Hansen, 2009). Die erhöhte Kalzium-Konzentration ist allerdings auch Auslöser für einige Rückkopplungsreaktionen, welche die Einleitung der Adaptation bewirken und die elektrische Erregung beenden. Unter Adaptation versteht man die Abnahme der Erregbarkeit gegenüber einer Duftstoffpräsentation durch verminderte Aussendung von Aktionspotenzialen trotz vorliegender Ligand-/Rezeptorbindung (Witt und Hansen, 2009). Es kommt einerseits zu einer Bindung von Kalzium mit Calmodulin und Calmodulinkinase II, wodurch die cAMP-Empfindlichkeit der CNG-Kanäle herabgesetzt wird und sie sich wieder schließen. Weiterhin wird eine Phosphodiesterase aktiviert, die cAMP zu Adenosinmonophosphat (AMP) abbaut. Allerdings lässt eine aktuelle Studie vermuten, dass die Aktivität dieser ziliären Phosphodiesterase wahrscheinlich nicht für die schnelle Adaptation an sich wiederholende Reize erforderlich ist (Boccaccio et al., 2006). Die interne Kalzium-Konzentration spielt somit sowohl für die Signalübertragung als auch für die Adaptation eine wichtige Rolle. Die Dauer der olfaktorischen Antwort und die Länge der Adaptation kann über einen Natrium-Kalzium-Austauscher kontrolliert werden, der Kalzium wieder in den Mukus herausbefördert (Müller und Kaupp, 2013).

2.1.3 Neurogenese olfaktorischer Strukturen

Das olfaktorische Epithel ist in der Lage, sich ein Leben lang zu erneuern und auch die ORNs des zentralen Nervensystems haben diese für Neurone seltene Fähigkeit. Neugeborene Zellen aus der subventrikulären Zone wandern ständig in den BO ein, in welchem sie sich in der periglomärulären Zone und in der Körnerschicht zu Interneuronen differenzieren. Dieser Migrationsstrom („Rostral Migratory Stream“) orientiert sich zeitlebens an der radialen Glia, die ansonsten nur in der Entwicklung des Menschen während des Wachstums auftritt (Curtis et al., 2007).
Experimentelle Forschungsergebnisse an Tieren zeigen den lebenslangen hochplastischen Charakter des BO und dessen Volumenänderungen im Zusammenhang mit dem sensorischen Input aus dem Riechepithel. Die Neurogenese wird durch die Afferenzen des olfaktorischen Epithels beeinflusst, was sich durch eine Verringerung der BO-Größe oder eine Verbesserung von sensorischen Fähigkeiten zeigt (Lledo et al., 2005). Ein Geruchsentzug scheint einen negativen Einfluss auf die Lebensdauer der Riechzellen zu haben (Cummings et al., 1997) und eine Behandlung einer vorliegenden Riechstörung mit anschließender Verbesserung der Riechfunktion einen positiven Effekt auf die Volumenzunahme des BO (Haehner et al., 2008). Wobei in der Studie von Haehner et al. insbesondere eine Verbesserung der Geruchsschwelle beobachtet wurde, was einen engeren Zusammenhang dieser mit dem peripheren Eingang im Vergleich zu Duftdiskrimination und Duftidentifikation bedeuten könnte. Die Fähigkeiten zur lebenslangen Mitose und Ausdifferenzierung sind die Grundlagen für eine Regeneration der Riechfunktion nach einem Trauma oder einer viralen Infektion mit kurzzeitiger Riechminderung (Witt und Hansen, 2009).

2.1.4 Bulbus olfactorius

2.1.4.1 Bulbus olfactorius als erste Relaisstation der Geruchsbahn

Der paarig angelegte BO besitzt eine ventrodorsale Ausrichtung und ist aus embryologischer Sicht eine Ausstülpung der Vorderhirnbläschen. Er ist histogenetisch eine Ausziehung der Großhirnrinde, allerdings ist die Zellzahl wesentlich geringer als im Cortex (Witt und Hansen, 2009). Wie für kortikale Gebiete des zentralen Nervensystems charakteristisch, weisen beide Riechkolben eine laminare Schichtung auf. Der Aufbau sowie Verschaltungen im Inneren eines BO sind in Abbildung 4 dargestellt.

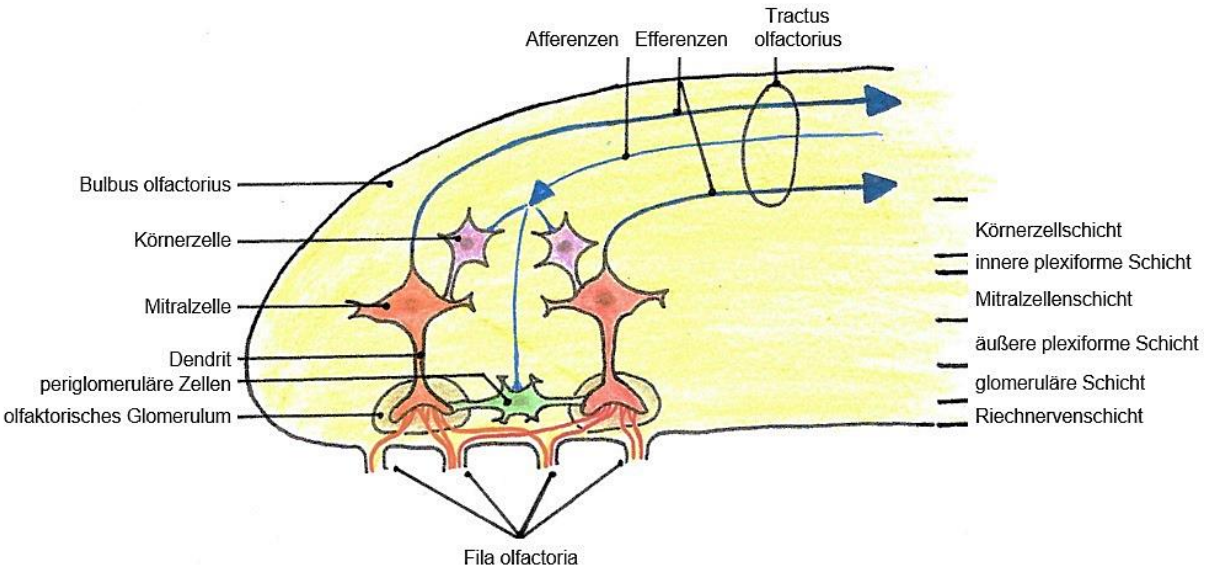

Abbildung 4: Verschaltung im Bulbus olfactorius (modifiziert gezeichnet nach Schünke et al., 2015, Abb. C, S. 491)

Von innen nach außen werden sechs verschiedene Ebenen unterteilt (Witt und Hansen, 2009; Huart et al., 2013):

1. Riechnervenschicht mit eingehenden Axonen der ORNs
2. glomeruläre Schicht mit Glomeruli bestehend aus Axonen der ORNs und den Dendriten der Mitralzellen
3. äußere plexiforme Schicht mit sekundären Dendriten der Mitral- und Büschelzellen im Kontakt zu Interneuronen
4. Mitralzellenschicht mit Zellkörpern der Mitral- und Büschelzellen
5. innere plexiforme Schicht
6. Körnerzellschicht mit zahlreichen auf Gamma-Aminobuttersäure (GABA) reagierende Granularzellen

Der BO ist die erste Relaisstation der Geruchsbahn, in welcher die in der Riechnervenschicht eintreffenden Axone der Riechzellen über Glutamat in exzitatorischer synaptischer Verbindung mit den primären Dendriten von Mitralzellen stehen. Es bilden sich von glialen Membranen umhüllte Nervengeflechte, die Glomeruli. Auf ihrer Ebene findet die Umschaltung auf das zweite Neuron der Riechbahn statt. Die Axone von ORNs, welche einen identischen Rezeptortyp exprimieren, konvergieren auf eines der symmetrisch angeordneten Glomeruli. Auf engstem Raum projizieren etwa 1.000 Axone einzelner Riechzellen auf nur eine Mitralzelle, was eine deutliche Reduktion der Riechinformation zur Folge hat (Müller et al., 2005c; Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009). Dadurch entsteht eine odotopische Repräsentation (glomeruläre „Landkarte“) im BO (Hummel und Heckmann, 2009).

Bevor die Axone der Mitralzellen als Tractus olfactorius zur Riechrinde weiterziehen, werden einzelne Modifikationen vorgenommen. In der Schicht der Glomeruli befinden sich periglomerulären Zellen, welche als inhibitorische Interneurone über sekundäre Dendriten Dopamin- und GABA-vermittelt hemmend auf die Mitral- und Büschelzellen der benachbarten Glomeruli wirken. Diese Hemmung wird auch laterale Inhibition genannt und dient der besseren Differenzierung von Düften sowie einer Kontrastverstärkung der duftspezifischen Aktivierungsmuster, um die nach zentral weiterzuleitenden Informationen zu begrenzen (Witt und Hansen, 2009). Die Körnerzellen in der Körnerzellschicht können ebenfalls mittels des inhibitorischen Transmitters GABA hemmend auf die ursprünglichen oder auch lateral angrenzenden Mitral- oder Büschelzellen wirken. Periglomeruläre Zellen und Körnerzellen werden ihrerseits über die vordere Kommissur durch Afferenzen aus dem kontralateralen Nucleus olfactorius anterior gehemmt.

2.1.4.2 Plastizität

Unter neuronaler Plastizität versteht man die Fähigkeit des Gehirns, strukturelle und funktionelle Umbaumaßnahmen einzelner Nervenzellen oder ganzer Hirnareale – je nach Aktivität – vorzunehmen (Johnston, 2009). Diese zeitlebens bestehende Eigenschaft ermöglicht es, dass Funktionen des Nervensystems erhalten, an neue Situationen angepasst oder weiter ausgebaut werden können. Das Gehirn ist damit in der Lage, sich Informationen zu merken, neue Fähigkeiten zu erlernen, neuronale Netzwerke umzuorganisieren und Schäden durch exogene Einwirkungen zu reparieren oder auszugleichen. Die Plastizität ist allerdings nur eine dynamische Umbaumaßnahme und nicht mit einer Regeneration gleichzusetzen. Sind Neurone oder Synapsen zerstört, können sie für diesen Prozess nicht eingebunden werden. Die Grundmechanismen der neuronalen Plastizität bilden die Neurogenese, der programmierte Zelltod und eine aktivitätsabhängige synaptische Plastizität.

Bei der synaptischen Plastizität besteht die Möglichkeit einer funktionellen Anpassung durch Veränderung der Transmitterfreisetzung. Die strukturelle Plastizität zeichnet sich demgegenüber durch eine Varianz der Synapsenanzahl oder deren Organisation aus. Eine Modulation der synaptischen Verbindung ist durch verschiedene Mechanismen möglich. Die Verstärkung häufig benutzter synaptischer Verknüpfungen wird beispielsweise durch Aktivierung vorher „stiller“ oder gehemmter Verbindungen erreicht. Des Weiteren können auch neue Verbindungen mittels Neurogenese und Aussprossen neuer Synapsen („sprouting“) entstehen.

Eine Möglichkeit zur Reduktion nicht benutzter Verbindungen („pruning“) bildet die Apoptose – ein programmierter Zelltod (Birbaumer und Schmidt, 2006). Donald O. Hebb gilt als Entdecker dieser synaptischen Plastizität. Er formulierte 1949 in seinem Buch „The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory“ ein noch heute als Hebb-Regel bekanntes Prinzip: „Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, sodass Zelle B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht.“ (Hebb, 1949). Das heißt, Hebb-Synapsen können bei wiederholter simultaner Erregung ihre Verbindung verstärken. (Birbaumer und Schmidt, 2006). Morphologisch kommt es zu einer Bildung von Verdickungen und Verzweigungen von Dendriten, Axone und Kollateralen wachsen aus und die Zahl der Synapsen und Spines wird gesteigert. Diese strukturellen und funktionellen Veränderungen im Gehirn können durch transkranielle Magnetstimulation, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Positronenemissionstomographie nachgewiesen werden (Johnston, 2009). Durch gezieltes Training in einer stimulierenden Umgebung kann somit eine erfahrungsabhängige Veränderung der neuronalen Signalübertragung erreicht werden.

Die zeitlebens hohe Plastizität des BO beruht auf zwei neurobiologischen Mechanismen. Der erste ist der kontinuierliche Zustrom von Neuroblasten aus der subventrikulären Zone entlang des rostralen Migrationsstroms. Diese ersetzen die periglomerulären Zellen, die als Interneurone eine laterale Hemmung der Mitralzellen bewirken (Curtis et al., 2007). Der zweite besteht aus der lebenslangen Erneuerung der ORNs aus Basalzellen und der Synaptogenese, welche zwischen den Axonen der ORNs und den Dendriten der Mitralzellen auf glomerulärer Ebene stattfindet (Abolmaali et al., 2008; Buschhüter et al., 2008). Der BO ist durch die ständige Zellerneuerung in der Lage, sich an veränderten Input aus dem olfaktorischen Epithel anzupassen. Mehrere Untersuchungen haben unter anderem festgestellt, dass eine olfaktorische Deprivation eine Verringerung der BO-Größe aufgrund einer Abnahme der Zellzahl zur Folge hat (Korol und Brunjes, 1992; Cummings et al., 1997) oder dass die gezielte Apoptose im olfaktorischen System ein möglicher Mechanismus ist, um eine Anpassung auf veränderte sensorische Sinnesreize vorzunehmen (Najbauer und Leon, 1995; Fletcher und Wilson, 2003). In Tierversuchen konnte außerdem gezeigt werden, dass durch Stimulation des olfaktorischen Epithels eine Verbesserung der sensorischen Fähigkeiten aufgrund von Neurogenese möglich ist (Lledo et al., 2005). Die periphere Plastizität stellt somit die Basis für einen direkten Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und verschiedenen Parametern (z. B. Größe, Volumen, Neurogenese und Apoptose) des BO dar (Witt und Hansen, 2009).

2.1.4.3 Bedeutung des Bulbusvolumens

Frühere Studien untersuchten Zusammenhänge zwischen olfaktorischen Strukturen und der Riechfunktion. So wurden beispielsweise Korrelationen der olfaktorischen Funktion mit der kortikalen Dicke von chemosensorischen Bereichen (Insula, medialer Orbitofrontalcortex, piriformer Cortex) hauptsächlich in der rechten Hemisphäre beobachtet (Frasnelli et al., 2010; Seubert et al., 2013). Eine weitere Studie mit 378 Patienten fand einen Zusammenhang zwischen der Tiefe des rechten Sulcus olfactorius und der olfaktorischen Leistung (Hummel et al., 2015). Diese Erkenntnisse spiegeln bekannte Untersuchungsergebnisse bezüglich einer rechtshemisphärischen Dominanz in der Geruchsverarbeitung – unabhängig vom stimulierten Nasenloch – wider (Zatorre et al., 1992; Savic und Gulyas, 2000). Anhand der vorliegenden Resultate lässt sich vermuten, dass ein geringer signifikanter Zusammenhang zwischen der olfaktorischen Funktion und den morphologischen Gehirnstrukturen existiert.

Auch das Volumen des BO wurde hinsichtlich seiner Beziehung zur Riechfunktion untersucht, da der Riechkolben als wichtige Relaisstation in der Geruchsverarbeitung gilt. Abolmaali et al. haben durch MRT-Messungen von Gesunden ein durchschnittliches Bulbusvolumen von 125 mm^3 (mittlere Standardabweichung [SD] ± 17 mm^3) ermittelt, welches eine Grundlage für die Größenbeurteilung bildet (Abolmaali et al., 2002). In vergleichenden Studien von Probanden mit Normosmie und Patienten mit Hyposmie oder Anosmie haben Gesunde ein höheres Bulbusvolumen (Rombaux et al., 2006a; Buschhüter et al., 2008; Rombaux et al., 2009a). Durch die Untersuchung einer Gruppe von 125 zufällig ausgewählten Probanden (58 Männer, 67 Frauen; Altersbereich: 19 bis 79 Jahre) konnte durch Buschhüter und Kollegen eine Grundlage für geschlechtsspezifische und altersbedingte Normwerte von BO-Volumina geschaffen werden (Buschhüter et al., 2008). Sie fanden unter anderem heraus, dass Männer im Durchschnitt ein etwas höheres BO-Volumen als Frauen aufweisen. Außerdem variiert die Größe des BO physiologisch bei beiden Geschlechtern im Laufe des Lebens (siehe Tabelle 1). Bis zum vierten Lebensjahrzehnt steigt das Bulbusvolumen an und sinkt anschließend mit steigendem Alter wieder ab.

Tabelle 1: Normwerte für das Volumen des Bulbus olfactorius (Buschhüter et al., 2008)

	< 45 Jahre	**≥ 45 Jahre**
Männer	> 59 mm^3	> 52 mm^3
Frauen	> 54 mm^3	> 43 mm^3

Des Weiteren wurde festgestellt, dass das Bulbusvolumen mit dem Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert (SDI-Wert) korreliert und somit auch beim BO ein Zusammenhang zwischen Riechfunktion und Morphologie existiert (Buschhüter et al., 2008). Die Korrelation von Riechvermögen und Bulbusvolumen wurde in mehreren Studien für verschiedene Ätiologien untersucht, wie beispielsweise bei Patienten mit kongenitaler Hyposmie oder Anosmie (Yousem et al., 1996a), posttraumatischen (Yousem et al., 1999; Yousem et al., 1996b; Rombaux et al., 2006b) sowie postinfektiösen Defiziten (Müller et al., 2005b; Rombaux et al., 2006a). Auch bei neurodegenerativen Störungen (Müller et al., 2005a), diagnostizierter Temporallappenepilepsie (Hummel et al., 2013), Depression (Negoias et al., 2010) oder idiopathischer Genese (Rombaux et al., 2010) wurden verminderte Bulbusvolumina festgestellt. Zusätzlich lieferten diese Studien Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Dauer der Riechstörung und der Volumenabnahme. Interessanterweise wurde in einer longitudinalen Studie festgestellt, dass das Bulbusvolumen nach der Behandlung einer Dysosmie wieder zunehmen kann (Haehner et al., 2008).

2.1.5 Riechbahn und kortikale Projektionen

Die etwa 20.000 Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius lateralis, der entlang der Unterfläche des Frontallappens zieht. Dieser projiziert in verschiedene sekundäre olfaktorische Strukturen des Paläocortex des basalen Vorderhirns, welche zusammen als „olfaktorischer Cortex“ bezeichnet werden. Zu den Strukturen zählen der Nucleus olfactorius anterior, der piriforme Cortex, Teile des Mandelkernkomplexes, Kerngebiete dorsal der Substantia perforata anterior sowie der entorhinale Cortex. Davon ausgehend ziehen die Fasern weiter zu neokortikalen Hirnregionen wie die Insula und orbitofrontale Cortices. Nachgeordnete Projektionen verlaufen vom piriformen bzw. entorhinalen Cortex zum Hypothalamus, Hippocampus sowie zu weiteren Strukturen des limbischen Systems (siehe Abbildung 5). Diese Verbindungen sind die Ursache für den Zusammenhang zwischen Gerüchen und Emotionen, Verhaltensweisen oder Erinnerungen (Witt und Hansen, 2009). Die Mehrzahl der Fasern bleiben in ihrem Verlauf ipsilateral und kreuzen nicht zu Hirnarealen der Gegenseite (Müller et al., 2005c; Hummel und Heckmann, 2009).

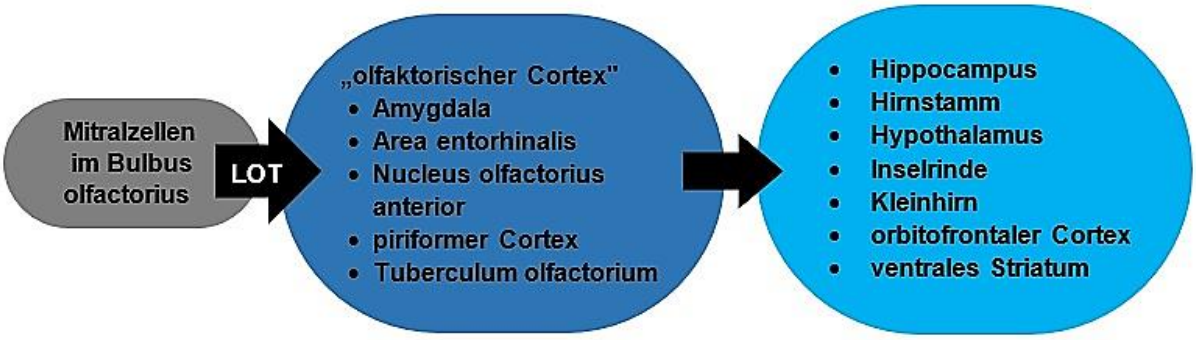

Abbildung 5: Wichtige ipsilaterale zentrale Projektionen der Mitralzellen des Bulbus olfactorius (modifiziert nach Witt und Hansen, 2009 Abb. 2.6, S. 21); LOT = Tractus olfactorius lateralis,

Eine Besonderheit des Riechsystems – basierend auf der phylogenetischen Entwicklung – ist die Tatsache, dass die Fasern den Cortex auch ohne Umschaltung im Thalamus erreichen. Durch die Umgehung des Thalamus werden die olfaktorischen Informationen in ihm nicht geprüft und gefiltert. Diese Eigenschaft unterscheidet die Geruchsbahn von anderen sensiblen Bahnen (Hatt, 2006; Witt und Hansen, 2009).

2.2 Differenzierung von Riechstörungen

2.2.1 Quantitative und qualitative Riechstörungen

Eine Einteilung der Riechstörungen lässt sich dahingehend vornehmen, ob ein Duft in seinem realen Ausmaß (quantitativ) oder in seiner korrekten Beschaffenheit (qualitativ) wahrgenommen werden kann (Leopold und Meyerrose, 1994; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2016).

Patienten, die an einer quantitativen Riechstörung leiden, können Gerüche verstärkt, vermindert oder gar nicht mehr erfassen. Mittels einer olfaktorischen Testung kann die individuelle Geruchsfunktion anhand altersadaptierter Normwerte eingestuft werden (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Unterschieden wird dabei in Hyperosmie, Normosmie, Hyposmie und Anosmie.
Die Hyperosmie ist ein krankhaft gesteigertes Riechvermögen, bei welchem bereits alltägliche Düfte sehr eindringlich gerochen werden oder sogar Gerüche erfasst werden können, die normalerweise aufgrund ihrer niedrigen Konzentration nicht wahrnehmbar sind. Das Gegenteil dazu bildet die Hyposmie, bei welcher die olfaktorische Leistung herabgesetzt ist, sodass Düfte nur noch in höherer Konzentration gerochen werden können. Patienten mit Anosmie

leiden entweder unter einem vollständigen Geruchsverlust (komplette Anosmie), einer Beeinträchtigung mit geringer Restwahrnehmung (funktionelle Anosmie) oder Defiziten gegenüber einem bestimmten Duftstoff (partielle Anosmie).

Qualitative Riechstörungen sind dadurch gekennzeichnet, dass der Betroffene Gerüche anders wahrnimmt als Menschen ohne Dysosmie. Die Diagnose basiert aktuell aufgrund fehlender objektivierender Methoden nur auf der Eigenanamnese und ist demzufolge schlecht eindeutig feststellbar (Leopold, 2002). Bei der Parosmie wird der Charakter des Duftstoffes verändert wahrgenommen. Patienten beschreiben beispielsweise statt eines Kaffeeduftes einen unangenehmen Schwefel- oder Teergeruch. Eine weitere qualitative Störung stellt die Phantosmie dar, bei welcher Gerüche ohne vorhandene Duftquelle wahrgenommen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Diese Verzerrungen können sich im Alltag störender auf die Lebensqualität auswirken als eine quantitative Riechminderung, da der Patient wiederholt im Laufe des Tages an das Problem erinnert wird (Leopold, 2002).

Die Parosmie und Phantosmie werden abhängig von verschiedenen Faktoren in die Schweregrade 0 – III eingeteilt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung von Parosmie und Phantosmie (modifiziert nach Hummel und Welge-Lüssen, 2009)

Auftretensfrequenz	täglich	1 Punkt
	nicht täglich	0 Punkte
Intensität	sehr intensiv	1 Punkt
	weniger intensiv	0 Punkte
soziale Konsequenzen (beispielsweise Änderung von Lebensgewohnheiten oder Gewichtsverlust)	vorhanden	1 Punkt
	nicht vorhanden	0 Punkte
		Summe [0 – III]

In Abhängigkeit von der Patienteneinschätzung erhält man durch Addition der Punktwerte den Grad der Parosmie bzw. Phantosmie zwischen 0 – III.

Die olfaktorische Intoleranz beschreibt ebenfalls eine qualitative Riechstörung, bei welcher eine übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen verminderter oder normaler olfaktorischer Sensitivität besteht.

2.2.2 Ätiologie von Riechstörungen

Um die Art der Dysosmie zu klassifizieren und eine korrekte Diagnose zu stellen, sind zunächst die ausführliche Erhebung der Anamnese sowie eine klinische Untersuchung notwendig. In der Anamneseerhebung werden unter anderem Fragen nach Ess-, Trink- und Rauchgewohnheiten, regelmäßiger Medikamenteneinnahme, Krankheiten, Allergien und möglichen Traumata gestellt. Besonderes Interesse liegt dabei auf zeitlichen Zusammenhängen zwischen Lebensereignissen, Infektionen oder Unfällen und der bemerkten Riechminderung. Bei der klinischen Untersuchung wird anschließend die Kopf-Hals-Region genauer inspiziert und die intranasalen Verhältnisse mittels Endoskopie beurteilt. Wichtig ist insbesondere die Beurteilung der Riechspalte und ob Anzeichen einer chronischen Sinusitis vorliegen. Bei Verdacht auf eine angeborene Riechstörung und zur Darstellung der Kieferhöhlen kann zusätzlich ein MRT-Scan des Schädels erfolgen. Wenn alle Resultate unauffällig sind und im Referenzbereich liegen, hat der Patient eine ungestörte Riechfunktion, welche als Normosmie bezeichnet wird. Sind die Untersuchungsergebnisse jedoch auffällig, wird die Dysosmie je nach Ätiologie diagnostiziert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

Durch die klinische Untersuchung kann eine Einteilung in sinunasale und nicht sinunasale Riechstörungen vorgenommen werden.
Sinunasale Dysosmien umfassen alle Formen mit lokalisiertem Ursprung in der Nase oder den Nasennebenhöhlen. Sie sind pathophysiologisch durch die Behinderung des Duftstofftransportes zur Riechschleimhaut, einer reversiblen Funktionsstörung oder einem fortschreitenden Untergang des respiratorischen Epithels gekennzeichnet (Damm et al., 2004; Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2016). Sie können weiter differenziert werden in nicht entzündliche, mit rein anatomisch/respiratorischer Ursache und entzündliche sinunasale Riechstörungen. Die Unterteilung der sinunasalen Dysosmien ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt.

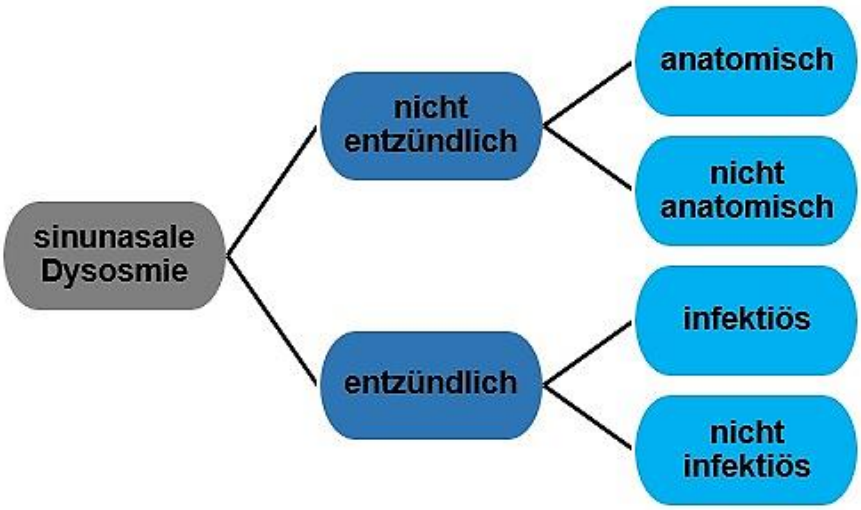

Abbildung 6: Differenzierung sinunasaler Riechstörungen (modifiziert nach Hummel und Welge-Lüssen, 2009)

Die mit ca. 25 % seltener auftretenden nicht entzündlichen sinunasalen Erkrankungen sind meist anatomische Stenosen. Diese können bedingt sein durch bindegewebige Verwachsungen/Verklebungen, Septumdeviationen oder extreme (z. B. postoperative) Verlagerung der nasalen Atemwege. Andere Ursachen sind respiratorischen Ursprungs, wie beispielsweise angeschwollene Schleimhäute, intranasale Neubildungen oder fehlende Nasenatmung nach totaler Laryngektomie.
Die entzündlichen Formen der sinunasalen Dysosmien werden anhand ihrer nicht infektiösen oder infektiösen Genese differenziert. So sind zum Beispiel die allergische Rhinitis, entzündliche Formen der idiopathischen Rhinitis und die chronisch-hyperplastische Rhinosinusitis mit und ohne Nasenpolypen nicht infektiös bedingt. Hingegen gibt es einen klinischen Zusammenhang zwischen viralen oder bakteriellen Infektionen und rezidivierender bzw. chronischer Rhinitis oder Rhinosinusitis.

Wurde anhand der klinischen Diagnostik eine sinunasale Ursache ausgeschlossen, erfolgt eine Einteilung gemäß Tabelle 3 entsprechend der Genese in: postinfektiöse, posttraumatische, toxisch bedingte, kongenitale, als Begleiterkrankung auftretende, iatrogen bedingte oder idiopathische Dysoymien (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2016).

Tabelle 3: Einteilung der Riechstörungen nach ihrer Äthiologie (modifiziert nach Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, 2016)

postinfektiöse Riechstörungen	persistierende Dysosmien in Folge eines Infekts der oberen Atemwege ohne symptomlose Zeitspanne zwischen Beginn der Infektion und Abnahme des Riechvermögens
posttraumatische Riechstörungen	Störungen oder Verlust des Riechvermögens im direkten zeitlichen Zusammenhang mit einem Kopftrauma (Abstand maximal ein halbes Jahr oder nach Abklärung bei größerem Zeitintervall)
toxisch bedingte Riechstörungen	durch akute oder chronische Einwirkung von Noxen entstandene periphere oder zentrale Schädigung des olfaktorischen Systems
kongenitale Riechstörungen	vererbte oder im Mutterleib erworbene Dysosmien ohne im Laufe des Lebens bedingten Einfluss
Riechstörungen im Rahmen von nichtsinunasalen Grunderkrankungen	Dysosmie auf Basis einer neurologischen, psychiatrischen oder internistische Erkrankung
iatrogen bedingte Riechstörungen	Dysosmie mit eindeutigem zeitlichem Zusammenhang zu einem durchgeführten endonasalen oder neurochirurgischen operativen Eingriff (prä-operative Riechtestung empfehlenswert)
idiopathische Riechstörungen	keine Einordnung in eine der oben genannten Kategorien möglich

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit idiopathischer Riechstörung („Idiopathic Olfactory Loss“ = IOL) untersucht, weshalb an dieser Stelle noch einmal ausführlicher auf diese Art der Dysosmie eingegangen wird. Die Diagnose IOL wird gestellt, wenn für die Riechstörung keine Ursache anhand einer standardisierten Anamnese oder einer gründlichen klinischen Untersuchung gefunden wurde und ein Zusammenhang mit allen oben erwähnten Erkrankungen ausgeschlossen werden kann. Ein weiteres Anzeichen ist ein fehlendes Ansprechen auf einen systemischen Steroidversuch (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Laut einer Datenauswertung von Damm et al. in deutschsprachigen HNO-Kliniken können nur etwa 6 % aller Dysosmien als idiopathisch bezeichnet werden (Damm et al., 2004).

Ursache fortgeschrittenes Alter

Neben den oben aufgeführten Ursachen für eine Dysosmie muss allerdings beachtet werden, dass das Riechvermögen im Alter stark abnimmt. So liegt die höchste Riechleistung etwa im dritten Lebensjahrzehnt und sinkt besonders nach dem siebten stark ab (Doty et al., 1984; Kobal et al., 2000). Bei einer Untersuchung von Doty et al. wiesen über 50 % der 65- bis 80-Jährigen eine starke Geruchsminderung auf und bei den über 80-Jährigen sogar mehr als 75 %. Wahrscheinliche Ursachen dafür sind die fortschreitende Verringerung der Oberfläche des olfaktorischen Epithels und der gleichzeitige Anstieg der Apoptoserate der ORNs (Naessen, 1971; Conley et al., 2003). Um die Untersuchungsergebnisse von älteren Patienten richtig zu interpretieren, ist die Kenntnis über Normwerte in Bezug zum Lebensalter nötig (Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

2.2.3 Epidemiologie von Riechstörungen

In einer 2000 durchgeführten Umfrage über olfaktorische Erkrankungen in HNO-Kliniken in Deutschland, der Schweiz und in Österreich wurden Patientenzahlen von etwa 79.000 pro Jahr berichtet (Damm et al., 2004). Diese Werte zeigen, dass Riechstörungen weit verbreitet sind und einen großen Teil der Bevölkerung betreffen. Weitere Studien – beispielsweise in den USA, Deutschland und Schweden – ergaben, dass gegenwärtig etwa 5 % der Bevölkerung eine funktionelle Anosmie (ohne Bezug zu chronisch nasalen Erkrankungen) und ca. 20 % leicht- bis mittelgradige Defizite des Geruchsinns aufweisen (Murphy et al., 2002; Brämerson et al., 2004).

Die häufigsten Ursachen von Dysosmien sind dabei sinunasalen Ursprungs (72 %), mit großem Abstand gefolgt von postviralen (11 %) und posttraumatischen (5 %) Defiziten (Damm et al., 2004). Der genaue prozentuale Anteil unterscheidet sich allerdings je nach Klinik. Andere Untersuchungen haben weiterhin gezeigt, dass olfaktorische Erkrankungen bei Personen unter 65 Jahren viel häufiger auftreten als zunächst angenommen (Landis et al., 2004) und die Prävalenz, mit einer Inzidenz von ca. 50 % der über 65-Jährigen, im Alter stark zunimmt (Murphy et al., 2002).

2.3 Bedeutung von olfaktorischem Training

Olfaktorisches Training (OT) stellt eine relativ einfache und kostengünstige alternative Behandlungsmöglichkeit für Riechstörungen dar. Allerdings werden laut einer im Jahr 2000 von Damm et al. durchgeführten Studie in HNO-Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz alternative Behandlungen (OT, homöopathische Therapie, Akupunktur) von weniger als 6 % angewendet. Es dominieren in allen befragten Kliniken die Pharmakotherapien (Damm et al., 2004). Aus Bereichen wie Musik und Sport wissen wir, dass der Mensch durch gezielte Wiederholung einer bestimmten Handlung seine Fähigkeiten in dieser verbessern kann. Das ein Training auch in sensorischen Systemen möglich ist und beispielsweise zu einer Erhöhung der olfaktorischen Leistung führen kann, wird anhand von Parfümeuren, Sommeliers oder Önologen deutlich. Diese sind jedoch viel seltener als Leistungssportler oder Musiker, weshalb die Geruchskompetenz auch heutzutage noch eine geringere Beachtung erhält (Bende und Nordin, 1997; Royet et al., 2013).

In einer ersten veröffentlichten OT-Studie von Hummel et al. trainierten Patienten mit einer Riechstörung (ausgeschlossen wurden Patienten mit sinunasalen Erkrankungen) zwölf Wochen mit vier Düften (Phenylethylalkohol [PEA]: Rose, Eukalyptol: Eukalyptus, Citronellal: Zitrone und Eugenol: Gewürznelke), indem sie zweimal täglich an ihnen schnüffelten. Vor und nach dem Trainingsintervall wurde die olfaktorische Leistung mittels „Sniffin´ Sticks“ untersucht. Die Auswertung der Ergebnisse ergab im Verhältnis zu den Ausgangswerten eine Verbesserung der Sensitivität gegenüber den trainierten Düften und insgesamt einen Anstieg der Riechleistung. Hingegen blieben die Werte der Kontrollgruppe, welche nicht trainiert hatte, unverändert (Hummel et al., 2009). Seit dieser ersten OT-Studie haben zahlreiche nachfolgende Untersuchungen eine Verbesserung der olfaktorischen Funktion (d. h. Geruchsidentifikation, Geruchsdiskriminierung und Geruchsschwelle) bei verschiedenen Ätiologien der Riechstörung gezeigt. Beispielsweise konnten Konstantinidis et al. bei Patienten mit postinfektiöser oder posttraumatischer Dysosmie eine Verbesserung der Geruchssensitivität nach einem 16-wöchigen OT feststellen, wobei die Erhöhung bei postinfektiöser Genese größer war (Konstantinidis et al., 2013; Konstantinidis et al., 2016). Des Weiteren wurde ebenfalls ein positiver Trainingseffekt bei Patienten mit Riechminderung aufgrund ihrer neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung festgestellt (Haehner et al., 2013).

Um den Einfluss der Trainingsdauer zu beurteilen, wurde in einer Longitudinalstudie bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung die Geruchsfunktion vor und nach einem Kurzzeittraining über 16 Wochen sowie einem Langzeitriechtraining über 56 Wochen ausgewertet. Probanden mit einem längeren Trainingsintervall erreichten in der Auswertung bessere Ergebnisse, allerdings konnte auch bei kurzer Trainingsdauer im Beobachtungszeitraum nach den ersten 16 Wochen eine anhaltende Verbesserung festgestellt werden. Dies zeigt zum einen, dass sich der Trainingszeitraum auf den Erfolg auswirkt und zum anderen, dass auch kürzeres OT eine nachhaltige Verbesserung bewirkt (Konstantinidis et al., 2016). Fleiner et al. führten bei 46 Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Ursache (sinunasal, posttraumatisch, postinfektiös und idiopathisch) ein achtmonatiges OT durch. 18 der Teilnehmer nahmen begleitend topische Kortikosteroide ein. Die Resultate zeigten bei diesen eine größere Zunahme des SDI-Wertes als bei den Probanden mit alleinigem Riechtraining. Daher lässt sich vermuten, dass eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie einen positiven Einfluss auf den Effekt des OT hat (Fleiner et al., 2012).

2.4 Magnetresonanztomographie

2.4.1 Grundlagen

Die MRT ist eine radiologische Untersuchungsmethode, welche mittels Magnetfeldern Schnittbilder anatomischer Strukturen erzeugt. Vorteile dieses Verfahrens bestehen unter anderem in dem Verzicht auf Röntgenstrahlung sowie dem hohen Weichteilkontrast der Bilder, welche dadurch besonders gut zur Beurteilung der Gehirnstrukturen oder des Myelons geeignet sind.

Die Technik der MRT wird folgend vereinfacht aufgeführt:
Physikalische Grundlage für dieses Verfahren bildet die magnetische Kernresonanz als Eigenschaft von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Die positive Ladung jedes Protons bewegt sich mit spezifischer Geschwindigkeit um die eigene Achse. Dies wird Eigendrehimpuls oder auch Kernspin genannt. Eine bewegte elektrische Ladung verursacht die Entstehung von magnetischen Dipolmomenten, die im menschlichen Körper ungeordnet vorliegen und sich gegenseitig ausgleichen. Legt man von außen ein stärkeres Magnetfeld an, richten sich die magnetischen Dipole entweder parallel oder – energetisch etwas ungünstiger – antiparallel entlang der Feldlinien aus. Durch die geringe Differenz entsteht eine Längsmagnetisierung, welche messbar ist. Die Bewegung, die die Atomkerne um die Längsachse ausführen, wird als Präzession beschrieben und die Frequenz, mit der die Ladung rotiert, folglich als Präzessionsfrequenz oder Larmorfrequenz.

In einem starken Magnetfeld wird durch die Ausrichtung der Protonen mit identischer Präzessionsfrequenz eine Resonanz ermöglicht. Bei einer Anregung der Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls in der Larmorfrequenz kommt es zu einer Energieübertragung, bei welcher die Längsmagnetisierung um einen definierten Winkel in der xy-Ebene ausgelenkt wird. Dadurch entsteht eine messbare Quermagnetisierung. Des Weiteren werden die Präzessionsbewegungen der Protonen synchronisiert, wodurch alle die gleiche Rotationsgeschwindigkeit um ihre Achse und die gleiche Phasenlage erhalten. Beim Abschalten des Impulses kehren die Protonen wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück (Relaxation). Dabei geben sie bei der Rückkehr in die Längsmagnetisierung Energie an das umgebende Gitter ab – bei der Querrelaxation hingegen nicht. Diese Vorgänge werden mittels der Zeitkonstanten T1 (Spin-Gitter-Relaxationszeit) und T2 (Spin-Spin-Relaxationszeit) beschrieben (Hünerbein, 2017).

Damit die Magnetresonanz-(MR-)Signale für die Bildgebung verwendet werden können, muss eine Ortskodierung vorgenommen werden. Um den Ort des Hochfrequenzimpulses genau festzulegen und die Untersuchung einer spezifischen Schicht zu ermöglichen, werden durch Gradientenspulen kleine Magnetfelder mit geringerer Feldstärke dem Hauptmagnetfeld überlagert. Dadurch entsteht eine Inhomogenität des Magnetfeldes in z-Richtung und eine unterschiedlichen Verstärkung bzw. Abschwächung in den Schichten. Folglich entsteht ein Gradient in z-Richtung, wodurch auch die Lamorfrequenz in jeder Schicht geringfügig unterschiedlich ist. Somit können die Protonen einer definierten Schicht mit einer ganz bestimmten Frequenz angeregt werden (Reith, 2011). Die dicht am Körper angebrachten Hochfrequenzspulensysteme (z. B. Kopfspule für Gehirnaufnahmen) nehmen das von den Protonen ermittelte Signal auf und leiten es an ein Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weiter. Die Empfangsspule hat entscheidenden Einfluss auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis („Signal-to-Noise Ratio“ = SNR) und somit auf die Bildqualität. Das SNR ist mathematisch definiert als Quotient zwischen der Signalintensität einer interessierenden Fläche („Region of Interest“) und der Standardabweichung der Signalintensität einer Fläche außerhalb des Untersuchungsbereiches. Das bedeutet, dass das SNR die Wechselwirkung zwischen dem MR-Signal und der Stärke des Rauschens ausdrückt. Um eine optimale Bildauflösung zu erhalten, sind dünne Schichten mit einem möglichst hohen SNR anzustreben (Reith, 2011).
Da der magnetische Impuls, der von den Protonen ausgesendet wird, sehr klein ist und damit das ausgesandte Signal sehr niedrig ist, können – abhängig von der Sequenztechnik und dem gewünschten SNR – wiederholte Messungen mit anschließender Mittelung der Werte nötig werden. Die Abfolge von mehreren Hochfrequenzimpulsen wird dabei als Sequenz bezeichnet. Der Bildcharakter einer Messung ist abhängig von verschiedenen Parametern, wie beispielsweise den Eigenschaften der Gewebe (T1, T2 und Protonendichte), den Sequenzpara-

metern (Repetitionszeit [TR] = Zeit zwischen zwei Anregungen und Echozeit [TE] = Zeit zwischen Anregung und Signalaufzeichnung) sowie dem Sequenztyp. Die wichtigsten Bildcharakteristika einer Sequenz sind unter anderem T1 und T2. T1-gewichtete Sequenzen haben eine kurze TR und TE wodurch Gewebe mit kurzer T1 hell erscheinen und solche mit einer langen dunkel. Im Gegensatz dazu haben T2-gewichtete Sequenzen eine lange TR und TE. Dadurch werden Gewebe mit langer T2 hell dargestellt und solche mit einer kurzen dunkel (Hünerbein, 2017). In Tabelle 4 sind T1- und T2-gewichtete Sequenzen gegenübergestellt.

Tabelle 4: Vergleich T1- und T2-Sequenz (modifiziert nach Hünerbein, 2017)

	TR	**TE**	**hyperintens (hell)**	**hypointens (dunkel)**
T1	kurz (400 – 800 ms)	kurz (< 30 ms)	Fett, weiße Hirnsubstanz	Wasser, graue Hirnsubstanz, Muskel
T2	lang (> 2.000 ms)	lang (70 – 150 ms)	wasserhaltige Flüssigkeiten wie Ödeme, Liquor, Zysten	Gewebe wie Muskulatur

TE = Echozeit, TR = Repetitionszeit, T1 = Spin-Gitter-Relaxationszeit, T2 = Spin-Spin-Relaxationszeit

Für die vorliegende Untersuchung wurde zur Darstellung und Vermessung des BO eine T2-gewichtete Sequenz verwendet.

Die Auflösung des MR-Bildes wird durch die Schichtdicke und die Pixelgröße, entsprechend dem Quotienten aus Bildfeld („Field of View“) und der Matrixgröße, bestimmt. Ein Pixel (Bildpunkt) ist zweidimensional und wird durch eine Breite und eine Länge beschrieben. Beim Voxel hingegen kommt die räumliche Tiefe als dritte Dimension hinzu. Die Abkürzung Voxel ist abgeleitet von „Volumen“ und „Element“. Mit abnehmender Größe der dreidimensionalen Bildeinheit werden abzubildende Strukturen immer präziser dargestellt und das Volumen exakter berechnet (Reith, 2011).

Bei Spin-Echosequenzen können die aufeinander folgenden Partitionen nicht lückenlos aneinandergereiht werden, da sich zwei angrenzende Schichten gegenseitig beeinflussen und dies zu einer Abnahme des SNR führt. Um die partielle Anregung zu minimieren, ist die Einhaltung eines Zwischenschichtabstandes („Interslice-Space“) – meistens 25 – 50 % der Schichtdicke – notwendig (Reith, 2011).

2.4.2 Bulbusvolumetrie

Für die Visualisierung des BO ist die MRT-Untersuchung – aufgrund der guten Darstellung und Bilderzeugung ohne Strahlenexposition – das Mittel der Wahl (Abolmaali et al., 2008). Da die Durchführung der Bulbusvolumetrie sehr zeitaufwändig ist, kommt sie derzeit hauptsächlich in der Forschung und nicht im klinischen Alltag zum Einsatz. Um kleine Strukturen besser darzustellen, muss die Signalstärke der Wasserstoffatome erhöht werden, was durch eine Verstärkung des magnetischen Feldes erreicht wird. Die Vermessung von BO oder Sulcus olfactorius sollte daher bestenfalls mit einem 3 Tesla Gerät erfolgen – allerdings ist auch eine Untersuchung mit einem 1,5 Tesla Gerät möglich (Abolmaali et al., 2008; Huart et al., 2013). Die Messung sollte die gesamte vordere Schädelbasis sowie die Hypophyse einfassen. Das Standardprotokoll beinhaltet eine koronale T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo-(TSE-)Sequenz mit einer 256 × 256-Matrix und einer Schichtdicke von 2 mm. Diese zweidimensionale Darstellung erlaubt neben der Volumenbestimmung auch einen allgemeinen Überblick über den olfaktorischen Trakt und die Diagnostik von parenchymalen Läsionen der dargestellten Region (Huart et al., 2013). Da sich BO sowie Tractus olfactorius in anterior-posteriorer Richtung nahezu parallel zum vorderen Anteil der Schädelbasis erstrecken, werden diese Strukturen mittels Schichtführung in der Frontalebene in kreisförmige Scheiben zerlegt. Diese besitzen in der Ebene eine sehr hohe Ortsauflösung und einen ausgeprägten Signalkontrast zum Liquor, was eine präzise Volumetrie ermöglicht (Abolmaali et al., 2009).

Die Dicke der Schichten soll 2 mm nicht überschreiten, um Partialvolumeneffekte möglichst gering zu halten. Diese treten auf, wenn bei geringer räumlicher Auflösung innerhalb eines Voxels mehrere Gewebeentitäten vorhanden sind. In diesem Volumenelement werden die einzelnen Signalintensitäten gemittelt, was zur Folge hat, dass eine Abgrenzung von kleinen und wenig kontrastierten Strukturen schlechter möglich ist. Bei der Volumetrie in Gradienten-Echo-Sequenzen kann es dadurch dazu kommen, dass Strukturen vorgetäuscht werden, die anatomisch so nicht vorhanden sind (Heiland, 2009). Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, sollte der Proband stabil gelagert und die Akquisitionszeit so gering wie möglich gehalten werden. Voraussetzung für die Volumenberechnung ist zunächst die Eingrenzung des zu untersuchenden Objektes. Diese erfolgt hauptsächlich manuell, indem der Untersucher die Struktur in der Koronalebene mit dem Cursor umfährt. Die Flächen- und Volumenberechnungen werden hingegen vom Computer durchgeführt. Zur Bestimmung des Flächeninhaltes einer Schicht summiert die Auswertungssoftware die jeweils markierten Pixel und gibt einen Wert in mm^2 aus. Für die Volumenbestimmung werden anschließend die Flächeninhalte aller Schichten addiert und mit der Schichtdicke und dem Schichtabstand multipliziert (Brabec et al., 2010). Die Bul-

busvolumetrie ist eine sinnvolle diagnostische Ergänzung, um beispielsweise eine intraindividuelle Prognoseeinschätzung der Riechstörung vorzunehmen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Des Weiteren können anhand der Messung bei Patienten mit kongenitaler Anosmie die erwartungsgemäß hypo- bzw. aplastischen Bulbi dargestellt und die Diagnose abgesichert werden (Yousem et al., 1996a).

3 Studienhintergrund, Fragestellungen und Hypothesen

Der BO ist eine hochplastische Struktur, die in der Lage ist, sich an einen veränderten Input aus dem olfaktorischen Epithel anzupassen. Sein Volumen und seine Struktur können durch Stimulation oder Deprivation modifiziert werden, sodass es neben einer Zu- oder Abnahme der olfaktorischen Leistung auch zu einer Größenänderung des BO kommt. Das zwischen dem Bulbusvolumen und dem allgemeinen Riechvermögen ein enger Zusammenhang besteht, konnte bereits in mehreren Studien belegt werden (Buschhüter et al., 2008; Haehner et al., 2008; Hummel et al., 2011). Es ist bekannt, dass eine Korrelation zwischen der Größe des BO und dem Ausmaß der Dysosmie (Bauknecht et al., 2010) existiert und sich das Volumen invers zur Dauer der bestehenden Riechstörung verhält (Rombaux et al., 2006a; Buschhüter et al., 2008). Allerdings konnte auch nachgewiesen werden, dass eine Verkleinerung des BO durch Beseitigung der Deprivationsursache reversibel sein kann (Gudziol et al., 2009) und durch gezieltes OT mit wiederholter Duftexposition eine Steigerung der olfaktorischen Leistung möglich ist (Hummel et al., 2009).

Aktuelle Studien haben für Patienten mit einem Geruchsverlust aufgrund einer traumatischen Hirnverletzung oder einer Infektion der oberen Atemwege eine positive Wirkung des OT mit Verbesserung der Riechfunktion, aber keiner Volumenänderung des BO festgestellt (Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018). Für Patienten mit IOL – d. h. diagnostizierte Dysosmie unbekannter Genese – liegen allerdings keine Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung des OT vor. Das Ziel dieser Studie war daher zunächst herauszufinden, ob die idiopathische Riechstörung Einfluss auf die olfaktorische Funktion und das Bulbusvolumen hat. Es wurde angenommen, dass Patienten mit IOL sowohl eine geringere Riechleistung – gemessen am SDI-Wert – als auch eine verminderte Größe des BO im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen. Der zweite Teil der aktuellen Studie sollte zusätzlich Erkenntnisse aufzeigen, inwieweit durch ein sechs- bis neunmonatiges OT bei Patienten mit idiopathischer Dysosmie eine Verbesserung des Riechvermögens erzielt werden kann und ob diese sich in einer Änderung des Bulbusvolumens widerspiegelt. Vermutet wurde, dass nach dem Training im Vergleich zu den Ausgangswerten zum einen höhere Werte in der olfaktorischen Testung erreicht werden und zum anderen eine Volumenzunahme des rechten und linken BO zu beobachten ist.

Hypothesen

Gesunde Probanden haben sowohl eine bessere Riechleistung als auch ein höheres Bulbusvolumen als Patienten mit IOL.

Ein sechs- bis neunmonatiges OT kann die Geruchsfunktion von Patienten mit idiopathischer Riechstörung steigern.

Die verbesserte olfaktorische Funktion nach absolviertem Riechtraining spiegelt sich auch in einer Volumenzunahme des BO wider.

4 Material und Methoden

4.1 Ethik

Die Studie wurde von der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Deutschland, in Kooperation mit der Klinik für Radiologie des Städtischen Klinikums Dresden, Standort Friedrichstadt, durchgeführt. Die Grundsätze der Deklaration von Helsinki (Wiesing und Parsa-Parsi, 2014) wurden eingehalten und das Verfahren von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK 96032015).

4.2 Studienteilnehmer

Die Patienten mit idiopathischer Riechstörung wurden im Funktionsbereich Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus rekrutiert. Es erfolgte eine ausführliche und strukturierte Erhebung der allgemeinen Anamnese mit Angaben von Alter und Geschlecht, Allgemeinerkrankungen, aktuellen Medikamenten, Alkohol- und Nikotinkonsum. Des Weiteren beantworteten die Probanden gezielte Fragen nach Traumata im Kopfbereich, Nasennebenhöhlenentzündungen, Operationen im Kopf-/Halsbereich und Kontakt mit Chemikalien oder Stäuben.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

allgemeine Einschlusskriterien:	**allgemeine Ausschlusskriterien:**
• ausreichende Kooperationsfähigkeit bei den Untersuchungen • freiwillige Teilnahme • Einwilligung zur Teilnahme an der Studie	• Alter < 18 Jahre • unfreiwillige Teilnahme • (mögliche) Schwangerschaft • Platzangst • Epilepsie • Herzschrittmacher, Cochlea-Implantat (Hünerbein, 2017) • subkutan eingesetzte Injektionssysteme (z. B.: Insulin- oder Schmerzpumpen)

Außerdem gaben die Studienteilnehmer eine Selbsteinschätzung bezüglich ihres subjektiven Riechvermögens und eine Vermutung über den möglichen Auslöser der Dysosmie an. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 5) wurden die Patienten vor Beginn der Testung ausführlich mündlich und schriftlich über alle experimentellen Verfahren aufgeklärt und erteilten mündlich und schriftlich ihr Einverständnis für die Teilnahme an der aktuellen Studie. Im Anschluss erfolgte eine klinische Untersuchung und eine Testung der olfaktorischen Leistung mittels „Sniffin´ Sticks“. Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Geruchsverlust nach erfolgter Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung nicht auf eine konkrete Ursache zurückzuführen ist. Die Gruppe mit IOL bestand aus 27 Patienten, davon 12 männlich und 15 weiblich, mit einem mittleren Alter von 66 Jahren (SD ± 10,1 Jahre, Altersspanne: 46 – 81 Jahre). Die Dauer der bestehenden Riechstörung lag im Durchschnitt bei 5,1 Jahren (SD ± 3,8 Jahre) mit einer Spanne von 1 – 17 Jahren.

Die gesunden Probanden wurden über Aushänge auf dem Gelände der Technischen Universität Dresden akquiriert. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien fand vor Beginn der Testung ebenfalls eine ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung der Teilnehmer bezüglich aller experimentellen Verfahren statt. Alle Probanden der Kontrollgruppe gaben mündlich und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an den Untersuchungen. Im Anschluss erfolgte identisch zu den Patienten mit IOL eine Testung der olfaktorischen Leistung mittels „Sniffin´ Sticks“. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden bezüglich Alter und Geschlecht auf die Patienten abgestimmt und nur gesunde Personen mit Normosmie eingeschlossen. Insgesamt bildeten 32 Probanden die Kontrollgruppe – davon 15 männlich und 17 weiblich mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren (SD ± 14,9 Jahre, Altersspanne: 22 – 83 Jahre). Die gesunden Testpersonen erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 €.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe bezüglich des Alters bestand bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ nicht ($p = 0,33$).

4.3 Untersuchungsablauf

4.3.1 Ablaufplan der Studie

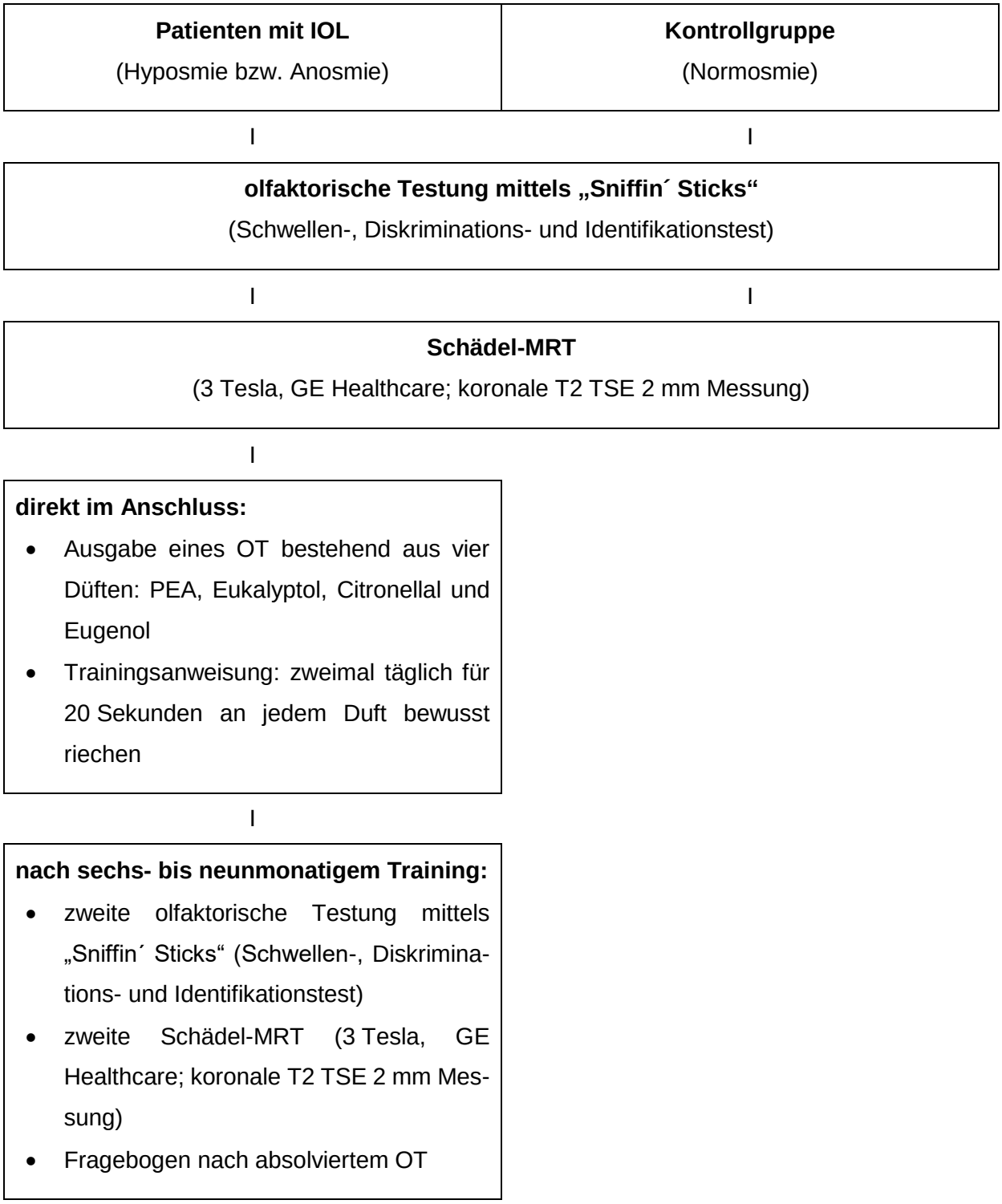

Abbildung 7: Schema zum Untersuchungsablauf der Studie

IOL = idiopathische Riechstörung, OT = olfaktorisches Training, PEA = Phenylethylalkohol, TSE = Turbo Spin Echo, T2 = Spin-Spin-Relaxationszeit

In Abbildung 7 ist der Untersuchungsablauf der aktuellen Studie grafisch dargestellt. Bei allen Probanden wurde im Funktionsbereich Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus mit Hilfe der „Sniffin´ Sticks“ die olfaktorische Leistung bestimmt (Geruchsschwelle, Geruchsdiskriminierung und Geruchsidentifizierung). Es folgte eine erste MRT des Schädels in einem 3 Tesla Gerät (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) der Klinik für Radiologie des Städtischen Klinikums Dresden, Standort Friedrichstadt. Diese Messungen fanden zwischen März 2018 und September 2018 statt.

Probanden mit IOL erhielten ein Riechtraining bestehend aus vier Düften (PEA, Eukalyptol, Citronellal, Eugenol), mit welchem sie zweimal täglich für 20 Sekunden pro Duft für sechs bis neun Monate trainieren sollten. Bei diesen Probanden erfolgte nach dem Trainingsintervall eine zweite Schädel-MRT (3 Tesla, GE Healthcare) mit identischen Parametern, um eine mögliche Volumenänderung des BO zu untersuchen. Außerdem wurde eine erneute olfaktorische Testung mittels „Sniffin´ Sticks“ (Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest) durchgeführt und die Prä- und Post-OT-Riechleistung verglichen. Patienten mit IOL erhielten zusätzlich nach absolviertem Riechtraining einen Fragebogen, in welchem sie ihre subjektive Einschätzung bezüglich potenzieller Veränderungen des Riechvermögens, der Phantosmie bzw. der Parosmie angeben sollten. Die Termine der zweiten Untersuchung fanden zwischen September 2018 und April 2019 statt.

4.3.2 Testung der olfaktorischen Leistung

4.3.2.1 „Sniffin´ Sticks“

In früheren Untersuchungen wurde festgestellt, dass die subjektive Einschätzung des individuellen Riechvermögens oftmals nicht mit dem quantitativen Ergebnis einer ärztlichen Untersuchung korreliert. Dies war sowohl bei Gesunden (Landis, 2003) als auch bei Patienten mit verminderter olfaktorischer Leistung zu beobachten (Welge-Luessen et al., 2005). Daher ist eine ausführliche Diagnostik mittels validierter Verfahren notwendig.
Zur exakten Ermittlung der nasalen chemosensorischen Leistung wird die Testung mittels „Sniffin´ Sticks“, stiftartigen Geruchsdosiergeräten, durchgeführt. Dieser Test wurde 1996 von Kobal und Hummel für die routinemäßige klinische Beurteilung der Geruchsleistung entwickelt und umfasst drei Teile – einen für die Geruchsschwelle, die Geruchsdiskriminierung sowie die Geruchsidentifizierung (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997). Die Riechstifte werden aktuell von der Firma Burghart GmbH (Wedel, Deutschland) vertrieben, sind ca. 14 cm lang und besitzen einen Innendurchmesser von 1,3 cm. Im Inneren befindet sich ein Tampon, welcher auf ein Gesamtvolumen von 4 ml mit flüssigen Duftstoffen oder Duftstoffen gelöst in Propylenglykol getränkt ist (siehe Abbildung 8).

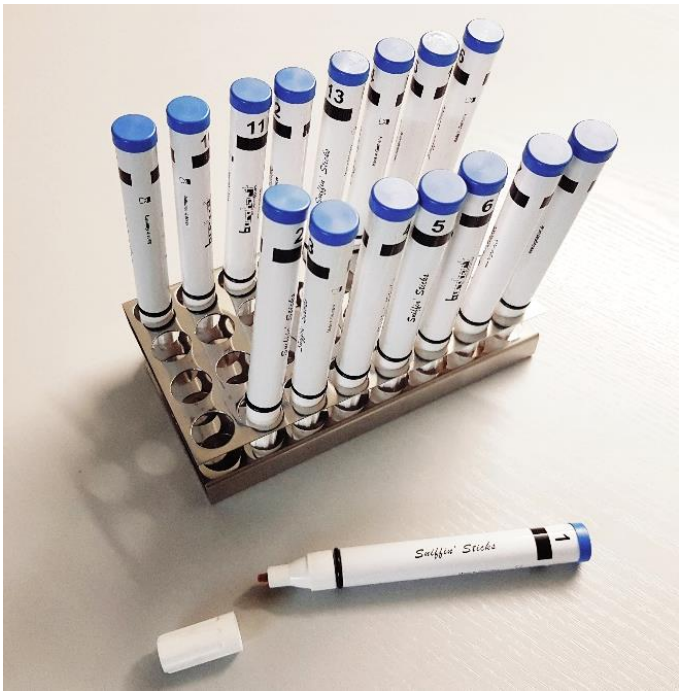

Abbildung 8: „Sniffin´ Sticks“ der Firma Burghart GmbH
Im Inneren der Stifte befindet sich ein duftstoffgetränkter Tampon.

Für die Duftpräsentation wird vom Versuchsleiter, welcher geruchsneutrale Handschuhe trägt, die Kappe des zu erkennenden Duftes abgenommen und für ca. drei Sekunden im Abstand von etwa zwei Zentimeter vor jedes Nasenloch der Versuchsperson gehalten. Dieser Abstand stellt sicher, dass die Spitzen der Stifte nicht aufgrund einer Berührung der Nase des Patienten mit Bakterien kontaminiert werden. Zusätzlich verhindert ein sicheres Verschließen mittels Kappe nach der Benutzung das Eintrocknen oder Verschmutzen der Stifte und ein Verflüchtigen des Geruchs. Aller vier Monate wird eine Überprüfung der Stifte auf pathogene Mikroorganismen durchgeführt, um mögliche Kontaminationen festzustellen und gegebenenfalls verunreinigte Stifte zu ersetzen. Durch diese regelmäßige Kontrolle wird eine Modulation des Untersuchungsergebnisses durch einen veränderten Testgeruch sowie eine mögliche Infektion, aufgrund des Kontaktes mit einem kontaminierten Stift, vermieden.

4.3.2.2 Schwellentest

Wie von Hummel et al. beschrieben, wird bei der Bestimmung der Geruchsschwelle die Konzentration ermittelt, ab der ein Duft wahrgenommen werden kann (Hummel et al., 1997). Dieser Untertest wird verblindet durchgeführt, indem dem Probanden mit einer Maske die Augen verbunden werden. Die Duftdarbietung erfolgt unter beiden Nasenöffnungen durch die Präsentation von drei „Sniffin´ Sticks“ in Abständen von drei Sekunden nacheinander. Einer der Stifte ist mit dem rosenähnlichen Duftstoff PEA getränkt und die beiden anderen mit dem weitgehend geruchsfreien Lösungsmittel Propylenglykol. Die Reihenfolge der drei Stifte ist zufällig und die Testperson muss in einer „Triple-Forced-Choice“ den riechenden „Sniffin´ Stick“ erkennen. Die Konzentration der duftstoffgetränkten Lösungen im Inneren der Stifte ist in 16 Schritten abgestuft und besitzt jeweils ein Verdünnungsverhältnis von 1:2. Begonnen wird mit einer vierprozentigen Konzentration und steigt in jeder Runde in Zweierschritten an, bis der Proband den Testduftstoff eines Triplets zwei Mal hintereinander korrekt identifiziert. Dieser Punkt bildet den Startpunkt der Untersuchung und stellt den ersten Wendepunkt dar. Es erfolgt daraufhin die Darbietung des Stiftes mit der nächst geringeren Konzentration. Liegt der Proband falsch, präsentiert der Versuchsleiter wieder eine höhere Konzentration. Wie in Tabelle 6 dargestellt, wird dieses Vorgehen bis zum nächsten Wendepunkt wiederholt. Diese Abfolge wird solange durchgeführt, bis in den Ergebnisspalten sieben Wendepunkte ablesbar sind. Aus den Werten der letzten vier Umkehrpunkte erfolgt abschließend eine Mittelwertberechnung, bei der maximal 16 Punkte erreicht werden können (Normalwert > 6; Oleszkiewicz et al., 2018). Die Dauer dieses Tests liegt zwischen 10 und 20 Minuten (Hummel et al., 1997).

Tabelle 6: Abfolge der Schwellentestung

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

Die Duftstoffkonzentration steigt mit größer werdender Zahl der Riechstiftnummer (1 – 16). Die Pfeile zeigen die Richtung der Konzentrationsveränderung an. Ein „X“ steht für einen richtig erkannten duftstoffgetränkten Stift und ein „–“ für die Wahl eines geruchsfreien Stiftes. Bei zweimaliger korrekter Identifikation des duftstoffgetränkten Stiftes, entsteht ein Wendepunkt (umkreist). Aus den Werten der letzten vier Wendepunkte (blau umkreist) wird der Mittelwert gebildet (im Beispiel hier [12+10+12+11] / 4 = 11,25), welcher das Ergebnis des Schwellentests darstellt.

4.3.2.3 Duftdiskriminierungstest

Bei diesem Untertest wird die Fähigkeit geprüft, Gerüche voneinander zu unterscheiden. Dafür werden dem verblindeten Probanden 16 Tripletts überschwelliger Duftstoffe präsentiert. Zwei der drei Stifte enthalten identische Testgerüche und einer einen anderen. Die Aufgabe besteht darin, die Stichprobe mit dem abweichenden Geruch zu identifizieren. Erlaubt ist bei diesem Test nur eine Geruchsdarbietung pro Stift. Die Tripletts werden im Abstand von ca. 30 Sekunden präsentiert, wobei zwischen den einzelnen drei Düften etwa 3 Sekunden liegen. Die Versuchsperson kann – bei korrekter Entscheidung in jedem Triplett – eine maximale Gesamtpunktzahl von 16 erreichen (Normalwert bei Gesunden > 12; Hummel et al., 1997).

4.3.2.4 Duftidentifikationstest

Bei der Identifikationstestung werden den unverblindeten Probanden nacheinander 16 gängige Geruchsstoffe aus dem Alltag angeboten (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis, Fisch). Im Gegensatz zum Schwellentest werden die Düfte bei diesem Test in einer überschwelligen Konzentration dargeboten. Die Duftpräsentation erfolgt für mindestens 30 Sekunden vor beiden Nasenöffnungen und die Versuchspersonen dürfen den Testgeruch mehrmals einatmen. Im Anschluss müssen die Probanden bei jedem Durchgang zwischen vier Bild- und zugehörigen Wortmöglichkeiten entscheiden, welche Auswahlmöglichkeit dem dargebotenen Geruch am ehesten entspricht (siehe Abbildung 9). Auch bei diesem Test müssen die Probanden im Rahmen der „Forced-Choice-Methode“ bei jedem Durchgang zwingend eine Antwort geben.

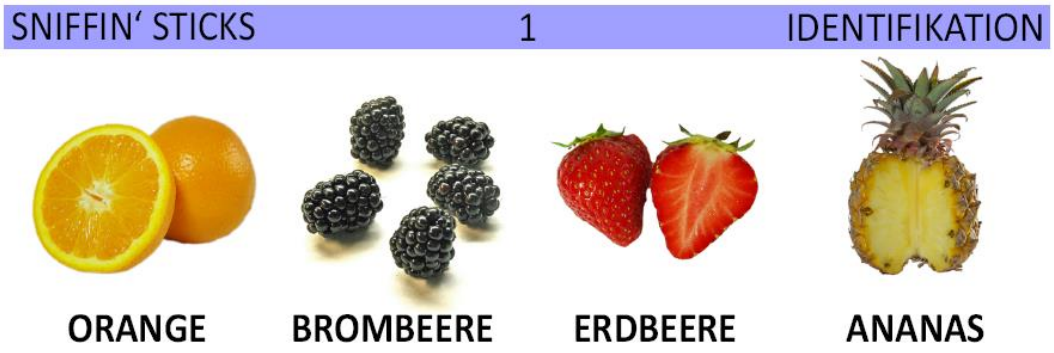

Abbildung 9: Beispiel der vier Bild- und zugehörigen Wortmöglichkeiten bei einem Durchgang im Identifikationstest (Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken, 2019)

Maximalwert bei diesem Teiltest sind ebenfalls 16 Punkte bei korrekter Identifikation aller Düfte sowie Zuordnung zur entsprechenden Bild- und Textvorgabe (Normalwert bei Gesunden > 12; Hummel et al., 1997). In Tabelle 7 ist beispielhaft die Identifikationstestung eines Probanden dargestellt.

Tabelle 7: Auswahlmöglichkeiten der 16 Durchgänge im Duftidentifikationstest

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

Die korrekte Antwort wurde in jedem Durchgang fett hervorgehoben. Die blau markierten Felder zeigen beispielhaft die Antworten eines Probanden. Das Testergebnis wird durch die Summation der richtigen Angaben ermittelt. Im dargestellten Fall ergibt sich ein Identifikationswert von 10 Punkten.

Die Ergebnisse der drei Einzeltests werden summiert und als SDI-Wert (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) zusammengefasst. Dieser beschreibt die quantitative Riechleistung des Probanden und kann maximal 48 Punkte betragen. Da das Riechvermögen allerdings physiologisch bedingt mit steigendem Lebensalter abnimmt (Doty et al., 1984; Kobal et al., 2000), existieren altersadaptierte Normwerte. Anhand dieser kann entsprechend Tabelle 8 eine Einteilung in Normosmie, Hyposmie und Anosmie erfolgen (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007).

Tabelle 8: Einteilung der quantitativen Riechleistung anhand von SDI-Normwerten (modifiziert nach Kobal et al., 2000)

Alter	< 15 Jahre	15 – 35 Jahre	36 – 54 Jahre	> 54 Jahre
Normosmie	24,5	30,3	28,8	27,5
Hyposmie	16 – 24,5	16 – 30,3	16 – 28,8	16 – 27,5
Anosmie	< 16	< 16	< 16	< 16

Die Bestimmung der Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Werte erfolgt durch eine olfaktorische Testung mittels „Sniffin´ Sticks“ .

4.3.2.5 Ausschluss einer Simulation

Bei Verdacht auf Simulation der Riechstörung kann eine Testung der olfaktorischen Leistung mittels Essigsäure, Ammoniak oder Chlor als reine Trigeminusreizstoffe hilfreich sein. Diese Stoffe werden auch bei Verlust des Riechvermögens als Reizung der Nasenschleimhaut wahrgenommen und aktivieren Schmerzrezeptoren, die ins Ganglion trigeminale projizieren. Reagiert der Proband nicht auf die Reizung, ist eine Simulation oder eine psychische Störung wahrscheinlich (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Lohse et al., 2015).
Ein weiterer Hinweis auf eine vorliegende Simulation ist ein auffällig niedriger SDI-Punktwert. Aufgrund der „Forced-Choice-Methode“ erzielen auch Anosmiker durch Erraten bei der Riechtestung mittels „Sniffin´ Sticks“ eine gewisse Anzahl an korrekten Ergebnissen und erreichen eine bestimmte Mindestpunktzahl. Ein SDI-Wert von 0 ist laut Kobal et al. nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,002 % möglich und ein Wert von 1 mit 0,02 %. Ein derart niedriges Testergebnis kann daher auf eine Simulation hindeuten (Kobal et al., 2000; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

4.3.3 Magnetresonanztomographie

Die MR-Untersuchungen der aktuellen Studie erfolgten in einem 3 Tesla MR-Tomographen (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA) der Klinik für Radiologie des Städtischen Klinikums Dresden, Standort Friedrichstadt. Alle Probanden wurden nochmals über die geplante Messung aufgeklärt und gaben erneut ihre mündliche Einwilligung. Die schriftliche Einverständniserklärung lag zur MR-Untersuchung vor. Die Teilnehmer wurden vor dem Betreten des Scan-Raumes gebeten alle metallischen Gegenstände am Körper zu entfernen (z. B. Schmuck, herausnehmbarer Zahnersatz, Brille) und alle Kleidungsstücke mit metallischen Elementen (z. B.

Gürtelschnallen, BH-Verschlüsse) abzulegen. Diese Maßnahmen sind notwendig, denn ferromagnetische Teile können zum einen zu Bildartefakten führen und zum anderen zu lebensgefährlichen Geschossen werden, wenn sie nicht am Körper befestigt sind. Nach Kontrolle der Probanden erfolgte die Lagerung auf dem Untersuchungstisch. Zur Vermeidung möglicher Bewegungsartefakte wurde der Kopf des Probanden mittels Luftkissen in der zirkular polarisierten Kopfspule gesichert und die Testpersonen erhielten die Anweisung ruhig und gleichmäßig zu atmen. Des Weiteren durften die Probanden Arme und Beine nicht verschränken, damit es durch die künstlichen Induktionsschleifen nicht zur Entstehung von lokalen Hautverbrennungen kommt. Vor Beginn der Messung wurde außerdem ein Gehörschutz in den äußeren Gehörgang eingebracht. Die Augen sollten während der Messung geschlossen gehalten werden, um eine Schädigung durch den Positionslaser des Kernspin-Gerätes zu verhindern.

Die vorab festgelegte Messungssequenz startete zunächst mit einer Planungsmessung. Anhand dieser wurde jeweils eine koronale (individuell zur vorderen Schädelbasis orthograd gewinkelte) T2-gewichtete TSE-Sequenz akquiriert. Die Messparameter waren: TR: 4000 ms, TE: 120 ms, 3 Mittelungen, Echozuglänge 15, Gesichtsfeld („Field of View“): 140 mm, Schichtdicke: 2 mm, Schichtabstand: 10 %, 24 Schichten, Messmatrix: 256 x 256 interpoliert auf 512 x 512, Pixelgröße: 0,55 x 0,55 mm^2 interpoliert auf 0,27 x 0,27 mm^2, Voxelgröße: 0,16 mm^3. Die Messzeit betrug etwa 10 Minuten. Die MR-Sequenzen aller Probanden wurden zum Ausschluss pathologischer Auffälligkeiten von einem Radiologen überprüft.

4.3.4 Olfaktorisches Training

Das Riechtraining der Probanden mit einer idiopathischen Riechstörung bestand aus vier alltäglichen Düften in überschwelliger Konzentration und angenehmer Hedonik, um die Mitarbeit des Trainierenden zu fördern. Jeder Patient erhielt vier 50 ml Schraubgläschen, in welchen sich jeweils ein mit 4 ml Duftstoff getränkter Mulltupfer befand. Dieser diente als Trägermedium und bewirkte eine gleichmäßige Geruchsabgabe. Die Gläser beinhalteten PEA (Rose) als blumigen, Eukalyptol (Eukalyptus) als harzigen, Citronellal (Zitrone) als fruchtigen und Eugenol (Gewürznelke) als würzigen Duft.

Diese Gerüche deckten vier der sechs von Henning klassifizierten Grundgerüche ab – würzig, blumig, fruchtig, harzig, faulig und brenzlig (Henning, 1916). Er stellte die chemische Systematik der Düfte anhand eines regelmäßigen trigonalen Prismas dar, in dessen Ecken sich jeweils ein Basisgeruch befand (siehe Abbildung 10). Alle anderen Düfte beschrieb Henning als Mischung von benachbarten Basisgerüchen und ordnete sie auf den Kanten des Geruchsprismas an.

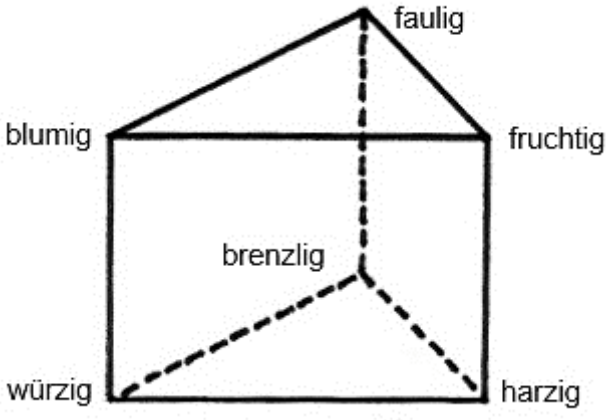

Abbildung 10: Geruchsprisma nach Henning mit Klassifikation von sechs Grundgerüchen (modifiziert nach Henning, 1916)

Duftstoffe können olfaktorische, trigeminale oder gustatorische Wahrnehmungskomponenten aufweisen (Frings und Müller, 2012). Die Mehrheit der Gerüche wird allerdings von verschiedenen Systemen erkannt. Höchstwahrscheinlich sind lediglich Vanillin und Decansäure reine olfaktorische Duftstoffe und nur Kohlendioxid (CO_2) stimuliert ausschließlich trigeminale Afferenzen (Hummel und Livermore, 2002). Freie Nervenendigungen des Nervus trigeminus befinden sich in der Lamina propria der Riechschleimhaut und dienen vorwiegend der Nozizeption. Sie nehmen stechende oder beißende Duftstoffe wahr, wie z. B. Essigsäure oder Ammoniak, die eher einer Schmerzempfindung als einer Geruchsempfindung entsprechen. Bei relativ schwachen Duftreizen reagiert sowohl das olfaktorische als auch das trigeminale System, welches allerdings eine längere Latenzzeit besitzt und eine weniger ausgeprägte Adaptation aufweist. Dieses System sorgt jedoch dafür, dass auch bei Durchtrennung des Nervus olfactorius eine geringe Restwahrnehmung erhalten bleibt (Hatt, 2006; Müller und Kaupp, 2013).

In der aktuellen Studie absolvierten Patienten mit IOL ein etabliertes OT-Protokoll (Hummel et al., 2009), welches ein zweizeitiges – einmal morgens und einmal abends – tägliches riechen an vier verschiedenen Düften (PEA: Rose, Eukalyptol: Eukalyptus, Citronellal: Zitrone und Eugenol: Gewürznelke) beinhaltete. Bei Übergabe des OT wurden die Probanden angewiesen, jedes der vier Gläschen einzeln für jeweils 20 Sekunden unter beide Nasenlöcher zu halten

und bewusst daran zu schnüffeln. Es wird vermutet, dass das fokussierte Schnüffeln an den Gerüchen einerseits die Wahrnehmung der Geruchsintensität fördert und andererseits eine Beschleunigung der Aktivität des Riechcortex erreicht wird (Mainland und Sobel, 2006). Den Ablauf sollten die Patienten einmal morgens und einmal abends durchführen, wobei die genaue Uhrzeit dafür nicht vorgegeben wurde. Den Probanden wurde zusätzlich zum OT ein Informationsblatt mit kurzen Instruktionen bezüglich der Durchführung ausgehändigt (siehe Abbildung 11). Um ein Austrocknen oder eine mögliche Kontamination zu vermeiden, wurden die Probanden angewiesen, die Gläser nach Gebrauch sofort wieder dicht zu verschließen. Das Trainingsintervall erstreckte sich über eine Zeitspanne von sechs bis neun Monaten.

Abbildung 11: Riechtraining der aktuellen Studie
links: Informationsblatt mit Trainingsinstruktionen und Informationen bezüglich der Farbcodierung der Duftstoffe; rechts: Trainingsset bestehend aus vier Gläschen mit duftstoffgetränkten Mulltupfern

4.3.5 Fragebogen nach absolviertem olfaktorischen Training

Nach sechs bis neun Monaten wurden die Patienten mit IOL nochmals einbestellt, um die olfaktorische Leistung erneut zu testen und eine zweite Schädel-MRT durchzuführen. Zu diesem Termin wurde ihnen außerdem ein Fragebogen ausgehändigt, in welchem sie eine mögliche subjektive Veränderung ihrer Riechfunktion, ihrer Phantosmie bzw. ihrer Parosmie angeben sollten. Im Rahmen der Bewertung des Riechvermögens konnte durch den Patienten eine Abstufung in schlechter/gleich/besser getroffen werden. Bei der Selbsteinschätzung bezüglich einer Veränderung der Phantosmie bzw. Parosmie waren die Antwortmöglichkeiten: schlechter/gleich/besser/ist verschwunden gegeben.

Des Weiteren sollten neu aufgetretene Erkrankungen, neu verordnete Medikamente oder Präparatewechsel innerhalb des Trainingsintervalls angegeben werden, da beispielsweise Antibiotika sowie kardiovaskuläre Medikamente die Riechleistung beeinflussen können (Ackerman und Kasbekar, 1997; Hummel und Welge-Lüssen, 2009).

4.4 Datenanalyse

4.4.1 Ausmessen der Bulbusvolumina

Die Auswertung der MR-Aufnahmen erfolgte mit Hilfe des Open Source-Softwarepakets 3D Slicer (Version 4.10.2) für Bildanalyse und wissenschaftliche Visualisierung. Jede Sequenz wurde ausreichend vergrößert auf dem Bildschirm dargestellt, um die kleine Struktur des BO sichtbar zu machen (siehe Abbildung 12). Die anteriore Begrenzung bildete die Schicht, in welcher die Bulbusstruktur das erste Mal erschien. Wie 2009 von Rombaux et al. beschrieben, führte der Untersucher die Vermessung manuell durch, indem er die Struktur in der Koronalebene mit dem Cursor umfuhr. Auf dieser Grundlage errechnete das Programm für die jeweilige Schicht einen Flächeninhalt in mm² (Rombaux et al., 2009b). Dieser Vorgang wiederholte sich in jeder Ebene für den rechten und linken Bulbus im gesamten Verlauf bis zum posterioren Ende. Als Abschluss wurde der Übergang zum Tractus olfactorius angenommen, welcher kontinuierlich oder abrupt auftreten kann. Diese morphologische Variationsmöglichkeit ist der Hauptgrund für intra- und interindividuelle Messunterschiede. Zur Verringerung des Messfehlers wurde angenommen, dass der Tractus ab der Schicht beginnt, in welcher die Fläche der Struktur im Vergleich zur vorherigen Schicht um 50 % reduziert ist.

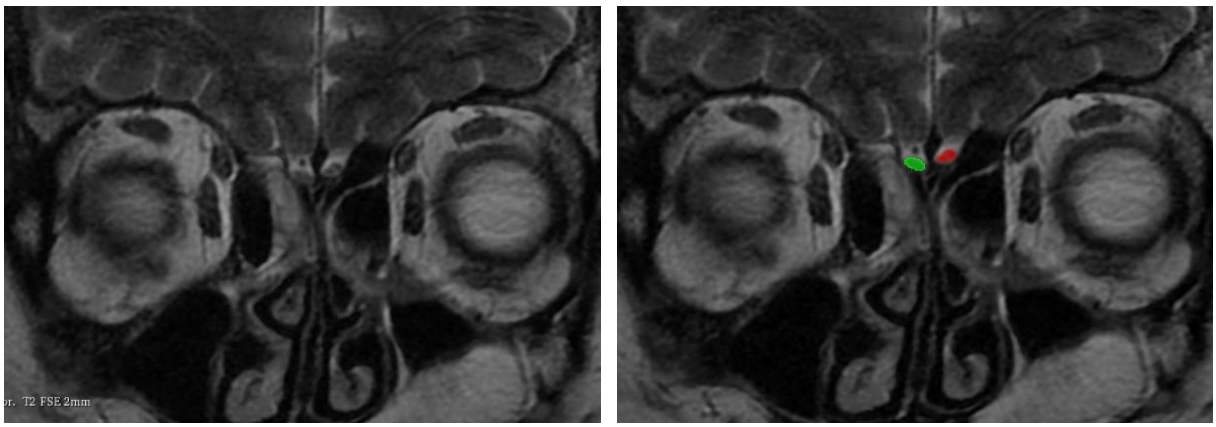

Abbildung 12: T2-gewichtete Schädel-Magnetresonanz-Aufnahme eines gesunden Probanden
links: ohne Markierung der Bulbi olfactorii; rechts: Markierung des rechten Bulbus olfactorius in grün und des linken Bulbus olfactorius in rot

Nachdem alle Schichten einzeln markiert wurden, addierte die Software diese Flächen und multiplizierte sie mit der Schichtdicke von 2 mm sowie einem Faktor von 1,2 zum Ausgleich des Distanzfaktors. Dieser beschreibt den Abstand zwischen zwei Schichten und enthält keine Daten. Ein Faktor von 0,2 entspricht dabei einer Distanz von 10 % zwischen den Aufnahmeschichten. Als Ergebnis wurde das Bulbusvolumen in mm^3 von der Berechnungssoftware ausgegeben.

Alle Auswertungen erfolgten zweimal durch den gleichen Untersucher. Bei einer Abweichung ≤ 10 % beider Ergebnisse zueinander wurde aus beiden Werten der Mittelwert gebildet. Falls eine Differenz > 10 % vorlag, fand eine dritte Vermessung durch selben Untersucher statt. Das Ergebnis dieser Auswertung wurde anschließend mit demjenigen Messwert der ersten beiden Volumenbestimmungen gemittelt, dessen Abweichung ≤ 10 % betrug.

4.4.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmont, Washington, USA) und der SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) Software Version 25 (IBM, Armonk, New York, USA). Ein Vergleich zwischen den Kontrollpersonen und der Patientengruppe wurde anhand der Mittelwerte für jede der abhängigen Variablen (SDI-Gesamtwert, Geruchsschwelle, Geruchsdiskrimination, Geruchsidentifikation, Volumen des rechten und linken BO) mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse („Analysis of Variance“ = ANOVA) durchgeführt. Die Ergebnisse der olfaktorischen Messungen, der BO-Volumenbestimmungen sowie die Antworten aus den Fragenböge der Patienten mit IOL wurden hinsichtlich bestehender signifikanter linearer Zusammenhänge mittels Korrelationsanalyse nach Pearson untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Initiale Riechleistungen und Bulbusvolumina

5.1.1 Riechleistungen vor olfaktorischem Training

Die Probanden der Kontrollgruppe wurden seitengetrennt mittels „Sniffin´ Sticks“ getestet. Die Resultate zeigen in allen drei Untertests (Riechschwelle, Duftdiskrimination und Duftidentifikation) rechts höhere Werte als links und somit auch in Summation als SDI-Wert. Die Einzelwerte sowie der Gesamtwert als SDI sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Mittelwerte (± Standardabweichung) der seitengetrennten olfaktorischen Testung der Kontrollgruppe

	rechts	**links**
SDI	32,4 (± 4,6)	30,6 (± 5,4)
Schwellentest	6,6 (± 3,8)	6,2 (± 3,7)
Diskriminationstest	12,0 (± 1,7)	11,0 (± 1,9)
Identifikationstest	13,9 (± 1,0)	13,3 (± 1,9)

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation

Das initiale Riechvermögen der Patienten mit IOL wurde ebenfalls mittels „Sniffin´ Sticks“ ermittelt – allerdings nicht seitengetrennt. Um die Vergleichbarkeit zwischen Kontroll- und Patientengruppe zu ermöglichen, erfolgte für jeden gesunden Probanden eine Zusammenfassung der beiden SDI-Werte rechts und links, indem jeweils der höhere Testwert gewertet wurde. Die Analyse beider Untersuchungsgruppen (siehe Tabelle 10) ergab für Patienten mit IOL im Mittel einen signifikant geringeren SDI-Wert von 16,3 (SD ± 6,5) im Gegensatz zu Probanden der Kontrollgruppe mit einem SDI-Wert von 34,8 (SD ± 4,0; $t\,[42,2] = 12,9$; $p < 0,001$). Die Testpersonen ohne Riechstörung erreichten demzufolge in der olfaktorischen Ausgangstestung den 2,13-fachen Messwert der Patientengruppe.

Tabelle 10: Mittelwerte (± Standardabweichung) der olfaktorischen Testung als SDI beider Gruppen vor olfaktorischem Training der Patienten

	SDI Patienten	SDI Kontrollen
N	27	32
MW (± SD)	16,3 (± 6,5)	34,8 (± 4,0)
Minimum	4,0	28,3
Maximum	29,8	41,8
df	42,2	
t	12,9	
p (zweiseitig)	< 0,001	
signifikanter MW-Unterschied?	ja	

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation

Bei der Auswertung der drei Einzeltestungen zeigten Normosmiker jeweils eine höhere olfaktorische Leistung als Patienten mit IOL. Gesunde Probanden erreichten im Schwellentest im Mittel mit 7,84 (SD ± 3,6) einen signifikant höheren Wert als IOL-Patienten mit einem mittleren Wert von nur 1,7 (SD ± 1,3; (t [39,3] = 8,9; p < 0,001). Ebenso ergaben die Ergebnisse der Diskriminierungstestung einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen mit einem Wert von 12,6 (SD ± 1,2) der Normosmiker und 7,7 (SD ± 3,4) für Patienten mit IOL (t [31,7] = 7,2; p < 0,001). Auch die Mittelwerte der Identifikationstestung mit 14,3 (SD ± 1,0) für gesunde Probanden und 6,9 (SD ± 3,4) für Testpersonen mit IOL (t [29,8] = 11,0; p < 0,001) unterschieden sich signifikant. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Einzeltestungen beider Gruppen gegenübergestellt.

Tabelle 11: Mittelwerte (± Standardabweichung) der Einzeltestungen mittels „Sniffin´ Sticks“ beider Gruppen vor olfaktorischem Training der Patienten

	S Patienten	S Kontrollen	D Patienten	D Kontrollen	I Patienten	I Kontrollen
N	27	32	27	32	27	32
MW (± SD)	1,7 (± 1,3)	7,8 (± 3,6)	7,7 (± 3,4)	12,6 (± 1,2)	6,9 (± 3,4)	14,3 (± 1,0)
Minimum	1,0	1,3	1	10	0	12
Maximum	6,6	14,5	14	15	14	16
df	39,3		31,7		29,8	
t	8,9		7,2		11	
p (zweiseitig)	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		ja		ja	

S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

5.1.2 Volumina der Bulbi olfactorii vor olfaktorischem Training

Ein Vergleich der Bulbusvolumina zeigte sowohl für den rechten als auch für den linken BO einen signifikanten Mittelwertunterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen. Der rechte BO wies bei Gesunden eine Größe von 49,8 mm^3 (SD ± 8,1 mm^3) und 40,4 mm^3 (SD ± 7,5 mm^3) bei Probanden mit IOL auf. Der linke BO hatte ein mittleres Volumen von 47,2 mm^3 (SD ± 10,5 mm^3) bei den Kontrollen und 39,6 mm^3 (SD ± 5,8 mm^3) bei Patienten mit IOL (rechts: $t [57,0] = 4,6$; $p < 0,001$ und links: $t [49,8] = 3,5$; $p = 0,001$). Die Resultate zeigen, dass die gesunden Probanden der aktuellen Studie rechts einen um 23,3 % und links einen um 19,2 % größeren BO besaßen. Die Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Initiales mittleres Bulbusvolumen (± Standardabweichung) der Kontrollen und der Patienten mit idiopathischer Riechstörung vor olfaktorischem Training

	Volumen BO rechts Patienten	Volumen BO rechts Kontrollen	Volumen BO links Patienten	Volumen BO links Kontrollen
N	27	32	27	32
MW (± SD)	40,4 mm^3 (± 7,5 mm^3)	49,8 mm^3 (± 8,1 mm^3)	39,6 mm^3 (± 5,8 mm^3)	47,2 mm^3 (± 10,5 mm^3)
Minimum	30,3 mm^3	30,1 mm^3	29,8 mm^3	27,8 mm^3
Maximum	58,9 mm^3	65,0 mm^3	50,2 mm^3	70,8 mm^3
df	57,0		49,8	
t	4,6		3,5	
p (zweiseitig)	< 0,001		0,001	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		ja	

BO = Bulbus olfactorius

5.2 Effekte des Riechtrainings

5.2.1 Veränderungen der Riechleistungen nach olfaktorischem Training

Die Patienten haben über einen mittleren Zeitraum von 6,8 Monaten (SD ± 0,7 Monate) mit den vier ausgewählten Düften trainiert. Die Zeitspanne reichte von minimal sechs bis maximal neun Monaten. Nach diesem Intervall wurde die olfaktorische Leistung erneut mittels „Sniffin´ Sticks“ getestet und die Einzeltestwerte sowie der SDI-Gesamtwert, der als Summationswert die Veränderung der Untertestungen reflektiert, ermittelt.

Um die Veränderungen der Geruchsfunktion der Patienten mit IOL zu untersuchen, wurde jeweils ein t-Test für gepaarte Stichproben für den SDI-, den Schwellen-, den Diskriminations- und den Identifikationswert durchgeführt. Für den SDI-Wert konnte mittels t-Test eine signifikante Erhöhung ($t [26] = 3,3$; $p = 0,003$) nach dem Riechtraining um 16,6 % (mittlere Differenz [Diff]: 2,7) festgestellt werden. In den drei Untertestungen wies nur der Identifikationswert ebenfalls eine signifikante Steigerung um 27,5 % (Diff: 1,9) auf ($t [26] = 3,5$; $p = 0,002$).

Der Schwellenwert konnte zwar um 29,4 % (Diff: 0,5) und der Diskriminationswert um 3,9 % (Diff: 0,3) erhöht werden, allerdings waren diese Veränderung nicht signifikant. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der olfaktorischen Testung vor und nach dem Training der Patienten mit IOL und in Abbildung 13 im Vergleich zur Kontrollgruppe ersichtlich. Abbildung 14 stellt die Veränderung der Riechleistung der Patienten mit IOL nach absolviertem OT in den Einzeltestungen sowie als SDI-Gesamtwert grafisch dar.

Tabelle 13: Mittelwerte (± Standardabweichung) der Patientengruppe vor und nach olfaktorischem Training

	SDI vor	**SDI nach**	**S vor**	**S nach**	**D vor**	**D nach**	**I vor**	**I nach**
N	27	27	27	27	27	27	27	27
MW (± SD)	16,3 (± 6,5)	19,0 (± 6,3)	1,7 (± 1,3)	2,2 (± 1,5)	7,7 (± 3,4)	8,0 (± 2,9)	6,9 (± 3,4)	8,8 (± 3,2)
Minimum	4,0	8,0	1,0	1,0	1	3	0	4
Maximum	29,8	33,0	6,8	6,0	14	13	14	14
df	26		26		26		26	
t	3,3		1,8		0,5		3,5	
p (zweiseitig)	0,003		0,082		0,7		0,002	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		nein		nein		ja	

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

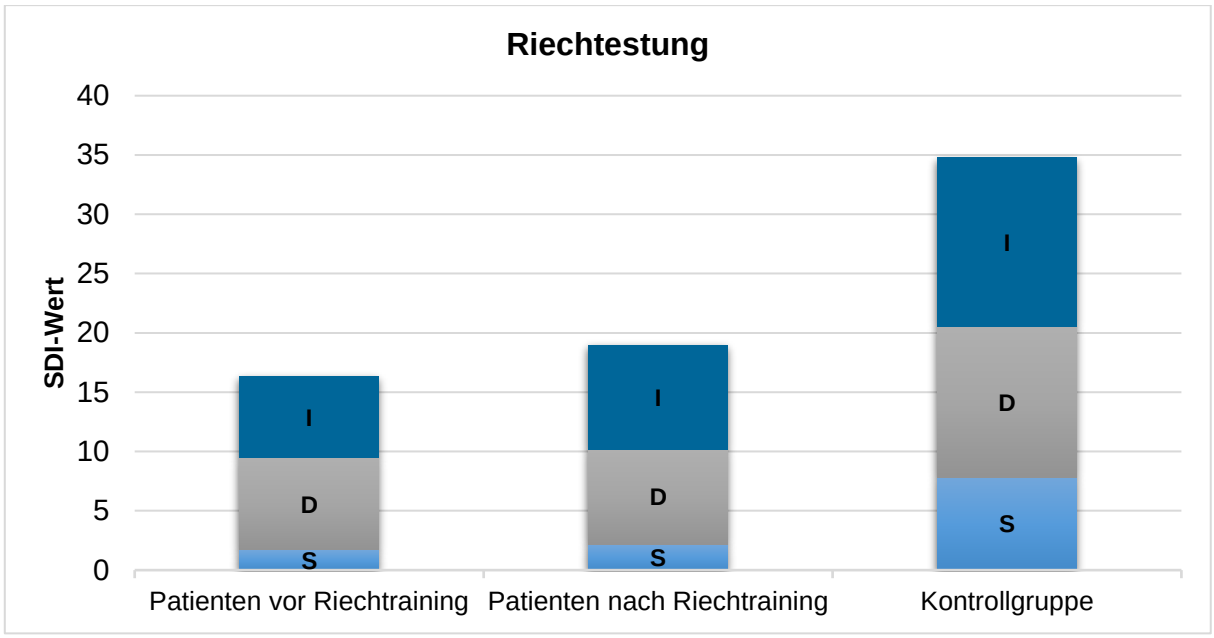

Abbildung 13: Mittlere Ergebnisse der olfaktorischen Messung in den Teiltestungen und als SDI-Gesamtwert
SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

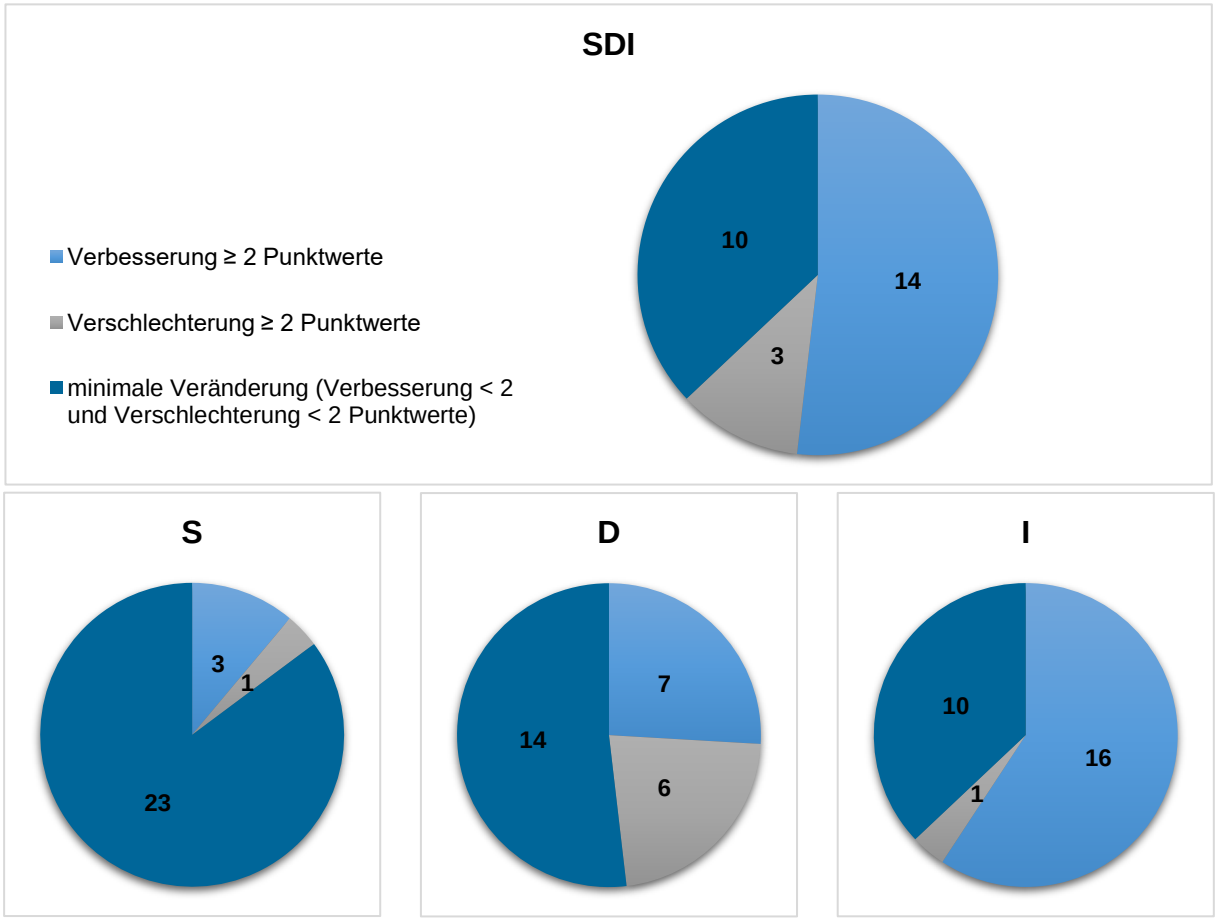

Abbildung 14: Veränderungen der Riechleistung der Patienten nach olfaktorischem Training
oben Mitte: SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, unten links: S = Schwelle, unten Mitte: D = Diskrimination, unten rechts: I = Identifikation

5.2.2 Veränderungen der Bulbusvolumina nach olfaktorischem Training

Nach mindestens sechsmonatigem OT der Patientengruppe erfolgte eine zweite Schädel-MRT mit anschließender Bulbusvolumetrie. Die ermittelten Werte wurden mit den Ergebnissen der ersten Messung verglichen. In Tabelle 14 ist die Gegenüberstellung der Prä- und Post-OT-Bulbusvolumina der Patienten mit IOL ersichtlich. Der rechte BO zeigte eine signifikante Größenzunahme (t [26] = 3,0; p = 0,005) um 4,5 % (Diff: 1,8 mm³) auf 42,2 mm³ (SD ± 8,0 mm³). Auch für den linken BO konnte eine signifikante Erhöhung (t [26] = 2,1; p = 0,045) des Volumens um 2,5 % (Diff: 1,0 mm³) auf 40,6 mm³ (SD ± 6,0 mm³) festgestellt werden.

Tabelle 14: Veränderungen des mittleren Bulbusvolumens (± Standardabweichung) der Patienten mit idiopathischer Riechstörung nach olfaktorischem Training

	Volumen BO rechts – vor OT	**Volumen BO rechts – nach OT**	**Volumen BO links – vor OT**	**Volumen BO links – nach OT**
N	27	27	27	27
MW (± SD)	40,4 mm³ (± 7,5 mm³)	42,2 mm³ (± 8,0 mm³)	39,6 mm³ (± 5,8 mm³)	40,6 mm³ (± 6,0 mm³)
Minimum	30,3 mm³	29,6 mm³	29,8 mm³	28,1 mm³
Maximum	58,9 mm³	61,0 mm³	50,2 mm³	50,8 mm³
df	26		26	
t	3,0		2,1	
p (zweiseitig)	0,005		0,045	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		ja	

BO = Bulbus olfactorius, OT = olfaktorisches Training

Die intraindividuelle Zuverlässigkeit des Untersuchers bei der Durchführung der Volumetrie betrug für den rechten BO: r [67] = 0,7; p = < 0,001 und für den linken BO: r [67] = 0,8; p = < 0,001.

5.3 Einflussfaktoren

5.3.1 Einfluss geruchsspezifischer Faktoren

5.3.1.1 Allgemeines Riechvermögen

Des Weiteren erfolgte eine Untersuchung bezüglich einer Korrelation nach Pearson zwischen dem Ausgangsriechvermögen (SDI-Wert, Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert) und dem initialen Bulbusvolumen. Die Resultate ergaben einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-SDI-Wert aller Testpersonen und dem initialen Volumen des rechten (r [59] = 0,6; p = < 0,001) und linken BO (r [59] = 0,4; p = < 0,001). Diese positive signifikante Korrelation zeigte sich ebenfalls in allen drei Untertestungen. Sowohl die Riechschwelle aller Testprobanden korrelierte linear mit dem rechten (r [59] = 0,5; p = < 0,001) und linken BO (r [59] = 0,4; p = 0,001) als auch die Diskriminationswerte (rechter BO: r [59] = 0,6; p = < 0,001, linker BO: r [59] = 0,4; p = 0,006) und die Identifikationswerte (rechter BO: r [59] = 0,6; p = < 0,001, linker BO: r [59] = 0,4; p = 0,002). Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Pearson-Korrelationen zwischen Ausgangsriechvermögen und initialem Bulbusvolumen beider Seiten

	Ausgangswert SDI	**Ausgangswert Riechschwelle**	**Ausgangswert Diskrimination**	**Ausgangswert Identifikation**
initiales Volumen re. BO	r [59] = 0,6 p = < 0,001	r [59] = 0,5 p = < 0,001	r [59] = 0,6 p = < 0,001	r [59] = 0,6 p = < 0,001
signifikante Korrelation?	Ja (positiv)	Ja (positiv)	Ja (positiv)	Ja (positiv)
initiales Volumen li. BO	r [59] = 0,4 p = < 0,001	r [59] = 0,4 p = 0,001	r [59] = 0,4 p = 0,006	r [59] = 0,4 p = 0,002
signifikante Korrelation?	Ja (positiv)	Ja (positiv)	Ja (positiv)	Ja (positiv)

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, re. BO = rechter Bulbus olfactorius, li. BO = linker Bulbus olfactorius

5.3.1.2 Krankheitsdauer

Die Dauer der idiopathischen Dysosmie lag durchschnittlich bei 5,1 Jahren (SD ± 3,8 Jahre) mit einer Spanne von 1 – 17 Jahren. Mittels Korrelation nach Pearson wurde die Krankheitsdauer hinsichtlich einer Beziehung zum Ausgangsriechvermögen, initialem Bulbusvolumen und erreichtem Trainingseffekt – gemessen an den Differenzwerten von Riechvermögen und Bulbusvolumen vor und nach dem Training – untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante negative Korrelation für den Ausgangs-SDI-Wert ($r [27] = -0,5$; $p = 0,013$) sowie den Ausgangsdiskriminationswert ($r [27] = -0.5$; $p = 0,006$) mit der Krankheitsdauer von Patienten mit IOL. Für die Krankheitsdauer, das initiale Bulbusvolumen sowie den Trainingseffekt wurde kein signifikanter Zusammenhang gefunden.

5.3.1.3 Initiales Bulbusvolumen

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen initialem Bulbusvolumen und dem Trainingserfolg – gemessen an den Differenzen der Riechleistung und den BO-Volumina vor und nach OT – in der Korrelation nach Pearson nachgewiesen werden.

5.3.2 Einfluss demografischer Merkmale

5.3.2.1 Alter

Sowohl die Patientengruppe als auch die Kontrollgruppe zählten durch ihr mittleres Alter von 66 Jahren (SD ± 10,1; Altersspanne: 46 – 81 Jahre) bzw. 63 Jahren (SD ± 14,9; Altersspanne: 22 – 83 Jahre) zu einem älteren Testpersonenkollektiv. Um den Einfluss des Alters auf das Riechvermögen und das Bulbusvolumen zu untersuchen, wurden die einzelnen Riechtestungen vor der ersten MRT und die Ausgangsbulbusvolumina mit dem Patientenalter korreliert. Um den Einfluss auf den Trainingseffekt zu beurteilen, erfolgte eine zusätzliche Betrachtung der möglichen Korrelationen von Alter der Patienten mit IOL mit den Punktedifferenzen in Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest sowie SDI-Gesamtwert und den Bulbusvolumendifferenzen beider Seiten vor und nach OT.

Die Pearson-Korrelation ergab einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Probandenalter und dem initialen Schwellenwert (r [59] = -0,3; p = 0,033) sowie zum rechten (r [59] = -0,3; p = 0,031) und linken (r [59] = -0,3; p = 0,01) Ausgangsbulbusvolumen. Eine Korrelation von Patientenalter und Differenzwerten wurde nicht festgestellt.

5.3.2.2 Geschlecht

Von insgesamt 60 Testpersonen waren 45,8 % männlich (N = 27) und 54,2 % weiblich (N = 32). Die Männer hatten ein mittleres Alter von 65 Jahren (SD ± 13,2 Jahre; Spanne: 26 – 81 Jahre) und die Frauen von 64 Jahren (SD ± 12,9 Jahre; Spanne: 22 – 83 Jahre). Die Ausgangsriechleistung gemessen am SDI-Wert betrug für Männer im Mittel 25,7 (SD ± 10,5) und für Frauen 26,9 (SD ± 11,0).
Die Analyse der mittleren initialen Bulbusvolumina aller Studienteilnehmer getrennt nach Geschlecht ergab bei Männern beidseits größere Messwerte als bei Frauen (siehe Abbildung 15). Männliche Testpersonen hatten rechts ein mittleres Ausgangsvolumen des BO von 48,0 mm^3 (SD ± 9,0 mm^3) und links 46,4 mm^3 (SD ± 9,3 mm^3). Weibliche Testpersonen hatten demgegenüber rechts ein mittleres Volumen von 43,4 mm^3 (SD ± 8,6 mm^3) und links 41,4 mm^3 (SD ± 9,0 mm^3).
Der Vergleich der Trainingserfolge beider Geschlechter anhand der Differenz zwischen der Ausgangsriechleistung und den Werten nach OT ergab nur geringfügige Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Die Männer erreichten beim Diskriminationswert (Männer: + 0,5; Frauen: + 0,1) ein besseres Ergebnis und die Frauen beim Identifikations- (Männer:+ 1,0; Frauen: + 2,6) und SDI-Gesamtwert (Männer: + 2,1; Frauen: + 3,1). Beim Schwellenwert erzielten beide Geschlechter mit jeweils rund + 0,5 eine nahezu identische Steigerung.

5.4 Auswertung des Fragebogens nach absolviertem olfaktorischen Training

5.4.1 Veränderung des Riechvermögens

Insgesamt gaben 11 von 27 Patienten nach dem Riechtraining eine subjektive Verbesserung des Riechvermögens an, 16 eine Verschlechterung bzw. keine Veränderung (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Selbsteinschätzung des Riechvermögens nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung

Einschätzung des Riechvermögens nach absolviertem Riechtraining	schlechter	gleich	besser
Anzahl	1	15	11

Für den SDI- und den Diskriminationswert konnte mittels t-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen nachgewiesen werden (SDI-Wert: t [25] = 2,3; p = 0,003, Diskriminationswert: t [25] = 2,9; p = 0,008). Die mittleren Punktwerte im Schwellen- und Identifikationstest unterschieden sich dagegen nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für das Riechvermögen von Patienten mit subjektiver Verbesserung der olfaktorischen Leistung (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht)

	SDI besser	SDI nicht	S besser	S nicht	D besser	D nicht	I besser	I nicht
N	11	16	11	16	11	16	11	16
MW (± SD)	19,4 (± 4,9)	14,1 (± 6,7)	1,7 (± 0,9)	1,7 (± 1,5)	9,7 (± 2,7)	6,4 (± 3,1)	8,0 (± 3,3)	6,1 (± 3,3)
df	25		25		25		25	
t	2,3		< 0,1		2,9		1,4	
p (zweiseitig)	0,003		0,998		0,008		0,162	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		nein		ja		nein	

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

Die mittleren initialen Volumina des rechten und linken BO der Patientengruppe mit subjektiver Verbesserung des Riechvermögens unterschieden sich nicht signifikant von den mittleren Bulbusvolumina der Gruppe mit subjektiver Verschlechterung bzw. ohne Veränderung der Riechfunktion.

5.4.2 Veränderung der Phantosmie

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der Testpersonen mit IOL, welche eine subjektive Verbesserung ihrer Phantosmie bemerkt haben (N = 10) mit denen, die eine Verschlechterung oder keine Veränderung (N = 17) aufführten (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Selbsteinschätzung der Phantosmie nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung

Einschätzung der Phantosmie nach absolviertem Riechtraining	schlechter	gleich	besser/verschwunden
Anzahl	0	17	10

Die Untersuchung mittels t-Test für unabhängige Stichproben ergab für die Riechtestung einen signifikanten Unterschied der mittleren SDI-Werte zwischen beiden Gruppen (t [25] = 3,0; p = 0,006). Ebenso konnte für den Diskriminations- und Identifikationswert ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen der Gruppe mit subjektiver Verbesserung im Vergleich zu den Teilnehmern mit subjektiver Verschlechterung oder keiner Veränderung der Phantosmie nachgewiesen werden (Diskrimination: t [25] = 3,3; p = 0,003, Identifikation: t [25] = 2,6; p = 0,015). Die Mittelwerte in der Schwellentestung unterschieden sich demgegenüber nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt.

Die Mittelwerte der initialen Bulbusvolumina der rechten und linken Seite unterschieden sich nicht signifikant in den zwei Vergleichsgruppen.

Die Betrachtung der Differenzen von Riechleistung und Bulbusvolumen vor und nach OT ergab nur für das Volumen des rechten BO einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit subjektiver Verbesserung der Phantosmie im Vergleich zu denen mit einer Verschlechterung oder keiner Veränderung (t [25] = 2,4; p = 0,022).

Tabelle 19: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für die Riechleistung von Patienten mit subjektiver Verbesserung der Phantosmie (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht)

	SDI besser	SDI nicht	S besser	S nicht	D besser	D nicht	I besser	I nicht
N	10	17	10	17	10	17	10	17
MW (± SD)	20,5 (± 3,2)	13,8 (± 6,7)	1,5 (± 0,7)	1,8 (± 1,5)	10,1 (± 2,1)	6,4 (± 3,2)	8,9 (± 2,7)	5,7 (3,3)
df	25		25		25		25	
t	3,0		0,6		3,3		2,6	
p (zweiseitig)	0,006		0,578		0,003		0,015	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		nein		ja		ja	

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

5.4.3 Veränderung der Parosmie

Ein weiterer Vergleich erfolgte – ebenso wie bei der Phantosmie beschrieben – auch für die Parosmie. Bei dieser gaben acht Patienten eine Verbesserung an und 19 eine Verschlechterung bzw. keine Veränderung (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Selbsteinschätzung der Parosmie nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung

Einschätzung der Parosmie nach absolviertem Riechtraining	schlechter	gleich	besser/verschwunden
Anzahl	0	19	8

Ein signifikanter Unterschied war bei den SDI-Mittelwerten der beiden Gruppen (t [25] = 2,3; p = 0,029) und bei den Ergebnissen der Diskriminationstestung (t [25] = 2,5; p = 0,021) ersichtlich. Für die Werte der Schwellen- und Identifikationstestung wurden keine signifikanten Abweichungen gefunden. Tabelle 21 reflektiert die oben genannten Resultate.

Tabelle 21: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für die Riechleistung von Patienten mit subjektiver Verbesserung der Parosmie (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht)

	SDI besser	**SDI nicht**	**S besser**	**S nicht**	**D besser**	**D nicht**	**I besser**	**I nicht**
N	8	19	8	19	8	19	8	19
MW (± SD)	20,4 (± 3,6)	14,6 (± 6,7)	1,7 (± 0,8)	1,7 (±1,4)	10,0 (± 2,2)	6,8 (± 3,4)	8,8 (± 2,8)	6,1 (± 3,4)
df	25		25		25		25	
t	2,3		0,1		2,5		2,0	
p (zweiseitig)	0,029		0,901		0,021		0,063	
signifikanter MW-Unterschied?	ja		nein		ja		nein	

SDI = Schwelle-Diskrimination-Identifikation, S = Schwelle, D = Diskrimination, I = Identifikation

Wie auch bei der Phantosmie ergab die Auswertung für die Parosmie mittels t-Test für unabhängige Stichproben für die Bulbusvolumina beider Seiten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen.

Bei den Differenzwerten vor und nach OT konnte für den rechten BO ($t [25] = 3,3$; $p = 0,003$) ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen Probanden mit einer subjektiven Verbesserung der Parosmie und denen mit einer Verschlechterung oder keiner Veränderung nachgewiesen werden. Für den linken BO ergab sich diese signifikante Differenz nicht.

5.5 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Es existierte eine lineare Korrelation zwischen der Ausgangsriechleistung und den initialen Bulbusvolumina sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit IOL.

Patienten mit IOL hatten ein signifikant schlechteres Riechvermögen als Normosmiker (IOL: SDI-MW: 16,3; Gesunde: SDI-MW: 34,8; $p < 0,001$). Die Bulbusvolumina der Patienten waren auf beiden Seiten signifikant kleiner (rechts: $t [57,0] = 4,6$; $p < 0,001$ und links: $t [49,8] = 3,5$; $p = 0,001$) als bei Probanden der Kontrollgruppe (IOL: MW rechter BO: 40,4 mm^3, MW linker BO: 39,6 mm^3; Gesunde: MW rechter BO: 49,8 mm^3, MW linker BO: 47,2 mm^3).

Die Riechleistung der Patienten konnte mittels OT gesteigert werden. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme des Identifikationswertes ($t [26] = 3,5$; $p = 0,002$) und des SDI-Wertes ($t [26] = 3,3$; $p = 0,003$). Das Bulbusvolumen beider Seiten hatte sich nach dem Trainingsintervall ebenfalls signifikant erhöht (rechter BO Diff: 1,8 mm^3; $t [26] = 3,0$; $p = 0,005$ und linker BO Diff: 1,0 mm^3; $t [26] = 2,1$; $p = 0,045$).

Zwischen der Dauer der idiopathischen Dysosmie und dem Ausgangs-SDI-Wert zeigte sich eine signifikante negative Korrelation ($r [27] = -0,5$; $p = 0,013$). Außerdem konnte sowohl zwischen dem initialen Schwellenwert und dem Probandenalter ($r [59] = -0,3$; $p = 0,033$) als auch zwischen dem Ausgangsbulbusvolumen beidseits und dem Alter der Probanden (rechter BO: $r [59] = -0,3$; $p = 0,031$; linker BO: $r [59] = -0,3$; $p = 0,01$) eine signifikante negative Korrelation nachgewiesen werden.

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Geschlechter wurde bei Männern im Mittel eine geringfügig kleinere Riechleistung als bei den Frauen ersichtlich (Männer: SDI-MW 25,7; Frauen: SDI-MW 26,9). Demgegenüber waren die Bulbi olfactorii auf beiden Seiten im Durchschnitt bei Männern größer als bei Frauen (Männer: MW rechter BO: 48,0 mm^3; MW linker BO: 46,4 mm^3 und Frauen: MW rechter BO: 43,4 mm^3; MW linker BO: 41,4 mm^3). Unterschiede im Trainingserfolg zwischen beiden Geschlechtern lagen nicht vor.

Die Auswertung des Fragebogens nach dem Trainingsintervall zeigte in der olfaktorischen Testung signifikante Mittelwertunterschiede im SDI-Wert zwischen Probanden, die eine subjektive Verbesserung der Riechleistung ($t [25] = 2,3$; $p = 0,003$), der Phantosmie ($t [25] = 3,0$; $p = 0,006$) und der Parosmie ($t [25] = 2,3$; $p = 0,029$) angegeben haben im Vergleich zu denen, die keine Verbesserung bzw. keine Veränderung bemerkt hatten.

6 Diskussion

6.1 Betrachtung der Ergebnisse

Die Resultate der aktuellen Studie zeigten eine verminderte Riechleistung bei Patienten mit IOL im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Probanden mit eingeschränkter olfaktorischer Funktion erreichten im Riechtest mittels „Sniffin´ Sticks“ im Mittel weniger als die Hälfte der Punktwerte von Gesunden. Dieser signifikante Unterschied spiegelte die bekannten Richtwerte für Normosmiker und Menschen mit einer Hyposmie oder einer Anosmie wider (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Des Weiteren zeigte die Auswertung einen signifikanten Zusammenhang zwischen olfaktorischer Funktion – gemessen am Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert – und Bulbusvolumen der Probanden. Diese Beobachtung stimmte mit Erkenntnissen früherer Studien überein (Buschhüter et al., 2008; Haehner et al., 2008; Hummel et al., 2011).

Die Auswertung der seitengetrennten Riechtestung bei gesunden Probanden ergab für den Schwellen-, den Diskriminations- und den Identifikationstest im Mittel jeweils auf der rechten Seite bessere Werte als auf der linken. Diese Tendenz wurde bereits in anderen Studien an Probanden mit Normosmie festgestellt. Gudziol et al. wiesen 2007 bei 15 % der gesunden Teilnehmer einen Seitenunterschied bei der Duftdiskriminierung nach. So wurden auf der besseren Seite mindestens drei Gerüche mehr richtig erkannt, als auf der schlechteren. Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied, ob links oder rechts höhere Punktwerte erreicht wurden (Gudziol et al., 2007). Zatorre und Jones-Gotman beschrieben 1990 eine Lateralisierung bei der Duftdiskriminationstestung mit besseren Untersuchungsergebnissen für das rechte Nasenloch. Dies wurde als mögliche Spezialisierung der rechten Hemisphäre für die olfaktorische Diskrimination interpretiert. Eine Seitendifferenz in der Schwellentestung wurde jedoch von ihnen nicht nachgewiesen (Zatorre und Jones-Gotman, 1990). Die Asymmetrie der Ergebnisse könnte ein Indiz für die rechtshemisphärische Dominanz in der Geruchsverarbeitung sein, welche auch bei Korrelationen der Riechfunktion mit olfaktorischen Strukturen beobachtet wurde (Zatorre et al., 1992; Savic und Gulyas, 2000; Frasnelli et al., 2010; Hummel et al., 2015). Diesbezüglich lieferte die hier dargestellte Studie keine neuen Erkenntnisse, da die olfaktorische Testung an beiden Nasenlöchern gleichzeitig durchgeführt wurde und eine Auswertung von Unterschieden zwischen der rechten und der linken Seite nicht möglich war.

Frühere Untersuchungen konnten eine Steigerung der olfaktorischen Leistung durch gezieltes OT mit wiederholter Duftexposition für verschiedene Ätiologien der Dysosmie nachweisen (Hummel et al., 2009; Rombaux et al., 2012; Haehner et al., 2013; Konstantinidis et al., 2013;

Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018). Durch die aktuelle Untersuchung wurde nun auch bei Patienten mit einer idiopathischen Riechstörung ein positiver Trainingseffekt dargelegt.

Bezüglich der Art der Verbesserung existieren allerdings Unterschiede zu den Ergebnissen früherer Studien. Pekala und Kollegen beschrieben eine signifikante Verbesserung der Duftdiskrimination und Duftidentifikation, nicht aber der Geruchsschwelle (Pekala et al., 2016). Gudziol et al. stellten demgegenüber einzig eine Schwellenerhöhung fest (Gudziol et al., 2009). Die aktuellen Untersuchungsresultate der Probanden mit IOL nach sechs- bis neunmonatigem Training ergaben zwar eine Verbesserung in allen drei Riechtestungen, eine Signifikanz lag jedoch nur bei der Erhöhung der Duftidentifikation und dem SDI-Wert vor. Dies entspricht den Ergebnissen einer Meta-Analyse von 13 Studien, welche einen signifikant positiven Einfluss des OT für alle olfaktorischen Fähigkeiten festgestellt hat (Sorokowska et al., 2017). Eine große Wirkung konnte auf die Geruchsidentifikation, die Geruchsdiskriminierung sowie den SDI-Wert und ein kleiner bis mittlerer Effekt auf die Geruchsschwelle verzeichnet werden. Zusätzlich zeigte sich eine Auswirkung der Dauer des Riechtrainings auf die Duftidentifikation und den SDI-Wert. Aufgrund möglicher modifizierender Faktoren in Bezug auf den Trainingserfolg, sollten weitere Untersuchungen für eine exaktere Prognose der idiopathischen Dysosmie nach Therapie mittels OT erfolgen.

Die Resultate einer Studie von Gudziol und Kollegen zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der objektiven Verbesserung des SDI-Wertes ab einer Steigerung um mindestens 5,5 Punkte und der subjektiv wahrgenommenen Erhöhung der olfaktorischen Funktion (Gudziol et al., 2006). Dies ist besonders mit Hinblick auf einen möglichen Gewinn an Lebensqualität für Patienten von Bedeutung. 40,7 % der Probanden mit IOL in der aktuellen Studie gaben nach dem Riechtraining eine subjektive Verbesserung des Riechvermögens an und 59,3 % keine Veränderung oder eine Verschlechterung. Der Unterschied zwischen den SDI-Mittelwerten beider Gruppen war signifikant. Unter Beachtung der Verbesserung um mindestens 5,5 Punkte in der Riechtestung, konnte bei sechs von 27 Patienten mit einer idiopathischen Dysosmie eine klinisch signifikante Verbesserung der olfaktorischen Funktion erzielt werden.

Des Weiteren wurde untersucht, ob signifikante Unterschiede im SDI-Mittelwert zwischen Patienten mit subjektiver Verbesserung der Parosmie bzw. Phantosmie verglichen mit denen, die keine Veränderung oder eine Verschlechterung bemerkt hatten bestehen. Für beide qualitativen Riechstörungen wurde eine signifikante Differenz festgestellt. Allerdings ist eine Veränderung der Parosmie/Phantosmie aufgrund der fehlenden objektivierenden Methoden nicht eindeutig feststellbar (Leopold, 2002).

Die Vermessungen der initialen Bulbusvolumina ergaben für den rechten und linken BO bei der Kontrollgruppe signifikant höhere Werte als bei Patienten mit IOL. Die ermittelten Ergebnisse stehen in Einklang mit den 2008 von Buschhüter und Kollegen festgestellten Normwerten für Gesunde und spiegeln eine verringerte Größe des Riechkolbens bei beeinträchtigter Riechfunktion wider (Buschhüter et al., 2008). Diese positive Korrelation zwischen dem BO-Volumen und der Geruchsfunktion wurde in anderen Studien ebenfalls nachgewiesen (Rombaux et al., 2006a; Gudziol et al., 2009; Rombaux et al., 2009a; Seubert et al., 2013; Mazal et al., 2016). Ein verringertes Volumen kann allerdings verschiedene Ursachen haben. Einerseits führt eine Verringerung des olfaktorischen Inputs zu einer Atrophie des BO, da das Volumen durch Informationen der ORNs („Bottom-Up-Effekt“) beeinflusst wird. Des Weiteren sind auch Strukturen des zentralen Nervensystems („Top-Down-Effekt“) in der Lage, die Größe des Riechkolbens zu modifizieren (Han et al., 2019). Eine direkte Schädigung des BO, beispielsweise durch ein Trauma oder eine Infektion, kann außerdem Einfluss auf dessen Größe und Funktion haben (Mazal et al., 2016). Auch Umweltfaktoren wie Toxine in Form von Zigarettenrauch oder übermäßiger Stress können sich negativ auf die olfaktorische Funktion auswirken, was anhand von Untersuchungen an Rauchern und Patienten mit einer schweren Depression herausgefunden wurde (Negoias et al., 2010; Schriever et al., 2013). Ein Unterschied zwischen den Resultaten dieser beiden Untersuchungen war, dass bei einer Depression sowohl die Riechleistung als auch das Bulbusvolumen verringert ist, wohingegen bei Rauchern nur einer Verringerung der BO-Größe und keine Riechminderung festgestellt wurde.

Interessant ist, dass auch bei gleicher Ursache der Dysosmie die Ergebnisse der Volumetrie zwischen den einzelnen Studien nicht einheitlich sind. Beispielsweise wurde bei Patienten mit IOL in einer früheren Studie (Rombaux et al., 2010) ein Bulbusvolumen von 51,7 mm^3 gegenüber 40,0 mm^3 in der aktuellen Studie beschrieben. In Untersuchungen von Patienten mit postinfektiöser Dysosmie wurden Volumina von 23,7 mm^3 (Gellrich et al., 2018), 28,1 mm^3 (Rombaux et al., 2006a) und 58,0 mm^3 (Müller et al., 2005b) gemessen. Auch bei posttraumatischen Riechstörungen ermittelten Rombaux et al. mit 18,4 mm^3 und Mueller et al. mit 53,4 mm^3 differente Größen (Müller et al., 2005b; Rombaux et al., 2006b). Gesunde besitzen im Vergleich dazu unter 45 Jahren ein BO-Volumen von > 58 mm^3 und ab einem Alter über 45 Jahren > 46 mm^3 (Buschhüter et al., 2008). Das Volumen des BO scheint nicht nur durch die olfaktorische Störung an sich, sondern auch durch andere Faktoren beeinflussbar zu sein. Innerhalb der Probandengruppe mit IOL zeigte ein Vergleich der initialen Bulbusvolumina mit den BO-Größen Post-OT für die linke und rechte Seite eine signifikante Zunahme.

Untersuchungen von Menschen mit besonderer Geruchsexpertise haben gezeigt, dass durch intensives Training – auch im Erwachsenenalter – Veränderungen im Gehirn nachweisbar sind. Delon-Martin und Kollegen konnten beispielsweise eine bilaterale Volumensteigerung der grauen Substanz im Gyrus rectus bei erfahrenen Parfümeuren mit mindestens zweijähriger Berufserfahrung im Vergleich zu Kontrollpersonen feststellen. Außerdem fanden sie eine positive Korrelation zwischen der Erfahrung als Parfümeur und dem Volumen der grauen Substanz in olfaktorischen Hirnarealen des Stirnlappens (Delon-Martin et al., 2013). Eine weitere Studie von Banks und Kollegen untersuchte die Riechfunktion von Master Sommeliers – Experten auf dem Gebiet der Weinbeurteilung. Die Ergebnisse zeigten im Vergleich zu Kontrollpersonen ein erhöhtes Volumen im Bereich der rechten Insula und dem entorhinalen Cortex, dessen kortikale Dicke außerdem positiv mit der Erfahrung korrelierte (Banks et al., 2016). Beide Untersuchungen deuten mit ihren Resultaten darauf hin, dass eine strukturelle Umorganisation in den olfaktorischen Verarbeitungsbereichen des Gehirns durch intensives und dauerhaftes Training möglich ist.

Dass das Volumen des BO auch bei Patienten mit einer Riechstörung wieder erhöht werden kann, zeigen frühere Studien mit longitudinaler Analyse. Beispielsweise legten Untersuchungen von Haehner et al. sowie von Gudziol et al. einen Wiederanstieg des Bulbusvolumens nach Behandlung der Dysosmie dar (Haehner et al., 2008; Gudziol et al., 2009). Weitere Studien wiesen ebenfalls einen positiven Effekt des OT auf die Größe des Riechkolbens nach. In der aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass durch ein Trainingsintervall von sechs- bis neun Monaten neben einer verbesserten Riechleistung bei Patienten mit IOL auch eine Größenzunahme des BO erreicht werden kann.

Als Einflussfaktor auf die Riechleistung wurde die Krankheitsdauer der Patienten mit IOL untersucht, welche sich signifikant invers zum Ausgangs-SDI-Wert verhielt. Basierend auf Erkenntnissen früherer Untersuchungen, ist die Prognose für eine Steigerung der olfaktorischen Funktion umso besser, je höher die Restgeruchsfunktion ist (Hummel und Lötsch, 2010). Damm und Kollegen beschrieben besonders gute therapeutische Effekte des OT bei postinfektiöser und posttraumatischer olfaktorischer Dysfunktion bei frühzeitigem Trainingsbeginn innerhalb von 12 Monaten nach Funktionsminderung sowie einer höheren Konzentration der Geruchsstoffe (Damm et al., 2014; Yan et al., 2018). In einer Untersuchung von Temmel und Kollegen konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer geringeren Heilungswahrscheinlichkeit bei zunehmender Dauer des Geruchsverlustes beobachtet werden (Temmel et al., 2002). Um eine Aussage bezüglich der Prognose bei Patienten mit IOL zu treffen, sind weitere Studien mit besonderer Betrachtung der Krankheitsdauer notwendig.

Im Gegensatz zu den Resultaten von Rombaux et al. und Buschhüter et al., konnte in der aktuellen Studie keine signifikante negative Korrelation zwischen Bulbusvolumen und der Krankheitsdauer der Riechstörung nachgewiesen werden (Rombaux et al., 2006a; Buschhüter et al., 2008). Ebenfalls wurde anders als bei Studienergebnissen von Rombaux und Kollegen kein Zusammenhang zwischen initialer Bulbusgröße und Steigerung der Riechleistung bzw. der Volumenzunahme nach OT gefunden (Rombaux et al., 2012). Ihre Untersuchungen ergaben, dass bei einem höheren Ausgangsbulbusvolumen ein besserer Trainingserfolg mit Steigerung der Riechfunktion zu erwarten ist. Weiterhin wurde von ihnen festgestellt, dass bei einem initialen Bulbusvolumen < 40 mm^3 keine Wiederherstellung der Riechfunktion erzielt werden konnte. Anhand dieser Erkenntnisse lässt sich vermuten, dass das BO-Volumen einen prognostischen Wert für die Wahrscheinlichkeit einer Zurückgewinnung der olfaktorischen Leistung bei Patienten mit einer posttraumatischer oder postinfektiöser Dysosmie besitzt.

Zusätzlich erfolgte in der aktuellen Studie eine Auswertung der Daten hinsichtlich Alter und Geschlecht der Probanden als mögliche modifizierende Faktoren. Die Resultate zeigten anhand negativer Korrelationen, dass sowohl die Riechleistung als auch das Bulbusvolumen im Alter signifikant abnimmt. Dies stimmt mit bekannten altersabhängigen Normwerten für die olfaktorische Funktion (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007) und der Volumenvariabilität des BO im Laufe des Lebens überein (Yousem et al., 1998; Buschhüter et al., 2008). Basierend auf einer Studie von Hummel und Lötsch korreliert auch die Prognose der Dysosmie negativ mit dem Alter – was für den Behandlungserfolg von entscheidender Bedeutung ist (Hummel und Lötsch, 2010). Die Ausgangsriechleistung gemessen am SDI-Wert war in der aktuellen Studie bei Frauen im Durchschnitt höher als bei Männern. Im Bezug zu Untersuchungsergebnissen von Hummel und Lötsch, welche eine geschlechtsspezifische Prognose für die Wiederherstellung der Normosmie herausfanden, könnte dies für eine höhere Wahrscheinlichkeit der Verbesserung der Dysosmie bei weiblichen Studienteilnehmern sprechen (Hummel und Lötsch, 2010). Im Gegensatz dazu zeigte die Analyse der initialen BO-Volumina – im Einklang mit Beobachtungen von Hang et al. – bei Männern beidseits größere Ausgangswerte als bei Frauen (Hang et al., 2015).

Eine physiologische Größenreduktion des BO mit steigendem Alter konnte bei beiden Geschlechtern – übereinstimmend mit Resultaten aus früheren Studien – nachgewiesen werden (Buschhüter et al., 2008; Hang et al., 2015). Die Steigerung der olfaktorischen Leistung nach dem Riechtraining zeigte ebenfalls keine geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Die Auswertung der aktuellen Studie ergab eine signifikante Steigerung des SDI-Wertes von 16,3 (± 6,5) auf 19,0 (± 6,3; p = 0,003) bei Patienten mit IOL nach einem mittleren OT-Zeitraum von 6,8 Monaten. Dies zeigt, in Übereinstimmung mit früheren Studien, dass Patienten mit einer Riechstörung unklarer Genese vom OT profitieren (Sorokowska et al., 2017). Aktuelle Untersuchungen zu anderen Ätiologien erzielten einen ähnlichen Erfolg nach OT. Beispielsweise konnten sowohl Langdon und Kollegen als auch Pellegrino und Kollegen eine Verbesserung des SDI-Wertes nach 12- bzw. 24-wöchigem OT bei einer posttraumatisch bedingten Riechstörung verzeichnen (Langdon et al., 2018; Pellegrino et al., 2019). Die olfaktorische Funktion – gemessen am SDI-Wert – konnte in der Untersuchung von Pellegrino et al. bei anosmischen Patienten signifikant von 11,5 (± 2,9) auf 15,1 (± 6,5; p = 0,03) erhöht und bei hyposmischen Probanden nicht signifikant von 22,7 (± 3,6) auf 25,1 (± 4,5; p = 0,12) gesteigert werden. Eine Studie zur Untersuchung von postinfektiösen Dysosmien zeigte eine Steigerung des SDI-Wertes von 16,4 (± 3,6) auf 21,9 (± 5,6; p < 0,001) nach einem über 12 Wochen durchgeführten OT. 53 % dieser Patienten erreichten eine Verbesserung um 5,5 Punkte, was auf eine klinisch signifikante Zunahme hindeutet (Gellrich et al., 2018). In einer chinesischen Studie von Yan und Kollegen konnte ebenfalls bei Patienten mit postinfektiöser und posttraumatischer Dysosmie eine statistisch signifikante Erhöhung des SDI-Wertes (Post-OT: 18,3 ± 8,6 gegenüber Prä-OT: 13,6 ± 7,4; p < 0,05) nach 16 wöchigem OT ermittelt werden (Yan et al., 2018). Im Gegensatz zu Studien bei Patienten mit postinfektiösem oder posttraumatischem Geruchsverlust (Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018; Pellegrino et al., 2019), konnte in der aktuellen Studie außerdem eine Zunahme des Bulbusvolumens nach absolviertem Riechtraining nachgewiesen werden.

6.2 Betrachtung der Methodik

ORNs in der Nase von Säugetieren sind in der Lage nicht nur chemische, sondern auch mechanische Reize zu erkennen. Beim Riechtraining wird diese Eigenschaft genutzt, indem die Rezeptoren auf zwei Wegen stimuliert werden. Zum einen reagieren sie auf den wahrgenommenen Geruch und zum anderen auf den durch die Nase ziehenden Luftstrom beim „Schnüffeln“ (Grosmaitre et al., 2007; Kollndorfer et al., 2014). Das am häufigsten angewandte Protokoll eines Riechtrainings basiert auf der ersten veröffentlichten OT-Studie von Hummel und Kollegen (2009). In dieser rochen Patienten mit diagnostizierter Dysosmie diverser Ursache (ausgenommen sinunasalen Ursprungs) zweimal täglich an vier Düften (PEA: Rose, Eukalyptol: Eukalyptus, Citronellal: Zitrone und Eugenol: Gewürznelke) über ein Zeitintervall von zwölf Wochen (Hummel et al., 2009). Nachfolgende Untersuchungen konnten eine Verbesserung

der olfaktorischen Leistung (d. h. Geruchsidentifikation, Geruchsdiskriminierung und Geruchsschwelle) für verschiedene Ätiologien der Riechstörung, beispielsweise postinfektiöser oder posttraumatischer Genese (Rombaux et al., 2012; Konstantinidis et al., 2013; Konstantinidis et al., 2016; Gellrich et al., 2018; Langdon et al., 2018) sowie bei einer neurodegenerativen Parkinson-Erkrankung (Haehner et al., 2013) feststellen.

Eine aktuelle Studie von Oleszkiewicz und Kollegen (2018) untersuchte, inwieweit eine Modifikation des OT hinsichtlich der Komplexität eine Wirkung auf das Trainingsresultat bei Patienten mit postinfektiöser oder idiopathischer Riechstörung hat. Die Resultate zeigten allerdings, dass die Verwendung von vier Geruchsgemischen oder ein Wechsel der Düfte im zweimonatigen Rhythmus bei beiden Ätiologien keinen Einfluss auf den Erfolg hat (Oleszkiewicz et al., 2018). Damm et al. fanden heraus, dass die Konzentration der Übungsdüfte eine Auswirkung auf das Ergebnis des OT hat und sich eine höhere Intensität positiv auf die Steigerung der Riechfunktion auswirkt (Damm et al., 2014). Die angewendeten Gerüche der aktuellen Studie wurden den Probanden in überschwelliger Konzentration und angenehmer Hedonik präsentiert, um eine möglichst ausgeprägte Steigerung der olfaktorischen Leistung zu erzielen und die Mitarbeit der Trainierenden zu fördern. Eine Überprüfung der regelmäßigen und regelrechten Durchführung des OT konnte allerdings nicht erfolgen, da die Probanden das Training selbstständig zu Hause absolvierten und über den Übungszeitraum kein Tagebuch geführt haben.

Da der BO eine wichtige Relaisstation in der Geruchsverarbeitung darstellt, wurde seine strukturelle Modifikation bei einer Störung der Riechfunktion bereits 1996 von Yousem und Kollegen mit Hilfe der MRT untersucht (Yousem et al., 1996a; Yousem et al., 1996b). Darauf folgende Studien nutzten diese Technik ebenfalls, um den Zusammenhang zwischen olfaktorischer Leistung und BO-Volumen für Dysosmien diverser Ätiologie, beispielsweise aufgrund posttraumatischer (Yousem et al., 1996b; Yousem et al., 1999; Rombaux et al., 2006b) oder postinfektiöser Defizite (Müller et al., 2005b; Rombaux et al., 2006a), neurodegenerativer Störungen (Müller et al., 2005a), Temporallappenepilepsie (Hummel et al., 2013), Depression (Negoias et al., 2010) oder idiopathischer Genese (Rombaux et al., 2010) zu erforschen. Die Resultate zeigten eine Hypoplasie bzw. Aplasie des BO bei kongenitaler oder posttraumatisch bedingter Hyposmie oder Anosmie.

Durch den Einsatz verschiedener MR-Geräte kann es zu Unterschieden zwischen Studien bezüglich der Beurteilung des Bulbusvolumens kommen. Die Darstellung des BO ist sowohl mit einem 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph (Abolmaali et al., 2008; Huart et al., 2013; Pellegrino et al., 2019) als auch mit einem 3 Tesla Gerät (Gellrich et al., 2018; Langdon et al.,

2018) durchführbar. In der aktuellen Studie wurde ein Magnetresonanztomograph mit einer magnetischen Flussdichte von 3 Tesla verwendet, um die kleine Struktur des BO bestmöglich darzustellen und die Wahrscheinlichkeit für Messfehler zu verringern. Des Weiteren erfolgten die Testungen entsprechend dem Standardprotokoll, welches eine koronale T2-gewichtete TSE-Sequenz mit einer 256 × 256-Matrix und einer Schichtdicke von 2 mm beinhaltet. Während der Untersuchung wurde darauf geachtet – durch eine sichere Lagerung und genaue Anweisung an die Probanden – die Entstehung von Bewegungsartefakten zu minimieren. Diese können je nach Ausmaß und Lokalisation zu einer unpräzisen Darstellung kleiner Strukturen führen und somit die exakte Größenbestimmung beeinträchtigen (Heiland, 2009).

Bei der Auswertung der MR-Scans können aufgrund von unterschiedlicher Software ebenfalls abweichende Ergebnisse in der Berechnung auftreten. Des Weiteren kann die manuelle Markierung der einzelnen Voxel zu Ungenauigkeiten führen, da zwischen den Untersuchern geringe Differenzen in der Anzahl der umrandeten Volumeneinheiten bestehen. Um möglichst exakte Bulbusgrößen zu erhalten, wurden alle Auswertungen zweimal von der gleichen Person wiederholt. Bei einer Differenz beider Ergebnisse > 10 %, erfolgte eine dritte Bestimmung mit anschließender Mittelung der zwei um weniger als 10 % voneinander abweichenden Werte. Zur Beurteilung der Genauigkeit der ermittelten Daten des ersten Untersuchers kann zusätzlich eine Vermessung durch eine zweite Person erfolgen. Bei der aktuellen Studie erfolgte dies nicht.

Um Forschungsergebnisse besser vergleichen zu können, wäre zukünftig ein homogenes Studiendesign mit einheitlichen MR-Geräten sowie identischer Berechnungssoftware wünschenswert. Weiterhin wäre die Auswertung der Scans durch verschiedene Untersucher mit anschließender Mittelung der Werte für ein genaueres Ergebnis von Vorteil. Des Weiteren könnte durch eine Erhöhung der Probandenzahl und einer damit verbundenen größeren Datenmenge möglicherweise repräsentativere Ergebnisse erzielt werden.

7 Fazit und Ausblick

Patienten mit IOL haben eine signifikant geringere Riechleistung und ein signifikant kleineres Volumen des rechten und linken BO im Vergleich zu Gesunden. Die olfaktorische Funktion korreliert sowohl bei Normosmikern als auch bei Personen mit IOL linear mit dem Bulbusvolumen. Mit Hilfe eines sechs- bis neunmonatigem OT konnte bei Patienten mit IOL im Mittel sowohl die Geruchsfunktion als auch das BO-Volumen signifikant gesteigert werden.

In dieser Studie wurden 27 Probanden mit IOL betrachtet. Um möglicherweise repräsentativere Ergebnisse zu erhalten, könnte in folgenden Untersuchungen die Anzahl der Probanden vergrößert werden. Interessant wäre außerdem eine getrennte Betrachtung von Altersgruppe, Geschlecht und Dauer der idiopathischen Riechstörung im Bezug zum Erfolg des OT. Diese Untersuchungen könnten Ergebnisse liefern, ob das Riechtraining die Geruchsfunktion und das Volumen des BO bei unterschiedlichen Patiententypen gleichermaßen beeinflusst. Eine Analyse anderer Gehirnstrukturen bei Patienten mit IOL könnte ebenfalls zu einem Erkenntnisgewinn über Auswirkungen des OT führen.

8 Zusammenfassung/Summary

8.1 Zusammenfassung

Einleitung: Der Bulbus olfactorius (BO) stellt eine wichtige Relaisstation in der Geruchsverarbeitung dar. Er erhält sowohl Informationen aus dem Riechepithel der Nasenschleimhaut als auch von übergeordneten Hirnzentren. Eine Besonderheit des BO ist seine hohe Plastizität, welche durch verschiedene Faktoren, beispielsweise eine Verringerung des olfaktorischen Inputs, Traumata oder Toxine, beeinflusst werden kann. Basierend auf vorangegangenen Studien konnte bereits eine positive Korrelation zwischen der Geruchsfunktion und dem Volumen des BO für Riechstörungen diverser Ätiologien nachgewiesen werden. Um sowohl das Riechvermögen als auch das Bulbusvolumen bei bestehender Dysosmie wieder zu steigern, stellt ein olfaktorisches Training (OT) – neben medikamentösen Therapien – eine erfolgreiche Behandlungsmethode dar. Bei verschiedenen Arten der Riechstörung konnte mit Hilfe von OT in früheren Untersuchungen eine Verbesserung oder Wiederherstellung der olfaktorischen Funktion (d. h. Geruchsidentifikation, Geruchsdiskriminierung und Geruchsschwelle) sowie eine Steigerung des Bulbusvolumens erzielt werden. Die Wirkung bei Patienten mit idiopathischer Dysosmie (IOL) – einem Geruchsverlust unbekannter Genese – war allerdings noch unbekannt.

Fragestellung: Das Ziel des ersten Teils dieser Studie war es herauszufinden, ob die olfaktorische Leistung und das Volumen des BO von Patienten mit IOL im Vergleich zu gesunden Probanden aufgrund der Riechstörung vermindert sind. Der zweite Teil sollte Erkenntnisse aufzeigen, inwieweit mittels eines sechs- bis neunmonatigen OT eine Verbesserung des Riechvermögens bei Patienten mit IOL erzielt werden kann und ob diese sich in einer Änderung des Bulbusvolumens widerspiegelt.

Material und Methoden: Die Patientengruppe bestand aus 27 Personen mit idiopathischer Riechstörung (12 Männer und 15 Frauen, mittleres Alter: 66 Jahre) und die Kontrollgruppe umfasste 32 gesunde Probanden mit Normosmie (15 Männer und 17 Frauen, mittleres Alter: 63 Jahre). Bezüglich des Alters existierte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe ($p = 0,33$).
Für den ersten Teil der Studie wurde bei jedem der 59 Probanden die olfaktorische Leistung mittels „Sniffin´ Sticks“ erfasst, indem die individuelle Riechschwelle bestimmt und eine Identifikations- und Diskriminationstestung durchgeführt wurde. Um die initialen Bulbusvolumina der rechten und linken Seite zu ermitteln, erfolgte außerdem eine T2-gewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels. Die Bestimmung der Bulbusvolumina erfolgte mit Hilfe

des Open Source-Softwarepakets 3D Slicer (Version 4.10.2). Der Untersucher führte die volumetrische Messung manuell durch, indem er die Struktur in der Koronalebene mit dem Cursor umfuhr und das Programm auf dieser Grundlage für die jeweilige Schicht einen Flächeninhalt in mm^2 errechnete. Um ein Volumen in mm^3 zu erhalten, addierte die Software die Flächeninhalte aller Schichten und multiplizierte sie mit der Schichtdicke von 2 mm sowie einem Faktor von 1,2 zum Ausgleich des Distanzfaktors. Für die statistische Auswertung der Daten wurde die SPSS Software (Version 25) verwendet.
Im Anschluss an die Riechtestung und die MRT-Untersuchung absolvierten die 27 Patienten mit IOL ein etabliertes sechs- bis neunmonatiges OT mit vier ausgewählten Düften (Phenylethylalkohol: Rose, Eukalyptol: Eukalyptus, Citronellal: Zitrone und Eugenol: Gewürznelke), an denen sie zweimal täglich für jeweils 20 Sekunden schnüffelten. Nach dem Trainingsintervall erfolgten eine erneute Bestimmung der olfaktorischen Leistung sowie eine zweite Schädel-MRT-Untersuchung mit anschließender Bulbusvolumetrie. Anhand dieser Messwerte konnte für den zweiten Teil eine longitudinale Auswertung der Prä- und Post-OT-Werte hinsichtlich einer Veränderung der Riechleistung und des BO-Volumens durchgeführt werden. Zusätzlich erhielten die Patienten mit Dysosmie nach absolviertem Riechtraining einen Fragebogen, in welchem sie ihre subjektive Einschätzung bezüglich Veränderungen des Riechvermögens, der Phantosmie bzw. der Parosmie angeben sollten.

Ergebnisse: Die Analyse des ersten Untersuchungsteils ergab eine signifikant schlechtere Riechleistung ($p < 0,001$) sowie ein signifikant kleineres Bulbusvolumen (rechts: $p < 0,001$; links: $p = 0,001$) bei Patienten mit IOL im Vergleich zu gesunden Probanden. Des Weiteren konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der Dauer der idiopathischen Dysosmie und dem Ausgangswert der Riechtestung ($p = 0,013$) festgestellt werden. Eine signifikante negative Korrelation lag außerdem zwischen dem Ausgangsbulbusvolumen beider Seiten und dem Alter der Probanden vor (rechter BO: $p = 0,031$; linker BO: $p = 0,01$). Nach einem Trainingszeitraum von mindestens sechs Monaten zeigte sich bei Patienten mit IOL eine signifikante Steigerung der olfaktorischen Funktion, gemessen am Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert ($p = 0,003$). Eine signifikante Größenzunahme des rechten und linken BO im Vergleich zu den Ausgangsvolumina (rechter BO: $p = 0,005$; linker BO: $p = 0,045$) konnte ebenfalls festgestellt werden. Die Auswertung des Fragebogens nach absolviertem OT ergab jeweils signifikante Mittelwertunterschiede im Ergebnis der Riechtestung (Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert) zwischen Patienten mit subjektiver Verbesserung der Riechleistung ($p = 0,003$), Phantosmie ($p = 0,006$) bzw. Parosmie ($p = 0,029$) im Vergleich zu denen, die keine Verbesserung oder keine Veränderung bemerkt hatten.

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnte somit der Nachweis erbracht werden, dass Patienten mit IOL eine signifikant geringere Riechleistung sowie signifikant kleinere Volumina der Bulbi olfactorii im Vergleich zu Gesunden besitzen. Nach sechs- bis neunmonatigem OT konnte weiterhin sowohl eine Verbesserung der olfaktorischen Leistung als auch eine beidseitige Volumenzunahme des BO bei Patienten IOL nachgewiesen werden.

8.2 Summary

Introduction: The olfactory bulb (OB) represents an important relay station in odour processing. It receives information from the olfactory epithelium of the nasal mucosa as well as from higher-level brain centres. A special feature of the OB is its high plasticity, which can be influenced by various parameters such as a reduction in olfactory input, trauma or toxins. Based on the results of previous studies, a positive correlation between olfactory function and OB volumes can be demonstrated for different types of olfactory disorders. To re-increase the olfactory performance and the volume of the OB an olfactory training (OT) is, in addition to drug therapies, a successful treatment for olfactory dysfunctions. An improvement or restoration of the olfactory performance (i.e. odor threshold, odor discrimination and odor identification) and an increase in OB volume by using the OT has already been demonstrated for different types of olfactory disorders. However, the effect on patients with idiopathic olfactory loss (IOL) – a loss of sense of smell that is not attributable to any cause – is still unknown.

Objective: The aim of the first part of this study was to find out whether the olfactory performance and the OB volume of patients with IOL is decreased compared to healthy subjects because of the olfactory disorder. The second part was to provide information whether an improvement of olfactory function can be obtained in patients with IOL by using a six to nine months OT and whether this is reflected in a changed OB volume.

Methods: The patient group contained 27 persons with IOL (12 men and 15 women, mean age: 66 years) and the control group included 32 healthy subjects with normosmia (15 men and 17 women, mean age: 63 years). There was no significant difference in age between patients and controls ($p = 0.33$).
For the first part, the individual olfactory function of the 59 subjects was evaluated by using the "Sniffin´ Sticks". For each participant the olfactory threshold was determined and an identification and discrimination test were conducted. To measure the initial bulb volumes of the right and left side, T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was done. The evaluation of the bulb volumes was performed by using the open source software package 3D Slicer (version 4.10.2). The examiner did the volumetric measurement by manual contouring the structure in the coronal plane and then the program calculated an area in mm^2 for this slice. To obtain a volume in mm^3, the software added the surface areas of all slices and multiplied them with the corresponding slice thickness of 2 mm and a factor of 1.2 to compensate the distance factor. The SPSS software (version 25) was applied for statistical data analysis.

After the olfactory test and the MRI, the 27 patients with IOL underwent an established six to nine month OT with four selected odors (phenylethyl alcohol: rose, eucalyptol: eucalyptus, citronellal: lemon and eugenol: clove). The subjects had to sniff these odors twice a day for 20 seconds each. After the training, the olfactory function was determined again and a second brain MRI examination with subsequent bulbus volumetry was performed. In the second part, a longitudinal evaluation of pre- and post-OT values was conducted with focus on changes in olfactory performance and bulb volume. Patients with dysosmia also had to answer a questionnaire about their subjective perception of changes in their sense of smell, phantosmia or parosmia after OT.

Results: The evaluation of the first part of this study showed a significantly worse olfactory performance ($p < 0.001$) and a significantly smaller bulb volume (right: $p < 0.001$; left: $p = 0.001$) in patients with IOL compared to age matched healthy subjects. Furthermore, a significant negative correlation between the duration of dysosmia and the initial olfactory testing value ($p = 0.013$) as well as a significant negative correlation between the left and right initial bulb volume and the age of the subjects could be demonstrated (right OB: $p = 0.031$; left OB: $p = 0.01$). After a training period of at least six months a significant improvement in olfactory function, expressed by threshold-discrimination-identification-value ($p = 0.003$) could be observed in patients with IOL. A significant increase of the right and left OB volume compared to their baseline values (right OB: $p = 0.005$; left OB: $p = 0.045$) was also detected. The evaluation of the questionnaire after OT showed significant mean differences in results of the olfactory testing between patients with a subjective improvement of olfactory performance ($p = 0.003$), phantosmia ($p = 0.006$) or parosmia ($p = 0.029$) compared to those who did not notice an improvement or no change.

Conclusion: The current study provided evidence that patients with IOL have a significantly lower olfactory function and significantly lower OB volumes. Additionally, it was shown that six to nine months of OT is associated with an improvement of olfactory performance and an increase in OB volume in patients with IOL.

9 Literaturverzeichnis

Abolmaali N, Gudziol V, Hummel T. 2008. Pathology of the Olfactory Nerve. Neuroimaging Clin N Am, 18(2):233–242 DOI: 10.1016/j.nic.2007.10.002.

Abolmaali N, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2002. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. AJNR Am J Neuroradiol, 23(1):157–164.

Abolmaali N, Hummel T, Damm M, Dietz A. 2009. Moderne bildgebende Diagnostik bei Riechstörungen. Laryngo-Rhino-Otol, 88(1):10–16 DOI: 10.1055/s-2008-1077630.

Ackerman BH, Kasbekar N. 1997. Disturbances of taste and smell induced by drugs. Pharmacotherapy, 17(3):482–496.

Banks SJ, Sreenivasan KR, Weintraub DM, Baldock D, Noback M, Pierce ME, Frasnelli J, James J, Beall E, Zhuang X, Cordes D, Leger GC. 2016. Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. Front Hum Neurosci, 10 DOI: 10.3389/fnhum.2016.00414.

Bauknecht H-C, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Göktas Ö. 2010. Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr, 182(02):163–168 DOI: 10.1055/s-0028-1109816.

Beauchamp J, Scheibe M, Hummel T, Buettner A. 2014. Intranasal Odorant Concentrations in Relation to Sniff Behavior. Chem Biodivers, 11(4):619–638 DOI: 10.1002/cbdv.201300320.

Bende M, Nordin S. 1997. Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. Physiol Behav, 62(5):1065–1070 DOI: 10.1016/s0031-9384(97)00251-5.

Birbaumer N, Schmidt RF. 2006. Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt Robert F., Schaible H-G (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Medizin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 402–423.

Boccaccio A, Lagostena L, Hagen V, Menini A. 2006. Fast Adaptation in Mouse Olfactory Sensory Neurons Does Not Require the Activity of Phosphodiesterase. J Gen Physiol, 128(2):171–184 DOI: 10.1085/jgp.200609555.

Brabec J, Rulseh A, Hoyt B, Vizek M, Horinek D, Hort J, Petrovicky P. 2010. Volumetry of the human amygdala — An anatomical study. Psychiatry Res Neuroimaging, 182(1):67–72 DOI: 10.1016/j.pscychresns.2009.11.005.

Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. The Laryngoscope, 114(4):733–737 DOI: 10.1097/00005537-200404000-00026.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. Cell, 65(1):175–187 DOI: 10.1016/0092-8674(91)90418-X.

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(2):498–502 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.004.

Conley DB, Robinson AM, Shinners MJ, Kern RC. 2003. Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. Am J Rhinol, 17(3):169–175.

Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory Disorders and Quality of Life--An Updated Review. Chem Senses, 39(3):185–194 DOI: 10.1093/chemse/bjt072.

Cummings DM, Knab BR, Brunjes PC. 1997. Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, Monodelphis domestica. J Neurobiol, 33(4):429–438 DOI: 10.1002/(sici)1097-4695(199710)33:4<429::aid-neu7>3.0.co;2-c.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WMC, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. 2007. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. Science, 315(5816):1243–1249 DOI: 10.1126/science.1136281.

Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. The Laryngoscope, 124(4):826–831 DOI: 10.1002/lary.24340.

Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO, 52(2):112–120 DOI: 10.1007/s00106-003-0877-z.

Delon-Martin C, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet J-P. 2013. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. NeuroImage, 68:55–62 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.044.

Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2016. AWMF: S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. AWM Online Portal Wiss Med [Aufruf am: 26.07.2019] URL: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-050.html.

Doty R, Shaman P, Applebaum S, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. 1984. Smell identification ability: changes with age. Science, 226(4681):1441–1443 DOI: 10.1126/science.6505700.

Draguhn A. 2018. Geschmack und Geruch. In: Kurtz A, Pape H-C, Silbernagl S (Hrsg) Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 805–818 DOI: 10.1055/b-006-149284.

Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. 2012. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. Ear Nose Throat J, 91(5):198–203, 215 DOI: 10.1177/014556131209100508.

Fletcher ML, Wilson DA. 2003. Olfactory Bulb Mitral-Tufted Cell Plasticity: Odorant-Specific Tuning Reflects Previous Odorant Exposure. J Neurosci, 23(17):6946–6955 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-17-06946.2003.

Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. Exp Brain Res, 201(1):1–11 DOI: 10.1007/s00221-009-1999-7.

Frings M, Müller F. 2012. Gustatorisches und olfaktorisches System. In: Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R et al. (Hrsg) Physiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Duale Reihe), S. 713–724 DOI: 10.1055/b-002-23567.

Funk R, Schwab W, Kirsch J. 2011. Kopf. In: Kirsch J, May CA, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R (Hrsg) Taschenlehrbuch Anatomie. Thieme, Stuttgart, S. 558–695.

Gellrich J, Han P, Manesse C, Betz A, Junghanns A, Raue C, Schriever VA, Hummel T. 2018. Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. The Laryngoscope, 128(7):1531–1536 DOI: 10.1002/lary.27045.

Getchell T, Margolis F, Getchell M. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. Prog Neurobiol, 23(4):317–345 DOI: 10.1016/0301-0082(84)90008-X.

Grosmaitre X, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M. 2007. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. Nat Neurosci, 10(3):348–354 DOI: 10.1038/nn1856.

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 J Neurol, 132(Pt 11):3096–3101 DOI: 10.1093/brain/awp243.

Gudziol V, Hummel C, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T. 2007. Lateralized Differences in Olfactory Function. The Laryngoscope, 117(5):808–811 DOI: 10.1097/MLG.0b013e3180330092.

Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. The Laryngoscope, 116(10):1858–1863 DOI: 10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb.

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 Neck Surg, 134(6):621–624 DOI: 10.1001/archotol.134.6.621.

Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhoefer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. 2013. Olfactory Training in Patients with Parkinson’s Disease. PLoS ONE, 8(4) DOI: 10.1371/journal.pone.0061680.

Han P, Zang Y, Akshita J, Hummel T. 2019. Magnetic Resonance Imaging of Human Olfactory Dysfunction. Brain Topogr DOI: 10.1007/s10548-019-00729-5.

Hang W, Liu G, Han T, Zhang J, Zhang Q. 2015. [A correlation study on olfactory bulb volumes with ages and olfactory function in healthy adults]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 50(9):744–748.

Hatt H. 2006. Geruch. In: Schmidt RF, Schaible H-G (Hrsg) Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Medizin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch), S. 340–351.

Hebb DO. 1949. The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory. Wiley and Sons, New York.

Heiland S. 2009. MR-Artefakte erkennen und vermeiden. Radiol Up2date, 9(4):303–318 DOI: 10.1055/s-0029-1215320.

Henning H. 1916. Der Geruch. Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2013. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. Molecules, 18(9):11586–11600 DOI: 10.3390/molecules180911586.

Hummel T, Heckmann JG. 2009. Riechen. In: Reiß M (Hrsg) Facharztwissen HNO-Heilkunde: differenzierte Diagnostik und Therapie. Springer Medizin, Heidelberg, S. 331–332.

Hummel T, Henkel S, Negoias S, Galván JRB, Bogdanov V, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Gerber J, Reuner U, Haehner A. 2013. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol, 260(4):1004–1008 DOI: 10.1007/s00415-012-6741-x.

Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol, 264(3):237–243 DOI: 10.1007/s00405-006-0173-0.

Hummel T, Livermore A. 2002. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. Int Arch Occup Environ Health, 75(5):305–313 DOI: 10.1007/s00420-002-0315-7.

Hummel T, Lötsch J. 2010. Prognostic factors of olfactory dysfunction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 136(4):347–351 DOI: 10.1001/archoto.2010.27.

Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. The Laryngoscope, 119(3):496–499 DOI: 10.1002/lary.20101.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. Chem Senses, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.

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(2):285–291 DOI: 10.1007/s00221-011-2832-7.

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(4):1046–1051 DOI: 10.1007/s00415-015-7691-x.

Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). 2009. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze. 1. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-33686.

Hünerbein R. 2017. Magnetresonanztomografie (MRT). In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J (Hrsg) Radiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (Duale Reihe), S. 92–96 DOI: 10.1055/b-004-132212.

Johnston MV. 2009. Plasticity in the developing brain: Implications for rehabilitation. Dev Disabil Res Rev, 15(2):94–101 DOI: 10.1002/ddrr.64.

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin'' sticks": screening of olfactory performance“. Rhinology, 34(4):222–226.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg, 257(4):205–211.

Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattnig S, Schöpf V. 2014. Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. Neural Plast, 2014:1–7 DOI: 10.1155/2014/140419.

Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction: Olfactory Training Short-Term Effect. The Laryngoscope, 123(12):E85–E90 DOI: 10.1002/lary.24390.

Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. Rhinology, 54(2):170–175 DOI: 10.4193/Rhin15.264.

Korol DL, Brunjes PC. 1992. Unilateral naris closure and vascular development in the rat olfactory bulb. Neuroscience, 46(3):631–641 DOI: 10.1016/0306-4522(92)90150-Z.

Landis BN. 2003. Ratings of Overall Olfactory Function. Chem Senses, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.

Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. The Laryngoscope, 114(10):1764–1769 DOI: 10.1097/00005537-200410000-00017.

Langdon C, Lehrer E, Berenguer J, Laxe S, Alobid I, Quintó L, Mariño-Sánchez F, Bernabeu M, Marin C, Mullol J. 2018. Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. J Neurotrauma, 35(22):2641–2652 DOI: 10.1089/neu.2017.5230.

Leopold D. 2002. Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. Chem Senses, 27(7):611–615 DOI: 10.1093/chemse/27.7.611.

Leopold D, Meyerrose G. 1994. Diagnosis and Treatment of Distorted Olfactory Perception. In: Kurihara K, Suzuki N, Ogawa H (Hrsg) Olfaction and Taste XI. Springer Japan, Tokyo, S. 618–622 DOI: 10.1007/978-4-431-68355-1_253.

Leopold D, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior distribution of human olfactory epithelium. The Laryngoscope, 110(3 Pt 1):417–421 DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.

Lledo P-M, Gheusi G, Vincent J-D. 2005. Information processing in the mammalian olfactory system. Physiol Rev, 85(1):281–317 DOI: 10.1152/physrev.00008.2004.

Lohse AW, Neurath M, Debrezion J. 2015. Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. 4., aktualisierte und überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York (Checklisten der aktuellen Medizin).

Lüllmann-Rauch R (Hrsg). 2009. Taschenlehrbuch Histologie. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-002-11371.

Mainland J, Sobel N. 2006. The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. Chem Senses, 31(2):181–196 DOI: 10.1093/chemse/bjj012.

Mazal PP, Haehner A, Hummel T. 2016. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. Eur Arch Otorhinolaryngol, 273(1):1–7 DOI: 10.1007/s00405-014-3325-7.

Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, Lovell MA. 1982. The fine structure of the olfactory mucosa in man. J Neurocytol, 11(5):721–746 DOI: 10.1007/BF01153516.

Müller 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, 112(10):1363–1370 DOI: 10.1007/s00702-005-0280-x.

Müller A, Landis BN, Zahnert T, Reichmann H, Hummel T. 2005c. Riechen: Normale Funktion und Störungen. Aktuelle Neurol, 32(1):15–27 DOI: 10.1055/s-2004-834578.

Müller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. 2005b. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction: NeuroReport, 16(5):475–478 DOI: 10.1097/00001756-200504040-00011.

Müller F, Kaupp UB. 2013. Olfaktorisches System. In: Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (Hrsg) Physiologie. Elsevier, Urban & Fischer, München, S. 155–160.

Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Nondahl DM. 2002. Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA, 288(18):2307–2312 DOI: 10.1001/jama.288.18.2307.

Naessen R. 1971. An Enquiry on the Morphological Characteristics and Possible Changes with Age in the Olfactory Region of Man. Acta Otolaryngol (Stockh), 71(1–6):49–62 DOI: 10.3109/00016487109125332.

Najbauer J, Leon M. 1995. Olfactory experience modulates apoptosis in the developing olfactory bulb. Brain Res, 674(2):245–251 DOI: 10.1016/0006-8993(94)01448-Q.

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(1):415–421 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.012.

Nordin S, Monsch AU, Murphy C. 1995. Unawareness of Smell Loss in Normal Aging and Alzheimer's Disease: Discrepancy between Self-Reported and Diagnosed Smell Sensitivity. J Gerontol Ser B, 50B(4):P187–P192 DOI: 10.1093/geronb/50B.4.P187.

Oleszkiewicz A, Hanf S, Whitcroft KL, Haehner A, Hummel T. 2018. Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss: OT Complexity Does Not Influence Its Effectiveness. The Laryngoscope, 128(7):1518–1522 DOI: 10.1002/lary.26985.

Pekala K, Chandra RK, Turner JH. 2016. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol, 6(3):299–307 DOI: 10.1002/alr.21669.

Pellegrino R, Han P, Reither N, Hummel T. 2019. Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. The Laryngoscope, 129(8):1737–1743 DOI: 10.1002/lary.27832.

Reith W. 2011. Magnetresonanztomographie. In: Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ (Hrsg) Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S. 37–44 DOI: 10.1007/978-3-540-87668-7_5.

Rombaux P, Duprez T, Hummel T. 2009a. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. Rhinology, 47(1):3–9.

Rombaux P, Grandin C, Duprez T. 2009b. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? B-ENT, 5 Suppl 13:53–60.

Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. 2012. Prognostic Value of Olfactory Bulb Volume Measurement for Recovery in Postinfectious and Posttraumatic Olfactory Loss. Otolaryngol Neck Surg, 147(6):1136–1141 DOI: 10.1177/0194599812459704.

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006a. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. The Laryngoscope, 116(3):436–439 DOI: 10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E.

Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. 2006b. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. The Laryngoscope, 116(6):901–905 DOI: 10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7.

Rombaux P, Potier H, Markessis E, Duprez T, Hummel T. 2010. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. Eur Arch Otorhinolaryngol, 267(10):1551–1556 DOI: 10.1007/s00405-010-1230-2.

Royet J-P, Plailly J, Saive A-L, Veyrac A, Delon-Martin C. 2013. The impact of expertise in olfaction. Front Psychol, 4 DOI: 10.3389/fpsyg.2013.00928.

Santos DV, Reiter ER, DiNardo LJ, Costanzo RM. 2004. Hazardous Events Associated With Impaired Olfactory Function. Arch Otolaryngol Neck Surg, 130(3):317 DOI: 10.1001/archotol.130.3.317.

Savic I, Gulyas B. 2000. PET shows that odors are processed both ipsilaterally and contralaterally to the stimulated nostril. Neuroreport, 11(13):2861–2866.

Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. 2013. Olfactory bulb volume in smokers. Exp Brain Res, 225(2):153–157 DOI: 10.1007/s00221-012-3356-5.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U (Hrsg). 2015. Kopf, Hals und Neuroanatomie: LernAtlas Anatomie. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart DOI: 10.1055/b-004-129728.

Schwarting GA, Kostek C, Ahmad N, Dibble C, Pays L, Püschel AW. 2000. Semaphorin 3A Is Required for Guidance of Olfactory Axons in Mice. J Neurosci, 20(20):7691–7697 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-20-07691.2000.

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(10):2448–2456 DOI: 10.1093/cercor/bhs230.

Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology, 55(1):17–26 DOI: 10.4193/Rhin16.195.

Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 128(6):635–641 DOI: 10.1001/archotol.128.6.635.

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Interdisziplinäres Zentrum für Riechen und Schmecken. 2019. Download der Identifikationslisten (mit Bildern) für den 16- bzw. 32-item Identifikationstest. Downloads [Aufruf am: 23.08.2019] URL: https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/downloads/downloads.

Welge-Luessen A, Hummel T, Stojan T, Wolfensberger M. 2005. What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss? Am J Rhinol, 19(6):567–571.

Wiesing U, Parsa-Parsi R. 2014. Die neue Deklaration von Helsinki, verabschiedet in Fortaleza 2013. Ethik Med, 26(2):161–166 DOI: 10.1007/s00481-014-0299-3.

Witt M, Hansen A. 2009. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg) Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 11–26 DOI: 10.1055/b-002-33686.

Yan XG, Gao X, Sun ZF, Guo YC, Yao LY, Liu J, Xiao W, Lyu QW, Wei YX. 2018. [Efficacy and associated factors of olfactory training in the treatment of olfactory dysfunction]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 53(11):815–819 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.11.004.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL. 1996a. MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. Am J Roentgenol, 166(2):439–443 DOI: 10.2214/ajr.166.2.8553963.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. 1998. Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes: Normative Data across Decadesa. Ann N Y Acad Sci, 855(1 OLFACTION AND):546–555 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. 1999. Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. Acad Radiol, 6(5):264–272.

Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996b. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. AJNR Am J Neuroradiol, 17(6):1171–1179.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M. 1990. Right-nostril advantage for discrimination of odors. Percept Psychophys, 47(6):526–531 DOI: 10.3758/BF03203105.

Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. Nature, 360(6402):339 DOI: 10.1038/360339a0.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der rechten lateralen Nasenwand 2
Abbildung 2: Aufbau des Riechepithels 3
Abbildung 3: Aufbau der Zilienmembran..... 6
Abbildung 4: Verschaltung im Bulbus olfactorius 8
Abbildung 5: Wichtige ipsilaterale zentrale Projektionen der Mitralzellen des Bulbus olfactorius.....13
Abbildung 6: Differenzierung sinunasaler Riechstörungen.....16
Abbildung 7: Schema zum Untersuchungsablauf der Studie 29
Abbildung 8: „Sniffin´ Sticks“ der Firma Burghart GmbH.....31
Abbildung 9: Beispiel der vier Bild- und zugehörigen Wortmöglichkeiten bei einem Durchgang im Identifikationstest 34
Abbildung 10: Geruchsprisma nach Henning mit Klassifikation von sechs Grundgerüchen ..38
Abbildung 11: Riechtraining der aktuellen Studie.....39
Abbildung 12: T2-gewichtete Schädel-Magnetresonanz-Aufnahme eines gesunden Probanden 40
Abbildung 13: Mittlere Ergebnisse der olfaktorischen Messung in den Teiltestungen und als SDI-Gesamtwert.....47
Abbildung 14: Veränderungen der Riechleistung der Patienten nach olfaktorischem Training 47

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte für das Volumen des Bulbus olfactorius 11
Tabelle 2: Einteilung von Parosmie und Phantosmie 14
Tabelle 3: Einteilung der Riechstörungen nach ihrer Äthiologie 17
Tabelle 4: Vergleich T1- und T2-Sequenz 22
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme 27
Tabelle 6: Abfolge der Schwellentestung 33
Tabelle 7: Auswahlmöglichkeiten der 16 Durchgänge im Duftidentifikationstest 35
Tabelle 8: Einteilung der quantitativen Riechleistung anhand von SDI-Normwerten 36
Tabelle 9: Mittelwerte (± Standardabweichung) der seitengetrennten olfaktorischen Testung der Kontrollgruppe 42
Tabelle 10: Mittelwerte (± Standardabweichung) der olfaktorischen Testung als SDI beider Gruppen 43
Tabelle 11: Mittelwerte (± Standardabweichung) der Einzeltestungen mittels „Sniffin´ Sticks“ beider Gruppen 44
Tabelle 12: Initiales mittleres Bulbusvolumen (± Standardabweichung) der Kontrollen und der Patienten mit idiopathischer Riechstörung vor olfaktorischem Training 45
Tabelle 13: Mittelwerte (± Standardabweichung) der Patientengruppe vor und nach olfaktorischem Training 46
Tabelle 14: Veränderungen des mittleren Bulbusvolumens (± Standardabweichung) der Patienten mit idiopathischer Riechstörung nach olfaktorischem Training 48
Tabelle 15: Pearson-Korrelationen zwischen Ausgangsriechvermögen und initialem Bulbusvolumen beider Seiten 49
Tabelle 16: Selbsteinschätzung des Riechvermögens nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung 52
Tabelle 17: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für das Riechvermögen von Patienten mit subjektiver Verbesserung der olfaktorischen Leistung (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht) 52
Tabelle 18: Selbsteinschätzung der Phantosmie nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung 53
Tabelle 19: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für die Riechleistung von Patienten mit subjektiver Verbesserung der Phantosmie (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht) 54

Tabelle 20: Selbsteinschätzung der Parosmie nach olfaktorischem Training von Patienten mit idiopathischer Riechstörung 54
Tabelle 21: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben für die Riechleistung von Patienten mit subjektiver Verbesserung der Parosmie (besser) im Vergleich zu Testpersonen mit subjektiver Verschlechterung bzw. keiner Veränderung (nicht) 55