

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

Einfluss von nasaler Polypen Chirurgie bei chronischer Rhinosinusitis auf
Struktur und Funktion des olfaktorischen Cortex
- Eine fMRT-Studie

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Jan Hendrik Noltus

aus Berlin

Dresden 2022

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Tag der mündlichen Prüfung: _____

gez.: _____

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund: Das olfaktorische System des gesunden Menschen.....	2
2.1 Anatomie der Nase	2
2.2 Lokalisierung des Riechepithels.....	2
2.3 Mikroanatomie des Riechepithels	3
2.4 Signalentstehung im Epithel beim Riechen – vom Duftmolekül zum Aktionspotential	3
2.5 Trigeminales System	4
2.6 Interaktion zwischen trigeminalem und olfaktorischem System.....	4
2.7 Verarbeitung olfaktorischer Stimuli im zentralen Nervensystem.....	5
3 Theoretischer Hintergrund: Chronische Rhinosinusitis	7
3.1 Definition und Epidemiologie.....	7
3.2 Allgemeine Diagnostik	8
3.3 Konservative Therapie	8
3.4 Chirurgische Therapie.....	9
3.5 Neuroplastizität im Zusammenhang mit chirurgischer Therapie der CRS.....	9
4 Hypothesen der Studie.....	11
5 Methoden	11
5.1 Allgemeines: Studie und Stichprobe	11
5.2 Studiendesign.....	12
5.3 Allgemeiner Studienablauf	12
5.4 Spezifischer Studienablauf: Psychophysische Untersuchungen	14
5.4.1 Messung des Riechvermögens: Sniffin‘ Sticks.....	14

5.4.2	Schwellentest (S).....	16
5.4.3	Identifikationstest (I).....	16
5.4.4	PNIF	16
5.4.5	Rhinoskopie.....	17
5.5	MRT und fMRT: Methodischer Hintergrund des Messinstruments	17
5.5.1	Magnetresonanztomographie	17
5.5.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	19
5.5.3	Spezifischer Studienablauf: MRT und fMRT	20
5.6	Voxelbasierte Morphometrie: Methodischer Hintergrund.....	23
5.7	Kortikale Dicke: Methodischer Hintergrund	23
5.8	Datenverarbeitung und Statistik (fMRT, VBM, KD).....	23
6	Ergebnisse	26
6.1	Demographie und psychophysische Testergebnisse	26
6.1.1	Ergebnisse: Strukturelle Kohorte (VBM und KD).....	26
6.1.2	Ergebnisse: fMRT Kohorte.....	29
6.2	Strukturelle Änderungen (MRT-Auswertung)	32
6.2.1	Ergebnisse: Voxelbasierte Morphometrie	32
6.2.2	Ergebnisse: Kortikale Dicke	33
6.3	Funktionelle Änderungen (fMRT-Auswertung)	34
7	Diskussion.....	36
7.1	Primäre Befunde.....	36
7.2	Bezug zu Hypothesen.....	37
7.3	Strukturelle und funktionelle Plastizität des olfaktorischen Netzwerks.....	37
7.4	Bedeutung für die Praxis.....	40
7.5	Limitationen der Studie	41
8	Schlussfolgerung.....	41
9	Literaturverzeichnis	43
10	Anhang.....	56
11	Eidesstattliche Erklärung, Anlage 1 und 2	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Studienablauf
Abbildung 2	Sniffin' Sticks Testset
Abbildung 3	PNIF-Messgerät
Abbildung 4	Versuchsaufbau: Olfaktometer
Abbildung 5	fMRT-Paradigma
Abbildung 6	Box-Whisker Plot: S, I und SI (VBM und KD Kohorte)
Abbildung 7	Box-Whisker Plot: PNIF (VBM und KD Kohorte)
Abbildung 8	Box-Whisker Plot: SNOT20 (VBM und KD Kohorte)
Abbildung 9	Box-Whisker Plot: LKS (VBM und KD Kohorte)
Abbildung 10	Box-Whisker Plot: S, I und SI (fMRT Kohorte)
Abbildung 11	Box-Whisker Plot: PNIF (fMRT Kohorte)
Abbildung 12	Box-Whisker Plot: SNOT20 (fMRT Kohorte)
Abbildung 13	Box-Whisker Plot: LKS (fMRT Kohorte)
Abbildung 14	VBM, signifikante Volumenzunahme linker OFC der Patient/innen- gruppe Prä vs. Post
Abbildung 15	KD, signifikante Zunahme rechter OFC der Patient/innengruppe Prä vs. Post
Abbildung 16	fMRT, signifikante Zunahme des BOLD-Signals, linker OFC der Patient/innengruppe Prä vs. Post

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	VBM Patient/innen vs. Kontrollgruppe
Tabelle 2	VBM Patient/innen Prä- vs. Postmessung
Tabelle 3	KD Patient/innen Prä- vs. Postmessung
Tabelle 4	fMRT, Patient/innen Prä- vs. Postmessung

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
BOLD	(engl.) Blood Oxygen Level Dependant (Effekt)
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis ohne Poliposis nasi
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit Poliposis nasi
DICOM	(engl.) Digital Imaging and Communications in Medicine
FA	(engl.) Flip-Angle (dt.: Anregungswinkel)
FESS	(engl.) functional endoscopic sinus surgery (dt.: funktionell endoskopische Nasennebenhöhlenoperation)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	(engl.) Family Wise Error Rate (dt.: Korrektur für multiple Vergleiche)
GS	graue Substanz
I	Identifikationstest
KD	kortikale Dicke
L	links
LKS	Lund Kennedy Score
M	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
NIfTI	(engl.) Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NNH	Nasennebenhöhle
OFC	orbitofrontaler Cortex
ORN	olfaktorische Rezeptorneuronen
PEA	Phenylethylalkohol
PNIF	(engl.) peak nasal inspiratory flow (dt.: max. nasal inspiratorischer Luftstrom)
R	rechts
ROI	(engl.) region of interest (dt.: Regionen von Interesse)
S	Schwellentest
SNOT	(engl.) sino-nasal outcome test
SD	(engl.) standard deviation (dt.: Standardabweichung)
TE	Echozeit
TIV	totales intrakranielles Volumen
TR	Repetitionszeit

VBM voxelbasierte Morphometrie
vs. versus
WS weiÙe Substanz

Zusammenfassung

Die Ursachen für eine Riechstörung sind vielfältig und ihre Auswirkungen beeinträchtigend, so dass sich jährlich 79.000 Patient/innen in Deutschland an einer HNO-Klinik behandeln lassen. Die Anzahl dieser Patient/innen wird sich durch den Ausbruch von Covid19 und dessen Auswirkungen auf das olfaktorische System vermutlich erhöhen. Strukturelle Änderungen in riechassozierten Hirnarealen können möglicherweise das neuroanatomische Korrelat solcher Riechstörungen darstellen. Ein reduziertes Volumen der grauen Substanz in riechassozierten Hirnregionen im Zusammenhang mit Riechstörungen konnte durch Studien bereits belegt werden. Ein limitierender Faktor dieser Studien ist jedoch, dass es sich um Querschnittsstudien handelt. Diese lassen keine belastbaren Aussagen zur Kausalität der Verknüpfung zwischen neuronaler Struktur und Funktion bzw. zur Neuroplastizität des olfaktorischen Systems zu. Nach unserem Wissensstand gibt es bisher keine Studie, die Neuroplastizität in olfaktorischen Hirnarealen longitudinal im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe erforscht. Dieses Ziel verfolgt diese Arbeit und nimmt an, dass strukturelle Änderungen im olfaktorischen Kortex mit einer gleichgerichteten Änderung der funktionellen Aktivität und einem verbesserten Riechvermögen einhergehen. Um dies zu erforschen wurde als experimentelles Design eine prospektive Longitudinalstudie gewählt, bei welcher zwei unabhängige Gruppen, die Patient/innen- ($N = 24$; $M = 48$ ($SD = 13$) 15 Männer : 9 Frauen) und die Kontrollgruppe ($N = 17$; $M = 46$ ($SD = 15$) 11 Männer : 6 Frauen), zu zwei Messpunkten miteinander verglichen wurden. Die Patient/innengruppe unterzog sich hierbei im Gegensatz zur Kontrollgruppe einer funktionell endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation aufgrund einer chronischen Rhinosinusitis. Verglichen wurden zum Einen das Riechvermögen und zum Anderen strukturelle sowie funktionelle Änderungen des Gehirns anhand von MRT- und fMRT-Aufnahmen vor und nach der Operation. Es konnten statistisch signifikante Verbesserungen des klinischen Riechvermögens postoperativ gezeigt werden. Darüber hinaus konnten signifikante strukturelle Änderungen mittels voxelbasierter Morphometrie und Messung der kortikalen Dicke beobachtet werden. Diese fanden sich in der Amygdala, dem entorhinalen Cortex und Parahippocampus. Funktionelle Änderungen bestanden im Nucleus caudatus, Nucleus insularis, sowie dem anterioren cingulären Cortex. Änderungen, die sowohl strukturell als auch funktionell signifikant waren, fanden sich im orbitofrontalen Cortex. Diese Studie konnte demnach sowohl strukturelle als auch funktionelle Plastizität im olfaktorischen Cortex in Verbindung mit verbessertem Riechvermögen bei Patient/innen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe wie angenommen aufzeigen. Diese Ergebnisse unterstreichen zudem die Bedeutung des orbitofrontalen Cortex als neuroanatomisches Korrelat des Geruchssinns. Als relevanteste Limitation ist ein geringer Stichprobenumfang zu nennen. Weitere Longitudinalstudien mit größerem Stichprobenumfang, die Neuroplastizität und funktionelle Aktivität im Zusammenhang mit chirurgischer Intervention untersuchen, sind anzustreben und bieten ein interessantes interdisziplinäres Forschungsgebiet.

Abstract

There are various causes and negative effects to olfactory dysfunction and every year 79.000 patients in Germany are treated in ENT-clinics for this disease. A number which will likely rise due to Covid19 and its effects on the human olfactory system. The neuroanatomical correlates of olfactory dysfunction might be found in structural changes in olfactory related areas of the human brain. A reduced volume of gray matter in olfactory eloquent regions was already shown to correlate with olfactory dysfunction in previous studies. A limiting factor of those studies is their cross sectional character. These studies cannot provide reliable information on causality of the relation between structure and function of the olfactory cortex or its neuroplasticity. To our knowledge there is currently no longitudinal study to investigate neuroplasticity and functional change in a parallel matter. This study aimed to fill this gap and hence it was hypothesized that structural change in olfactory capable areas of the brain goes along with functional change in the same areas and improved sense of smell. Therefore we conducted a study with a longitudinal design comparing two independent groups, the patient- (N = 24; M = 48 (SD = 13) 15 male : 9 female) and the control-group (N = 17; M = 46 (SD = 15) 11 male : 6 female) at two different times of measurement. The patient-group underwent functional endoscopic surgical treatment for chronic rhinosinusitis in between measurements, the control-group did not. We compared psychophysical and clinical tests assessing olfactory function. Additionally, structural and functional changes in the brain were compared using MRI and fMRI. Statistically significant improvements of clinical olfactory function were found as well as structural changes in olfactory related regions of the brain. The latter were observed using voxel-based morphometry and measurement of cortical thickness. Those changes were found in the Amygdala, the entorhinal cortex and the parahippocampus. In addition to the structural changes, statistically significant functional changes were observed in the nucleus caudatus, nucleus insularis, and in the anterior cingulate cortex. Changes that were structurally as well as functionally significant were found in the orbitofrontal cortex. This study showed structural and functional plasticity in the olfactory cortex in addition to improved psychophysical and clinical tests for a group of patients compared to a control-group. These findings support the hypothesis that structural changes in the human brain have a functional relevance. They also underline the importance of the orbitofrontal cortex as a neuroanatomical correlate of olfaction. As a limiting factor of this study the small number of participants should be mentioned. Future longitudinal studies with a higher number of subjects, investigating neuroplasticity in connection with functional brain activity after surgical intervention, should be further conducted and promise to be an interesting field of study.

1 Einleitung

Allein in Deutschland werden jährlich 79.000 Patient/innen aufgrund einer Riechstörung in einer HNO-Klinik behandelt (Damm et al., 2004). Diese Zahl bezieht sich allerdings auf die Zeit vor dem Ausbruch der Covid19-Pandemie und die dafür typischen Symptome wie den Verlust des Geruchs- oder Geschmackssinns. Es ist anzunehmen, dass die Prävalenz von Riechstörungen und deren Auswirkungen auf die Gesellschaft pandemiebedingt zukünftig steigen wird (Whitcroft und Hummel, 2020). Die Gründe für eine Riechstörung können vielfältig, so zum Beispiel traumabedingt (Han et al., 2018), infektionsbedingt (Yao et al., 2018) oder idiopathisch (Yao et al., 2014) sein. So zählt auch das Krankheitsbild der chronischen Rhinosinusitis zu den Auslösern einer Riechstörung (Fokkens et al., 2012). Die aus ihr resultierenden Störungen des olfaktorischen Systems, wie beispielsweise die Nasenatmungsbehinderung und die Geruchsstörung, und die damit einhergehende Beeinträchtigung des Feingeschmacks wird von vielen Patient/innen als Einschränkung mit schwerwiegendem Einfluss auf die eigene Lebensqualität empfunden (Brämerson et al., 2007; Fokkens et al., 2012). Denn nicht nur biologisch sind Riechen und Schmecken unentbehrlich, beispielsweise für das Identifizieren von genießbarer oder verdorbener Nahrung; diese Sinne stellen zudem einen sozialen Vorteil dar. So beinhaltet ein Teil des interpersonellen Lebens die gemeinsame Nahrungsaufnahme und die Kommunikation darüber. Entfällt dies durch eine essentielle Störung der Riechfunktion bzw. des Geschmackssinnes, kann die soziale Teilhabe enorm beeinträchtigt sein (Toller, 1999). Die Auswirkungen der verringerten olfaktorischen Funktion können außerdem Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Betroffenen haben und beispielsweise Depressionen bedingen (Croy und Hummel, 2017). Die Studienlage weist als weitere Auswirkung einen Zusammenhang zwischen olfaktorisch-gustatorischer Dysfunktion und neuronaler Strukturveränderung bei Patient/innen mit diversen Riechstörungen auf. Besonders gut dokumentiert sind diese Veränderungen im Bulbus olfactorius, bei welchem ein reduziertes Volumen im Zusammenhang mit olfaktorischer Dysfunktion unterschiedlicher Ursache gezeigt werden konnte (Huart et al., 2013). Eine Untersuchung mittels voxelbasierter Morphometrie verglich die neuronalen Unterschiede gesunder Proband/innen mit denen von Patient/innen, die an einer Anosmie litten und kam zu dem Resultat, dass bei den Anosmikern olfaktorisch relevante Regionen kleiner waren. Zu den betroffenen Hirnarealen gehörten der Cortex piriformis, der Inselkortex, der orbitofrontale Cortex (OFC), der Hippocampus und parahippocampale Strukturen (Bitter et al., 2010b). Ein ähnliches Muster, jedoch in geringerer Ausprägung, findet sich bei Patient/innen mit einer Hyposmie (Bitter et al., 2010a). Jene Atrophien waren zudem von der Dauer der Erkrankung abhängig, nahmen also mit zunehmender Dauer der Erkrankung zu. Eine weitere voxelbasierte Morphometrie nutzende Studie an gesunden Proband/innen konnte Zusammenhänge zwischen olfaktorischer Leistung, der kortikalen Dicke des OFC und des Inselkortex, sowie dem Volumen des rechten OFC zeigen (Frasnelli et al., 2010). All diese

Strukturen sind Teil des olfaktorischen Netzwerks (Gottfried, 2006). Ein limitierender Faktor der genannten Studien ist jedoch, dass es sich um Querschnittsstudien handelt, welche keine belastbaren Aussagen zur Kausalität dieser Verknüpfung zwischen neuronaler Struktur und Funktion zulassen. Die chirurgische Maßnahme der Polypenexzision, Septumplastik, oder Muschelkaustik verspricht bei chronischer Rhinosinusitis eine Verbesserung des Riechvermögens (Zhang et al., 2014; Andrews et al., 2016) und kann daher als modifizierende Variable in einer Längsschnittstudie genutzt werden. Ob im Zusammenhang mit der klinischen Verbesserung des Riechvermögens nach einer solchen Operation zudem auch neuronale Änderungen struktureller und funktioneller Art auftreten, soll dabei das zentrale Thema dieser erstmalig longitudinalen Studie sein.

2 Theoretischer Hintergrund: Das olfaktorische System des gesunden Menschen

2.1 Anatomie der Nase

Das Nasenepithel lässt sich nach seiner mikroskopischen Anatomie in drei unterschiedliche Areale unterteilen: Die Regio cutanea, die Regio respiratoria und die Regio olfactoria. Im anterioren Teil des Vestibulum nasi findet sich mehrschichtig verhorntes Plattenepithel, welches mit Talgdrüsen, Vibrissen und Haaren durchsetzt ist. Dieses bildet die Regio cutanea und ist mit seinem verhornten Epithel unempfindlicher gegenüber Verletzungen mechanischer Art und bildet gleichzeitig mit den Haaren, die ins Lumen des Vestibulum nasi reichen, einen ersten Schutz gegen Fremdkörperaspiration. Tiefer in der Nasenhöhle verändert sich das Epithel. Das mehrschichtig verhornte Plattenepithel weicht einem mehrreihig unverhornten Flimmerepithel, das sogenannte respiratorische Epithel. Dieses ist mit vielen Becherzellen durchsetzt. In der Lamina propria unter der Basalmembran des Flimmerepithels finden sich die Glandulae nasales (mukoseröse Drüsen), die, zusammen mit den Becherzellen, einen seromukösen Schleim produzieren, der die Atemluft befeuchtet und zudem kleine Partikel aus der aspirierten Luft filtert (Pritzel et al., 2003; Albrecht und Wiesmann, 2006).

2.2 Lokalisierung des Riechepithels

Im Meatus nasi superior (auch Riechspalte genannt), der vom Nasendach, von der oberen Nasenmuschel, der mittleren Nasenmuschel, sowie dem gegenüberliegenden Teil des Septums begrenzt wird, befindet sich das Riechepithel. Dieses erstreckt sich nicht nur über den posterioren Teil des Meatus nasi superior, es kann auch 1 bis 2 Zentimeter weiter anterior noch gefunden werden (Leopold et al., 2000; Fitzek et al. 2022). Dieser mit Riechepithel bedeckte Bereich wird auch als Regio olfactoria bezeichnet. Die Fläche des Riechepithels beträgt bei einem Menschen mittleren Alters ca. 500 Quadratmillimeter (Brunn, 1892). Die Duftmoleküle können die Regio olfactoria über den nasalen und den retronasalen Weg erreichen. Der

nasale Weg, also durch die Nasenlöcher, vorbei am Nasenseptum und den Conchae nasales (Concha nasalis superior, -media und -inferior) ist dabei der bei Ein- und Ausatmung periodisch von der Luft beschriebene Weg und wird als das klassische „Riechen“ empfunden. Der retronasale Weg, also über den Oropharynx in den Nasopharynx und von dort zum Riechepithel ist sehr eng mit dem Feingeschmack beim Essen verknüpft (Small, 2012).

2.3 Mikroanatomie des Riechepithels

Das olfaktorische Epithel ist wie das respiratorische Epithel ein mehrreihiges Flimmerepithel, das zusätzlich die olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) beherbergt, wobei diese das erste Neuron der Riechbahn bilden. Die olfaktorischen Rezeptorneuronen sind bipolare Nervenzellen. Der eine Zellpol liegt an der Oberfläche des Epithels und vom anderen Zellpol ausgehend zieht das Axon zum Bulbus olfactorius. Die Nervenzelle reagiert über die Rezeptorbindung mit den Duftmolekülen und leitet das Signal entsprechend über sein Axon weiter (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Der oberflächliche Pol ist zur chemozeptiven Oberflächenvergrößerung mit 5 bis 20 Zilien besetzt. Die Zusammenschlüsse mehrerer Axone der ORN werden auch als Filae olfactoriae bezeichnet und bilden in Ihrer Gesamtheit den N. olfactorius (Albrecht und Wiesmann, 2006). In diesem laufen die Axone der ORN zu den Mitralzellen des Bulbus, wo sie weiter verschaltet werden. Diese Filae olfactoriae liegen in der Lamina propria des olfaktorischen Epithels zusammen mit arteriellen und venösen Gefäßplexus, sowie den Basalzellen der ORN, welche die ORN von anderen Nervenzellen des Körpers unterscheiden. Diese weisen einen 30 bis 60 tägigen Reproduktionszyklus auf und bestehen nicht, wie andere Nervenzellen des menschlichen Körpers, lebenslang (Axel, 1995; Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Dabei schwanken die Angaben der Reproduktionsdauer: So kamen Mackay-Sim und Kittel zu dem Ergebnis, dass die Lebensdauer der ORN mindestens das Dreifache der üblicherweise angenommenen Spanne von 30 Tagen, ergo ca. 90 Tage, beträgt (Mackay-Sim und Kittel, 1991).

2.4 Signalentstehung im Epithel beim Riechen – vom Duftmolekül zum Aktionspotential

Die Informationen für die spezifischen Rezeptorproteine der ORN liegen auf 388 funktionellen Genen, die somit eine der größten bekannten multigenetischen Gruppen bilden, die eine Struktur codieren (Axel, 1995; Niimura und Nei, 2003) und somit für eine große Varianz an möglichen Rezeptoren sorgen. Aus der Vielzahl der genetischen Möglichkeiten wird von jedem ORN nur ein Rezeptortyp ausgebildet (Buck und Axel, 1991; Axel, 1995). Ein Rezeptor kann von mehreren Duftstoffen oder verschiedenen Anteilen von Duftmolekülen aktiviert werden, andersherum kann ein Duftstoff mit seinen Molekülen aber auch an verschiedene Rezeptoren binden, es handelt sich daher nicht um einen spezifischen Prozess, sondern ist abhängig von

der Affinität zwischen Duftmolekül und Rezeptor. Um diese Rezeptorbindung in ein elektrisches Signal umzuwandeln, wird mithilfe einer G-Protein-vermittelten Signalkaskade die Adenylzyklase III. aktiviert, wodurch wiederum der second messenger cyclisches Adenosinmonophosphat gebildet wird. Dessen erhöhter Spiegel im Zellplasma führt zur Öffnung von Kationenkanälen und zum Einstrom von Natrium und Calciumionen. Im Verlauf öffnet sich zusätzlich ein Chloridkanal, wodurch Chloridionen aus der Zelle ausströmen können. So depolarisiert die Zelle und es wird ein Aktionspotential gebildet (Frings, 2001).

2.5 Trigeminales System

Die somatosensorische Innervation der Nase und der Nasenschleimhaut, sowohl des respiratorischen als auch olfaktorischen Epithels (Getchell et al., 1989), wird von Ästen des Nervus (N.) trigeminus übernommen. Diese Äste sind zum Einen der N. nasopalatinus als Endast aus dem N. maxillaris und zum Anderen der N. ethmoidalis, der aus dem N. ophthalmicus stammt. Die trigeminale Chemosensibilität scheint inhomogen zu sein. Sie ist im Bereich des Septums höher, verglichen mit der Chemosensibilität der Riechspalte (Scheibe et al., 2006), und im anterioren Drittel der Nase größer als in den posterioren Bereichen (Hummel et al., 1996b; Frasnelli et al., 2004), was die Annahme des trigeminalen Systems in seiner Wächterfunktion unterstützt. Trigeminale Schutzreflexe, wie das Anhalten des Atems, das Niesen oder Husten werden so vermittelt (Finger et al., 2003). Ein ausreichend starker Reiz aktiviert die freien Nervenendigungen, die das Aktionspotential weiter an das Ganglion trigeminale leiten, das in der Pars petrosa ossis temporalis liegt. Dies geschieht über myelinisierte a-delta Fasern und nicht-myelinisierte c-Fasern (Anton und Peppel, 1991; Sekizawa und Tsubone, 1994). Im Ganglion trigeminale liegen die Somata der ersten Neurone im trigeminalen System, ihre erste Verschaltung findet im Nucleus spinalis nervi trigemini und im Nucleus sensorius principalis statt. Die periphere topographische Ordnung bleibt dabei erhalten. Anschließend wird die Information zum Nucleus ventralis posteriomedialis des Thalamus geleitet, hierbei kreuzt der Hauptteil der Fasern, im Gegensatz zum olfaktorischen System, auf die kontralaterale Seite. Schlussendlich gelangt das Signal zum primären somatosensorischen Cortex (Barnett et al., 1995). Auch konnte eine Aktivitätssteigerung im sekundär somatosensorischen Cortex bei trigeminalem Stimulus gezeigt werden (Chudler et al., 1985; Iannetti et al., 2003).

2.6 Interaktion zwischen trigeminalem und olfaktorischem System

Darüber hinaus weist das trigeminale System Kollateralen und Überschneidungen mit dem olfaktorischen System auf, was auf eine enge funktionelle Verknüpfung hindeutet. Verbindungspunkte beider Systeme finden sich beispielsweise zwischen der glomerulären Zone des Bulbus olfactorius, Nervenzellen aus dem Ganglion trigeminale und den freien Nervenendigungen in der Mucosa (Schaefer et al., 2002). Diese enge Verknüpfung spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass bei einer trigeminalen Reizung auch die ventrale Insula mit aktiviert

wird, welche auch im olfaktorischen System eine wichtige Schaltstelle darstellt. Darüber hinaus zeigt sich eine weitere gemeinsame Aktivierung (welche mittels Magnetresonanztomographie, kurz MRT, dargestellt werden kann) im medialen Teil des Gyrus frontalis. Weitere durch trigeminale Reize hervorgerufene Aktivierungen in Arealen, denen sonst olfaktorische Aufgaben zugeschrieben werden, finden sich im Gyrus temporalis superior, dem dorsolateralen OFC und dem Nucleus caudatus (Hummel et al., 2005). Die von Zatorre et al. (1992) formulierte und von Jonesgottman und Zatorre (1993) wiederholte Annahme, dass die rechte Hemisphäre stärker an der Verarbeitung der Informationen der chemischen Sinne beteiligt sei, konnte von Hummel et al. (2005) nochmals untermauert werden. So konnte sowohl bei olfaktorischen als auch bei trigeminalen Reizen rechtshemisphärisch eine Mehraktivierung gezeigt werden. Die enge funktionelle Verknüpfung wird erneut in Anbetracht der Tatsache deutlich, dass annähernd alle Duftstoffe die inhärente Eigenschaft zeigen, in ausreichender Konzentration neben der olfaktorischen Sensation auch eine trigeminal vermittelte Empfindung auszulösen (Stone et al., 1966). Dies ließ sich sogar bei Anosmikern mit uneingeschränkter trigeminaler Funktion zeigen (Doty et al., 1978). Außerdem nimmt die trigeminale Komponente in ausreichender Konzentration Einfluss auf die Geruchsempfindung, vor allem auf die Intensität (Cain, 2006). Doch auch die trigeminale Sensitivität ist von der olfaktorischen Funktion abhängig (Hummel et al., 1996a).

2.7 Verarbeitung olfaktorischer Stimuli im zentralen Nervensystem

Nach der Signalentstehung im Epithel wird das gebildete Aktionspotential als Information weitergeleitet und im Gehirn verarbeitet. Sowohl die Entstehung als auch die weitere Verarbeitung und Weiterleitung des Signals können jedoch bedingt durch eine chronische Rhinosinusitis gestört sein. Die daran beteiligten Strukturen sollen im Folgenden näher beschrieben werden. Schon bei der Verschaltung des N. olfactorius auf das zweite Neuron der Riechbahn, der Mitralzelle, kommt es zu einer ersten Kontrastierung des Riecheindrucks durch laterale Hemmung an den Mitralzellendriten. Diese Inhibition wird über Umwege von Zellen des kontralateralen Ncl. olfactorius anterior bewirkt (Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Von dort zieht der Hauptteil der Fasern als Tractus olfactorius lateralis (Powell et al., 1965) zum Cortex piriformis, wobei diese Verbindung nur einen Teil der Verschaltungen ausmacht. Weitere Areale, die angesprochen werden, sind der peryamygdaloide Cortex, Teile der Amygdala (Price, 2003), Teile der Area entorhinalis und der Nucleus olfactorius anterior (Price, 1985; Carmichael et al., 1994). Die Gesamtheit dieser Strukturen, also derer, die direkte Informationen aus dem Bulbus olfactorius erhalten (Price, 1973), wird in der Literatur auch als olfaktorischer Cortex oder als primärer olfaktorischer Cortex bezeichnet (Gottfried, 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Die sekundär olfaktorischen Areale sind anschließend für die Wahrnehmung, Interpretation, Integration ins Gedächtnis und weitere komplexe Funktionen zuständig (Gottfried, 2006). Zum

sekundär olfaktorischen Cortex zählen Teile des OFC, der laterale Hypothalamus, der Hippocampus, der Gyrus cinguli, das ventrale Striatum und Pallidum (Carmichael et al., 1994; Price, 2003). Welche Areale dieses komplexen Netzwerks jeweils an der Verarbeitung beteiligt sind, hängt dabei von der Aufgabe und dem Geruch und dessen Bedeutung ab. So werden je nach dem ob Diskriminierung von Geruchsintensität, Geruchsqualität oder Erkennen gefordert sind, unterschiedliche Areale beansprucht (Savic et al., 2000). Es finden sich Hinweise darauf, dass das Intensitätsempfinden eines Duftes in der Amygdala verarbeitet wird und dass der OFC für die Hedonik eines Duftes zuständig ist (Anderson et al., 2003). Darüber hinaus ist der OFC an der bewussten Wahrnehmung von Düften beteiligt (Li et al., 2010), was seine Rolle als neuroanatomisches Korrelat für die olfaktorische Funktion unterstreicht. Die sonst allgegenwärtige Filterfunktion des Thalamus für Sinneseindrücke ist im olfaktorischen System nicht existent, stattdessen finden sich enge Verbindungen mit Zentren und Regionen, welche sonst mit Erinnerungen und Emotionen in Verbindung gebracht werden, nämlich die Amygdala und der Hippocampus (Anderson et al., 2003; Müller et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass die Präsentation von Gerüchen die sofortige Erinnerung an spezifische persönliche Erfahrungen und deren emotionale Valenz hervorrufen kann (Lawless und Cain, 1975). Der Großteil der Informationen wird vom olfaktorischen System ipsilateral weitergeleitet und verarbeitet, einige Schnittstellen zur kontralateralen Seite existieren jedoch, diese befinden sich in der Commissura anterior, in der Commissura hippocampi und dem Corpus Callosum (Brand et al., 2002). Diese komplexe Signalkaskade im zentralen Nervensystem kann jedoch schon bei der Entstehung gestört sein. Beispielsweise durch eine chronische Rhinosinusitis. So können Geruchssignale schlecht oder überhaupt nicht entstehen, was zu einer verringerten oder ausbleibenden Aktivierung in den benannten neuronalen Arealen und letztlich zur beeinträchtigten oder ausbleibenden Geruchswahrnehmung führt. Es stellt sich daher die Frage, ob dies ein irreversibler Zustand ist, bei dem die üblicherweise durch den Geruchssinn angesprochenen Areale atrophieren, oder ob eine Behandlung der Ursache, wie in diesem Beispiel die chronische Rhinosinusitis, Abhilfe leistet (Vento et al., 2001).

3 Theoretischer Hintergrund: Chronische Rhinosinusitis

3.1 Definition und Epidemiologie

Die Leitsymptome einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) sind Obstruktion der Nase, Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe, Rhinophonia clausa, Zahn- und Gesichtsschmerz, dazu kommen Kopfschmerzen, sowie Hyp- oder Anosmie (Fokkens et al., 2012). Anatomische Variationen wie Septumdeviationen, Concha bullosa oder verengte Ostien der Nasennebenhöhlen können den Sekretabfluss und die Ventilation negativ beeinflussen und damit begünstigte Verhältnisse für die Entwicklung einer CRS schaffen. Die Ätiologie der CRSwNP ist immer noch nicht vollständig aufgeklärt. Auslöser sind dabei chronisch inflammatorische Prozesse allergischen, medikamentösen oder infektiösen Ursprungs. Es handelt sich daher um ein komplexes und multifaktorielles Geschehen, dem nicht zwingend eine Infektion zugrunde liegen muss (Cuevas und Zahnert, 2015). Bei einer reinen Entzündung der Nasenschleimhaut spricht man von einer Rhinitis. Die reine Entzündung der Nebenhöhlenschleimhaut kommt nur sehr selten gesondert vor, sondern geht im Regelfall mit einer Rhinitis einher, deshalb entspricht der Begriff der Rhinosinusitis der korrekten Nomenklatur und ersetzt den Begriff der Nasennebenhöhlenentzündung. Unterschieden wird generell die akute und die chronische Rhinitis, wobei die Unterscheidung auf der Dauer der Symptomatik beruht. Halten die Beschwerden länger als 12 Wochen an wird von einer chronischen Rhinitis, davor von einer akuten Rhinitis gesprochen. Die gleiche Nomenklatur trifft bei der Rhinosinusitis zu, wo entsprechend zwischen akuter Rhinosinusitis und chronischer Rhinosinusitis (CRS) unterschieden wird. Bei der CRS unterteilt man das Krankheitsbild weiter in die CRS mit Poliposis nasi (CRSwNP) und ohne Poliposis nasi (CRSsNP) (Fokkens et al., 2012). Als Poliposis nasi oder Nasenpolypen bezeichnet man polypöse, ödematöse Ausstülpungen der Nasenschleimhaut, die flächig oder gestielt imponieren können. Die CRS mit oder ohne Poliposis nasi ist eine häufig auftretende Erkrankung, wobei die Aussagen in der Literatur zur Prävalenz hohen Schwankungen unterliegen, was sich durch die Inkonsistenz bei der Diagnostik erklären lässt. Laut einer amerikanischen Studie (Collins, 1997) liegt die Prävalenz von Sinusproblemen in über drei Monaten des Vorjahres in Amerika bei 15,5%, dieser Zahl liegt jedoch keine gesicherte Diagnose mithilfe von Computertomographie oder Rhinoskopie, sondern eine Umfrage zugrunde; das Ergebnis ist entsprechend zu werten. Eine weitere Studie, die die Diagnose nach den Richtlinien der „internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD-9) stellte, hatte zum Ergebnis, dass die Prävalenz nur bei 1,9% läge (Shashy et al., 2004). Eine Studie in Schweden bezifferte die Prävalenz einer repräsentativen Stichprobe von Proband/innen auf 2,7% (Johansson et al., 2003). Die Diagnosen wurden mithilfe von Fragebögen und einer Rhinoskopie gestellt. Eine Studie von 2011 wertete erstmalig Daten aus mehreren Krankenhäusern Europas aus, in denen die Diagnose CRS nach den Kriterien des EP³OS gestellt wurde. Die Inzidenz lag hier bei 10,9% (Hastan et al., 2011). Man kann aufgrund dieser

validen wie reliablen Studie festhalten, dass die Rhinosinusitis, chronisch oder akut, eine nicht zu vernachlässigende chronische Erkrankung in Europa darstellt und aufgrund der entstehenden Kosten eine Rolle für das Gesundheitssystem spielt. Damit geht ein großer sozioökonomischer Einfluss einher (Gliklich und Metson, 1995; Kaliner et al., 1997).

Als überregionaler prädisponierender ätiologischer Faktor für eine CRS wurde 2011 von Hastan et al. (2011) das Rauchen identifiziert. Einen Einfluss auf die Prävalenz von CRSsNP und CRSwNP haben zudem das Geschlecht, das Alter und weitere Lungenerkrankungen. So zeigte sich eine erhöhte Prävalenz für CRSwNP bei Männern, Individuen mit einem Alter von >60 Jahren und Individuen mit Asthma bronchiale. Frauen sind hingegen öfter von einer CRSsNP betroffen (Johansson et al., 2003; Busaba et al., 2008; Ference et al., 2015). Zudem besteht ein assoziativer Zusammenhang: Viele Patient/innen, die von einer CRS betroffen sind, sind zudem Allergiker. Eine besonders häufig auftretende Kombination besteht in Nasenpolypen, ASS-Intoleranz und Asthma Bronchiale, die das Auftreten einer CRSwNP zu begünstigen scheint. Beim gemeinsamen Auftreten dieser drei Faktoren wird auch von einer Widal- oder Samter-Trias gesprochen (Stuck et al., 2007; Cuevas und Zahnert, 2015).

3.2 Allgemeine Diagnostik

Die Diagnose einer Rhinosinusitis wird oftmals klinisch anhand der Leitsymptome (siehe 3.1) gestellt, wobei dies für die gesicherte Diagnose einer CRSwNP nicht ausreicht. Um die Diagnose sicherstellen zu können ist eine Rhinoskopie von Nöten, bei der die Polypen bläulich grau und glasig imponieren. Darüber hinaus wird ein bildgebendes Verfahren benötigt, beispielsweise ein Computertomogramm oder digitale Volumentomographie, um die knöchernen Feinstrukturen darstellen zu können. Dies kommt insbesondere bei der Operationsplanung und -vorbereitung zum Tragen. Auch eine MRT kann genutzt werden, welche sich jedoch geringer in der Primärdiagnostik etabliert hat. Sie findet vielmehr Anwendung in der Verlaufskontrolle oder in der Differentialdiagnostik bei Tumorverdacht. Bei chronisch-rezidivierender oder besonders drastischen Verlaufsformen der Rhinosinusitis ist darüber hinaus das Anlegen einer mikrobiologischen Kultur sinnvoll sowie die Durchführung einer Resistenzbestimmung. Die weiterführende Diagnostik stützt sich auf Riechuntersuchungen, Untersuchungen der Nasendurchgängigkeit, Biopsieentnahmen, sowie Allergietests und Prüfung auf ASS-Intoleranz (Stuck et al., 2007; Cuevas und Zahnert, 2015).

3.3 Konservative Therapie

Die Therapie der CRS, ungeachtet ob CRSwNP oder CRSsNP, erfolgt zunächst konservativ, hier medikamentös. Gegen Borken- und Krustenbildung und für leicht abschwellende Wirkung kommen hypertone Meersalzspülungen zum Einsatz. Darüber hinaus wird zunächst und für mehrere Monate mit topischen Glukokortikosteroiden behandelt, um der entzündlichen Ge-

nese der CRSwNP entgegenzuwirken. Diese werden meist in Spray- oder Tropfenform verabreicht. Die Anwendung von topischen Präparaten empfiehlt sich, um eine lokale Wirkungssteigerung zu erzielen und zudem die systemischen Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Die Gabe von systemischen Glukokortikosteroiden ist unter gewissen Umständen indiziert. Diese zusätzliche Gabe zur topischen Behandlung wird lediglich bei starken Verläufen der CRS genutzt, um die Symptomatik temporär hinreichend stark bis zur abgeschlossenen Operationsplanung zu dämpfen, oder diese ggf. hinauszuzögern. Auch in direkter Vorbereitung der Operation kann die Gabe von systemischen Präparaten sinnvoll sein, um dem Operateur durch Reduktion der Polypenmasse mehr Übersicht im Operationsgebiet zu verschaffen. Die isolierte und langfristige Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden ist aufgrund der unerwünschten Nebenwirkungen und kurzzeitig aufgrund der hohen Rezidivgefahr nicht indiziert (Fokkens et al. 2012).

3.4 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie findet Anwendung, sofern die konservative Therapie nicht zum Erfolg geführt hat. Bei besonders schweren Verlaufsformen kann eine chirurgische Intervention auch als Erstbehandlung indiziert sein. Dies ist beispielweise bei orbitalen oder intrakraniellen Komplikationen häufig der Fall. Die Eingriffe werden funktionell und endoskopisch, also minimalinvasiv, durchgeführt, woraus sich der Name der *functional endoscopic sinus surgery* (FESS) ableitet. Zielsetzung der FESS ist das Entfernen pathologisch veränderten Gewebes bei gleichzeitiger Wiederherstellung normaler Ventilationsverhältnisse, Nasendurchgängigkeit und ungehindertem Sekretabfluss. Die mukoziliäre Drainage sowie die Ventilation werden vor Allem durch die Ostienerweiterung der Nasennebenhöhle (NNH) sichergestellt, weitere Maßnahmen sind das Entfernen einer eventuellen Concha bullosa, die Korrektur einer Septumdeviation und das Abtragen der Siebbeinzellen. Währenddessen werden neben den Polypen auch alle anderen pathologisch veränderten Strukturen, wie Schleim, Knochenbälkchen, Borsten und Schleimkonkremente entfernt. Dies wird unter größtmöglichem Schleimhauterhalt realisiert, um eine rasche und komplikationslose Wundheilung zu ermöglichen. Als Rezidivprophylaxe wird auch nach der FESS oft eine Nachbehandlung mit topischen Glukokortikosteroiden angesetzt. Zudem werden weitere Nasenspülungen mit hypertonen Salzlösungen zur Verbesserung der Wundheilung empfohlen (Stuck et al., 2007; Cuevas und Zahnert, 2015).

3.5 Neuroplastizität im Zusammenhang mit chirurgischer Therapie der CRS

Verschiedene kortikale Areale weisen eine gesteigerte Neuroplastizität auf, sofern die Funktionen des Areals häufiger beansprucht werden. So zeigt sich beispielsweise bei Taxifahrern in London, die ohne technische Navigationshilfen ihren Arbeitsalltag bestreiten, ein signifikant größeres Volumen des posterioren Hippocampus, der an der räumlichen Navigation beteiligt

ist. Die Volumenzunahme ist dabei abhängig von der Zeit, die als Taxifahrer gearbeitet wurde (Maguire et al., 2000).

Auch der primäre und sekundäre olfaktorische Cortex unterliegen einer beanspruchungsbedingten Neuroplastizität. So führt ein sogenanntes „Riechtraining“, bei welchem Proband/innen gebeten wurden mehrfach täglich an unterschiedlichen Duftproben zu riechen, zu Volumenänderungen im olfaktorischen System, zum Beispiel dem Hippocampus. Diese Änderungen können in MRT-Aufnahmen gezeigt werden (Gellrich et al., 2018; Reichert und Schöpf, 2018). Auf potentielle Änderungen im MRT wurden zudem auch „Riechexperten“ untersucht. Diese Proband/innengruppe, die sich professionell regelmäßig mit Gerüchen, deren Identifikation und Hedonik beschäftigt, bestand aus Sommeliers. Bei ihnen konnte ebenfalls eine erhöhte Dicke des entorhinalen Cortex und somit beanspruchungsbasierte Neuroplastizität gezeigt werden (Banks et al., 2016).

Dieselben Areale können jedoch auch an Volumen bzw. kortikaler Dicke verlieren, sofern sie wenig oder gar nicht beansprucht werden, beispielsweise durch Krankheit oder Trauma beeinflusst. Die Stärke solcher olfaktorischen Defizite eines Individuums hat direkten Einfluss auf die Rekrutierung neuronaler Netzwerke. Je stärker die Einschränkung des Geruchssinnes, desto weniger Aktivierung konnte mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) in olfaktorischen Arealen gezeigt werden (Reichert et al., 2018).

Die endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie verbessert nahezu alle subjektiven und objektiven Messungen des Geruchssinns bei Patient/innen mit CRS. Bei CRS Patient/innen mit ausgeprägter Polyposis nasi und einer Hyposmie ist diese Verbesserung postoperativ stärker ausgeprägt als bei milderer Ausprägung (Kohli et al., 2016). Sie stellt einen zeitlich definierten Eingriff dar, der über Patient/innen hinweg gut stereotypisiert und verglichen werden kann. Die FESS ist deshalb ein ideales Vehikel, um sowohl die funktionellen Beschwerden bei chronischer Rhinosinusitis zu beheben als auch die Strukturierung und Plastizität in neuronalen Netzwerken des olfaktorischen Systems zu untersuchen, zu verstehen und potentiell auch zu verbessern.

Aufgrund der zugrundeliegenden Neuroplastizität ist bei CRSwNP Patient/innen postoperativ nach der Polypenresektion eine mittels voxelbasierter Morphometrie und Messung der kortikalen Dicke nachweisbare Volumenzunahme in riechassozierten Hirnarealen zu erwarten, die mit einer gesteigerten Aktivierung dieser Areale einhergeht.

4 Hypothesen der Studie

Aufgrund klinischer Beobachtungen an Patient/innen, der aufgezeigten Grundlagenforschung sowie aktueller Studienlage können daher sowohl strukturelle als auch funktionelle Änderungen des olfaktorischen Systems nach erfolgter FESS bei Patient/innen mit CRS vermutet werden, welche in der folgenden Studie untersucht werden sollen.

Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

Hypothese 1: Das nach einer FESS verbesserte psychophysiologische Riechvermögen der Patient/innen geht mit *strukturellen* Volumenänderungen, gemessen an kortikaler Dicke (KD) und mittels voxelbasierter Morphometrie (VBM) im primären und sekundären olfaktorischen Cortex einher.

Hypothese 2: Zusätzlich zur strukturellen Änderung treten gleichgerichtete Änderungen in der *funktionellen* Aktivierung der Riechareale, gemessen durch fMRT, bei den Patient/innen auf.

5 Methoden

5.1 Allgemeines: Studie und Stichprobe

Am 26. Januar 2016 wurde die Studie "Riechuntersuchung vor und nach Nasenoperation" von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden unter dem Aktenzeichen "EK46022016" positiv begutachtet. Ziel der Studie ist es zu erörtern, ob nach chirurgischer Maßnahme bei CRS-Patient/innen neuronal strukturelle sowie funktionelle Änderungen im olfaktorischen System zu beobachten sind. Alle angewendeten Methoden und Untersuchungen waren dabei konform der revidierten Fassung der Erklärung von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1989). Die Daten wurden zwischen März und Juli 2017 an der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden erhoben.

Die Patient/innenkohorte bestand aus $N = 24$ weiblichen und männlichen Patient/innen mit einer diagnostizierten CRSwNP oder CRSsNP, die zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt stationär im Universitätsklinikum aufgenommen waren, um sich nach erfolgter konservativer Therapie nun einer FESS zu unterziehen. Von 24 Patient/innen wurden in dieser Studie strukturelle MRT-Aufnahmen angefertigt, zudem wurden von 12 dieser Patient/innen zusätzlich fMRT Daten erhoben und ausgewertet. Die Patient/innen waren zwischen 32 und 74 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 48 Jahren. Ausschlusskriterien für die Patient/innen waren Minderjährigkeit, Schwangerschaft, spezifische besonders schwerwiegende Erkrankungen, Klaustrophobie und fMRT-spezifische Ausschlusskriterien. Rekrutiert wurden die Patient/innen

über die Abteilung für OP-Planung der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden. Die Patient/innen wurden persönlich kontaktiert und die Teilnahme wurde angeboten. Verglichen wurden die erhobenen Daten mit einer Kontrollgruppe bestehend aus weiblichen und männlichen Normosmotikern, die zur Erstmessung (Prä) aus N = 27 Kontrollproband/innen bestand, von denen nach willkürlichen Dropouts, z.B. durch Umzug oder Wunsch nach keiner weiteren Studienteilnahme, insgesamt N = 17 zu einer Zweitmessung (Post) nach dreimonatigem Intervall erschienen. Die Kontrollproband/innen waren zwischen 30 und 63 Jahre alt. Das mittlere Alter lag hier bei 46 Jahren. Die Kontrollgruppe wurde über Aushänge am Universitätsklinikum Dresden sowie eine Internetannonce rekrutiert. Einschlusskriterien der Kontrollgruppe umfassten: Normosmiker in passender Alterskohorte und mit passender Geschlechtsverteilung zur Patient/innengruppe. Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe waren Minderjährigkeit, Rauchen, Hyposmie und Anosmie und operative Eingriffe im Kopf-Hals- bzw. HNO-Bereich. Weiterhin hätten Erkrankungen wie Diabetes Mellitus, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, sowie Drogen- und Alkoholabhängigkeit zum Ausschluss von der Studie geführt.

5.2 Studiendesign

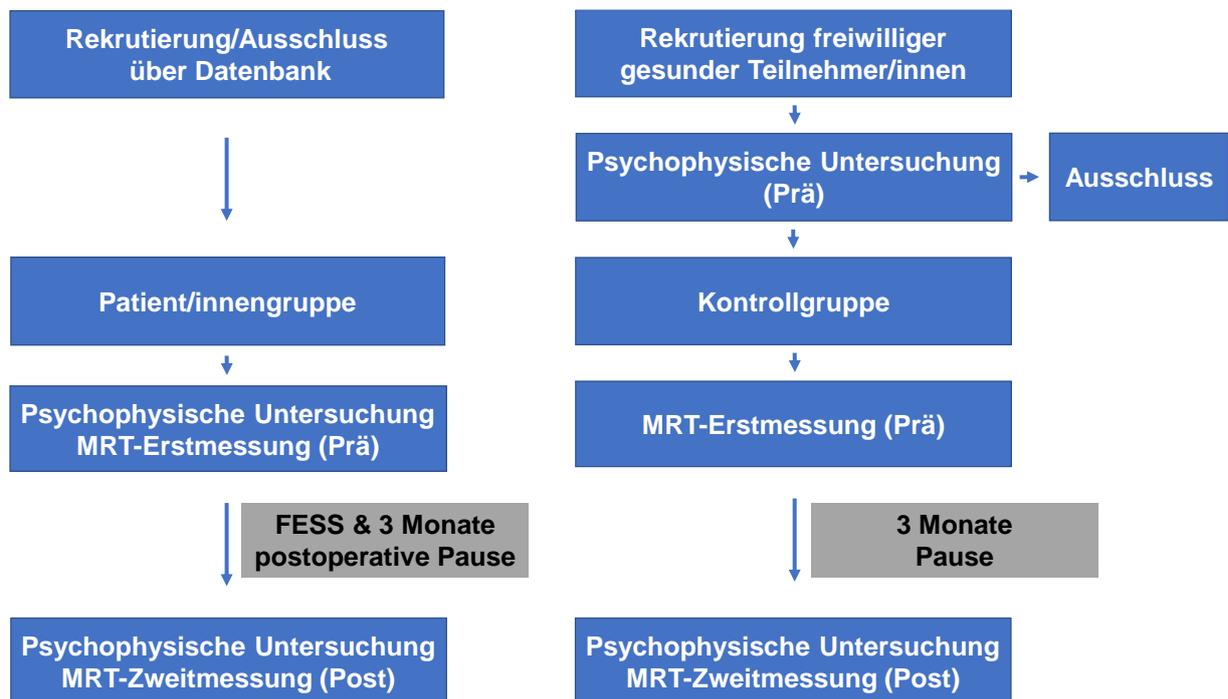
Zur Untersuchung der empirischen Fragestellungen wurde als experimentelles Design eine prospektive Longitudinalstudie gewählt, bei der zwei unabhängige Gruppen, die Patient/innen- und die Kontrollgruppe, zu zwei Zeitpunkten (Prä, Post) miteinander verglichen wurden.

5.3 Allgemeiner Studienablauf

Sowohl die Patient/innen als auch die Kontrollproband/innen wurden vor der Teilnahme an der Studie umfassend über den Studienablauf, die Zielsetzung der Studie, die geplanten Untersuchungen, über eventuelle Risiken, sowie Nutzen, die Datenverarbeitung, -lagerung und -weitergabe an die Ethikkommission mündlich sowie schriftlich aufgeklärt. Anschließend erfolgte die Einwilligung seitens der Teilnehmer/innen sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form. Es wurde darüber hinaus darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ohne Angabe von Gründen jederzeit und ohne Konsequenzen für die Teilnehmer/innen abgebrochen werden kann. Nachdem die Einwilligung zur Teilnahme schriftlich gegeben und gegengezeichnet wurde erfolgte eine ausführliche schriftliche Anamnese (siehe Anhang 1) mit besonderem Augenmerk auf nasale Vorerkrankungen oder Operationen, zurückliegende Schädel-Hirn-Traumata, sowie auf Medikation im Allgemeinen und im Speziellen in Bezug auf nasale Beschwerden. Darüber hinaus wurde nach Allergien, Asthma, Alkohol- sowie Tabakkonsum gefragt. Die Familienanamnese bezog sich insbesondere auf Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer. Nach der Anamnese wurden die Patient/innen sowie Kontrollproband/innen gebeten Fragebögen auszufüllen: Einen Fragebogen zur Ermittlung der Händigkeit und den SNOT20 (sino-nasal outcome test 20) zur Ermittlung der Ausprägung der

nasalen Beeinträchtigung (siehe Anhang 2), sowie deren Einfluss auf das tägliche Leben und die Lebensqualität der Patient/innen und Kontrollproband/innen. Im Anschluss wurden die psychophysischen Tests durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Riechuntersuchung mit den Sniffin' Sticks, um das Riechvermögen (Prä) möglichst objektiv in den Disziplinen *Schwellentest des Riechens* (S) und *Identifikation* (I) zu qualifizieren (siehe 5.4.1). Für die Kontrollgruppe wurden ausschließlich Normosmiker zugelassen. Anschließend folgten die Testung des maximalen nasalen inspiratorischen Luftstroms PNIF (Peak Nasal Inspiratory Flow), sowie die Rhinoskopie, die im Folgenden detailliert beschrieben werden. Bei den Patient/innen erfolgte direkt im Anschluss daran die Aufklärung über die MRT durch den medizintechnischen Assistenten, woraufhin eine MRT-spezifische Einwilligung sowohl mündlich als auch schriftlich eingeholt wurde. Bei der Patient/innen- bzw. Kontrollgruppe erfolgte dies an unterschiedlichen Terminen, um Kontrollproband/innen mit Hyposmie oder anderen zutreffenden Ausschlusskriterien im Vorhinein ausschließen zu können (siehe Abb. 1).

Abbildung 1
Studienablauf



Anmerkung. Zeitlicher Ablauf der Studie von der Rekrutierung bis zur Zweitmessung für die Patient/innen- und Kontrollgruppe

Alle Studienteilnehmer wurden angehalten eine Stunde vor den Untersuchungen das Rauchen zu unterlassen und zudem nicht zu essen und mit Ausnahme von Wasser nichts zu trinken. Bei der sich anschließenden fMRT-Prä-Messung wurden beiden Gruppen jeweils zwei Gerüche präsentiert und anschließend die Hedonik und die empfundene Intensität des jeweiligen Geruches erfragt.

Bei der MRT-Messung wurde der Kopf in der Spule platziert und mit Schaumstoff fixiert, um potenzielle Bewegungsartefakte zu minimieren. Das Nasenstück des Olfaktometers wurde mit medizinischem Klebeband zentral im Nasenvorhof platziert. Alle Teilnehmer/innen wurden daraufhin angewiesen bei den funktionellen Messungen die Augen geschlossen zu halten und durch den leicht geöffneten Mund zu atmen, um einen möglichst atemunabhängigen Luftstrom in der Nase zu erzeugen und damit eine gleichbleibende Reaktion auf die präsentierten Düfte zu gewährleisten. Zunächst wurde ein anatomischer T1-Scan des Gehirns angefertigt, welcher Grundlage der KD- und der VBM-Analyse war. Anschließend wurden zwei funktionelle Durchläufe mit Duftpräsentation durchgeführt. Im Anschluss an den jeweiligen funktionellen Scan mit Duftpräsentation wurden die Teilnehmer/innen zur Hedonik und zur Intensität des präsentierten Dufts befragt (siehe Anhang 3).

Anschließend erfolgte in der Patient/innengruppe die FESS. Für beide Gruppen schloss sich eine dreimonatige Pause an, woraufhin die Zweitmessungen der Tests und MRT (Post) in gleicher Art und Weise wie die Erstmessungen (Prä) sowohl für die Patient/innen als auch die Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Im Folgenden soll genauer auf die einzelnen Untersuchungen eingegangen werden. Die Reihenfolge der Beschreibung entspricht dabei der Reihenfolge der Testung am Teilnehmer.

5.4 Spezifischer Studienablauf: Psychophysische Untersuchungen

5.4.1 Messung des Riechvermögens: Sniffin' Sticks

Der Testung des Riechvermögens in unterschiedlichen Disziplinen ist in dieser Studie besondere Wichtigkeit beizumessen. Zum einen gilt es Hyp- und Anosmiker/innen von der Kontrollgruppe ausschließen zu können und zum anderen ist es ein wichtiges objektives Maß, um das Riechvermögen der Patient/innengruppe sowohl prä- als auch postoperativ messen und somit eine valide Aussage über die Auswirkungen der Operation auf das olfaktorische System treffen zu können. Die Testung stützt sich auf die Anwendung eines (vom Aufbau einem Filzstift gleichenden) Vehikels, um Düfte mit festgelegten Eigenschaften oder Konzentrationen zum Patienten zu bringen (siehe Abb. 2). Diese Stifte können nach Bedarf mit Duftstoffen befüllt werden und stellen ein konstantes und reproduzierbares Testmedium dar. Die „Sniffin' Sticks“ der Firma Burghart Medizintechnik wurden bei dieser Studie verwendet. Getestet wurde in den Disziplinen *Schwellentest* und *Identifikation*. Zur Präsentation eines Stiftes wurde dieser nach

Entfernen der Kappe sofort ca. 2 cm unter die Nase des Versuchsteilnehmers gehalten. Wichtig ist dabei ein gewissenhaftes Vorgehen des Versuchsleiters, um die Versuchsparameter konstant zu halten. Zum Abschluss der Testung wurden alle einzelnen Scores zu einem Gesamtscore addiert (SI). Die Testung erfolgte nach den Vorgaben des „European Position Paper on olfactory Dysfunction“ (Hummel et al., 2017). Die Komponenten *Schwellentest (S)* und *Identifikation (I)* wurden ausgewertet, da diese Testkomponenten die periphere und zentrale olfaktorische Funktion am besten zu repräsentieren scheinen (Whitcroft et al., 2017b). Die Tests wurden birhinal durchgeführt, um die zeitliche Belastung für die Teilnehmer/innen gering zu halten. Die Cutoff-Werte für Normosmie wurden bei $S \geq 5,7$ und $I \geq 11$ festgelegt (Oleszkiewicz et al., 2019). Anschließend wurden anhand der auf dem Auswertungsbogen (siehe Anhang 4) notierten Ergebnisse die Teilnehmer/innen den Gruppen An-, Hyp- oder Normosmie zugeordnet (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). An- sowie Hyposmiker bildeten die Patient/innengruppe, Normosmiker die Kontrollgruppe.

Abbildung 2

Sniffin' Sticks Testset



Anmerkung. Schwellentest (oben links), Diskriminations-(oben rechts) und Identifikationstest mit dazugehörigen Abbildungskarten (unten)

5.4.2 Schwellentest (S)

Der *Schwellentest* besteht aus einer Verdünnungsreihe, bei der es gilt, aus je drei möglichen „Sniffin“-Sticks“ den einen herauszufiltern, der den gesuchten Geruch enthält. Dieser gesuchte Geruch ist Phenylethylalkohol (PEA), der von den meisten Menschen als blumig-rosig empfunden wird und der Versuchsperson vor Beginn der Testung in maximaler Konzentration präsentiert wird. Insgesamt enthält der Test 16 Verdünnungsstufen, die jeweils als Tripletts präsentiert werden; ein Stift, der den Geruch enthält und zwei, die mit Lösungsmittel ohne Duft befüllt sind. Die Konzentration nimmt dabei im Verhältnis 1:2 von der höchsten zur niedrigsten ab. Dieser Test wird mit der *Forced Choice Methode* durchgeführt, es wird sich der Riechschwelle des Teilnehmers mehrfach von über- und unterschwellig angenähert, woraufhin das mathematische Mittel errechnet wird.

5.4.3 Identifikationstest (I)

Der *Identifikationstest* hat zum Ziel herauszufinden, wie akkurat Gerüche identifiziert werden können. Dazu werden 16 Stifte mit unterschiedlichen Gerüchen präsentiert, die jeweils einer von vier Abbildungen zugeordnet werden müssen. Auch hier kommt die *Forced Choice Methode* zum Einsatz. Zum Schluss werden die korrekten Antworten gezählt.

5.4.4 PNIF

Als Maß für die Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit beziehungsweise dem Ausmaß der nasalen Obstruktion nutzen wir den *Peak Nasal Inspiratory Flow*, da er eine hohe Korrelation mit dem nasalen Atemwegswiderstand und eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist. Gemessen wird dabei der höchste Luftstrom pro Zeiteinheit, der inspiratorisch nasal vom Probanden aufgebracht werden kann. Zudem ist die Methode einfach durchführbar und ökonomisch (Ottaviano et al., 2006). Der PNIF ist bei Patient/innen mit CRS verringert und zeigt zudem eine Korrelation mit der verringerten Lebensqualität der Erkrankten (Whitcroft et al., 2017a). Durchgeführt wird er mit einem PNIF-Messgerät (siehe Abb. 3), dessen Nasenmaske die Nase des zu testenden Probanden dicht umschließt. Nach einem initialen Versuch, um sich mit dem Gerät vertraut zu machen, werden drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt. Die drei erreichten Werte werden nebst dem Maximalwert notiert. Ausschlaggebend ist der Maximalwert (siehe Anhang 5).

Abbildung 3
PNIF-Messgerät



*Anmerkung. Seitliche Ansicht (oben) mit Messskala in l/min.
Frontale Ansicht (unten) Nasenmaske.*

5.4.5 Rhinoskopie

Bei allen Teilnehmer/innen wurde sowohl bei der Erst- als auch Zweituntersuchung eine Rhinoskopie zur Bewertung und Klassifizierung der Polypen (Polypengrading) durchgeführt. Der Vorher-Nachher-Vergleich in der Patient/innengruppe wurde dokumentiert und anschließend mit der Kontrollgruppe verglichen, bei welcher zwischen Erst- und Zweituntersuchung keine Änderung zu erwarten ist. Dies wurde unter Anwendung des Lund Kennedy Scores (LKS) durchgeführt. Dieser Score bewertet das Ergebnis einer Rhinoskopie in Bezug auf drei Kriterien: Polyp, Sekretion und Ödem (Lund und Kennedy, 1997). Zudem wurde die Sichtbarkeit der Regio olfactoria, also der Riechspalte, dokumentiert (siehe Anhang 5).

5.5 MRT und fMRT: Methodischer Hintergrund des Messinstruments

5.5.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie, kurz MRT, ist ein Bildgebungsverfahren, das ohne Röntgenstrahlung auskommt und stattdessen den Magnetresonanzeffekt nutzt. Es liefert Graustufenkontrastbilder in beliebiger Schichtung. Synonymhaft wird die MRT auch Kernspintomographie genannt, was mehr Aufschluss über den zugrundeliegenden Mechanismus gibt. Der Magnetresonanzeffekt beruht auf dem genannten Kernspin, der den zur Bildgebung genutzten Wasserstoffkernen zu eigen ist. Das Wasserstoffatom besteht nur aus einem Proton und einem Elektron und ist somit nach außen hin von neutraler Ladung. Das Proton hat einen sogenannten Spin oder Drall und dreht sich um seine eigene Achse. Es handelt sich dabei also

sowohl um eine rotierende Masse als auch um eine rotierende Ladung, was zum einen zu einem Trägheitsmoment bei Auslenkung aus der Drehachse, und zum anderen zu einem magnetischen Moment führt. Jenes magnetische Moment ist dafür verantwortlich, dass das Teilchen von magnetischen Feldern und/oder elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden kann. Dieser mögliche Einfluss kann genutzt werden. Dafür werden die Teilchen in ein starkes Magnetfeld gebracht. Die Spinachsen der Teilchen, die vorher noch zufällig verteilt waren, richten sich längs zu den Feldlinien des Magnetfelds aus. Dies kann auf parallele oder antiparallele Weise geschehen, wobei die parallele Ausrichtung, die energetisch günstigere ist und daher prozentual öfter vorkommt. Da sich die magnetischen Vektoren addieren, kommt es zur sogenannten Längsmagnetisierung. Auf dem Weg von der zufälligen Anordnung der Spins hin zum stabilen Zustand im Magnetfeld vollführen die Spins eine Präzessionsbewegung um ihre eigentliche Spinachse. Diese Präzessionsbewegung ist charakteristisch für jedes Element und wird von der Magnetfeldstärke beeinflusst. Die Frequenz, mit der die Präzessionsbewegung geschieht, nennt sich Larmorfrequenz. Ausgehend von einem stabilen Spin-System im Magnetfeld wird in dieses dann mittels einer elektromagnetischen Welle Energie eingebracht. Die elektromagnetische Welle muss dabei der Larmorfrequenz entsprechen, so können die Spinachsen wiederum um 90° zu den Feldlinien des Magnetfeldes ausgerichtet werden. Man spricht dann von einem angeregten Zustand des Systems. Wird nun die Energiezufuhr wieder abgeschaltet, fallen auch die Spinachsen wieder zurück in den längsmagnetisierten Zustand, der Longitudinalrelaxation. Dabei wird Energie frei, die sich als Signal zur Bildgebung messen lässt. Die Zeitkonstante, welche die von der Magnetfeldstärke abhängige Dauer der Longitudinalrelaxation beschreibt, wird als T1 benannt. Gleichzeitig zur Longitudinalrelaxation läuft auch die Transversalrelaxation ab. Bei der 90° Auslenkung der Spins aus der longitudinalen Ausrichtung kommt es zu einer Phasenkohärenz eines Teils der Spins. Das heißt, dass diese die Präzessionsbewegung um die Spinachse parallel vollführen. Es kommt ein messbarer magnetischer Gesamtvektor in transversaler Richtung zum Magnetfeld zustande, sprich eine transversale Magnetisierung. Dieser nimmt aber durch kleine Phasenungleichheiten und den damit einhergehenden Änderungen im Magnetfeld eines Teilchens schnell ab. Diese beeinflussen sich kontinuierlich gegenseitig, sodass die Teilchen nicht mehr phasenkohärent präzessieren und damit das Signal schwächer wird. Die zeitliche Konstante, mit der dies geschieht, wird als T2 benannt. Sie ist von der Magnetfeldstärke unabhängig. Da die messbaren Signale sehr klein sind, wird mehrfach angeregt und die gemessenen Werte gemittelt, dieses Verfahren wird bei der MRT Averaging genannt. Die Zeit, die zwischen einer Anregung und der Aufnahme des Signals liegt, wird als Echozeit (TE) und die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Diese beiden beeinflussbaren sowie andere, gewebeinhärente Faktoren, wie die Protonendichte, T1 und T2 haben Einfluss auf den Bildkontrast

und damit auf die Auswertbarkeit und Qualität der Bilder. Hier zeigt sich das große diagnostische Potential der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Computertomographie: der Kontrast zwischen unterschiedlichen Gewebetypen kann je nach diagnostischer Aufgabenstellung angepasst und variiert werden. Bei der T1-Wichtung beruht der Bildkontrast auf der unterschiedlichen T1 verschiedener Gewebetypen, deshalb werden TE und TR verhältnismäßig kurzgehalten, damit noch nicht alle Spins, unabhängig vom Gewebetyp, wieder longitudinal relaxiert sind und somit der Kontrast verloren ginge. Bei der T2-Wichtung verhält es sich umgekehrt. TE und TR sind vergleichsweise länger. Dies ist nötig, da direkt nach der Anregung die Präzessionsbewegung vieler Spins noch phasenkohärent abläuft. Es dauert daher länger, bis die Unterschiede in der Relaxationszeit einen Effekt auf den Kontrast haben.

5.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) lassen sich nicht nur Momentaufnahmen darstellen. Es ist, wenn auch indirekt, möglich neuronale Prozesse und Aktivierungen im Gehirn sichtbar zu machen, während diese ablaufen. Dazu wird der Blood Oxygen Level Dependent Effekt, kurz *BOLD-Effekt* oder *BOLD* genutzt. Werden bestimmte Areale im Gehirn beansprucht, so steigt die lokale Stoffwechselrate und damit der Sauerstoffverbrauch. So kommt es im beanspruchten Areal zunächst zu einem temporären Abfall der Sauerstoffsättigung, die über eine Vasodilatation und einer damit einhergehenden gesteigerten Perfusion und Oxygenierung kompensiert wird. Im Vergleich zum Ausgangsniveau kommt es im weiteren Verlauf zu einer Hyperoxygenierung. Der durch den gesteigerten Sauerstoffverbrauch initiale Abfall (initial dip) wird im Verlauf überkompensiert und zum Ende der Aktivierung hin sinkt das Sauerstoffniveau unter das Ausgangsniveau (post-stimulus-undershoot) und pendelt sich schlussendlich wieder auf dem Normalniveau ein. Im Zuge dieser Perfusionsänderung bei Aktivierung ändert sich entsprechend auch die Menge an Hämoglobin im Gewebe. Bei Aktivität steigt der Anteil an Oxyhämoglobin. Hier kommt der BOLD-Effekt zum Tragen, denn um die Prozesse im Hirn sichtbar zu machen werden die unterschiedlichen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin im Magnetfeld genutzt. Das Desoxyhämoglobin verhält sich im Magnetfeld paramagnetisch, es richtet sich daher nach dem Magnetfeld aus, wohingegen Oxyhämoglobin sich gegenteilig verhält: Es hat die Tendenz aus dem Feld herauszuwandern; es verhält sich also diamagnetisch. Diese unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften sind auf die, je nach Zustand, freien oder gebundenen Valenzelektronen des Hämoglobins zurückzuführen. Diese freien Valenzelektronen führen bei der desoxygenierten Form zu mehr Inhomogenitäten im Magnetfeld, welche zwar gering sind, aber groß genug, um einen Effekt auf die Phasenkohärenz der Spins nach Anregung zu haben. Die freien Valenzelektronen wirken also als Störfaktor auf die Phasenkohärenz und bewirken somit eine verkürzte T2-Relaxationszeit. Liegt nun aufgrund der vergrößerten Stoffwechselaktivität in aktiven Hirnarealen mehr

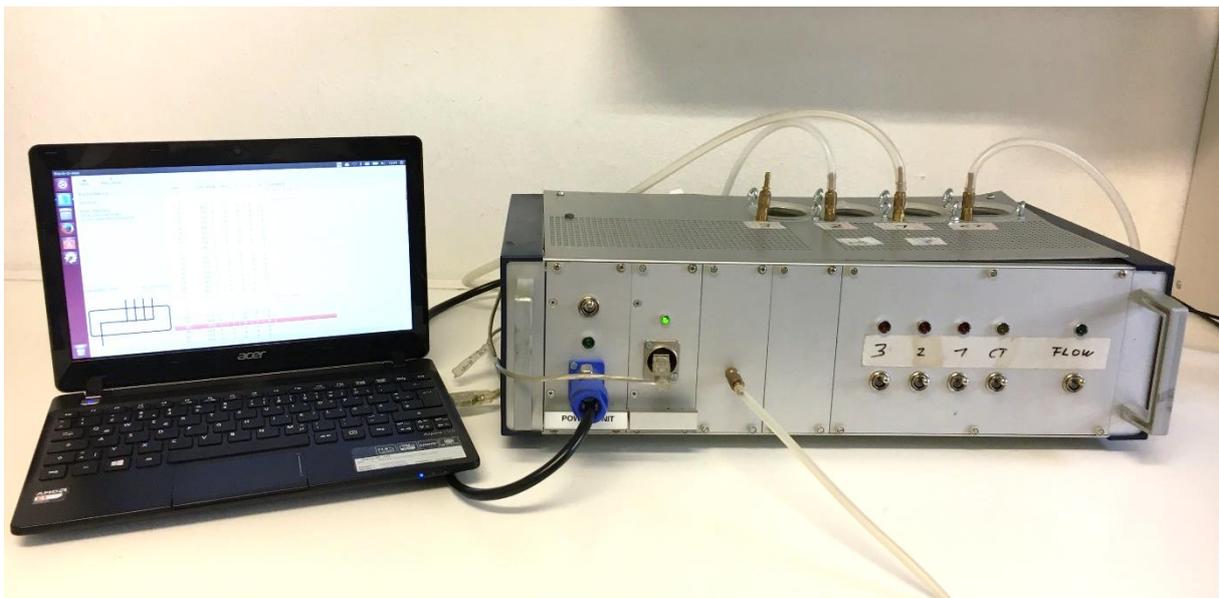
oxygeniertes Hämoglobin vor, so verlängert sich entsprechend die T2-Relaxation durch die verminderte Störgröße der freien Elektronen. Dieser messbare Unterschied wird als BOLD-Effekt bezeichnet, welcher es ermöglicht, indirekt Rückschluss auf die durch Reize angesprochenen Hirnregionen zu ziehen.

5.5.3 Spezifischer Studienablauf: MRT und fMRT

Das Nasenstück der Versuchsapparatur wurde zentral in den Nasenvorhof gelegt und so fixiert, dass die Öffnung ohne Hautkontakt positioniert war. Zudem wurde sichergestellt, dass die Schläuche vom Olfaktometer zum Patienten ohne Abknickung gelegt wurden, sodass ein gleichmäßiger nasaler Luftstrom sichergestellt war. Somit sollte eine ungestörte Reizapplikation gewährleistet werden. Die Versuchsapparatur bestand aus einem mobilen Olfaktometer (Sommer et al., 2012) und zwei Gaswaschflaschen, die die Düfte enthielten (siehe Abb. 4).

Abbildung 4

Versuchsaufbau: Olfaktometer



Anmerkung. Laptop (links im Bild) und mobiles Olfaktometer (rechts im Bild).

Drei Silikonschläuche abgehend zu den Gaswaschflaschen (Oberseite Olfaktometer).

Stromanschluss, Datenkabel, zentrale Luftzufuhr und Kontrollleuchten der Magnetventile (Vorderseite Olfaktometer von links nach rechts).

Als Düfte wurden frisch gemähtes Gras (Cis-3-Hexan-1-ol : unverdünnt, Fluka Chemicals, Gillingham, UK) und Banane (unverdünnt, Aroma, Frey+Lau, Henstedt-Ulzburg, Deutschland) verwendet. Beide Düfte wurden vorher in einer Pilotmessung mit gleicher Intensität empfunden.

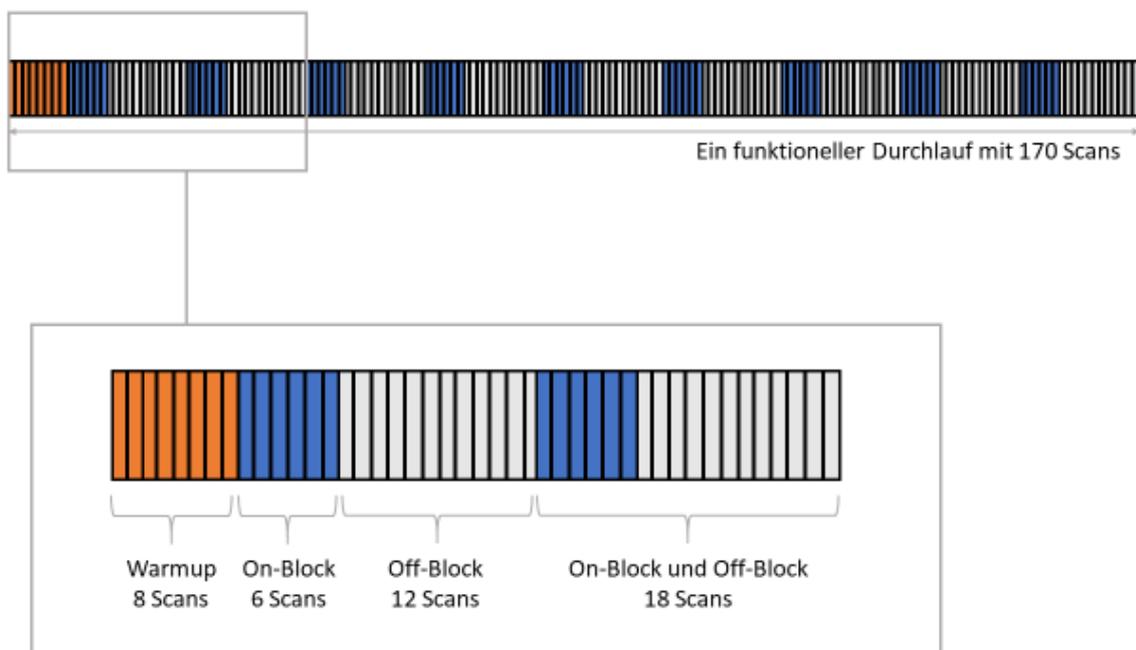
den. Die Luftversorgung erfolgte während des Versuchs über den klinikinternen Wandanschluss, über den trockene, saubere und geruchlose Luft gespeist wird. Diese wurde über einen Silikonschlauch zum Olfaktometer geleitet. Zwischengeschaltet war ein Röhren-Durchflussmesser mit Druckdom vom Typ MP04551 der Firma Dräger (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck), über den der Luftstrom pro Zeit abgelesen und eingestellt werden kann. Es musste dabei ein Kompromiss gefunden werden: Ein starker Luftstrom spült zwar das Residualvolumen der gemeinsamen Endstrecke der unterschiedlichen Düfte im Nasenstück schneller und sorgt somit für eine klarere Differenzierbarkeit zwischen den Düften, bzw. zwischen Stimulus und Nicht-Stimulus, allerdings führt ein zu großer Luftstrom zu einer schnellen Austrocknung der Schleimhäute und dann ggf. zu einer ungewollten trigeminalen Aktivierung. Ein guter Kompromiss fand sich bei einem Volumenstrom von 1l/min. Nachdem der Luftstrom im Olfaktometer über das entsprechende Magnetventil umgeschaltet wurde, strömte die Luft über einen nachgeschalteten, weiteren Silikonschlauch zur Gaswaschflasche und anschließend über mehrere y-Verbindungsstücke zur gemeinsamen Endstrecke, also dem Nasenstück am Patienten. Für alle Anteile des Schlauchsystems, die sich nach der Gaswaschflasche befanden, also die Anteile, die mit Duftmolekülen angereicherte Luft transportierten, wurde nicht mehr Silikon, sondern Teflon als Schlauchinnenbeschichtung verwendet. Diese Schläuche fanden Anwendung, um eine Anreicherung der Duftmoleküle im Schlauchmaterial selbst und die damit einhergehende Vermischung bzw. Überlagerung der Düfte so gering wie möglich zu halten. Direkt nach den Gaswaschflaschen wurde zudem ein Rückschlagventil verbaut, um damit eine Verunreinigung der Anteile des Schlauchsystems zu vermeiden, die nicht mit den Duftstoffen in Berührung kommen sollen. Beide Schläuche haben einen Innendurchmesser von 4mm.

Die MRT-Messungen wurden in einem Magnetresonanztomographen der Firma Siemens durchgeführt, der eine Feldstärke von 3 Tesla hat (Magnetom Verio, Siemens, 3T). Die genauen Einstellungen sind im Anhang 7 zu finden. Zunächst wurde eine T1-gewichtete MRT gefahren, die zur strukturellen anatomischen Darstellung dient und als Referenzaufnahme für die funktionellen Messungen herangezogen wurde. Anhand der Daten der T1-gewichteten Aufnahme wurde die KD errechnet und die VBM durchgeführt.

Vor Beginn der fMRT-Hauptuntersuchung wurde eine sogenannte *Shimsequenz* gefahren, die dazu dient, das Magnetfeld auszurichten, um eine möglichst hohe Bildqualität zu erzielen. Anschließend wurde mit der Aufzeichnung der funktionellen Scans begonnen. Während der Dauer dieser funktionellen Scans wurden den Patient/innen die Duftstoffe als Reiz dargeboten. Die Präsentation der Düfte erfolgte als Block-Design. Sprich immer abwechselnd ein Block von 15 Sekunden, in dem ein Stimulus gesetzt wurde (ON) und darauffolgend ein Block von 30 Sekunden, während dem nur befeuchtete Luft (sprich kein olfaktorischer Reiz) zu den Patient/innen geleitet wurde. Während der ON-Phase wurde die Luft abwechselnd eine Sekunde

lang durch den zu gebenden Duft und durch das destillierte Wasser geleitet. Die kleinste Aufnahmeeinheit ist ein Scan. Während eines ON-Blocks wurden 6 Scans erstellt, während eines OFF-Blocks waren es 12. Insgesamt wurde die Kombination aus einem ON- und dem dazugehörigen OFF-Block 9-mal pro Duft wiederholt. So ergeben sich 162 Scans aus den ON- und OFF-Blöcken. Es kommen zudem noch 8 *Warmup* oder *dummy scans* dazu, die zu Beginn gemacht werden, bis der Siemens 3T die optimale Bildqualität erreicht hat. Somit ergeben sich schließlich 170 Scans pro funktionellem Durchlauf (siehe Abb. 5). Bei jedem/r Teilnehmer/in wurden zwei funktionelle Durchläufe durchgeführt, einer für jeden präsentierten Duft. Bei der späteren Auswertung der Daten wurde nur die zweite Hälfte der OFF-Blöcke ausgewertet, um einen möglichst großen Kontrast zwischen der Reaktion auf den Stimulus und der Nichtstimulation zu erzielen.

Abbildung 5
fMRT-Paradigma



Anmerkung. Schematische Darstellung des fMRT-Paradigmas im Blockdesign. Ein fMRT-Durchlauf mit 170 einzelnen Scans (oben) unterteilt in Warmup Scans (orange), ON- (blau), sowie OFF-Blöcke (weiß).

Nach jedem funktionellen Durchlauf wurden die Testpersonen beider Gruppen (Patient/innen und Kontrollgruppe) zur empfundenen Intensität auf einer Skala von 0 (nicht wahrnehmbar) bis 10 (sehr stark) und Hedonik des präsentierten Dufts auf einer Skala von -5 (stark unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) befragt.

5.6 Voxelbasierte Morphometrie: Methodischer Hintergrund

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) eignet sich, um die Volumina der grauen Substanz (GS) und weißen Substanz (WS), sowie der zerebrospinalen Flüssigkeit zu untersuchen und um die lokale Konzentration an grauer Substanz zwischen zwei Gruppen zu vergleichen (Ashburner und Friston, 2000). Für eine VBM-Untersuchung wird üblicherweise eine T1 gewichtete MRT Aufnahme verwendet, die auch in der hier durchgeführten Dissertation als Grundlage für die Untersuchung genutzt wurde. Wie die Daten weiterverarbeitet wurden, ist im Kapitel „Datenverarbeitung und Statistik (fMRT, VBM, KD)“ ausführlicher beschrieben.

5.7 Kortikale Dicke: Methodischer Hintergrund

Die Großhirnrinde oder Neocortex, ist die stark gefaltete äußere Schicht des Telencephalons und besteht aus grauer Substanz (GS). In dieser befinden sich Neuronen und Gliazellen. Die Dicke dieser Rinde, also die kortikale Dicke (KD), ist nach Definition der Abstand zwischen der inneren Grenze zwischen grauer und weißer Substanz und dem nahegelegensten Punkt der äußeren Oberfläche des Gehirns (Dahnke et al., 2013). Sie ist deshalb ein verlässliches und direktes Maß für morphologische Veränderungen des Gehirns (Stolzmann und Boss, 2012). Die Schichtdicke ist regional unterschiedlich in Abhängigkeit von der Größe, der Dichte und Anzahl kortikaler Zellen, der Zahl an Dendriten und dem Myelinisierungsgrad. Die KD variiert in unterschiedlichen Hirnarealen intraindividuell, aber auch interindividuell. Diese interindividuellen Unterschiede können viele Gründe haben, so zum Beispiel das Geschlecht (Luders et al., 2006), das Alter (Salat et al., 2004) oder Krankheits- bzw. Gesundheitszustand (Bitter et al., 2010b; Li et al., 2012). Die Messung der KD wird mithilfe einer T1 gewichteten MRT Aufnahme durchgeführt. Die Weiterverarbeitung der Daten ist im Kapitel „Datenverarbeitung und Statistik (fMRT, VBM, KD)“ ausführlicher beschrieben.

5.8 Datenverarbeitung und Statistik (fMRT, VBM, KD)

Um die fMRT-Daten statistisch auswerten zu können, müssen Sie zuerst in mehreren Schritten bearbeitet werden, dem sogenannten Preprocessing. Dafür nutzten wir SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, 2020) und MatLab (MathWorks Inc., 2013). Die vom Scanner aufgezeichneten Datensätze werden als DICOM-Datei (engl. Neuroimaging Informatics Technology Initiative) gespeichert und müssen zunächst in das NIFTI-Format (engl. Neuroimaging Informatics Technology Initiative) umgewandelt werden, das mit SPM kompatibel ist. Zunächst wurde an allen Bildern eine Nullpunktkorrektur vorgenommen, als anatomisches Korrelat für diesen Nullpunkt wurde die Commissura anterior gewählt. Als nächster Schritt im Preprocessing folgte das Realignment, welches dazu dient, Artefakte, die aufgrund von leichten Kopfbewegungen der Patient/innen im Scanner entstehen, auszugleichen. Bei der Segmentierung werden Helligkeitsinformationen der Bilder ausgewertet, um graue und weiße Sub-

stanz voneinander abzugrenzen. Um gemessene Aktivierungen besser den Hirnarealen zuweisen zu können, werden die Daten im nächsten Schritt normalisiert (Normalisation). Dabei werden die gemessenen Gehirne einem normierten Hirn in Größe und Form angepasst. Als letztes wurden die Daten beim sogenannten Smoothing räumlich geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und damit die Aussagekraft der statistischen Auswertung zu stärken. Genutzt wurden Graph-Pad-Prism (GraphPad Software, 2012) und SPSS (IBM Corp., 2016).

Änderungen der funktionellen Aktivität zwischen der Patient/innengruppe und Kontrollgruppe wurden auf zweiter Ebene verglichen. Dies geschah unter Anwendung der Faktorenanalyse (flexible factorial model) mit dem „between subject factor“: Gruppe (2 Ebenen: Patient/innengruppe, Kontrollgruppe) und dem „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweitmessung). Ein F-Test für signifikante Interaktion zwischen *Gruppe mal Zeit* wurde durchgeführt nach Alter und Geschlecht korrigiert. Die Änderung der funktionellen Aktivität nach erfolgter Operation innerhalb der Patient/innengruppe wurde ebenfalls mittels einer Faktorenanalyse auf zweiter Ebene durchgeführt. Zugeordnet wurden: Der „between subject factor“: Subjekt (1 Ebene: Patient/innen) und der „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweitmessung). Ein t-Test, um potenzielle Unterschiede der funktionellen Aktivität zwischen beiden Messungen zu berechnen, wurde durchgeführt.

Die Auswertung und Weiterverarbeitung der T1-gewichteten Aufnahmen für die VBM-Analyse geschah mithilfe von MatLab (MathWorks Inc., 2013), SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, 2020) und einer Hilfssoftware CAT12.3 (Gaser et al., in review). Die nachfolgende Analyse setzt das bereits beschriebene Preprocessing voraus. Anschließend folgt die Segmentierung in graue Substanz, weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit. Diese Unterteilung geschieht aufgrund unterschiedlicher Grauintensitäten der Voxel (Ashburner und Friston, 2000). Daraufhin erfolgt eine Glättung (Smoothing) für die Daten der Grauen Substanz. Jedes Voxel hat danach eine Grauwertintensität, die sich aus der Durchschnittskonzentration an grauer Substanz in der Umgebung dieses Voxels errechnet. Daraus resultiert eine Normalverteilung der Daten, welche eine gesteigerte Validität der statistischen Testungen nach sich zieht (Ashburner und Friston, 2000). Dies ist notwendig, um in Regionen von Interesse untersuchen zu können (ROI). Automatische Qualitätsüberprüfungen wurden mit der CAT12-Hilfssoftware durchgeführt. Signifikante Voxel werden in Bezug auf das „Montreal Neurological Institute“ Koordinatensystem (MNI) angegeben.

Änderungen des Volumens der grauen Substanz zwischen der Patient/innengruppe und Kontrollgruppe wurden auf zweiter Ebene verglichen unter Anwendung der Faktorenanalyse (flexible factorial model) mit dem „between subject factor“: Gruppe (2 Ebenen: Patient/innengruppe, Kontrollgruppe) und dem „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweit-

messung). Ein F-Test für die Berechnung der Interaktion von *Gruppe mal Zeit* wurde durchgeführt und nach dem totalen intrakraniellen Volumen korrigiert (TIV). Die Volumenänderung der grauen Substanz nach erfolgter Operation innerhalb der Patient/innengruppe wurde ebenfalls mittels einer Faktorenanalyse auf zweiter Ebene durchgeführt. Zugeordnet wurden: Der „between subject factor“: Subjekt (1 Ebene: Patient/innen) und der „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweitmessung). Auch hier wurde nach TIV korrigiert. Ein t-Test, um Unterschiede des Volumens der grauen Substanz zwischen beiden Messungen zu berechnen, wurde durchgeführt. Die Volumenänderung der grauen Substanz in Arealen, die an der olfaktorischen Wahrnehmung beteiligt sind, war von besonderem Interesse. Deshalb wurde zusätzlich zur whole-brain-Analyse noch eine ROI-Analyse durchgeführt. Als ROI definiert wurden Areale des primären und sekundären olfaktorischen Cortex.

Genauer untersucht wurden für den primären olfaktorischen Cortex der Cortex piriformis, die Amygdala und der entorhinale Cortex. Für den sekundären olfaktorischen Cortex waren die ROIs: OFC, Nucleus caudatus, anteriorer cingulärer Cortex, Insula, Putamen, Pallidum, Hippocampus, Parahippocampus, Thalamus und Polus temporalis. Die ROIs wurden mithilfe des WFU-PickAtlas (Maldjian et al., 2003) konstruiert. Alle whole-brain-Analysen wurden für multiple Vergleiche korrigiert (Signifikanzniveau festgelegt auf $\alpha < 0.05_{FWE}$). Für die ROI-Analyse wurde eine „Small volume correction“ mithilfe der „ROI“ Funktion des WFU-PickAtlas durchgeführt und für multiple Vergleiche korrigiert ($\alpha < 0.05_{FWE}$).

Die KD wurde mittels dem in SPM12 implementierten CAT12 analysiert. Die nachfolgende Analyse setzt das bereits beschriebene Preprocessing voraus. Die Analyse wird mithilfe der in SPM integrierten programmeigenen Algorithmen durchgeführt. Die Analyse ermittelt Unterschiede der KD der Studienteilnehmer/innen über den Beobachtungszeitraum hinweg. Die Änderung der KD zwischen Patient/innen und Kontrollgruppe wurde aufgrund des longitudinalen Studiendesigns auf zweiter Ebene verglichen unter Anwendung der Faktorenanalyse (flexible factorial model) mit dem „between subject factor“: Gruppe (2 Ebenen: Patient/innengruppe, Kontrollgruppe) und dem „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweitmessung). Ein F-Test für *Gruppe mal Zeit* Interaktion wurde durchgeführt. Die postoperative Änderung der KD innerhalb der Patient/innengruppe wurde auch mithilfe der Faktorenanalyse (flexible factorial model) durchgeführt. Diesmal mit dem „between subject factor“: Subjekt (1 Ebene: Patient/innen) und dem „within subject factor“: Zeit (2 Ebenen: Erstmessung, Zweitmessung). Ein t-Test für abhängige Stichproben wurde durchgeführt, um potenzielle Unterschiede zwischen beiden Messzeitpunkten zu berechnen.

Alle Analysen der KD wurden als whole-brain-Analyse durchgeführt ($\alpha < 0.05_{FWE}$).

6 Ergebnisse

6.1 Demographie und psychophysische Testergebnisse

Die Stichprobe der Patient/innen ergab sowohl strukturelle (N = 24) als auch funktionelle (N = 12) Daten. Zur adäquaten Auswertung werden beide Auswertungskohorten nachfolgend separat angegeben in „strukturelle Kohorte (VBM und KD)“ und „fMRT Kohorte“. Die Kontrollgruppe wurde sowohl strukturell (N = 17) als auch funktionell (N = 12) gemessen und ausgewertet.

6.1.1 Ergebnisse: Strukturelle Kohorte (VBM und KD)

Für die Auswertung standen Daten von 24 Patient/innen und 17 Kontrollproband/innen zur Verfügung. Weder beim durchschnittlichen Alter (Patient/innen $M = 48$ ($SD = 13$), Kontrollgruppe $M = 46$ ($SD = 15$), $p = 0.47$), noch bei der Geschlechtsverteilung beider Gruppen (Patient/innen = 15 Männer : 9 Frauen; Kontrollgruppe = 11 Männer : 6 Frauen; $p = 0.99$) gab es einen signifikanten Unterschied. Alle im Folgenden beschriebenen psychophysischen Testergebnisse der strukturellen Kohorte sind in den Abbildungen 6-9 grafisch dargestellt.

Zur Feststellung der Normosmie der Kontrollgruppe können die Mittelwerte der spezifischen Tests herangezogen werden. Beim Schwellentest (S), der Identifikation (I) und der Kombination aus Schwellentest und Identifikation (SI) (siehe Abb. 6) erreichte die Kontrollgruppe bei der Erstmessung (Prä) signifikant höhere Werte als die Patient/innengruppe:

S der Patient/innen $M = 5.2$ ($SD = 4.0$), S der Kontrollgruppe $M = 8.1$ ($SD = 2.7$), $p < 0.05$;
I der Patient/innen $M = 9.4$ ($SD = 4.0$), I der Kontrollgruppe $M = 13.3$ ($SD = 2.4$), $p < 0.05$;
SI der Patient/innen $M = 14.6$ ($SD = 7.6$), SI der Kontrollgruppe $M = 21.4$ ($SD = 4.5$), $p < 0.05$.

Bei der Zweitmessung (Post) schnitt die Kontrollgruppe bei S, I und SI nach wie vor besser, spricht mit signifikant höheren Werten, ab als die Patient/innenkohorte:

S der Patient/innen $M = 7.6$ ($SD = 3.6$), S der Kontrollgruppe $M = 9.6$ ($SD = 2.3$), $p < 0.05$;
I der Patient/innen $M = 11.8$ ($SD = 2.3$), I der Kontrollgruppe $M = 13.5$ ($SD = 2.7$), $p < 0.05$;
SI der Patient/innen $M = 19.2$ ($SD = 5.4$), SI der Kontrollgruppe $M = 23.1$ ($SD = 4.5$), $p < 0.05$.

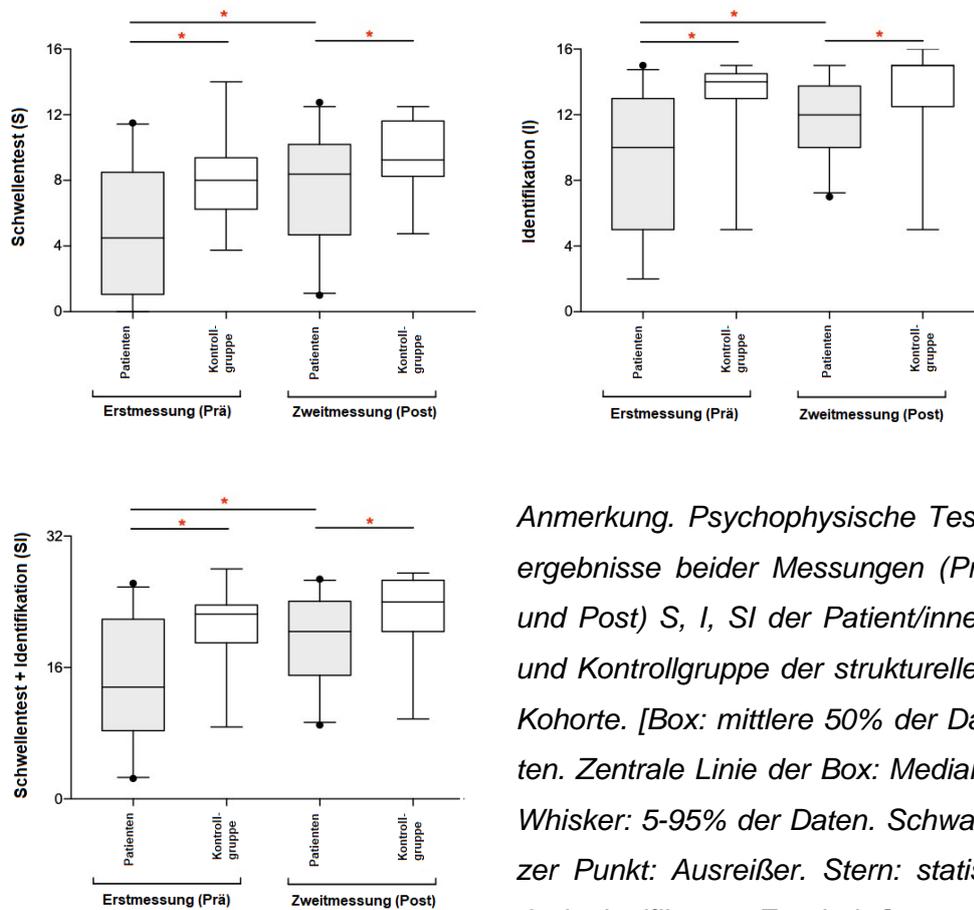
Die Patient/innenkohorte zeigte dabei im Gegensatz zur Kontrollgruppe signifikante intrapersonelle Verbesserungen bei den Punktwerten von S, I und SI bei der postoperativen Zweitmessung:

Erstmessung (S): $M = 5.2$ ($SD = 4.0$), Zweitmessung (S): $M = 7.6$ ($SD = 3.6$), $p < 0.05$;
Erstmessung (I): $M = 9.4$ ($SD = 4.0$), Zweitmessung (I): $M = 11.8$ ($SD = 2.3$), $p < 0.05$;
Erstmessung (SI): $M = 14.6$ ($SD = 7.6$), Zweitmessung (SI): $M = 19.2$ ($SD = 5.4$), $p < 0.05$.

Präoperativ lagen die Werte bei den Patient/innen unter der Grenze für Normosmie, postoperativ verbesserten sie sich im Mittel auf normosmisches Niveau. Eine klinisch signifikante Verbesserung der Testwerte konnte postoperativ bei 10 Patient/innen für S (≥ 2.5) und bei 8 Patient/innen für I (≥ 3) festgestellt werden.

Abbildung 6

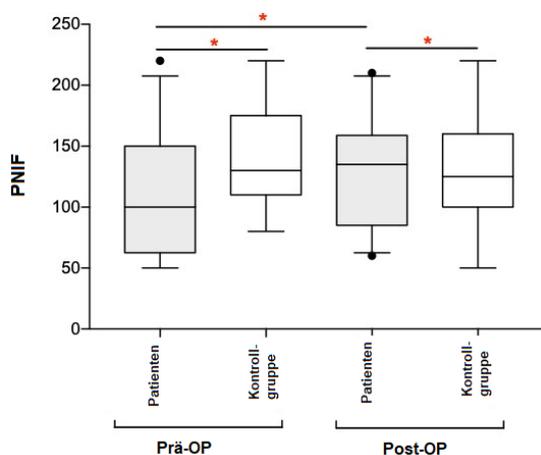
Box-Whisker Plot: S, I und SI (VBM und KD Kohorte)



Anmerkung. Psychophysische Testergebnisse beider Messungen (Prä und Post) S, I, SI der Patient/innen und Kontrollgruppe der strukturellen Kohorte. [Box: mittlere 50% der Daten. Zentrale Linie der Box: Median. Whisker: 5-95% der Daten. Schwarzer Punkt: Ausreißer. Stern: statistisch signifikantes Ergebnis.]

Abbildung 7

Box-Whisker Plot: PNIF (VBM und KD Kohorte)



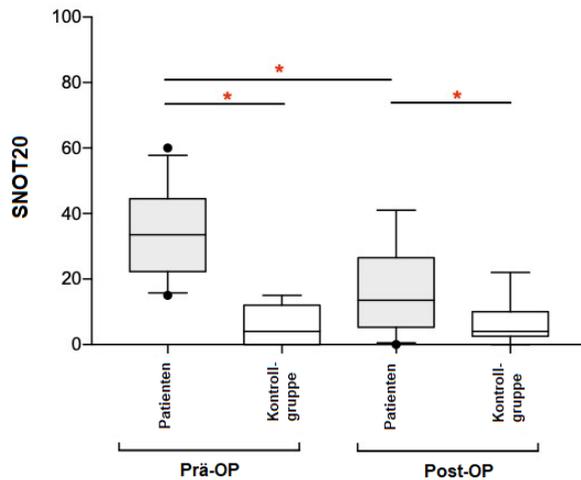
Anmerkung: Patienten vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Die PNIF Werte (siehe Abb. 7) waren bei der Erstmessung in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Patient/innengruppe (PNIF Prä Patient/innen $M = 107.9$ ($SD = 46.0$), PNIF Prä Kontrollgruppe $M = 140.9$ ($SD = 43.3$), $p < 0.05$). Bei der Zweitmessung war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht mehr signifikant (PNIF Post Patient/innen $M = 131.3$ ($SD = 45.8$), PNIF Post Kontrollgruppe $M = 132.6$ ($SD = 45.3$), $p = 0.92$). In der Patient/innenkohorte verbesserte sich der PNIF von der Erst- zur Zweitmessung signifikant (PNIF Prä $M = 107.9$ ($SD = 46.0$), PNIF Post $M = 131.3$ ($SD = 45.8$), $p < 0.05$).

Eine klinisch signifikante Verbesserung konnte postoperativ für den PNIF bei 15 Patient/innen gemessen werden (≥ 20 L/min).

Abbildung 8

Box-Whisker Plot: SNOT 20 (VBM und KD Kohorte)

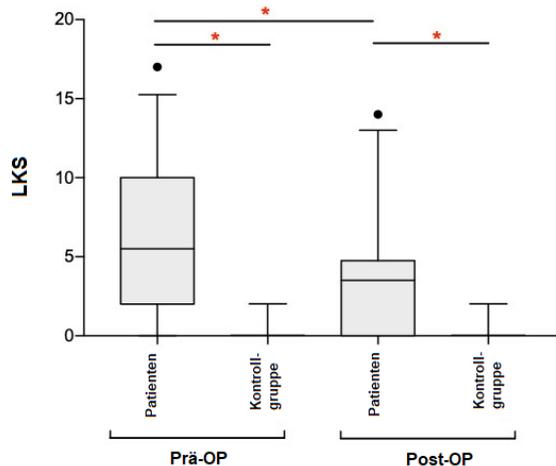


Anmerkung: Patient/innen vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Zur Erstmessung war der SNOT20 Score (siehe Abb. 8) in der Patient/innengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (SNOT20 Prä der Patient/innen $M = 34.3$ ($SD = 11.6$), SNOT20 Prä der Kontrollgruppe $M = 5.7$ ($SD = 5.2$), $p < 0.05$), genau wie bei der Zweitmessung (SNOT20 Post Patient/innen $M = 16.3$ ($SD = 13.3$), SNOT20 Post Kontrollgruppe $M = 6.4$ ($SD = 6.1$), $p < 0.05$). Der SNOT20 Score war bei der Zweitmessung in der Patient/innengruppe intrapersonell verglichen mit der Prä-Messung signifikant verringert (SNOT20 Prä $M = 34.3$ ($SD = 11.6$), Post $M = 16.3$ ($SD = 13.3$), $p < 0.05$).

Abbildung 9

Box-Whisker Plot: LKS (VBM und KD Kohorte)



Anmerkung: Patient/innen vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Der Lund Kennedy Score (LKS) zum Polypengrading (siehe Abb. 9) war in der Patient/innengruppe sowohl bei der Erst- (LKS Prä Patient/innen $M = 5.8$ ($SD = 4.3$), LKS Prä Kontrollgruppe $M = 0.11$ ($SD = 0.49$), $p < 0.05$), als auch bei der Zweitmessung (LKS Post Patient/innen $M = 3.5$ ($SD = 3.6$), LKS Post Kontrollgruppe $M = 0.12$ ($SD = 0.49$), $p < 0.05$) signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Innerhalb der Patient/innengruppe zeigte sich von Erst- zu Zweitmessung eine signifikante Reduktion des LKS (LKS Prä $M = 5.8$ ($SD = 4.3$), LKS Post $M = 3.5$ ($SD = 3.6$), $p < 0.05$).

6.1.2 Ergebnisse: fMRT Kohorte

Funktionelle MRT Daten waren von 12 Patient/innen und 12 Kontrollproband/innen verfügbar. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung (Patient/innen $M = 50$ ($SD = 12$), Kontrollgruppe $M = 45$ ($SD = 14$), $p = 0.39$) oder in der Geschlechtsverteilung beider Gruppen (Männlich: Weiblich = 8:4 bei den Patient/innen, 8:4 bei der Kontrollgruppe, $p = 0.99$). Die im Folgenden beschriebenen psychophysischen Testergebnisse der fMRT Kohorte sind in Abb. 10-13 grafisch dargestellt.

Bei der Erstmessung waren der durchschnittliche S, I und SI Wert (siehe Abb. 10) in der Kontrollgruppe höher als in der Patient/innengruppe. Diese Differenz war allerdings nur für I und SI signifikant:

S der Patient/innen $M = 5.5$ ($SD = 4.3$), S der Kontrollgruppe $M = 8.9$ ($SD = 2.6$), $p = 0.07$;
I der Patient/innen $M = 9.8$ ($SD = 4.1$), I der Kontrollgruppe $M = 14.1$ ($SD = 0.9$), $p < 0.05$;
SI der Patient/innen $M = 15.2$ ($SD = 7.8$), SI der Kontrollgruppe $M = 22.9$ ($SD = 3.0$), $p < 0.05$.

Auch in der Zweitmessung erreichte die Kontrollgruppe höhere Werte bei S, I und SI. Auch hier war der Unterschied nur bei I und SI signifikant:

S der Patient/innen $M = 7.3$ ($SD = 4.1$), S der Kontrollgruppe $M = 9.7$ ($SD = 2.1$), $p = 0.08$;
I der Patient/innen $M = 11.9$ ($SD = 2.7$), I der Kontrollgruppe $M = 14.2$ ($SD = 1.6$), $p < 0.05$;
SI der Patient/innen $M = 19.2$ ($SD = 6.3$), SI der Kontrollgruppe $M = 23.9$ ($SD = 2.8$), $p < 0.05$.

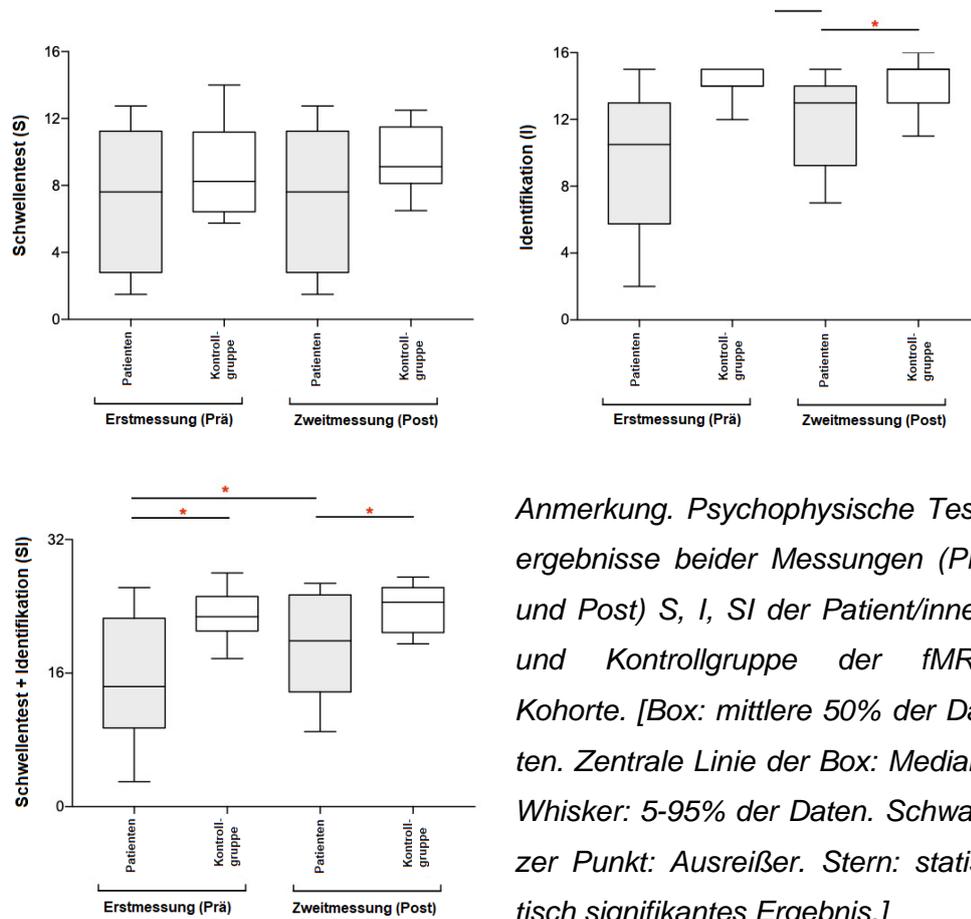
Die Patient/innenkohorte zeigte dabei im Gegensatz zur Kontrollgruppe intrapersonelle Verbesserungen bei den Punktwerten von S, I und SI bei der postoperativen Zweitmessung, von denen I und SI signifikant waren:

Erstmessung (S): $M = 5.5$ ($SD = 4.3$), Zweitmessung (S): $M = 7.3$ ($SD = 4.1$), $p = 0.13$;
Erstmessung (I): $M = 9.8$ ($SD = 4.1$), Zweitmessung (I): $M = 11.9$ ($SD = 2.7$), $p < 0.05$;
Erstmessung (SI): $M = 15.2$ ($SD = 7.8$), Zweitmessung (SI): $M = 19.2$ ($SD = 6.3$), $p < 0.05$).

Präoperativ lagen die S und I Werte unter Normosmie, verbesserten sich aber postoperativ bis auf ein normosmisches Niveau. Klinisch signifikant war diese Verbesserung bei 5 Patient/innen beim psychophysischen Testen für S (≥ 2.5) und bei 4 Patient/innen für I (≥ 3).

Abbildung 10

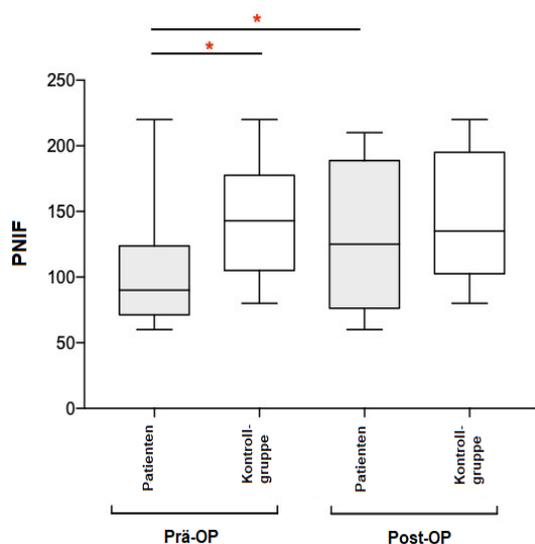
Box-Whisker Plot: S, I und SI (fMRT Kohorte)



Anmerkung. Psychophysische Testergebnisse beider Messungen (Prä und Post) S, I, SI der Patient/innen und Kontrollgruppe der fMRT Kohorte. [Box: mittlere 50% der Daten. Zentrale Linie der Box: Median. Whisker: 5-95% der Daten. Schwarzer Punkt: Ausreißer. Stern: statistisch signifikantes Ergebnis.]

Abbildung 11

Box-Whisker Plot: PNIF (fMRT Kohorte)



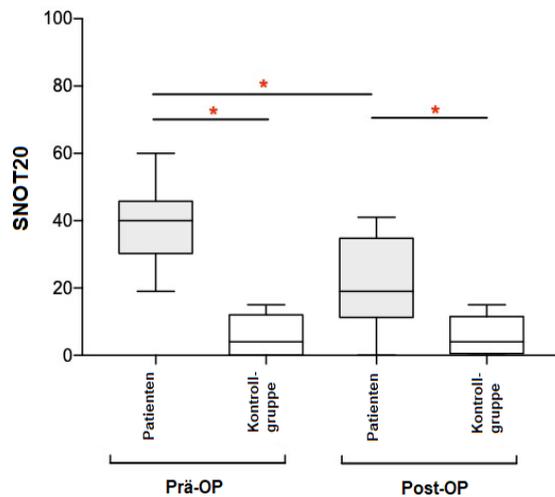
Anmerkung: Patient/innen vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Die PNIF Werte (siehe Abbildung 11) waren bei der Erstmessung in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Patient/innengruppe (PNIF Prä Patient/innen $M = 105.0$ ($SD = 48.2$), PNIF Prä Kontrollgruppe $M = 143.8$ ($SD = 46.5$), $p < 0.05$). Bei der Zweitmessung war der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht mehr signifikant (PNIF Post Patient/innen $M = 130.0$ ($SD = 53.7$), PNIF Post Kontrollgruppe $M = 143.8$ ($SD = 45.7$), $p = 0.51$). Innerhalb der Patient/innenkohorte verbesserte sich der PNIF von der Erst- zur Zweitmessung intrapersonell signifikant (PNIF Prä $M = 105.0$ ($SD = 48.2$), PNIF Post $M = 130.0$ ($SD = 53.7$), $p < 0.05$).

Eine klinisch signifikante Verbesserung konnte postoperativ für den PNIF bei 7 Patient/innen gemessen werden (≥ 20 L/min).

Abbildung 12

Box-Whisker Plot: SNOT 20 (fMRT Kohorte)

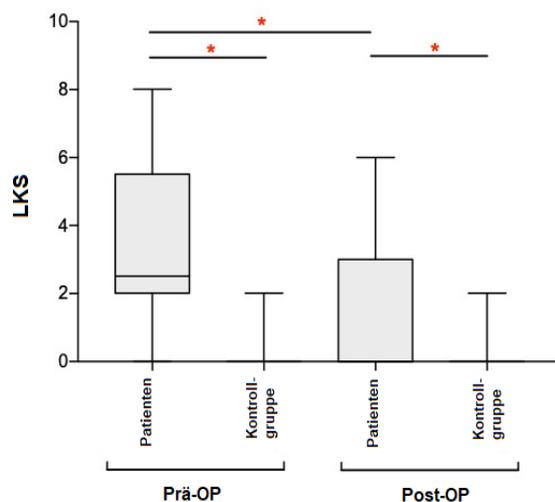


Anmerkung: Patient/innen vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Zur Erstmessung war der SNOT20 Score (siehe Abb. 12) in der Patient/innengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (SNOT20 Prä der Patient/innen $M = 38.4$ ($SD = 10.9$), SNOT20 Prä der Kontrollgruppe $M = 5.6$ ($SD = 5.7$), $p < 0.05$), genau wie bei der Zweitmessung (SNOT20 Post Patient/innen $M = 20.9$ ($SD = 13.3$), SNOT20 Post Kontrollgruppe $M = 5.5$ ($SD = 5.4$), $p < 0.05$). Der SNOT20-Score war bei der Zweitmessung in der Patient/innengruppe signifikant verringert (SNOT20 Prä $M = 38.4$ ($SD = 10.9$), Post $M = 20.9$ ($SD = 13.3$), $p < 0.05$).

Abbildung 13

Box-Whisker Plot: LKS (VBM und KD Kohorte)



Anmerkung: Patient/innen vs. Kontrollgruppe Prä- vs. Post OP

Der LKS zum Polypengrading (siehe Abb. 13) war in der Patient/innengruppe bei der Erstmessung signifikant höher als in der Kontrollgruppe (LKS Prä Patient/innen $M = 3.2$ ($SD = 2.4$), LKS Prä Kontrollgruppe $M = 0.17$ ($SD = 0.58$), $p < 0.05$). Bei der Zweitmessung gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied beider Gruppen, auch wenn der mittlere LKS bei den Patient/innen höher war als bei der Kontrollgruppe (LKS Post Patient/innen $M = 1.3$ ($SD = 2.1$), LKS Post Kontrollgruppe $M = 0.17$ ($SD = 0.58$), $p = 0.09$). Innerhalb der Patient/innengruppe zeigte sich von Erst- zu Zweitmessung eine signifikante Reduktion des LKS (LKS Prä $M = 3.2$ ($SD = 2.4$), LKS Post $M = 1.3$ ($SD = 2.1$), $p < 0.05$).

6.2 Strukturelle Änderungen (MRT-Auswertung)

6.2.1 Ergebnisse: Voxelbasierte Morphometrie

Bei der Interaktion von *Gruppe* (Patient/innen vs. Kontrollgruppe) *mal Zeit* (Erst- vs. Zweitmessung) resultierten aus der whole-brain-Analyse nach Korrektur für multiple Vergleiche keine signifikanten Voxel-Werte (Signifikanzniveau festgelegt auf $\alpha < 0.05_{FWE}$). Mit der a priori ROI-Analyse gab es zwei benachbarte Cluster im linken OFC, die nach FWE-Korrektur Bestand hatten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

VBM Patient/innen vs. Kontrollgruppe

Schwelle	ROI	Seite	MNI-Koordinaten			z Score	F Score
			X	Y	Z		
$p < 0.05_{FWE}$	OFC	links	-3	36	-27	4.25	25.67
		links	-3	33	-27	4.17	24.59

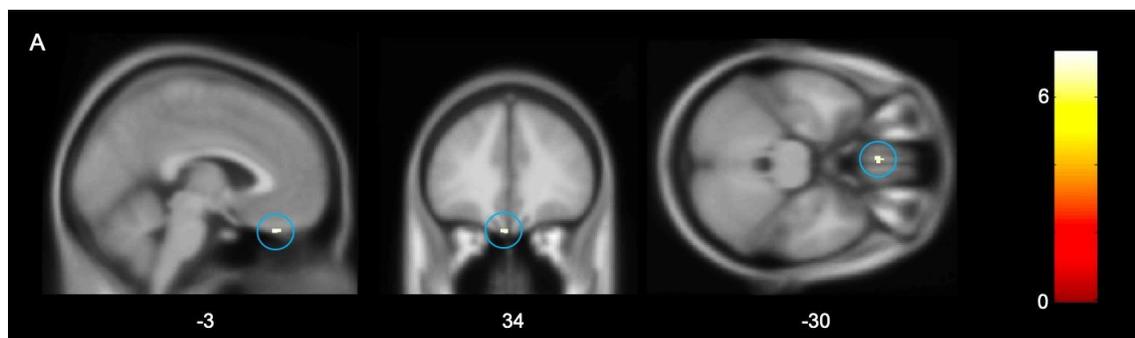
Anmerkung. ROI-Analyse.

Innerhalb der Patient/innengruppe gab es nach Korrektur für multiple Vergleiche und unter Anwendung der whole-brain-Analyse postoperativ einen Cluster mit signifikanter Volumenzunahme von grauer Substanz innerhalb des linken OFC im Gyrus rectus (siehe Abb. 14). Innerhalb der a priori ROIs gab es signifikante Volumenzunahmen der grauen Substanz in der rechten Amygdala, vier kleineren Arealen innerhalb des linken OFC und angrenzenden Voxeln des entorhinalen Cortex und Parahippocampus (siehe Tabelle 2). Diese wurden korrigiert für multiple Vergleiche ($\alpha < 0.05_{FWE}$).

Bei der Kontrollgruppe wurden hingegen keine signifikanten Volumenänderungen beobachtet.

Abbildung 14

VBM, signifikante Volumenzunahme linker OFC der Patient/innengruppe Prä vs. Post



Anmerkung. VBM, signifikanter Cluster mit Volumenzunahme der Grauen Substanz im linken OFC blau eingekreist (Gyrus rectus, MNI Koordinaten -3,34,-30; whole-brain-Analyse $\alpha < 0,05_{FWE}$); Farbverlauf: assoziierter maximaler T Score.

Tabelle 2

VBM Patient/innen Prä- vs. Postmessung

Schwelle	ROI	Seite	MNI-Koordinaten			T Score
			X	Y	Z	
whole-brain-Analyse $p < 0.05_{FWE}$	OFC	links	-3	34	-30	7.35
ROI-Analyse $p < 0.05_{FWE}$	Amygdala	rechts	26	0	-28	4.27
	Entorhinaler cortex	rechts	22	4	-33	4.66
	Parahippocampus	rechts	22	2	-33	3.37
	OFC	links	-3	36	-27	6.29
			-3	33	-27	5.93
		-2	40	-27	5.35	
		-6	33	-27	5.35	

Anmerkung. whole-brain-Analyse und ROI-Analyse

6.2.2 Ergebnisse: Kortikale Dicke

Bei der Interaktion der Gruppe (Patient/innen vs. Kontrollgruppe) mal Zeit (Erst- vs. Zweitmessung) gab es unter Anwendung der whole-brain-Analyse keine signifikanten Voxel-Werte nach Korrektur für multiple Vergleiche ($\alpha < 0.05_{FWE}$).

Innerhalb der Patient/innengruppe konnte unter Anwendung der whole-brain-Analyse postoperativ eine signifikante Zunahme der KD innerhalb des rechten OFC (Gyrus orbitalis posterior) nach Korrektur für multiple Vergleiche ($\alpha < 0.05_{FWE}$) verzeichnet werden (siehe Tabelle 3 und Abb. 15). Bei der Kontrollgruppe waren hingegen keine signifikanten Volumenänderungen zu beobachten.

Tabelle 3

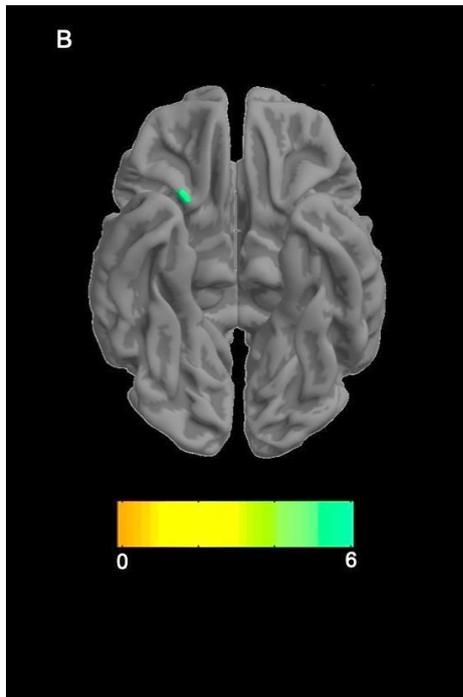
KD Patient/innen Prä- vs. Postmessung

Schwelle	Region	Seite	MNI Koordinaten			F Score
			X	Y	Z	
$p < 0.05_{FWE}$	OFC	rechts	25	17	-24	5.5

Anmerkung. whole-brain-Analyse.

Abbildung 15

KD, signifikante Zunahme rechter OFC der Patient/innengruppe Prä vs. Post



Anmerkung. Cluster mit signifikanter Zunahme der KD im rechten OFC der Patient/innengruppe (MNI Koordinaten 25, 17, -24) whole-brain-Analyse $p < 0.05_{FWE}$ Farbverlauf: assoziierter maximaler T Score.

6.3 Funktionelle Änderungen (fMRT-Auswertung)

Bei der Wahrnehmung der beiden präsentierten Düfte war bei der Patient/innenkohorte kein signifikanter Unterschied in der Hedoniewertung oder der Intensitätsbewertung feststellbar, weder bei der Erstmessung (Intensitätsbewertung Banane $M = 3.5$ ($SD = 3.4$), Gras $M = 3.5$ ($SD = 3.4$), $p = 0.99$; Hedoniewertung Banane $M = 1.2$ ($SD = 2.2$), Gras $M = 1.2$ ($SD = 2.3$), $p = 0.93$), noch bei der Zweitmessung (Intensitätsbewertung Banane $M = 5.2$ ($SD = 3.6$), Gras $M = 5.4$ ($SD = 3.4$), $p = 0.91$; Hedoniewertung Banane $M = 0.83$ ($SD = 3.5$), Gras $M = 0.92$ ($SD = 3.5$), $p = 0.94$).

Äquivalent dazu konnte auch in der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in der Bewertung beider Düfte gezeigt werden. Weder bei der Erstmessung (Intensitätsbewertung Banane $M = 7.1$ ($SD = 3.3$), Gras $M = 7.9$ ($SD = 2.8$), $p = 0.51$; Hedoniewertung Banane $M = 0.94$ ($SD = 3.7$), Gras $M = -0.77$ ($SD = 3.0$), $p = 0.13$), noch bei der Zweitmessung (Intensitätsbewertung Banane $M = 7.1$ ($SD = 1.9$), Gras $M = 7.5$ ($SD = 1.7$), $p = 0.39$; Hedoniewertung Banane $M = 0.35$ ($SD = 3.1$), Gras $M = -0.41$ ($SD = 2.7$), $p = 0.17$). Es wurde eine gepoolte Analyse (pooled analysis) der Bedingungen *Gras* und *Banane* durchgeführt.

Beim Vergleich der Veränderung der funktionellen Aktivitäten zwischen Patient/innen und Kontrollgruppe konnte für keinen der beiden Düfte eine signifikante *Gruppe mal Zeit* Interaktion

gezeigt werden, weder bei der whole-brain-Analyse noch bei der ROI-Analyse. Vier ROIs zeigten in der Patient/innengruppe postoperativ eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz (OFC, Parahippocampus, entorhinaler Cortex und Amygdala). Diese ROIs wurden daraufhin genauer auf signifikante funktionelle Interaktionen untersucht, welche nach der Bonferroni-Korrektur keinen Bestand hatten (gefundener Schwellenwert $p < 0.0125$, nach Bonferroni-Korrektur $p = 0.05$). Wird ein liberaler Schwellenwert herangezogen, so zeigen sich in zwei kleineren Arealen signifikante *Gruppe mal Zeit* Interaktionen im linken OFC und rechtem Parahippocampus. Nichtsdestotrotz konnte kein Cluster der Korrektur des „cluster-criterion“ standhalten.

Innerhalb der Patient/innengruppe gab es postoperativ für keinen der beiden präsentierten Düfte einen signifikanten Cluster mit gesteigerter funktioneller Aktivität unter Anwendung der whole-brain-Analyse und nach Korrektur für multiple Vergleiche ($\alpha < 0.05_{FWE}$).

Bei der ROI-Analyse konnten mehrere kleinere Cluster mit gesteigerter funktioneller Aktivität innerhalb des OFC beidseits und dem N. caudatus beidseits gezeigt werden, die einer Korrektur von $\alpha < 0.05_{FWE}$ standhielten (siehe Tabelle 4).

Bei $\alpha < 0.001$ (10 Voxel) konnten signifikante Cluster gesteigerter funktioneller Aktivität im linken anterioren cingulären Cortex, beidseits im Ncl. caudatus, beidseits im Ncl. insularis und dem linken OFC beobachtet werden (siehe Tabelle 4 und Abb. 16).

Tabelle 4

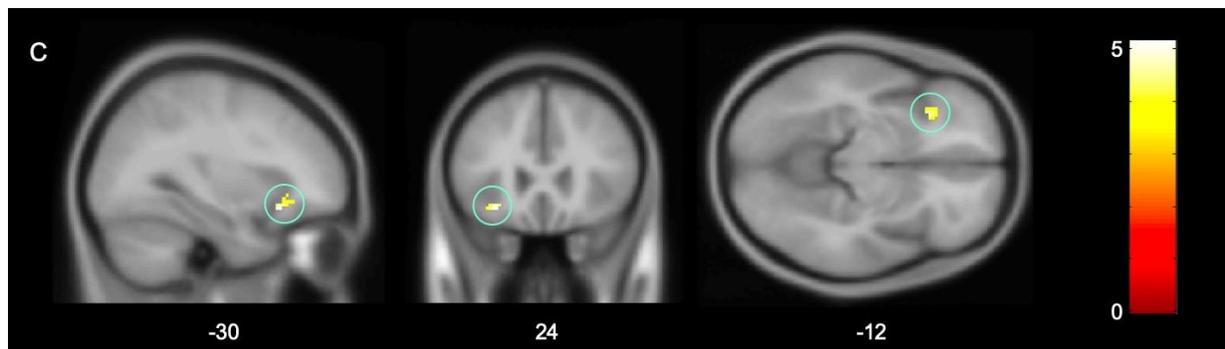
fMRT, Patient/innen Prä- vs.- Postmessung

Schwelle	ROI	Seite	MNI Koordinaten			T Score	k
			X	Y	Z		
ROI-Analyse $p < 0.05_{FWE}$	Ncl. caudatus	rechts	20	-10	24	4.49	1
		links	-18	-4	20	4.45	2
	OFC	rechts	16	-10	18	4.44	2
		links	40	28	-2	5.61	2
		links	-30	24	-12	5.41	3
ROI-Analyse $p < 0.001_{unkorr}$ >10 Voxel	ACC	links	-8	34	24	4.26	25
	Ncl. caudatus	rechts	20	-10	24	4.49	31
		links	-18	-4	20	4.45	17
	Ncl. insularis	rechts	40	26	-2	4.52	52
		links	-34	24	2	4.31	81
OFC	links	-30	24	-12	5.14	30	

Anmerkung. Cluster mit signifikanter Änderung des BOLD-Signals, ROI-Analyse.

Abbildung 16

fMRT, signifikante Zunahme des BOLD-Signals, linker OFC der Patient/innengruppe Prä vs. Post



Anmerkung. Signifikanter Cluster mit gesteigerter funktioneller Aktivität im linken OFC eingekreist (MNI Koordinaten -30,24,-12; ROI Analyse $p < 0.001$, > 10 Voxel. Farbverlauf: T score).

7 Diskussion

Diese Dissertation untersucht die Zusammenhänge von funktionellen und strukturellen Änderungen nach erfolgter FESS und somit verbessertem Riechvermögen bei Patient/innen mit einer CRSwNP bzw. CRSsNP. Ziel ist es ein besseres Verständnis zu erlangen, inwiefern strukturelle Änderungen des Gehirns in riechassozierten Arealen auch funktionelle Änderungen nach sich ziehen bzw. damit einhergehen. Nach unserem Kenntnisstand ist dies die erste Langzeitstudie, die strukturelle und funktionelle Plastizität der primären und sekundären olfaktorischen Hirnareale in Verbindung bringt.

7.1 Primäre Befunde

Für die strukturelle Gruppe der Patient/innen konnten erwartungsgemäß nach erfolgter FESS und postoperativer Wartephase signifikante Verbesserungen bei den olfaktorischen Tests (S, I, SI), der subjektiven Einschätzung der Symptome (SNOT20) und der klinischen Untersuchungsparameter (LKS, PNIF) gezeigt werden. Für die fMRT Kohorte der Patient/innen traf all dies mit Ausnahme der Messung des Schwellentests (S) zu, der sich verbesserte, jedoch nicht statistisch signifikant. Da jedoch alle weiteren klinischen und statistischen Untersuchungsparameter signifikante Verbesserungen des Riechvermögens aufwiesen, besteht die Möglichkeit, dass die Verbesserung in einem größeren Stichprobenumfang signifikant sein könnte; dies bleibt jedoch für weitere Forschung offen. Die durchschnittlichen Scores für Schwellen- und Identifikationstests sowohl für die *fMRT-Kohorte* als auch für die *strukturelle VBM und KD Kohorte* verbesserten sich von einem Hyposmieniveau über den Cut-off-Wert hinaus auf Normosmieniveau. Die Verbesserung war klinisch signifikant für ca. die Hälfte der Patient/innen.

Die Verbesserung dieser Testwerte kann als verbessertes Riechvermögen interpretiert werden, was erwartungsgemäß nur bei der Patient/innenkohorte, nicht aber bei der Kontrollgruppe im signifikanten Bereich beobachtbar war.

Assoziiert mit dem verbesserten Riechvermögen waren eine Volumenzunahme der grauen Substanz, eine Zunahme der KD und der funktionellen Aktivität in riechassozierten Hirnarealen der Patient/innen. So war eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz in der rechten Amygdala, vier kleineren Arealen innerhalb des linken OFC und angrenzenden Voxeln des entorhinalen Cortex und Parahippocampus der Patient/innenkohorte zu beobachten. Die statistisch aussagekräftigsten Veränderungen konnten im Bereich des OFC demonstriert werden. Im linken Gyrus rectus zeigte sich postoperativ eine Volumenzunahme der grauen Substanz, die auch nach Korrektur für multiples Testen Bestand hatte. Im Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Patient/innen konnte zusätzlich dazu eine signifikante *Gruppe mal Zeit* Interaktion für dieses Areal gezeigt werden. Es zeigte sich zudem postoperativ eine Zunahme der KD im OFC, welche die Korrektur für multiples Testen bestand. Auch wenn die fMRT-Ergebnisse statistisch weniger robust einzuordnen sind als die Ergebnisse der strukturellen Kohorte, konnten postoperativ in der Patient/innengruppe Cluster mit signifikant erhöhter funktioneller Aktivität innerhalb beider OFC gezeigt werden. Diese Ergebnisse hatten unter Anwendung der a priori ROI-Analyse auch nach Korrektur für multiple Tests Bestand. Darüber hinaus war in der fMRT Kohorte die funktionelle Aktivität innerhalb anderer Areale des sekundär olfaktorischen Netzwerks erhöht (Ncl. caudatus, Ncl. insularis, ACC). Für diese Areale konnte keine strukturelle Änderung gezeigt werden.

7.2 Bezug zu Hypothesen

Die untersuchten Assoziationen, sowohl Hypothese 1 als auch Hypothese 2, können anhand der vorliegenden Ergebnisse demnach angenommen werden. Nach erfolgter FESS konnten sowohl strukturelle Volumenzunahmen (Volumenvergrößerung der grauen Substanz und der KD im primären und sekundären olfaktorischen Cortex) als auch funktionelle Aktivierungszunahmen in riechassozierten Hirnarealen aufgezeigt werden. Diese signifikanten Zunahmen konnten im Vergleich bei der Kontrollgruppe nicht gezeigt werden.

Es bleibt zu erwähnen, dass nicht in allen riechassozierten Arealen jeweils strukturelle und funktionelle Änderungen zu beobachten waren. Eine Zunahme von sowohl Volumen als auch funktioneller Aktivität zeigte sich nur im OFC.

7.3 Strukturelle und funktionelle Plastizität des olfaktorischen Netzwerks

Strukturelle Änderungen, also signifikante Volumenzunahmen, konnten postoperativ in benachbarten Voxeln der rechten Amygdala, des entorhinalen Cortex und posterioren Anteilen des parahippocampalen Cortex eruiert werden. Die Amygdala und der entorhinale Cortex zählen zum primär olfaktorischen Netzwerk und erhalten direkte Informationen aus dem Bulbus

olfactorius (Gottfried, 2006; Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Der Identifikations-Score für Gerüche korreliert mit dem Volumen der grauen Substanz in der Amygdala und des rechten und linken entorhinalen Cortex von Erwachsenen (Segura et al., 2013). Eine Korrelation zwischen Volumen der Amygdala und olfaktorischer Leistung wurde auch bei Patient/innen mit beginnendem M. Parkinson gezeigt (Wattendorf et al., 2009). Darüber hinaus konnte ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz des entorhinalen Cortex bei Sommeliers festgestellt werden, bei denen angenommen wird, dass sie im Vergleich zur allgemeinen Population „Riechexperten“ sind (Banks et al., 2016). Der Parahippocampus ist Teil des sekundär olfaktorischen Cortex. Ein reduziertes parahippocampales Volumen der grauen Substanz konnte bei Anosmikern (Bitter et al., 2010b) und bei Hyposmikern (Bitter et al., 2010a) gezeigt werden. Eine Longitudinalstudie konnte eine signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz im Parahippocampus rechts und links bei Patient/innen mit postinfektiöser Riechstörung zeigen (Gellrich et al., 2018). Diese Patient/innen unterzogen sich einem 12-wöchigen Riechtraining. Anschließend daran konnte eine statistisch signifikante Verbesserung der Riechscores in der gesamten Kohorte gezeigt werden. Klinisch signifikant waren diese Verbesserungen bei 53% der Patient/innen, es wurde jedoch keine Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Die von uns durchgeführte Studie baut auf den Ergebnissen von Gellrich et al. (2018) auf und unterstützt die Hypothese, dass eine Verbesserung der Riechfähigkeit mit strukturellen Veränderungen im sekundären olfaktorischen Netzwerk einhergeht. In der gemessenen Kohorte konnten allerdings keine funktionellen Änderungen (BOLD) für Amygdala, entorhinalen Cortex und Parahippocampus trotz Volumenzunahme gezeigt werden.

Eine postoperativ gesteigerte funktionelle Aktivität konnte innerhalb des Ncl. caudatus beidseits, des Ncl. insularis und dem ACC festgestellt werden. Der Ncl. caudatus kann mit assoziativem Lernen und der Identifikation von Düften in Verbindung gebracht werden (Haruno et al., 2004; Meunier et al., 2014). Der Ncl. insularis ist Teil des gustatorischen Netzwerks (Guldin und Markowitsch, 1983) und erhält Signale aus dem Cortex piriformis (Johnson et al., 2000). Für den Ncl. insularis konnte außerdem in einer Metaanalyse eine Mehraktivierung im fMRT bei Präsentation eines Dufts im Vergleich zu einer Baseline Messung herausgestellt werden (Seubert et al., 2013a). Der Ncl. insularis ist bedeutsam bei der Verarbeitung von olfaktorischen und gustatorischen Signalen. Daher ist bei dem in unserem Versuch präsentierten Bananenduft eine gesteigerte funktionelle Aktivität zu erwarten. In der gemessenen Kohorte konnte allerdings keine strukturelle Änderung (VBM oder KD) für den Ncl. insularis oder den ACC trotz erhöhter Aktivierung gezeigt werden. Doch um die strukturelle sowie funktionelle Neuroplastizität dieser Areale tiefergehend zu untersuchen und allgemeinere Aussagen treffen zu können, bedarf es weiterer Forschung mit größerer Teilnehmerzahl.

Für den OFC konnten in dieser Studie sowohl strukturelle als auch funktionelle Änderungen in der Patient/innengruppe gezeigt werden. Die strukturelle Komponente dieser Änderung zeigte

sich als signifikante Volumenzunahme der grauen Substanz im linken OFC und der KD innerhalb des rechten OFC. Der OFC ist Teil des sekundär olfaktorischen Cortex und wird in der Literatur sowohl uni- als auch bilateral von vielen Studien als neuroanatomisches Korrelat im Zusammenhang mit dem Riechvermögen aufgeführt. Der OFC erhält Informationen des primären olfaktorischen Cortex, insbesondere aus dem Cortex piriformis und verarbeitet diese weiter (Gottfried und Dolan, 2003). Eine signifikante positive Korrelation zwischen psychophysischen Tests und dem Volumen der grauen Substanz zum Einen (Seubert et al., 2013b), als auch der KD zum Anderen (Frasnelli et al., 2010) konnte bereits für den rechten OFC gesunder Proband/innen gezeigt werden, was auf eine enge Verknüpfung von Struktur und Funktion des OFC hinweist. Diese Annahme wird durch eine weitere bestehende Studie unterstützt, in welcher ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz beidseits innerhalb des OFC bei Parfümeuren (als Riechexperten betrachtet) im Gegensatz zu Menschen ohne Riechexpertise (als Kontrollgruppe genutzt) gezeigt werden konnte (Delon-Martin et al., 2013). Die Autoren dieser Studie demonstrierten eine positive Korrelation zwischen olfaktorischer Exposition beziehungsweise olfaktorischer Erfahrung und dem erhöhten Volumen der grauen Substanz im linken OFC und vermuten eine Kausalität basierend auf der verhaltens- und lernbedingten Neuroplastizität. Konsistent dazu zeigen der rechte und linke OFC bei Patient/innen mit olfaktorischer Dysfunktion häufig ein reduziertes Volumen der grauen Substanz. Dies konnte für idiopathische olfaktorische Dysfunktion (Yao et al., 2014), posttraumatische olfaktorische Dysfunktion (Han et al., 2018) und olfaktorische Dysfunktion nach Infektion (Yao et al., 2018) erörtert werden. Der OFC konnte zudem bereits mit der bewussten Verarbeitung von Düften in Verbindung gebracht werden, so beispielsweise in einer Fallstudie eines Patienten mit einer lokalisierten rechtsseitigen OFC-Störung (Li et al., 2010). Der OFC ist darüber hinaus an der Verarbeitung von multisensorischen Eindrücken beteiligt (Gottfried und Dolan, 2003) und modelliert erfahrungs- und valenzbedingt die Wahrnehmung von Düften (Gottfried et al., 2002). Daraus lässt sich schließen, dass der OFC ein neuroanatomisches Korrelat für olfaktorische Funktion beziehungsweise auch Dysfunktion ist. Dieser Schluss wird von unseren Ergebnissen unterstützt: Postoperativ verbessertes psychophysiologisches Riechvermögen geht einher mit erhöhter struktureller sowie funktioneller Plastizität. Dementsprechend könnte ein reduziertes Volumen des OFC, wie es bei vielen olfaktorischen Störungen zu finden ist, aufgrund reduzierter oder fehlender afferenter Signale auftreten, was zu einer neuronalen Umstrukturierung führt. Eine erfolgreiche Behandlung der zugrundeliegenden Störung beispielsweise durch eine FESS könnte demzufolge diese Prozesse so modifizieren, dass es zu einer erneuten Volumenzunahme in diesen Arealen kommt.

Aktuelle Studien zu Grundlagen der strukturellen Volumenzunahme können potenzielle Erklärungen liefern. Die zellulären Korrelate solcher struktureller Änderungen, die mittels moderner Bildgebungsverfahren, wie in diesem Fall MRT, sichtbar gemacht werden können, verbleiben

derzeit spekulativ (May, 2011). Die zugrundeliegenden Änderungen könnten an Glia- oder Nervenzellen auftreten. Erfahrungsbasierte strukturelle Plastizität könnte auf axonaler Umstrukturierung, Synaptogenese und Dendritenwachstum beruhen (Barnes und Finnerty, 2010). Auch adulte Neurogenese wird im olfaktorischen Cortex diskutiert, so zum Beispiel im Bulbus olfactorius, dem Cortex piriformis und der Amygdala (Bernier et al., 2002; Shapiro et al., 2007). Angesichts des dreimonatigen postoperativen Intervalls in unserer Studie sind auch bei den hier untersuchten Proband/innen Änderungen an Gliazellen, Axonen sowie Neurogenese möglicherweise involviert gewesen.

Die Korrelation zwischen psychophysischen Riechtests und KD sowie des Volumens der grauen Substanz führen zu der Annahme, dass diese strukturellen Änderungen auch eine funktionelle Relevanz haben und bei Zunahme des Volumens diese eine Mehraktivierung in den Arealen nach sich zieht beziehungsweise diese mit bedingt. Doch die Beziehung zwischen neuroanatomischer Struktur und Funktion ist komplex (Walhovd et al., 2006) und eine Zunahme von Volumen oder Dicke lässt keine kausalen oder direkten Rückschlüsse auf die funktionelle Aktivität zu. Deshalb wurden für einen Teil der Patient/innengruppe (und parallel für eine Kontrollgruppe) zusätzlich longitudinal funktionelle MRT-Aufnahmen angefertigt. Die postoperativ gefundene Zunahme grauer Substanz und KD im OFC ging mit einer gleichgerichteten Änderung der funktionellen Aktivität in denselben Bereichen im fMRT einher. Diese Ergebnisse stützen die These, dass die strukturelle Plastizität in diesem Areal auch funktionelle Auswirkung hat und unterstreichen damit die Wichtigkeit des OFC als neuroanatomisches Korrelat des Geruchssinns. In dieser Studie wurde ein assoziativer Zusammenhang im OFC beobachtet. Ob zudem eine Kausalität vorliegt, oder sich weitere gleichgerichtete Assoziationen in mehreren Arealen bei Nutzung einer größeren Stichprobe ergeben, kann in zukünftigen Studien erörtert werden.

7.4 Bedeutung für die Praxis

Die von uns gezeigten Änderungen, also Zunahme der grauen Substanz und KD innerhalb von Arealen des primären und sekundären olfaktorischen Netzwerks, einhergehend mit gesteigerter funktioneller Aktivität und verbesserten psychophysischen Testwerten, suggerieren, dass die gezeigte Plastizität auf der peripheren Wiederherstellung der Riechfunktion durch die FESS beruht. Dieser chirurgische Eingriff bringt Riechvermögen vermutlich nicht nur auf organischer Ebene zurück, sondern trägt auch zur Neuroplastizität bei. Strukturelle Magnetresonanztomographie könnte deshalb zu einer neuen Methode bei der Beurteilung der olfaktorischen Funktion avancieren, da sie finanziell und logistisch weniger aufwändig ist, als fMRT und zudem objektiver als psychophysische Tests (Landis et al., 2003). Wobei die Kosten auch für strukturelle MRT ein limitierender Faktor für regelmäßige und flächendeckende Messungen im Vergleich zu psychophysiologischen Untersuchungen sein werden. Weiterhin liefern die

Ergebnisse wichtige Erkenntnisse für das tiefere Verständnis der olfaktorischen Funktion und deren neuroanatomischen Korrelaten.

7.5 Limitationen der Studie

Dem sorgfältig gewählten Studiendesign zum Trotz hat auch diese Studie Limitationen. Als mitunter relevanteste Limitation sei der geringe Stichprobenumfang zu nennen. Funktionelle MRT Daten konnten lediglich für die Hälfte der Teilnehmer/innen erhoben sowie ausgewertet werden. Um die gefundenen Ergebnisse weiterführend zu erforschen, sind weitere Studien durchzuführen. Darüber hinaus wurde für die Messung ein transportables, kleineres Olfaktometer genutzt, das aufgrund der fehlenden Temperierung und Anfeuchtung der Luft leichter die Atemwege der Patient/innen reizen kann, wodurch es bei langer Versuchsdauer zu Schmerzreizen und daraus resultierenden trigeminal vermittelten Signalen oder verringerter Konzentration bei den Teilnehmer/innen kommen kann (Hummel et al., 2003). Die olfaktorische Leistung ist zudem abhängig von Druck und Luftfeuchtigkeit (Kuehn et al., 2008). Die Verwendung eines Olfaktometers, welches die Luftfeuchtigkeit und Temperatur kontrolliert, könnte zu einer Verbesserung der Compliance aufgrund der langen Versuchsdauer führen und Störgrößen wie Kopfbewegungen und resultierende Artefakte minimieren. Zudem bleibt zu erörtern, ob die dreimonatige postoperative Wartephase der Experimentalgruppe einen ausreichend großen Zeitraum für die Neuroplastizität der riechassozierten Areale bietet. Ob diese Zeitspanne optimal gewählt ist, bleibt weiteren longitudinalen Studien zu erforschen. Wir konnten strukturelle und funktionelle Plastizität der primären und sekundären olfaktorischen Hirnareale in Verbindung bringen, wodurch deutliche erwartungskonforme Korrelate gezeigt werden konnten. Eine abschließende Kausalität lässt sich jedoch durch eine Longitudinalstudie noch nicht herausstellen.

8 Schlussfolgerung

Weitere Forschung zum tieferen Verständnis der komplexen Funktion des Geruchssinns und dessen neuroanatomischen Korrelaten ist notwendig. Gleiches gilt für die Neuroplastizität und die Verknüpfung struktureller Änderungen mit der funktionellen Aktivität. Sinnvoll in diesem Kontext wäre beispielsweise eine replizierende Studie mit gleichem Design, jedoch größerem Stichprobenumfang und einem präziseren Olfaktometer, um die Versuchsparameter besser kontrollieren und konstant halten zu können. Darüber hinaus wäre es von Interesse eine weitere postoperative Messung (Follow-up) durchzuführen, um weitere Ergebnisse über die Nachhaltigkeit der gezeigten Veränderungen zu gewinnen. Weitere Longitudinalstudien, die Neuroplastizität und funktionelle Aktivität im Zusammenhang mit chirurgischer Intervention untersuchen, sind anzustreben und bieten ein hochinteressantes interdisziplinäres Forschungsgebiet.

Dies ist nach unserem Wissensstand die erste longitudinale Studie, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Plastizität im olfaktorischen Cortex in Verbindung mit psychophysischen Tests bei Patient/innen im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zeigt. Es konnten methodenübergreifende, statistisch signifikante strukturelle, wie funktionelle Verbesserungen im OFC postoperativ gezeigt werden, die dessen Rolle als neuroanatomisches Korrelat der Riechfunktion weiter untermauern.

9 Literaturverzeichnis

- Albrecht J, Wiesmann M. 2006. Das olfaktorische System des Menschen. *Nervenarzt*, 77(8):931–939 DOI: 10.1007/s00115-006-2121-z.
- Anderson AK, Christoff K, Stappen I, Panitz D, Ghahremani DG, Glover G, Gabrieli JDE, Sobel N. 2003. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Nat Neurosci*, 6(2):196–202 DOI: 10.1038/nn1001.
- Andrews P j., Poirrier A-L, Lund V j., Choi D. 2016. Outcomes in endoscopic sinus surgery: olfaction, nose scale and quality of life in a prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*, 41(6):798–803 DOI: 10.1111/coa.12665.
- Anton F, Peppel P. 1991. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 41(2):617–628 DOI: 10.1016/0306-4522(91)90354-Q.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6):805–821 DOI: 10.1006/nimg.2000.0582.
- Axel R. 1995. The Molecular Logic of Smell. *Sci Am*, 273(4):154–159.
- 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.
- Barnes SJ, Finnerty GT. 2010. Sensory Experience and Cortical Rewiring. *The Neuroscientist*, 16(2):186–198 DOI: 10.1177/1073858409343961.
- Barnett EM, Evans GD, Sun N, Perlman S, Cassell MD. 1995. Anterograde tracing of trigeminal afferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *J Neurosci*, 15(4):2972–2984.
- Bernier PJ, Bédard A, Vinet J, Lévesque M, Parent A. 2002. Newly generated neurons in the amygdala and adjoining cortex of adult primates. *Proc Natl Acad Sci*, 99(17):11464–11469 DOI: 10.1073/pnas.172403999.

- Bitter T, Brüderle J, Gudziol H, Burmeister HP, Gaser C, Guntinas-Lichius O. 2010a. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects — A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347:42–47 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.06.003.
- Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Guntinas-Lichius O, Gaser C. 2010b. Anosmia Leads to a Loss of Gray Matter in Cortical Brain Areas. *Chem Senses*, 35(5):407–415 DOI: 10.1093/chemse/bjq028.
- Brämerson A, Nordin S, Bende M. 2007. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 127(2):167–174 DOI: 10.1080/00016480600801357.
- Brand G, Millot JL, Saffaux M, Morand-Villeneuve N. 2002. Lateralization in human nasal chemoreception: differences in bilateral electrodermal responses related to olfactory and trigeminal stimuli. *Behav Brain Res*, 133(2):205–210 DOI: 10.1016/S0166-4328(01)00474-0.
- Brunn A v. 1892. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle. *Arch Für Mikrosk Anat*, 39(1):632–651 DOI: 10.1007/BF02961542.
- 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.
- Busaba NY, Sin H-J, Salman SD. 2008. Impact of gender on clinical presentation of chronic rhinosinusitis with and without polyposis. *J Laryngol Amp Otol*, 122(11):1180–1184 DOI: 10.1017/S0022215107001302.
- Gaser C, Dahnke R, Kurth K, Luders E. In review. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *Neuroimage*.
- Cain WS. 2006. Contribution of the trigeminal nerve to perceived odor magnitude. *Ann N Y Acad Sci*, 237(1):28–34 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1974.tb49841.x.
- Carmichael ST, Clugnet M-C, Price JL. 1994. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 346(3):403–434 DOI: 10.1002/cne.903460306.

- Chudler EH, Dong WK, Kawakami Y. 1985. Tooth pulp-evoked potentials in the monkey: Cortical surface and intracortical distribution. *Pain*, 22(3):221–233 DOI: 10.1016/0304-3959(85)90022-3.
- Collins JG. 1997. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10, (194):1–89.
- Croy I, Hummel T. 2017. Olfaction as a marker for depression. *J Neurol*, 264(4):631–638 DOI: 10.1007/s00415-016-8227-8.
- Cuevas M, Zahnert T. 2015. Chronische Rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otol*, 94(6):395–417 DOI: 10.1055/s-0035-1549891.
- Dahnke R, Yotter RA, Gaser C. 2013. Cortical thickness and central surface estimation. *NeuroImage*, 65:336–348 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.050.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO*, 52(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.
- Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Ference EH, Tan BK, Hulse KE, Chandra RK, Smith SB, Kern RC, Conley DB, Smith SS. 2015. Commentary on gender differences in prevalence, treatment, and quality of life of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol*, 6(2):e82–e88 DOI: 10.2500/ar.2015.6.0120.
- Finger TE, Böttger B, Hansen A, Anderson KT, Alimohammadi H, Silver WL. 2003. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration. *Proc Natl Acad Sci*, 100(15):8981–8986 DOI: 10.1073/pnas.1531172100.

- Fitzek, M, Patel, P K., Solomon, PD, Lin, B, Hummel, T, Schwob, JE, & Holbrook, EH (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 1– 22.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ. 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*, 23:3 p preceding table of contents, 1–298.
- Frasnelli J, Heilmann S, Hummel T. 2004. Responsiveness of human nasal mucosa to trigeminal stimuli depends on the site of stimulation. *Neurosci Lett*, 362(1):65–69 DOI: 10.1016/j.neulet.2004.02.059.
- 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 S. 2001. Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci CMLS*, 58(4):510–519 DOI: 10.1007/PL00000876.
- 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 ML, Bouvet J-F, Finger TE, Holley A, Getchell TV. 1989. Peptidergic regulation of secretory activity in amphibian olfactory mucosa: Immunohistochemistry, neural stimulation, and pharmacology. *Cell Tissue Res*, 256(2):381–389 DOI: 10.1007/BF00218896.
- Gliklich RE, Metson R. 1995. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 113(1):104–109 DOI: 10.1016/S0194-5998(95)70152-4.
- Gottfried JA. 2006. Smell: Central Nervous Processing. Taste and Smell. An Update. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger, vol 63, pp 44-69 DOI:10.1159/000093750.

- Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. 2002. Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Neurosci*, 22(24):10819–10828 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-24-10819.2002.
- Gottfried JA, Dolan RJ. 2003. The Nose Smells What the Eye Sees: Crossmodal Visual Facilitation of Human Olfactory Perception. *Neuron*, 39(2):375–386 DOI: 10.1016/S0896-6273(03)00392-1.
- Guldin WO, Markowitsch HJ. 1983. Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the rat. *J Comp Neurol*, 215(2):135–153 DOI: 10.1002/cne.902150203.
- GraphPad Software. 2012. GraphPad Prism (6) [Software] www.graphpad.com Letzter Zugriff: 27.02.2022
- Han P, Winkler N, Hummel C, Hähner A, Gerber J, Hummel T. 2018. Alterations of Brain Gray Matter Density and Olfactory Bulb Volume in Patients with Olfactory Loss after Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 35(22):2632–2640 DOI: 10.1089/neu.2017.5393.
- Haruno M, Kuroda T, Doya K, Toyama K, Kimura M, Samejima K, Imamizu H, Kawato M. 2004. A Neural Correlate of Reward-Based Behavioral Learning in Caudate Nucleus: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of a Stochastic Decision Task. *J Neurosci*, 24(7):1660–1665 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3417-03.2004.
- Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, Bousquet PJ, Brozek G, Bruno A, Dahlén SE, Forsberg B, Gunnbjörnsdóttir M, Kasper L, Krämer U, Kowalski ML, Lange B, Lundbäck B, Salagean E, Todo-Bom A, Tomassen P, Toskala E, van Drunen CM, Bousquet J, Zuberbier T, Jarvis D, Burney P. 2011. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study. *Allergy*, 66(9):1216–1223 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x.
- 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, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. 1996a. Loss of Olfactory Function Leads to a Decrease of Trigeminal Sensitivity. *Chem Senses*, 21(1):75–79 DOI: 10.1093/chemse/21.1.75.
- Hummel T, Doty RL, Yousem DM. 2005. Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chem Senses*, 30(suppl_1):i205–i206 DOI: 10.1093/chemse/bjh186.
- 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, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lötsch J. 2003. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol*, 47(2):147–158 DOI: 10.1016/S0167-8760(02)00150-2.
- Hummel T, Schiessl C, Wendler J, Kobal G. 1996b. Peripheral electrophysiological responses decrease in response to repetitive painful stimulation of the human nasal mucosa. *Neurosci Lett*, 212(1):37–40.
- 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, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Georg Thieme Verlag.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. 2017. Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinol Suppl*, 54(26) DOI: 10.4193/Rhino16.248.
- IBM Corp. 2016. SPSS Statistics for Windows (24.0.) [Software] <https://www.ibm.com/de/de/analytics/spss-statistics-software> Letzter Zugriff: 27.02.2022

- Iannetti GD, Porro CA, Pantano P, Romanelli PL, Galeotti F, Cruccu G. 2003. Representation of different trigeminal divisions within the primary and secondary human somatosensory cortex. *NeuroImage*, 19(3):906–912 DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00139-3.
- Johansson L, Åkerlund A, Melén I, Holmberg K, Bende M. 2003. Prevalence of Nasal Polyps in Adults: The Skovde Population-Based Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112(7):625–629 DOI: 10.1177/000348940311200709.
- Johnson DMG, Illig KR, Behan M, Haberly LB. 2000. New Features of Connectivity in Piriform Cortex Visualized by Intracellular Injection of Pyramidal Cells Suggest that “Primary” Olfactory Cortex Functions Like “Association” Cortex in Other Sensory Systems. *J Neurosci*, 20(18):6974–6982 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06974.2000.
- Jonesgotman M, Zatorre RJ. 1993. Odor Recognition Memory in Humans: Role of Right Temporal and Orbitofrontal Regions. *Brain Cogn*, 22(2):182–198 DOI: 10.1006/brcg.1993.1033.
- Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, Naclerio R, Kennedy D. 1997. Sinusitis: Bench to bedside: Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol*, 99(6, Part 3):S829–S847 DOI: 10.1016/S0091-6749(97)80037-1.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 257(4):205–211 DOI: 10.1007/s004050050223.
- Kohli P, Naik AN, Farhood Z, Ong AA, Nguyen SA, Soler ZM, Schlosser RJ. 2016. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngol Neck Surg*, 155(6):936–948 DOI: 10.1177/0194599816664879.
- Kuehn M, Welsch H, Zahnert T, Hummel T. 2008. Changes of pressure and humidity affect olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265(3):299–302 DOI: 10.1007/s00405-007-0446-2.

- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. 2003. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*, 28(8):691–694 DOI: 10.1093/chemse/bjg061.
- Lawless HT, Cain WS. 1975. Recognition memory for odors. *Chem Senses*, 1(3):331–337 DOI: 10.1093/chemse/1.3.331.
- Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. 2000. Anterior Distribution of Human Olfactory Epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3):417–421 DOI: 10.1097/00005537-200003000-00016.
- Li W, Lopez L, Osher J, Howard JD, Parrish TB, Gottfried JA. 2010. Right Orbitofrontal Cortex Mediates Conscious Olfactory Perception. *Psychol Sci*, 21(10):1454–1463 DOI: 10.1177/0956797610382121.
- Li Y, Wang Y, Wu G, Shi F, Zhou L, Lin W, Shen D. 2012. Discriminant analysis of longitudinal cortical thickness changes in Alzheimer’s disease using dynamic and network features. *Neurobiol Aging*, 33(2):427.e15-427.e30 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.008.
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Woods RP, DeLuca H, Jancke L, Toga AW. 2006. Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Hum Brain Mapp*, 27(4):314–324 DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.20187>.
- Lund V, Kennedy D. 1997. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117(3):S35–S40 DOI: 10.1016/S0194-5998(97)70005-6.
- Mackay-Sim A, Kittel PW. 1991. On the Life Span of Olfactory Receptor Neurons. *Eur J Neurosci*, 3(3):209–215 DOI: 10.1111/j.1460-9568.1991.tb00081.x.
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, Frith CD. 2000. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci*, 97(8):4398–4403 DOI: 10.1073/pnas.070039597.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3):1233–1239 DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00169-1.

- MathWorks Inc. 2013. MatLab (R2013a) [Software] <https://de.mathworks.com/products/matlab.html> Letzter Zugriff: 27.02.2022
- May A. 2011. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci*, 15(10):475–482 DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.002.
- Meunier D, Fonlupt P, Saive A-L, Plailly J, Ravel N, Royet J-P. 2014. Modular structure of functional networks in olfactory memory. *NeuroImage*, 95:264–275 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.041.
- Müller A, Landis BN, Zahnert T, Reichmann H, Hummel T. 2005. Riechen: Normale Funktion und Störungen. *Aktuelle Neurol*, 32(01):15–27 DOI: 10.1055/s-2004-834578.
- Niimura Y, Nei M. 2003. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci*, 100(21):12235–12240 DOI: 10.1073/pnas.1635157100.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. 2019. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(3):719–728 DOI: 10.1007/s00405-018-5248-1.
- Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. 2006. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*, 44(1):32.
- Powell TP, Cowan WM, Raisman G. 1965. The central olfactory connexions. *J Anat*, 99(Pt 4):791–813.
- Price JL. 1973. An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex. *J Comp Neurol*, 150(1):87–108 DOI: 10.1002/cne.901500105.
- Price JL. 1985. Beyond the primary olfactory cortex: olfactory-related areas in the neocortex, thalamus and hypothalamus. *Chem Senses*, 10(2):239–258 DOI: 10.1093/chemse/10.2.239.
- Price JL. 2003. Comparative Aspects of Amygdala Connectivity. *Ann N Y Acad Sci*, 985(1):50–58 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07070.x.

- Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ. 2003. Olfaktorisches und gustatorisches System. In: Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, S. 201–218 DOI: 10.1007/978-3-8274-2340-5_9.
- Reichert JL, Postma EM, Smeets PAM, Boek WM, de Graaf K, Schöpf V, Boesveldt S. 2018. Severity of olfactory deficits is reflected in functional brain networks-An fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 39(8):3166–3177 DOI: 10.1002/hbm.24067.
- Reichert JL, Schöpf V. 2018. Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *The Neuroscientist*, 24(1):22–35 DOI: 10.1177/1073858417703910.
- Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RSR, Busa E, Morris JC, Dale AM, Fischl B. 2004. Thinning of the Cerebral Cortex in Aging. *Cereb Cortex*, 14(7):721–730 DOI: 10.1093/cercor/bhh032.
- Savic I, Gulyas B, Larsson M, Roland P. 2000. Olfactory Functions Are Mediated by Parallel and Hierarchical Processing. *Neuron*, 26(3):735–745 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81209-X.
- Schaefer ML, Böttger B, Silver WL, Finger TE. 2002. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol*, 444(3):221–226 DOI: 10.1002/cne.10143.
- Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa. *NeuroReport*, 17(13):1417 DOI: 10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8.
- Segura B, Baggio HC, Solana E, Palacios EM, Vendrell P, Bargalló N, Junqué C. 2013. Neuroanatomical correlates of olfactory loss in normal aged subjects. *Behav Brain Res*, 246:148–153 DOI: 10.1016/j.bbr.2013.02.025.
- Sekizawa S, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*, 96(1):37–48 DOI: 10.1016/0034-5687(94)90104-X.
- Seubert J, Freiherr J, Djordjevic J, Lundström JN. 2013a. Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66:333–342 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.030.

- Seubert J, Freiherr J, Frasnelli J, Hummel T, Lundström JN. 2013b. 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.
- Shapiro LA, Ng KL, Kinyamu R, Whitaker-Azmitia P, Geisert EE, Blurton-Jones M, Zhou Q-Y, Ribak CE. 2007. Origin, migration and fate of newly generated neurons in the adult rodent piriform cortex. *Brain Struct Funct*, 212(2):133–148 DOI: 10.1007/s00429-007-0151-3.
- Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. 2004. Prevalence of the Chronic Sinusitis Diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 130(3):320–323 DOI: 10.1001/archotol.130.3.320.
- Small DM. 2012. Flavor is in the brain. *Physiol Behav*, 107(4):540–552 DOI: 10.1016/j.physbeh.2012.04.011.
- Sommer JU, Mabooshe W, Griebel M, Heiser C, Hörmann K, Stuck BA, Hummel T. 2012. A mobile olfactometer for fMRI-studies. *J Neurosci Methods*, 209(1):189–194 DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.05.026.
- Stolzmann P, Boss A. 2012. Physikalisch-technische Grundlagen. In: Scheffel H, Alkadhi H, Boss A, Merkle EM (Hrsg) *Praxisbuch MRT Abdomen und Becken*. Springer, Berlin, Heidelberg, S. 1–9 DOI: 10.1007/978-3-642-25340-9_1.
- Stone H, Carregal EJA, Williams B. 1966. The olfactory-trigeminal response to odorants. *Life Sci*, 5(23):2195–2201 DOI: 10.1016/0024-3205(66)90081-6.
- Stuck BA, Bachert C, Federspil P, Hosemann W, Klimek L, Mösges R, Pfaar O, Rudack C, Sitter H, Wagenmann M, Hörmann K. 2007. Leitlinie „Rhin sinusitis“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *HNO*, 55(10):758–777 DOI: 10.1007/s00106-007-1589-6.
- Toller SV. 1999. Assessing the Impact of Anosmia: Review of a Questionnaire's Findings. *Chem Senses*, 24(6):705–712 DOI: 10.1093/chemse/24.6.705.

- Vento SI, Simola M, Ertama LO, Malmberg CHO. 2001. Sense of Smell in Long-Standing Nasal Polyposis. *Am J Rhinol*, 15(3):159–164 DOI: 10.2500/105065801779954229.
- Walhovd KB, Fjell AM, Dale AM, Fischl B, Quinn BT, Makris N, Salat D, Reinvang I. 2006. Regional cortical thickness matters in recall after months more than minutes. *NeuroImage*, 31(3):1343–1351 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.011.
- Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, Bilecen D, Wolfensberger M, Fuhr P, Hummel T, Westermann B. 2009. Olfactory Impairment Predicts Brain Atrophy in Parkinson's Disease. *J Neurosci*, 29(49):15410–15413 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1909-09.2009.
- Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group. 2020. Statistical Parametric Mapping (12) [Software] <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/> Letzter Zugriff: 27.02.2022
- Whitcroft KL, Andrews PJ, Randhawa PS. 2017a. Peak nasal inspiratory flow correlates with quality of life in functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*, 42(6):1187–1192 DOI: <https://doi.org/10.1111/coa.12859>.
- Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. 2017b. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *The Laryngoscope*, 127(2):291–295 DOI: 10.1002/lary.26229.
- Whitcroft KL, Hummel T. 2020. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, 323(24):2512–2514 DOI: 10.1001/jama.2020.8391.
- Yao L, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. 2014. Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chem Senses*, 39(9):755–760 DOI: 10.1093/chemse/bju047.
- Yao L, Yi X, Pinto JM, Yuan X, Guo Y, Liu Y, Wei Y. 2018. Olfactory cortex and olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious olfactory loss. *Brain Imaging Behav*, 12(5):1355–1362.
- Zatorre RJ, Jones-Gotman M, Evans AC, Meyer E. 1992. Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature*, 360(6402):339–340 DOI: 10.1038/360339a0.

Zhang Z, Adappa ND, Doghramji LJ, Chiu AG, Lautenbach E, Cohen NA, Palmer JN. 2014. Quality of life improvement from sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients with asthma and nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(11):885–892 DOI: 10.1002/alr.21406.

10 Anhang

Anhang 1: Anamnesebogen: Rhinonasale Vorgeschichte

Date: _____
Patient/Control No: _____ Scan No: _____ Pre/Post op: _____

Fragebogen:

Bitte beantworten Sie alle folgenden Fragen. Wenn Sie nicht in der Lage sind, alle diese Fragen zu beantworten, teilen Sie es uns bitte mit und wir werden versuchen zu helfen.

Geburtsdatum: _____ Gewicht: _____
Geschlecht: _____ (M/W) Größe: _____

Diagnose: _____
(z.B. Chronische Rhinosinusitis, Chronische Rhinosinusitis mit Polypen)

Dauer der Beschwerden: _____
Wann ist der Termin Ihrer bevorstehenden Operation: _____

	Ja	Nein
Leiden Sie an Asthma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie schon einmal ein Schädelhirntrauma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie oder ein Mitglied ihrer Familie an Morbus Parkinson?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie oder ein Mitglied ihrer Familie an Alzheimer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an sonstigen Neurologischen Erkrankungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Leiden Sie an anderen Erkrankungen wie?
(z.B. Diabetes, Bluthochdruck oder Weiteres)
→ Falls ja, bitte spezifizieren:

Verwenden Sie zurzeit Medikamente für ihre Nase?
(z.B. Nasenspray (welches?), Steroid-, Antihistamin Tabletten)
→ Falls ja welche, wie oft und seit wann:

Haben Sie in der Vergangenheit Medikamente für ihre Nase genommen?
→ Falls ja welche, wie oft und wie lange:

Nehmen Sie zurzeit sonstige Medikamente?
→ Falls ja welche, wie oft und wie lange schon:

Leiden Sie an einer Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber:

- Medikamente:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
→ Falls ja, bitte spezifizieren: _____		
- Gräser, Pollen, etc:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Lebensmittel:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wurden Sie schon einmal im Nasenbereich Operiert?
→ Falls ja wann und Art der Operation:

Rauchen Sie? Ja Nein Gelegentlich Sie haben geraucht
Falls sie geraucht haben wie lange ist es her _____ und wann haben sie aufgehört _____
Falls sie Rauchen wie viele am Tag _____ und seit wann _____

Trinken Sie Alkohol? Ja Nein Gelegentlich
Falls sie Alkohol trinken wie viel trinken sie in der Woche: _____ (z.B. 7 Gläser Wein)

Anhang 2: SNOT20, Fragebogen (sino-nasal outcome test)

Date:

Patient/Control No:

Scan No:

Pre/Post op:

SNOT-20 GAV:

Um beurteilen zu können, wie stark die einzelnen Symptome ausgeprägt sind, kreuzen Sie bitte bei jeder einzelnen Frage die entsprechende Ziffer an.		Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht mehr werden
Einzelfragen							
1	Nasatmungsbehinderung	0	1	2	3	4	5
2	Niesreiz	0	1	2	3	4	5
3	Ständiges Naselaufen	0	1	2	3	4	5
4	Sekretfluss in den Rachen	0	1	2	3	4	5
5	Dickes, schleimiges Nasensekret	0	1	2	3	4	5
6	Räusperzwang, trockener Hals	0	1	2	3	4	5
7	Husten	0	1	2	3	4	5
8	Druckgefühl auf den Ohren	0	1	2	3	4	5
9	Ohrenschmerz	0	1	2	3	4	5
10	Riechminderung	0	1	2	3	4	5
11	Schwindelgefühl	0	1	2	3	4	5
12	Gesichtsschmerz, Druckgefühl im Gesicht	0	1	2	3	4	5
13	Probleme beim Einschlafen	0	1	2	3	4	5
14	Nächtliches Aufwachen	0	1	2	3	4	5
15	Tagesmüdigkeit	0	1	2	3	4	5
16	Verminderte Leistungsfähigkeit	0	1	2	3	4	5
17	Konzentrationsschwäche	0	1	2	3	4	5
18	Frustrationen/ Rastlosigkeit/ Reizbarkeit	0	1	2	3	4	5
19	Traurigkeit	0	1	2	3	4	5
20	Nebenhöhlenbeschwerden sind mir peinlich	0	1	2	3	4	5

Anhang 3: Hedonik und Intensität der präsentierten Düfte (fMRT)

Probandennummer:

Geruch 1

1. Wie angenehm oder unangenehm empfinden Sie den als erstes angebotenen Geruch?

-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
Sehr unangenehm					Neutral				Sehr angenehm	

2. Wie Intensiv riechen Sie den als erstes angebotenen Geruch?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gar nicht intensiv									sehr intensiv	

Geruch 2

3. Wie angenehm oder unangenehm empfinden Sie den als zweites angebotenen Geruch?

-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5
Sehr unangenehm					Neutral				Sehr angenehm	

4. Wie Intensiv riechen Sie den als zweites angebotenen Geruch?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gar nicht intensiv									Sehr intensiv	

Anhang 4: Sniffin' Sticks, Auswertungsbogen: Schwellentest, Identifikationstest
(Psychophysische Tests)

Date:
Patient/Control No:
Pre/Post op:

Scan No:

Wird von dem Untersucher ausgefüllt

	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Threshold total: _____

1	Orange	Blackberry	Strawberry	Pineapple
2	Smoke	Glue	Shoe Leather	Grass
3	Honey	Vanilla	Chocolate	Cinnamon
4	Chives	Peppermint	Spruce	Onions
5	Coconut	Banana	Walnut	Cherry
6	Peach	Apple	Lemon	Grapefruit
7	Liquorice	Gummy bears	Chewing Gum	Cookies
8	Mustard	Rubber	Menthol	Turpentine
9	Onions	Sauerkraut	Garlic	Carrots
10	Cigarettes	Coffee	Wine	Candle Smoke
11	Melon	Peach	Orange	Apple
12	Cloves	Pepper	Cinnamon	Mustard
13	Pears	Plums	Peach	Pineapple
14	Camomile	Raspberries	Rose	Cherry
15	Aniseed	Rum	Honey	Spruce
16	Bread	Fish	Cheese	Ham

Identification total: _____

Anhang 5: PNIF, Peak Nasal Inspiratory Flow (Psychophysische Tests)

PNIF (Bi): 1. _____
2. _____
3. _____

Best PNIF: _____

Anhang 6: Rhinoskopie-Auswertungsbogen (Psychophysische Tests)

Date: _____
 Patient/Control No: _____ Scan No: _____
 Pre/Post op: _____

Lund Kennedy Score:

	Right	Left
Oedema 0 - absent 1 - mild 2 - severe (polypoidal)		
Polyps 0 - absent 1 - middle meatus only 2 - beyond middle meatus 3 - completely obstructing nose		
Discharge 0 - absent 1 - serous 2 - purulent		
Crusting (post op) 0 - absent 1 - mild 2 - severe		
Scarring (post op) 0 - absent 1 - mild 2 - severe		

Polyp Grading (Hadley):

	Right	Left
Grade		

Grade 1: smallest size polyps within the MM not reaching the inferior edge of the MT

Grade 2: polyps within the MM reaching the inferior border of the MT.

Grade 3: polyps extending into the nasal cavity below the edge of the MT but not below the inferior edge of the IT.

Grade 4: polyps filling up the nasal cavity

Grade 5: polyps reaching floor of nasal cavity (not shown)



Olfactory Cleft:

	Right	Left
Visible (Y/N)		
Abnormalities?		

Other Endoscopic findings: _____

Anhang 7: Einstellungen MRT/fMRT

MRT-Einstellungen bei den funktionellen Durchläufen:

Auflösung (Voxelgröße): 3x3x3,75 mm

Basisauflösung (Matrix): 672x672 Voxel

TR: 2500ms

TE: 22ms

FA: 90°

Field of View Auslese: 1680x1680mm

Field of View Phase 100%

MRT-Einstellungen bei der anatomischen T1-gewichteten Aufnahme:

Auflösung (Voxelgröße): 0,7x0,7x1 mm

Basisauflösung (Matrix) 348x384 Voxel

TR: 1890ms

TE: 3,24ms

FA: 15°

Field of View Auslese: 253x280 mm

Field of View Phase 90,6%