

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

Ableitung von Elektroolfaktogrammen an Patienten mit Riechstörung und
gesunden Probanden

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Georg Stupka

aus Görlitz

Dresden 2022

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung: (Verteidigungstermin)

gez.: -----
Vorsitzender der Promotionskommission

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS	II
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
III	TABELLENVERZEICHNIS	VI
IV	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1	EINLEITUNG	1
2	STAND DER WISSENSCHAFT	3
2.1	GRUNDLAGEN DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE ZUM VERSTÄNDNIS VON GERUCHSWAHRNEHMUNGEN.....	3
2.1.1	<i>Mucus</i>	3
2.1.2	<i>Riechepithel</i>	3
2.1.2.1	Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN).....	4
2.1.2.2	Stützzellen	4
2.1.2.3	Basalzellen	4
2.1.3	<i>Lamina propria</i>	4
2.1.3.1	Bowman-Drüsen	5
2.1.3.2	Axone.....	5
2.2	POSTTRAUMATISCHE UND POSTVIRALE RIECHSTÖRUNGEN	5
2.2.1	<i>Posttraumatische Riechstörungen</i>	6
2.2.2	<i>Postvirale Riechstörungen</i>	7
2.3	REGENERATION DES OLFAKTORISCHEN SYSTEMS	10
2.4	TESTVERFAHREN	12
2.5	CHARAKTERISIERUNG DES ELEKTROOLFAKTOGRAMMS.....	13
2.5.1	<i>Begriffserläuterung</i>	13
2.5.2	<i>Die langsame, negative Spannungsschwankung – das EOG (i.e.S.)</i>	15
2.5.2.1	Zellulärer Ursprung und Lokalisation am ORN	15
2.5.2.2	Generierung des negativen Potentials	16
2.5.2.3	Charakterisierung des EOG (i.e.S.).....	17
2.5.3	<i>Initial kurze positive Potentiale</i>	18
2.5.4	<i>Lang anhaltende positive Potentiale</i>	19
2.5.5	<i>„On-“ und „Off-Potentiale“</i>	20
2.6	RIECHTRAINING.....	21
3	MATERIAL UND METHODIK	23
3.1	PROBANDENREKRUTIERUNG, ANAMNESE, EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN, ETHIK.....	23
3.2	SDI-WERT.....	24
3.3	EOG-GEWINNUNG	25
3.3.1	<i>Messelektrode</i>	26

3.3.2	<i>Kontrollpunkt 1</i>	27
3.3.3	<i>Setting zur Applikation des Gasgemisches</i>	27
3.3.4	<i>Gasgemische</i>	30
3.3.5	<i>Versuchsablauf</i>	30
3.3.6	<i>Kontrollpunkt 2</i>	31
3.4	PROBANDEN.....	31
3.5	THERAPIE.....	32
3.6	AUSWERTUNG	32
4	ERGEBNISSE	34
4.1	SDI- WERT UND ALTER DER PROBANDEN	34
4.2	VERGLEICH GESUND VS. KRANK	34
4.3	ANZAHL EOGs (i.e.S.) KRANKER PROBANDEN, AUFGESCHLÜSSELT NACH SCHWEREGRAD UND GENESE	36
4.4	AUSWERTUNG NACH DEM SCHWEREGRAD DER RIECHSTÖRUNG.....	37
4.5	VERGLEICH POSTVIRAL VS. POSTTRAUMATISCH	37
4.6	AUSWERTUNG RIECHGESTÖRTE VOR UND NACH RIECHTRAINING.....	38
4.6.1	<i>Vergleich der Häufigkeit der Potentiale vor, zu nach Riechtraining</i>	39
4.6.2	<i>Vergleich verschiedener Parameter der Patienten und der EOGs (i.e.S.)</i>	39
4.6.3	<i>Vergleich der Anzahl der Potentiale von Probanden mit und ohne klinischer Verbesserung im SDI40</i>	
4.6.4	<i>Auswertung der Daten nach Riechtraining, geordnet nach Schweregrad</i>	41
4.6.5	<i>Auswertung der Daten nach Riechtraining, geordnet nach Ursache der Riechstörung</i>	41
5	DISKUSSION	42
5.1	BEWERTUNG DER ERGEBNISSE DES VERGLEICHES GESUND VS. KRANK.....	42
5.1.1	<i>Potenzielle Fehlerquellen im Versuchsaufbau</i>	43
5.1.2	<i>Biologische Ursachen</i>	44
5.2	BEWERTUNG DER ERGEBNISSE VOR, ZU NACH RIECHTRAINING.....	47
6	AUSBLICK	49
7	LITERATURVERZEICHNIS	50
8	ANHANG	59
8.1	ZENTRAL PENETRIERENDE XENOBIOTIKA.....	59
8.2	ANAMNESEBOGEN.....	60
8.3	BEISPIEL SDI-WERTTESTUNG.....	62
8.4	BEISPIEL POSITIONSBSCHREIBUNG ELEKTRODE	63
9	ZUSAMMENFASSUNG	64

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines olfaktorischen Rezeptorneurons in der Riechschleimhaut; Azan; modifizierte Grafik der Medizinischen Hochschule Hannover; 1. Zilien 2. Dendrit 3. Soma 4. Axonhügel 5. Axon.....	4
Abbildung 2 Häufigkeit und Ursachen von Riechstörungen; Ergebnisse einer Umfrage an 144 HNO-Kliniken nach Damm et al. 2004.....	6
Abbildung 3 Ursachen posttraumatischer Riechstörung nach Coelho und Costanzo 2016 A: Störungen der Konduktion; B: Schädigung des Riechnerven; C: zentrale Läsionen.....	7
Abbildung 4 Riechepithel eines Patienten mit posttraumatischer Riechstörung, Lichtmikroskop 400-fach, Yamagishi 1988; reduzierte Anzahl von ORN bei insgesamt verringerter Dicke des Epithels; Pfeile = olfaktorische Rezeptorneurone	7
Abbildung 5 Elektronenmikroskopische Aufnahme eines ORN eines posttraumatischen Patienten Jafek et. al 2002.....	7
Abbildung 6 Gesunde Riechschleimhaut; Lichtmikroskop 400-fach; Yamagishi 1988; S: Stützzellen; O: olfaktorische Rezeptorneurone; B: Basalzellen	7
Abbildung 7 Proben von Patienten mit postviraler Anosmie; Yamagishi 1988; Lichtmikroskop 400 fach; Reduzierte Anzahl an ORN (Pfeil).....	8
Abbildung 8 Proben von Patienten mit postviraler Anosmie; Yamagishi 1988; Lichtmikroskop 400fach; reduzierte Schichtdicke des Epithels – ohne ORN	8
Abbildung 9 Reaktion des olfaktorischen Epithels nach Stimulation mit dem Duftstoff Butanol. Vertikale Linie entspricht 1 mV, horizontale Linie entspricht 2 Sekunden. Ausschlag nach oben in dieser Abbildung zeigt eine negative Potentialschwankung an, Ottoson, 1995	15
Abbildung 10 Schematische Darstellung, der an der Zellmembran stattfindenden Prozesse	17
Abbildung 11 Initial kurzes Potential nach Reizung von Froschepithel mit Pyrrol; modifiziert nach Gesteland 1964	18
Abbildung 12 Rein positives Potential nach Reizung von Froschepithel mit Methanol; modifiziert nach Gesteland 1964	19

Abbildung 13 Formvarianten nach Takagi und Shibuya 1959; horizontale Linien über den Potentialen entsprechen der Dauer des olfaktorischen Reizes; vertikale und horizontale Balken rechts im Bild entsprechen 50 μ V und 1 s	20
Abbildung 14 Proband mit Elektroden	26
Abbildung 15 Elektrode endonasal	26
Abbildung 16 Nasenelektrode.....	27
Abbildung 17 Versuchsanordnung.....	29
Abbildung 18 Schematische Darstellung eines Versuchsablaufes an einer Position	
CO ₂ = Kohlendioxid; PEA= Phenylethylalkohol; H ₂ S; nach einer Latenz (Lat.) von 0,5 Sekunden (s) setzt ein Stimulus (S) ein. Die weiteren 9,24 Sekunden nach Abschluss des Reizes wurden ebenfalls aufgezeichnet. Während der gesamten 10,24 s hielt der Proband die Luft an. Danach folgte eine Pause von 60s. ISI= Interstimulusintervall; Aufzeichnung = der Zeitraum, der gespeichert wurde.	31

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht olfaktometrischer Testverfahren (Vgl. Delank, 1998).....	13
Tabelle 2 Mittelwerte für den SDI-Wert und Alter der Gruppen „Gesund“ und „Krank“	34
Tabelle 3 Anzahl der abgeleiteten Potentiale (NMP für CO ₂ und EOG für PEA und H ₂ S) der jeweiligen Gruppen.....	35
Tabelle 4 Erster Untersuchungstermin unter dem Reiz Phenylethylalkohol	36
Tabelle 5 Erster Untersuchungstermin unter dem Reiz Schwefelwasserstoff	36
Tabelle 6 Anzahl der EOGs (i.e.S.) in Abhängigkeit der Schwere der Riechstörung.....	37
Tabelle 7 Anzahl der Potentiale (NMP oder EOG) in Abhängigkeit der Ursache der Riechstörung.....	38
Tabelle 8 Wilcoxon Test-Ränge für PEA und H ₂ S, a – zum 1. Untersuchungszeitpunkt EOG vorhanden + zum 2. Untersuchungszeitpunkt kein EOG vorhanden, b – zum 2. Untersuchungszeitpunkt EOG ableitbar + zum 1. Untersuchungszeitpunkt kein EOG ableitbar, c – zum 1. und 2. Termin jeweils kein oder ein EOG vorhanden.....	39
Tabelle 9 Vergleiche verschiedener Parameter von Probanden, welche an 2 Untersuchungszeitpunkten untersucht wurden	40
Tabelle 10 Vergleich der Anzahl der Potentiale von Probanden mit und ohne klinischer Verbesserung im SDI	41
Tabelle 11 Zusammenstellung von Xenobiotika, welche in olfaktorische Rezeptorneurone penetrieren können und anschließend nach zentral transportiert werden können (modifiziert nach Doty, 2008).....	59

IV Abkürzungsverzeichnis

AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

cAMP - zyklisches Adenosinmonophosphat

CCCRC - Connecticut Chemosensory Clinical Research Center

Covid 19 - Corona Virus disease 2019

EEG - Elektroenzephalografie

EOG - Elektroolfaktogramm

EOG (i.e.S.) - Elektroolfaktogramm im engeren Sinne

EOG (i.w.S.) - Elektroolfaktogramm im weiteren Sinne

GBC - Globöse Basal Cell

HBC - Horizontal Basal Cell

HI-Virus - Human Immunodeficiency Virus

H₀ - Nullhypothese

HNO - Hals-Nasen-Ohren

ISI - Interstimulusintervall

MRT/fMRT - Magnetresonanztomographie/ funktionelle Magnetresonanztomographie

NMP - negatives Mukosapotentiale

OEP - olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale

OMP - Olfactory Marker Protein

ORN - Olfactory Receptor Neuron

PEA - Phenylethylalkohol

ppm - parts per million

SARS-CoV-2 - Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

SDI-Wert - Schwellen-, Diskriminations-, Identifikationswert

UPSIT - University of Pennsylvania Smell Identification Test

1 Einleitung

Riechstörungen sind ein häufiger Behandlungsgrund in deutschen Kliniken. Eine Studie ergab, dass im Durchschnitt „pro Klinik 46 Patienten im Monat mit Riechstörungen behandelt [...]“ werden. „In Deutschland wurden somit etwa 79.000 Patienten mit Riechstörungen allein in HNO-Kliniken vorstellig, wobei Besuche bei niedergelassenen Kollegen bzw. Kliniken/Praxen anderer Fachrichtungen (Neurologie, Psychiatrie) nicht eingeschlossen waren“ (Damm et al., 2004). Diese Situation, welche bereits vor der SARS-CoV-2-Pandemie bestand, gewinnt durch eine große Anzahl neuer Patienten mit Riechstörungen an Bedeutung.

Um diesem Problem zu begegnen, wurden Algorithmen (Vgl. AWMF, 2016) und Instrumente zur Diagnostik entwickelt (u.a. Kobal 1981, Hummel et al. 1997, Delank 1998), Therapieverfahren (Vgl. AWMF, 2016) festgelegt und Klassifikationen definiert. Riechstörungen werden einerseits, diesen folgend, nach ihrem Schweregrad in Hyper-, Norm-, Hyp- und Anosmie oder andererseits der Ätiologie nach geordnet. Hier wird zunächst die Einteilung in sinunasale und nicht-sinunasale Riechstörungen getroffen. Bei Ersteren kommt es, zumeist aufgrund einer chronisch entzündlichen bzw. konduktorischen Störung der Nase, zu einer Einschränkung der Riechfunktion.

In der zweiten Gruppe der nicht-sinusalen Problematiken liegt die Störung in einer direkten Schädigung des Riechepithels oder der nachgeschalteten Verarbeitungsbahnen (Vgl. Förster et al., 2004). Hierzu zählen unter anderem postvirale und posttraumatische Riechstörungen (siehe Kapitel 2.2.). Die Ätiologie und Pathophysiologie, speziell dieser beiden Gruppen, wurde bereits in vielen Untersuchungen beleuchtet (Vgl. Sumner, 1964; Vgl. Yamagishi et al., 1994; Vgl. Yousem et al., 1996; Vgl. Doty et al., 1997; Vgl. Sugiura, 1998; Vgl. Renzi et al., 2002; Vgl. Bryche et al., 2020). Dadurch, sowie mithilfe grundlegender pathophysiologischer Überlegungen, entstanden Hypothesen zur Genese dieser Riechstörungen. Hierbei wurde das vorhandene Methodenspektrum jedoch nicht vollständig ausgeschöpft. Die Folge ist, dass es bisher keine Untersuchung am lebenden Gewebe von Menschen mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung gibt, welche isoliert die Funktionsfähigkeit des Riechepithels betrachtet. Die Methode der Wahl zur Untersuchung dieses Problems ist das Elektroolfaktogramm (EOG).

Die vorliegende Arbeit soll diese Lücke füllen. Sie stellt eine klinisch empirische Studie dar, welche die erhobenen Daten von gesunden Probanden mit den Ergebnissen von Patienten mit postviraler und posttraumatischer Riechstörungen vergleicht. Ziel ist es, bestehende Thesen zur Genese besagter Riechstörungen mithilfe elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren zu untermauern bzw. zu widerlegen. In einem zweiten Teil der Arbeit werden die

erhobenen Daten von riechgestörten Patienten, im Sinne einer prospektiven Studie, mit Ergebnissen einer zweiten Untersuchung derselben Patienten nach erfolgter Therapie verglichen. Ziel hierbei ist es herauszufinden, ob eventuelle Verbesserungen in der Riechfähigkeit auf Veränderungen in der Riechschleimhaut oder anderen Ursachen zurückzuführen und diese elektrophysiologisch charakterisierbar sind.

Die gegenwärtigen Analysen wurden im Rahmen der retrospektiven Auswertung von Untersuchungen an Patienten durchgeführt, was durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus positiv begutachtet wurde (EK12012006).

2 Stand der Wissenschaft

Um die vorliegende Arbeit in ihrer Gesamtheit zu verstehen, sind grundlegende Kenntnisse der Anatomie und Physiologie der Riechschleimhaut notwendig. Diese sollen im folgenden Kapitel vermittelt werden.

2.1 Grundlagen der Anatomie und Physiologie zum Verständnis von Geruchswahrnehmungen

Bedingt durch die Aktivierung der inspiratorischen Muskulatur mit folgender Sogentstehung in den oberen Atemwegen, kommt es zum Durchströmen der Nase mit Luft. Diese wird durch die Strömungsmechanik der Nase auch an die Riechschleimhaut herangeführt, welche im Wesentlichen aus zwei Teilbereichen besteht:

1. Der Schicht Mukus, in der die im Luftstrom befindlichen Moleküle gelöst werden und
2. dem eigentlichen Riechepithel.

Subepithelial liegt die Lamina propria gefolgt vom jeweilig darunter liegenden Knochen.

2.1.1 Mukus

Die Schichtdicke des Mukus wird im Mittel mit 35 μm angegeben (Vgl. Getchell et al., 1984), wobei er sich mit einer durchschnittlichen Bewegungsgeschwindigkeit von 9,0mm/min mit Schwankungen von 5,8 bis 13,5 mm/min (Vgl. Kärjä et al., 1982) über die Mukosa bewegt. Verschiedene Modelle betonen die zentrale Rolle der Diffusion der Duftmoleküle beim Zugang zum Rezeptor (Vgl. Getchell et al., 1980; van Drongelen et al., 1982). Hier wird eine typische Diffusionszeit von 300 ms für eine 35 μm dicke Schicht von Schleim, unter der Grundannahme, dass die Viskosität des Schleims der von Wasser entspricht sowie die im Schleim befindliche Zilienmatrix die freie Diffusion nicht behindert, angenommen (Vgl. Getchell et al., 1984). Die vorgenannten Untersuchungen sind zumeist am Nager oder am Frosch durchgeführt worden. Neuere Untersuchungen am Menschen betonen die Rolle von Duft-bindenden Transportproteinen innerhalb der Schleimschicht (Vgl. Yoshikawa et al., 2018).

2.1.2 Riechepithel

Das olfaktorische Epithel besitzt im Wesentlichen folgende Zelltypen:

1. Olfaktorische Rezeptorneurone
2. Stützzellen
3. Basalzellen

2.1.2.1 Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN)

ORN sind primäre bipolare Sinneszellen, die am apikalen Ende durch zahlreiche, in den Mukus ragende feine Zilien, unter Bildung einer Matrix, mit der Außenwelt in Kontakt treten. Hier befinden sich die eigentlichen Riechrezeptoren (Vgl. Getchell et al., 1980). Am basalen Pol entspringt ein nicht myelinisiertes Axon aus dem Axonhügel, welches ohne Kollateral- oder Synapsenbildung im Riechnerven bis zum Riechkolben zieht (siehe Abbildung 1). Zentrale Aufgaben der ORN sind die Wahrnehmung von Gerüchen sowie die Übermittlung von Quantität, Dauer und Qualität des Geruchs an höhere Zentren.

Durch Versuche am Frosch wird angenommen dass ORN eine Lebenszeit von unter 3 Monaten besitzen (Vgl. Moulton et al., 1970 nach Getchell and Getchell, 1991; Graziadei and Metcalf, 1971). Ob dies auch für den Menschen gilt ist Gegenstand aktueller Forschung (siehe Kapitel 2.3).

2.1.2.2 Stützzellen

Stützzellen sind ebenfalls bipolar aufgebaut. Die distale Membran reicht mittels Mikrovilli bis in die Mukusschicht, wohingegen der basale Anteil zwischen den Basalzellen an die Lamina propria heranreicht. Stützzellen sind durch „Tight junctions“, Proteinen der Membran, welche die Zellen wie Schlussleisten umgeben und diese mit der Nachbarzelle verbinden, umgeben.

Verschiedene Aufgaben der Stützzellen werden diskutiert:

1. Sekretion von Mucopolysacchariden in die über ihnen befindliche Mukusschicht (Vgl. Getchell et al., 1984)
2. Aufnahme und Abtransport von Xenobiotika (Vgl. Rafols und Getchell, 1983)
3. Abgrenzung der ORN voneinander (Vgl. Graziadei und Metcalf, 1971)
4. Bildung einer Führungsschiene für nachgebildete ORN (Vgl. Rafols und Getchell, 1983)
5. Aufrechterhaltung des Ionengleichgewichts in der extrazellulären Matrix (Vgl. Graziadei und Metcalf, 1971; Vgl. Trotier, 1998)

Abbildung 1 Schematische Darstellung eines olfaktorischen Rezeptorneurons in der Riechschleimhaut; Azan; modifizierte Grafik der Medizinischen Hochschule Hannover; 1. Zilien 2. Dendrit 3. Soma 4. Axonhügel 5. Axon

2.1.2.3 Basalzellen

Die Hauptfunktion der in der Nähe der Basalmembran gelegenen Zellen ist die Regeneration von ORN und Stützzellen (Vgl. Graziadei und Metcalf, 1971).

2.1.3 Lamina propria

Die dünne, subepithelial gelegene Bindegewebsschicht enthält neben Bindegewebe:

1. Blutgefäße
2. Seröse Drüsen (u.a. Bowman-Drüsen)
3. Faszikel von Axonen

2.1.3.1 Bowman-Drüsen

Bei der Regelung des extrazellulären Milieus spielen diese überwiegend serösen Drüsen eine tragende Rolle. Durch die Ausführungsgänge, welche durch das Epithel hindurchziehen, sezernieren diese Drüsen u.a. duftstoffbindende Proteine (Vgl. Pelosi, 2001). „Ihr Sekret beteiligt sich an der Aufrechterhaltung der Ionenbalance und der pH-Regulation und beeinflusst in noch nicht genau bekannter Weise die Bindung von Liganden an die Rezeptoren [...]“ (Hummel und Welge-Lüssen, 2008, S. 16).

2.1.3.2 Axone

„Olfactory Ensheathing Cells“ umgeben ca. 20-100 µm dicke Faszikel von Axonen, die zur Lamina cribrosa ziehen. Diese gliaähnlichen Zellen führen die Axone der ORN in die für sie spezifischen Abschnitte des Riechkolbens und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Verhinderung von Fehlverschaltungen (Vgl. Schwarting et al., 2000).

Für ein besseres Verständnis der Veränderungen bei posttraumatischen und postviralen Riechstörungen folgt eine kurze Einführung.

2.2 Posttraumatische und postvirale Riechstörungen

Der allgemeinen ätiologischen Einteilung der Riechstörungen folgend ordnet man die posttraumatischen und postviralen Hyposmien, den nichtsinunasalen Riechstörungen zu (Vgl. Förster et al., 2004). Auf die Gesamtheit aller Riechstörungen bezogen machen diese beiden Gruppen lediglich 16% der Hyposmien aus, stellen jedoch in der Gruppe der Riechstörungen mit nichtsinunasaler Problematik zusammengenommen die Mehrheit (siehe Abbildung 2) (Vgl. Damm et al., 2004).

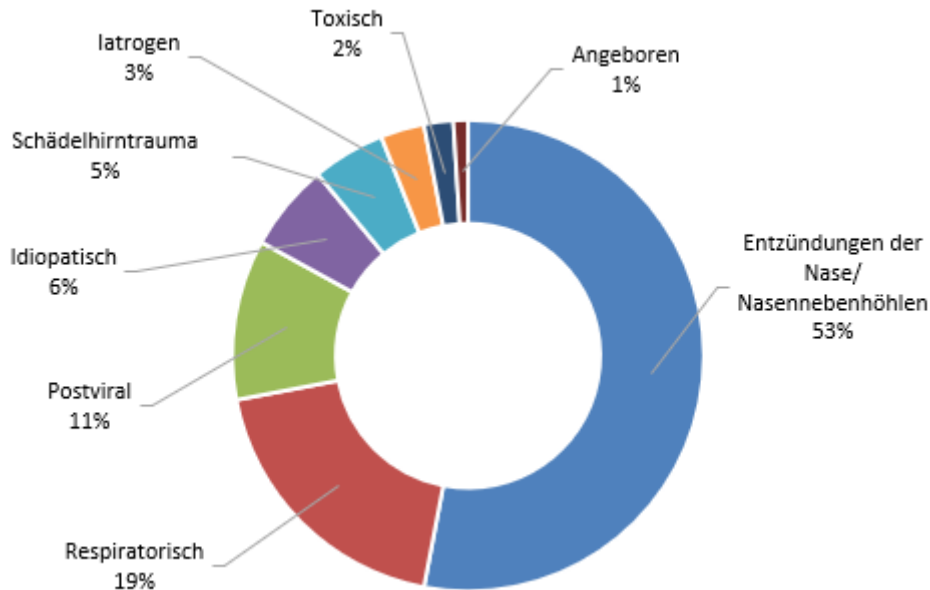


Abbildung 2 Häufigkeit und Ursachen von Riechstörungen; Ergebnisse einer Umfrage an 144 HNO-Kliniken nach Damm et al. 2004

2.2.1 Posttraumatische Riechstörungen

Die Angaben zur Häufigkeit des Auftretens von Riechstörungen nach Traumata variieren stark, je nach Veröffentlichung in Abhängigkeit von verwendeter Methodik und angesetzten Ausschlusskriterien. So zeigte Sumner 1964, dass 7,5% der untersuchten Patienten Einschränkungen der Riechfunktion hinnehmen mussten, wohingegen 1997 Doty in seiner Arbeit 67% der untersuchten Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen beschrieb (Vgl. Sumner, 1964; Vgl. Doty et al., 1997). Die Wahrscheinlichkeit einen Riechverlust zu erleiden, steigt dabei mit der Schwere der traumatischen Verletzungen (Vgl. Costanzo und Zasler, 1991).

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert:

1. Traumata der Nase mit konsekutiver Störung/Blockade des Luftstroms in Richtung Regio olfactoria (siehe Abbildung 3 A)
(Vgl. Renzi et al., 2002; Vgl. Coelho und Costanzo, 2016).
2. Schädigung des Riechnervens durch Frakturen im Bereich der Lamina cribrosa, Einblutungen oder ein Riss der Fila olfactoria. Letztere werden, so die Hypothese, durch schnelle Scherbewegungen des Gehirns gegenüber der Schädelbasis v.a. beim Aufprall auf den Hinterkopf, verursacht (siehe Abbildung 3 B)
(Vgl. Delank und Fechner, 1996).
3. Schädelhirntraumata mit zentraler Schädigung von Bereichen, die für die Verarbeitung von Riechinformationen relevant sind (siehe Abbildung 3 C) (Vgl. Lötsch et al., 2015).

Abbildung 3 Ursachen posttraumatischer Riechstörung nach Coelho und Costanzo 2016 A: Störungen der Konduktion; B: Schädigung des Riechnerven; C: zentrale Läsionen

Histologische Untersuchungen an Patienten mit posttraumatischer Anosmie durch Jafek sowie durch Hasegawa und Kollegen zeigten 3 sich wiederholende Veränderungen am Riechepithel posttraumatischer Patienten (Hasegawa et al., 1986; Vgl. Jafek et al., 1989; Vgl. Jafek et al., 2002).:

1. Eine verringerte Schichtdicke des Riechepithels mit reduzierter Anzahl der olfaktorischen Rezeptorneurone, wobei die vorhandenen ORN oft keinen Zilienbesatz aufwiesen (Abbildung 4, Abbildung 5).:

Abbildung 4 Riechepithel eines Patienten mit posttraumatischer Riechstörung, Lichtmikroskop 400-fach, Yamagishi 1988; reduzierte Anzahl von ORN bei insgesamt verringerter Dicke des Epithels; Pfeile = olfaktorische Rezeptorneurone

Abbildung 5 Elektronenmikroskopische Aufnahme eines ORN eines posttraumatischen Patienten Jafek et. al 2002

2. Eine Aufhebung der vormaligen Struktur, bei der die ursprünglich in einer Reihe angeordneten Zellkerne über die gesamte Schichtdicke des Epithels vorhanden sein können.
3. Eine vermehrte Proliferation von Axonen direkt unterhalb der Basalmembran.

Zum Vergleich eine normal geschichtete Riechschleimhaut eines Patienten mit Choanalatresie (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6 Gesunde Riechschleimhaut; Lichtmikroskop 400-fach; Yamagishi 1988; S: Stützzellen; O: olfaktorische Rezeptorneurone; B: Basalzellen

2.2.2 Postvirale Riechstörungen

Infekte der oberen Atemwege gehören zu den häufigsten Vorstellungsgründen beim Hausarzt. Diese, hauptsächlich durch Viren verursachten Erkrankungen, können neben verschiedenen Symptomen auch zu Einschränkungen der Riechfunktion führen. In einigen Fällen kann diese

Riechstörung persistieren. Als diagnostisches Kriterium gilt ein enger zeitlicher Zusammenhang des Auftretens der Riechstörung mit einem Infekt der oberen Atemwege unter der Voraussetzung, dass die Riechspalte nicht verlegt sei sowie andere mögliche Ursachen ausgeschlossen wurden (Vgl. Förster et al., 2004). Sugiura zeigte in einer epidemiologischen Studie, dass überwiegend Frauen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren zur Gruppe der Patienten mit postviralen Riechstörungen zählen. Als Auslöser dieser Gruppe zählen Viren wie u.a. Rhinoviren, Parainfluenzaviren, Coronaviren und das HI-Virus (Vgl. Sugiura, 1998; Vgl. Suzuki et al., 2007; Vgl. Hummel et al., 2017; Vgl. Nouchi et al., 2021). Die Schädigung kann dabei durch eine Störung des Riechepithels, eine Degeneration zentraler Verarbeitungsbahnen oder einer Kombination der vorgenannten Ursachen bedingt sein (Vgl. Seiden, 2004). Yamagishi beschrieb in histologischen und immunohistochemischen Untersuchungen 3 verschiedene Muster, welche Schädigungen am Riechepithel folgen können (Vgl. Yamagishi et al., 1988; Vgl. Yamagishi et al., 1994):

1. Eine Reduktion der olfaktorischen Rezeptorneurone unter Beibehaltung der Grundstruktur des Riechepithels mit ORN, Stützzellen und Basalzellen (siehe Abbildung 7)
2. Lediglich Stützzellen und Basalzellen in einer insgesamt dünneren Schicht (siehe Abbildung 8)
3. Metaplasie des Riechepithels in Plattenepithel

Abbildung 7 Proben von Patienten mit postviraler Anosmie; Yamagishi 1988; Lichtmikroskop 400 fach; Reduzierte Anzahl an ORN (Pfeil)

Abbildung 8 Proben von Patienten mit postviraler Anosmie; Yamagishi 1988; Lichtmikroskop 400fach; reduzierte Schichtdicke des Epithels – ohne ORN

Diese Untersuchungen wurden später durch Arbeiten von Jafek bestätigt. An einer größeren Gruppe von Probanden konnte gezeigt werden, dass eine Anosmie mit einem Fehlen oder Vorhandensein von wenigen, jedoch degenerierten ORN einhergeht. Bei Patienten mit Hyposmie zeigten sich die ORN in ihrer Struktur regelgerechter, waren jedoch in der Anzahl, im Vergleich zum Gesunden, reduziert. Daraufhin korrelierten sie die Schwere der Riechstörung mit der Anzahl der vorhandenen ORN. Sie schlussfolgerten, dass eine Biopsie der Mukosa (in Verbindung mit weiteren Tests) zur Bestimmung der Prognose des Patienten genutzt werden könnte (Vgl. Jafek et al., 1990; Vgl. Yamagishi et al., 1994; Vgl. Jafek et al., 2002). Beachtung sollte jedoch finden, dass die Ausbreitung der Riechschleimhaut nicht gleichmäßig im Bereich der Riechspalte zu sein scheint. In Inseln vorkommendes respiratorisches Epithel scheint interindividuell vorhanden zu sein und mit dem Alter eine Zunahme zu verzeichnen. (Vgl. Paik et al., 1992) Eine Beschreibung des Epithels als Metaplasie ist somit nicht einfach.

Neuere Untersuchungen von Riechstörungen infolge einer SARS-Cov2-Infektion scheinen oben genannte Überlegungen zu bekräftigen. Diskutiert werden einerseits eine direkte Schädigung der ORN und des Bulbus olfactorius (Vgl. Han et al., 2020; Vgl. Kirschenbaum et al., 2020) oder andererseits eine lokale Störung auf Ebene des Riechepithels (Vgl. Bilinska und Butowt, 2020; Vgl. Bryche et al., 2020; Vgl. Vaira et al., 2020). Khan und Kollegen betonten in der bisher größten histologischen Untersuchung an 85 Verstorbenen, infolge einer SARS-CoV2-Infektion, den Befall der Stützzellen auf Epithelebene. Eine strukturelle Änderung des Aufbaus des Gewebes konnte a.e. aufgrund des Studiendesigns (Probenentnahme relativ zeitnah zur Infektion) nicht nachgewiesen werden (Vgl. Khan et al., 2021). Tian und Kollegen konnten 2016 in einer Arbeit an Mäusen nachweisen, dass nach einer Infektion der Tiere mit einem dem Parainfluenzavirus ähnlichen Krankheitserreger dieser Virus noch 60 Tage nach der Infektion sowohl im Riechepithel als auch im Bulbus olfactorius nachgewiesen werden konnte. Die infizierten Mäuse wiesen eine Riechstörung auf und es konnten weniger Rezeptorpotentiale kultivierter ORN im Vergleich zu den ORN der Kontrollgruppe abgeleitet werden (Vgl. Tian et al., 2016).

Eine Zusammenstellung von Xenobiotika sowie Noxen, welche in ORN aufgenommen werden und teils nach intrakraniell gelangen, bietet die Arbeit von Doty von 2008, in der er Evidenz für die Genese verschiedener neurologischer Krankheitsbilder durch diese Pathogenese zusammenfasst (Vgl. Doty, 2008). Für eine Zusammenstellung siehe auch die entsprechende Tabelle im Anhang 8.1.

Abgesehen von der Studie von Khan und Kollegen (Vgl. Khan et al., 2021), in welcher jedoch Verstorbene eine Stunde post mortem untersucht wurden, sind dem Autor keine weiteren Untersuchungen mit größerer Fallzahl bekannt, welche den histologischen Aufbau der Riechschleimhaut bei Patienten mit postviraler und posttraumatischer Riechstörung, nach längerem Krankheitsgeschehen, im Vergleich zu gesunden Probanden untersuchen.

In einer Pilotstudie an fünf anosmischen Probanden posttraumatischer Genese konnte Haxel 2005 funktionsfähiges Riechepithel nachweisen (Vgl. Haxel et al., 2005). In verschiedenen anderen Studien, in denen an- oder hyposmische Patienten postviraler und posttraumatischer Genese als Kontrollgruppe galten, konnten mithilfe verschiedener Methoden ebenfalls ausgereifte ORN nachgewiesen werden (Vgl. Witt et al., 2009; Vgl. Holbrook et al., 2016).

Da sich diese Arbeit ebenfalls mit den Ursachen einer eventuellen Verbesserung der Riechfunktion von Patienten befasst, folgt ein Kapitel bezüglich der theoretischen Grundlagen einer etwaigen Rehabilitation.

2.3 Regeneration des olfaktorischen Systems

In verschiedenen Arbeiten wird die besondere Notwendigkeit zur Regenerationsfähigkeit des Riechsystems betont, welche sich durch die Ausgesetztheit der ORN gegenüber Umwelteinflüssen, bedingt durch ihre Lage im Riechepithel, begründet (u.a. Vgl. Schwob, 2002). Hierbei können Störungen auf verschiedenen Ebenen der Riechbahn, vom Riechepithel über den Riechnerven bis hin zu Schädigungen des Bulbus olfactorius, auftreten. Leider gibt es zu diesem Thema nur eine überschaubare Anzahl von Arbeiten, welche sich mit der Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels beim Menschen beschäftigen. Der weit überwiegende Anteil geht auf Forschungen am Tier - vor allem an Nagetieren - zurück. Im Folgenden sollen zunächst die grundlegenden Erkenntnisse aus diesem Bereich dargelegt werden.

Untersuchungen mit Zinksulfat oder Methylbromid, welche unterschiedlich wirkende Gifte für Zellen im Riechepithel darstellen, erbrachten, dass einer Zerstörung des Epithels mit anschließender Atrophie des Bulbus olfactorius eine Regeneration des olfaktorischen Epithels mit erneuter Innervation des Bulbus durch neu gebildete ORN folgt (Vgl. Harding et al., 1978; Vgl. Schwob et al., 1995). Die olfaktorischen Rezeptorneurone sowie die Stützzellen entstehen aus mitotischer Aktivität von Basalzellen (Vgl. Graziadei und Graziadei, 1979b). Hierbei erfolgt die Neubildung von Stützzellen und ORN aus zwei Linien von Basalzellen gleichermaßen, den „Globose Basal Cells“ (GBC) und den „Horizontal Basal Cells“ (HBC) (Vgl. Leung et al., 2007; Vgl. Hummel und Welge-Lüssen, 2008). Auf eine differenziertere Darstellung soll hier verzichtet werden. Bleiben die Basalzellen bei der Schädigung des Riechepithels intakt, kann nach 8 Wochen, unabhängig von der Schwere der restlichen Schädigung, eine nahezu vollständige Regeneration des Riechepithels konstatiert werden (Vgl. Schwob et al., 1992; Vgl. Urata et al., 2021). Der Riechnerv bleibt bei dieser Form von Schädigung intakt. Eine Reinnervation des Bulbus olfactorius erfolgt von ventral rostral her (Vgl. Schwob et al., 1999). Ist die Schädigung stark ausgeprägt, erfolgt ein Ersatz des betroffenen Epithels durch respiratorisches Epithel. Des Weiteren werden vor allem die posterioren Anteile des Bulbus olfactorius nicht mehr innerviert (Vgl. Schwob et al., 1999; Vgl. Schwob, 2002).

Im Falle einer Schädigung des Riechnervens kommt es zu einer retrograden Degeneration der ORN. Stütz- und Basalzellen bleiben bei dieser Form der Schädigung erhalten, wobei eine Neubildung von ORN wie bereits oben beschrieben erfolgt (Vgl. Graziadei und Graziadei, 1979a). Im Speziellen werden hierfür hauptsächlich die Globose Basal Cells verantwortlich gemacht (Vgl. Levey et al., 1991). Nach Abschluss der Regeneration entspricht die Anzahl der ORN in etwa derjenigen vor der Läsion, wobei jedoch die Anzahl der nicht vollständig gereiften ORN höher ist. Des Weiteren entstehen im Zuge der Reinnervation des Bulbus olfactorius eine große Anzahl an Fehlverknüpfungen, so dass die vortraumatisch existierende Ordnung nicht wiedererlangt wird. Vor allem die posterioren Anteile der Bulbus olfactorius

bleiben minder innerviert (Vgl. Christensen et al., 2001; Vgl. Schwob, 2002).

Eine Entnahme des Bulbus olfactorius im tierexperimentellen Setting führt wie eine Unterbrechung des Riechnervens zu einer Degeneration der ORN im Riechepithel (Vgl. Graziadei und Monti Graziadei, 1983). Die Anzahl der nach der Regeneration des Epithels vorhandenen, voll ausgereiften ORN ist, wie bereits oben beschrieben, geringer als im Vergleich zum vortraumatischen Zeitpunkt. Dies wird unter anderem auf die verringerte Überlebenszeit der Rezeptorneurone zurückgeführt, welche auf die trophische Unterstützung durch den Bulbus olfactorius angewiesen zu sein scheinen (Vgl. Schwob et al., 1992). Die einsproßenden Fortsätze der ORN (in den Bereich der vormaligen Lokalisation des Bulbus olfactorius) bilden glomeruläre Strukturen in Abschnitten des Frontalhirns wie auch unter anderem dem piriformen Kortex (Vgl. Graziadei und Monti Graziadei, 1983).

Den theoretischen Grundlagen am Tier zufolge wäre somit eine weitreichende Regeneration des Riechepithels, womöglich auch der Riechfunktion, denkbar. Dem gegenüber stehen jedoch Daten, welche eine Regeneration der Riechfähigkeit nach postinfektiöser oder posttraumatischer Schädigung beim Menschen lediglich bei einem Anteil der Patienten nachweisen konnten.

So zeigten Untersuchungen, dass nach postinfektiöser Genese sich „etwa 1/3 der Patienten spontan innerhalb eines Jahres [...]“ (Hummel und Welge-Lüssen, 2008), bezüglich ihrer Riechfähigkeit, verbesserten. Hierbei sinkt die Wahrscheinlichkeit zur Regeneration mit dem Alter (Vgl. Reden et al., 2006). Wird der Untersuchungszeitraum länger angelegt, scheint sich bei bis zu 60% der Patienten eine Erholung der Riechfunktion einzustellen (Vgl. Duncan und Seiden, 1995).

Falls eine posttraumatische Riechstörung vorliegt, ist eine Verbesserung der Riechfunktion in ca. 10% der Fälle zu erwarten (Vgl. Reden et al., 2006). Unterschiede in der Regenerationsfähigkeit der Riechbahn des Menschen im Vergleich zum Tier sind diesen Daten zufolge naheliegend.

Murrell und Kollegen konnten 1996 nachweisen, dass humanes Riechepithel in vitro zur Neubildung von olfaktorischen Rezeptorneuronen in der Lage sei (Vgl. Murrell et al., 1996). Hahn und Kollegen zeigten, dass beim Menschen fast alle Basalzellen dem Typus der Globose Basal Cells angehören. Eine Schichtung des Riechepithels in Basalzellen, unreife ORN, reife ORN und Stützzellen wie bei Nagetieren, mit im Rahmen der Reifung aufsteigenden Rezeptorneuronen, ist beim Menschen nicht vorhanden. Des Weiteren konnten sie eine unterschiedliche Ausprägung von Molekülen auf Globose Basal Cells sowie Horizontal Basal Cells beim Menschen im Vergleich zum Nager finden (Vgl. Hahn et al., 2005). Dies deuteten sie als Hinweise, dass es im Vergleich der zugrunde liegenden Mechanismen der Regeneration der ORN in unterschiedlichen Spezies, Gemeinsamkeiten und Unterschiede geben müsse. Curtis und Kollegen zeigten, dass proliferierende Zellen aus dem Bereich der

subventrikulären Zone oberhalb des Nucleus caudatus in den Riechkolben migrieren (Vgl. Curtis et al., 2007). Eine Vergrößerung des Volumens des Bulbus olfactorius, welche eine Riechverbesserung bei posttraumatischen und postviralen Patienten begleitet (Vgl. Haehner et al., 2008), erscheint so nachvollziehbar.

2.4 Testverfahren

In diesem Abschnitt soll ein kurzer Überblick über die zu Verfügung stehenden olfaktometrischen Testverfahren gegeben werden, um die Auswahl der in dieser Arbeit verwendeten Methodik nachvollziehen zu können.

Olfaktometrische Tests können in drei Gruppen eingeteilt werden. Zum einen sind dies psychophysische Tests, wobei mit Hilfe aktiver Mitarbeit der Patienten bestimmte Riechreize bewertet werden (siehe Tabelle 1). Je nach Test ist eine quantitative Beurteilung (- Aussage) bzgl. der Riechschwelle oder eine qualitative Bewertung (- Aussage) bzgl. der Diskriminations-, Identifikations- und Erinnerungsleistung möglich. Vorteile sind die allgemein gute Praktikabilität sowie die kostengünstige Durchführung. Nachteile sind unter anderem die fehlende Objektivität und die mangelnde Beurteilbarkeit einzelner Abschnitte des Riechsystems (Vgl. Delank, 1998).

Als zweite Gruppe stehen reflexolfaktometrische Tests zur Verfügung. Diese detektieren reflektorische Reaktionen des Körpers, welche einem Riechreiz folgen. Veränderungen bspw. der Atmung oder des Blutdruckes können gemessen werden. Vorteil dieser Methodik ist ein erhöhtes Maß an Objektivität. Nachteil ist, dass im speziellen Fall nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob die gemessenen Veränderungen Folge der gestörten Riechfähigkeit sind oder durch andere Einflüsse, z.B. eine mechano-sensorische Reizung der Riechschleimhaut, bedingt werden (Vgl. Delank, 1998).

Die dritte Gruppe wird durch elektrophysiologische Untersuchungen der Riechfähigkeit gebildet. Eine Ableitung olfaktorisch ereigniskorrelierter Potentiale, ob direkt von der Riechschleimhaut, als so genannte Elektroolfaktogramme oder von der Hirnrinde, als „olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale“, stellt die objektivste zur Verfügung stehende Diagnostik der Riechfähigkeit dar. Ein vergleichsweise hoher technischer Aufwand sowie die teils schwierige Durchführbarkeit sind wesentliche Nachteile dieser Gruppe. Vergleicht man die beiden zu Verfügung stehenden Methoden, so ist die Abnahme von Potentialen der Hirnrinde als etabliertes Verfahren gut durchführbar, doch birgt sie das Problem der bereits vorhandenen zentralen Einflüsse der Verarbeitung/Modulation auf die Riechinformation. Aussagen über die Funktionalität der Riechbahn auf Rezeptorebene sind somit nicht möglich. Die Methode der Wahl, bei Fragen bzgl. der Rezeptorfunktionalität, ist somit das Elektroolfaktogramm, wobei mithilfe einer speziell angefertigten Elektrode unter Duftapplikation Potentiale direkt von der

Riechschleimhaut abgenommen werden können (genauere Informationen siehe entsprechendes Kapitel). Der anatomisch schwierige Zugangsweg sowie versuchsstörende Reaktionen wie Niesen oder Hypersekretion führten dazu, dass bisher diese Untersuchungsmethode am Menschen in nur wenigen Studien Verwendung fand (Vgl. Delank, 1998).

Tabelle 1 Übersicht olfaktometrischer Testverfahren (Vgl. Delank, 1998)

Psychophysische Olfaktometrie	„Reflex“- Olfaktometrie	Elektrophysiologische Olfaktometrie
University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT®)	Änderungen von Atmung, Blutdruck, Hautwiderstand, Schweißdrüsensekretion, Nystagmus auf olfaktorischen Reiz	Elektroolfaktogramm (EOG)
Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC®)		olfaktorisch ereigniskorrelierte Potentiale (OEP)
Japanischer T & T-Kit® Sniff 'n sticks Rhinotest® Schmeckpulver		

Weitere Untersuchungsmethoden, welche nicht speziell für das Riechsystem entwickelt wurden, stellen histologische oder bildmorphologische Untersuchungen wie bspw. MRT/fMRT dar. Diese sind jedoch ebenfalls nur befähigt indirekt Aussagen über die Funktionsfähigkeit der Riechschleimhaut zu treffen.

Um im weiteren Verlauf der Arbeit eine Charakterisierung des Elektroolfaktogramms (EOGs) von Kranken vornehmen zu können, seien in diesem Abschnitt die Potentiale von Gesunden näher beleuchtet.

2.5 Charakterisierung des Elektroolfaktogramms

2.5.1 Begriffserläuterung

Elektroolfaktogramme sind lokale Feldpotentiale, welche als Reaktion auf Duftreize im Riechepithel entstehen (Vgl. Lapid et al., 2009). Der eigentliche Begriff „Elektroolfaktogramm“ wurde von Ottoson 1956 vorgeschlagen (Vgl. Ottoson, 1955). Dabei sollte ein von den Zilien

der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) abgenommenes negatives Potential das eigentliche EOG darstellen. Positive Potentialschwankungen sah er als Artefakte an.

Takagi und Shibuya wiesen in ihren Untersuchungen positive Potentiale bei Einsetzen und Aussetzen des Reizes nach. Diese bezeichneten sie als „On-“ und „Off-Potentiale“, vergleichbar denen im optischen System. Die Formenvielfalt der Spannungsschwankungen sahen sie als Varianten des eigentlichen EOGs an (Vgl. Takagi und Shibuya, 1959). 1964 leitete Gesteland vom Riechepithel an Fröschen, nach der Belüftung mit insgesamt 57 unterschiedlichen Verbindungen, verschiedene Formen von Potentialschwankungen ab. Neben der, bereits durch Ottoson beschriebenen, rein negativen Komponente, zeigte er erneut auf, dass bei einigen Düften dem großen negativen Potential eine in der Amplitude und Dauer geringere positive Schwingung voranging. Des Weiteren konnte er, der Reizung mit Methanol folgend, ein rein positives Potential nachweisen (Vgl. Gesteland, 1964).

Aufgrund der anhaltenden Diskussion bezüglich des Ursprungs der einzelnen Abschnitte sowie der Formenvielfalt der ableitbaren Potentiale und der damit verbundenen Frage, was alles als EOG zu bezeichnen sei, verwendete Getchell 1964 eine Differenzierung. Die durch Ottoson abgeleiteten monophasischen negativen Spannungsschwankungen bezeichnete er als $V_{EOG(-)}$ (V für Voltage), die positiven Spannungsauslässe als $V_{EOG(+)}$ (Vgl. Getchell, 1974). Verschiedene Autoren verwendeten den Begriff des „Elektroolfaktogramm“ somit unterschiedlich.

Um Verwechslungen vorzubeugen wird in dieser Arbeit der Begriff des Elektroolfaktogramms wie folgt verwendet:

Alle Variationen von Potentialschwankungen, welche auf einen Duftreiz folgen und von der Riechschleimhaut ableitbar sind, werden als Elektroolfaktogramm im weiteren Sinne (EOG i.w.S.) beschrieben. Als Elektroolfaktogramm im engeren Sinne (EOG i.e.S.) wird der rein negative Anteil der Potentialschwankung angesehen.

Im Folgenden soll die Charakterisierung der einzelnen Abschnitte sowie der Formenvielfalt der ableitbaren Potentiale erfolgen. Hierfür folgt ein Blick auf die bisherige Forschung sowie die zugrunde liegenden biologischen Mechanismen des jeweiligen Potentials.

Verschiedene Formen des EOG (i.w.S.):

1. langsames negatives Potential – das EOG (i.e.S.)
2. initial kurzes, positives Potential
3. lang anhaltendes, positives Potential

4. „On-“ und „Off-Potentiale“

2.5.2 Die langsame, negative Spannungsschwankung – das EOG (i.e.S.)

2.5.2.1 Zellulärer Ursprung und Lokalisation am ORN

In seiner Veröffentlichung von 1955 hatte Ottoson das EOG als negative Potentialschwankung beschrieben, bei der die anfangs positiven Änderungen auf Artefakte zurückzuführen seien (siehe Abbildung 9) (Vgl. Ottoson, 1955).

Abbildung 9 Reaktion des olfaktorischen Epithels nach Stimulation mit dem Duftstoff Butanol. Vertikale Linie entspricht 1mV, horizontale Linie entspricht 2 Sekunden. Ausschlag nach oben in dieser Abbildung zeigt eine negative Potentialschwankung an, Ottoson, 1955

Die negative Spannungsänderung interpretierte er als exzitatorisches Generatorpotential, welches von den ORN ausgelöst werde. Unterstützung fand diese These durch die Arbeit von Takagi und Yajima. Mithilfe elektrophysiologischer als auch histologischer Untersuchungen zeigten sie am Ochsenfrosch, wie nach Durchtrennung des Riechnervens die ORN retrograd degenerierten. Die Anzahl der Stützzellen blieb in ihrer Untersuchung unverändert. Nachfolgend konnte der Verlust der negativen sowie initial kurzen, positiven Potentiale nachgewiesen werden. Sie schlossen darauf, dass die ORN als die Quelle des EOGs (i.e.S.) sowie der kurzen positiven Potentialschwankung gelten sollten (Vgl. Takagi und Yajima, 1964).

Mithilfe von Einzelzelleableitungen untersuchte Getchell in späteren Untersuchungen diese Thesen. Hierbei leitete er unter Duftapplikation die Potentiale von ORN an der Oberfläche sowie gleichzeitig intrazellulär ab. Am Soma der olfaktorischen Rezeptorneurone konnte ein langsames Membranpotential mit aufgesetzten Spikes nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte jedoch auch aus Stützzellen ein negatives Potential abgeleitet werden. Die aufgesetzten Spikes waren nicht vorhanden (Vgl. Getchell, 1977). Des Weiteren stellte er in derselben Veröffentlichung fest, dass „[...] die Amplitude des $V_{EOG(-)}$ mit zunehmender intraepithelialer Tiefe der Aufnahme abnahm, bis sie auf 400 μ m ungefähr 30% ihres Maximalwertes an der epithelialen Oberfläche erreicht hatte“ (Getchell, 1977). Somit ließ sich schlussfolgern, dass das Potential an der Oberfläche des Epithels generiert werde. Da es nach der spezifischen Entfernung der Zilien der ORN zum Verlust von Riechempfindungen kam, unterstützte dies die vorgenannte These (Vgl. Bronshtein und Minor 1977 nach Buck und Axel, 1991). Letztendlich konnten Rhein und Cagan 1983 direkt eine Bindung von Duftstoffen an aufgearbeiteten Zilien der Regenbogenforelle nachweisen (Vgl. Rhein und Cagan, 1983).

Dass das EOG (i.e.S.) das Rezeptorpotential der ORN sei wurde später durch drei Gen-Knock-out Untersuchungen bestätigt (Brunet et al., 1996; Belluscio et al., 1998; Wong et al., 2000). In diesen Arbeiten wurden verschiedene Stationen des Transduktionsprozesses der ORN

ausgeschaltet. Es kam entweder zu einem vollständigen Verschwinden der oberflächlichen negativen Potentiale (Vgl. Brunet et al., 1996; Vgl. Wong et al., 2000) oder zu einer starken Verkleinerung des Potentials (Vgl. Belluscio et al., 1998).

Andererseits wurde noch nicht bewiesen, „dass andere Zellen, welche durch die ORN Antwort indirekt gereizt werden, nicht doch einen Beitrag“ zu der Entstehung oder Veränderung der negativen Potentialschwankung leisteten (Scott und Scott-Johnson, 2002). Trotier und MacLeod zeigten durch intrazelluläre Ableitungen aus Stützzellen unter gleichzeitiger Ableitung von extrazellulär wie die Potentialschwankungen in den Stützzellen dem EOG (i.e.S.) um mindestens 150 ms hinterher hingen (Vgl. Trotier und MacLeod, 1986). Sie schlussfolgerten, dass somit die Stützzellen zumindest auf den initialen Anteil des EOGs (i.e.S.) keinen Einfluss haben könnten. In einer späteren Studie konnte Trotier dann keine Änderung des Leitwertes der Stützzellen beim Auslösen eines EOGs (i.e.S) feststellen. Rückschließend bekräftigte er die Schlussfolgerung: Stützzellen haben wenig Anteil an der Auslösung des EOG (i.e.S.) (Vgl. Trotier, 1998).

2.5.2.2 Generierung des negativen Potentials

Die Depolarisation der olfaktorischen Rezeptorneurone mit der damit verbundenen Negativierung des extrazellulären Milieus folgt einer Kaskade von Abläufen.

Nach der Bindung des Geruchsstoffes an transmembranäre Rezeptorproteine kommt es, unter Bildung eines Second Messengers (cAMP), zur Öffnung von unspezifischen Ionenkanälen. Diese sind für ein- und zweiwertige Kationen (Na^+ und Ca^{2+}) permeabel – es folgt eine Positivierung des Intrazellularraumes (Vgl. Firestein et al., 1991) (siehe Abbildung 10). Zusätzlich aktivieren die einströmenden Ca^{2+} -Ionen einen Cl^- -spezifischen Ionenkanals (Vgl. Kleene und Gesteland, 1991). Durch den Fakt bedingt, dass ORN eine ungewöhnlich hohe Konzentration an Cl^- -Ionen intrazellulär besitzen, kommt es zum Ausströmen dieses Anions mit Verstärkung des transmembranären Potentials und somit zu einer Positivierung intrazellulär (Vgl. Firestein, 2001). Parallel zu diesen Mechanismen strömen K^+ -Ionen aus der Zelle aus. Firestein identifizierte drei auswärts gerichtete K^+ -Ströme - einen kalziumabhängigen, einen spannungsabhängigen und einen vorübergehenden Kaliumausstrom. Die beiden Letzteren konnten

lediglich in der Hälfte der isolierten ORN nachgewiesen werden (Vgl. Firestein und Werblin, 1987). Eine Aktivierung dieser Kanäle führt somit zur Rückkehr des aktivierten Rezeptor- zum Ruhepotential.

Das komplexe orchestrale Zusammenspiel der Ionenströme mit der darauf folgenden Ladungsverschiebung und Veränderung des Potentials bedingt die unterschiedlichen EOG – Formen (i.w.S).

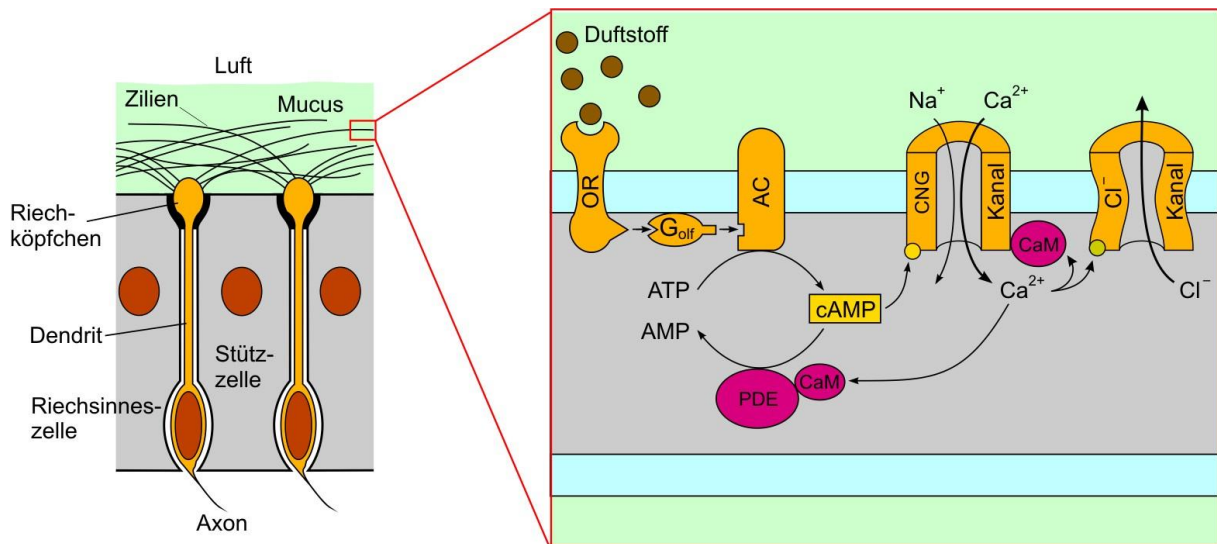


Abbildung 10 Schematische Darstellung, der an der Zellmembran stattfindenden Prozesse

2.5.2.3 Charakterisierung des EOGs (i.e.S.)

Betrachtet man die Form des EOGs (i.e.S.), folgt einem initial negativen Abfall eine langsame Rückkehr zum Ruhepotential, deren Anstieg geruchsspezifisch ist (Vgl. Lapid et al., 2009). Verschiedene Autoren machen hierfür unterschiedliche Reinigungsmechanismen der Mukosa von den jeweiligen Geruchsstoffen verantwortlich (Vgl. Scott und Scott-Johnson, 2002; Vgl. Lapid et al., 2009). Bezüglich der Amplitude beschrieb Ottoson in seiner bereits mehrfach erwähnten Veröffentlichung, dass diese je nachdem, wo auf dem Epithel sie abgenommen wurde, unterschiedliche Größen aufwies (Vgl. Ottoson, 1955). Als ursächlich wird hierfür die Verteilung von ORN mit spezifischen Rezeptoren im Riechepithel angesehen (Vgl. Lapid et al., 2011). Die Amplitude könnte somit als relatives Maß für die Anzahl der funktionstüchtigen ORN angenommen werden (Vgl. Simmons und Getchell, 1981). Des Weiteren ist die Amplitude abhängig von der Konzentration des applizierten Geruchsstoffes (Vgl. Kobal, 1981). Je nach Autor werden verschiedene Thesen aufgestellt, welcher Art die Abhängigkeit sei. Nach Ottoson ist die Amplitude proportional zum Logarithmus der Konzentration des Duftes (Vgl. Ottoson, 1955). Evans fand hingegen einen exponentiellen Zusammenhang (Vgl. Evans und Hara, 1985). Andere Autoren beschrieben wiederum, dass die Amplitude sich exponentiell vergrößerte, wenn die Konzentration des Stimulus logarithmisch zunahm (Vgl. Byrd und Caprio, 1982). Letztendlich beschrieb Getchell einen sigmoidalen Verlauf der Konzentrations-Amplituden-Funktion (Vgl. Getchell und Getchell, 1991). Allen gemein ist der Ansatz, dass sich die Amplitude des EOGs (i.e.S.) bei Zunahme der Konzentration des Duftstoffes ebenfalls vergrößerte.

Die Latenzzeit vom Einsetzen des Stimulus bis zur Registrierung einer Potentialschwankung wird, je nach Autor, unterschiedlich angegeben. Mackay-Sim und Kesteven beschrieben Latenzen von gerade einmal 32ms, wenn der Stimulus aus nächster Nähe appliziert wurde (Vgl.

Mackay-Sim und Kesteven, 1994), wohingegen andere Autoren 100-200ms maßen (Vgl. van As et al., 1985). Mit steigender Konzentration des Stimulus nimmt die Latenzzeit ab (Kobal 1981).

Obwohl die oben beschriebenen Untersuchungen hauptsächlich an Tieren durchgeführt wurden, **ist es allgemeine Ansicht, dass das EOG (i.e.S.) auch am Menschen an den Zilien der olfaktorische Rezeptorneurone mit den beschriebenen Charakteristika hervorgerufen wird. Eine genaue Beschreibung inwiefern im Einzelnen andere Zellen oder Einflüsse Anteile an diesem Potential haben oder dieses modulieren, ist dem Autor nicht bekannt.**

2.5.3 Initial kurze positive Potentiale

Bereits Ottoson beschrieb in seiner Veröffentlichung von 1956 von mitunter vorkommenden positiven Potentialen. Diese interpretierte er entweder als Interaktionen der Elektrode mit dem Gasgemisch oder als Anzeichen für Veränderungen des Wasserdampfgehaltes des installierten Luftstromes. 1974 zeigte eine Untersuchung durch Getchell, dass die Behandlung von Riechepithel mit isotonischem Kaliumchlorid zur Verringerung des negativen Anteils sowie zum Verschwinden des positiven Anfangspotentials des EOGs (i.w.S.) führte (Vgl. Getchell, 1974). Weiterhin wurde in derselben Untersuchung versucht, aus der extrazellulären Flüssigkeit des Musculus gastrocnemius sowie vom Mundepithel EOGs (i.w.S.) abzuleiten. An beiden Lokalisationen konnten kein EOG (i.w.S.) gewonnen werden. Getchell schlussfolgerte, dass $V_{EOG(+)}$, wie er das initiale, positive Signal nannte, biologischen Ursprungs aus dem Bereich der Regio olfactoria sei. Einschränkend meinte er, nicht ausschließen zu können, dass unter anderen Reizbedingungen es doch zu positiven Potentialen nichtbiologischen Ursprunges kommen könne (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11 Initial kurzes Potential nach Reizung von Froschepithel mit Pyrrol; modifiziert nach Gesteland 1964

Gesteland konnte zeigen, dass in Abhängigkeit der applizierten organischen Verbindung bzw. des Duftmoleküls, positive Anfangspotentiale der großen negativen Potentialschwankung vorangestellt sind. Inhaltlich vermutete er, ohne dies beweisen zu können, inhibitorische Potentiale von ORN ausgehend. Duftmoleküle könnten einerseits bei Rezeptoren, welche für sie spezifisch perzeptiv seien, Depolarisationen auslösen, andererseits an anderen ORN zu Hyperpolarisationen führen (Vgl. Gesteland, 1964). In seiner Arbeit von 1974 zeigte Getchell, dass positive und negative Anteile des EOGs (i.w.S) durch unterschiedliche Vorgänge im Riechepithel bedingt werden, benannte dabei aber keine Mechanismen (Vgl. Getchell, 1974). Spätere Untersuchungen von Sanhueza bestätigten, dass Gerüche an einem ORN sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Antworten auslösen können (Vgl. Sanhueza et al., 2000).

Eine weitere Ursache für die den negativen Potentialschwankungen vorangestellten kurzen positiven Potentiale wären mögliche mechano-sensorische Aktivierungen, verursacht durch Veränderungen des Luftdrucks am Riechepithel, bedingt durch den Versuchsaufbau in den beschriebenen Untersuchungen (Vgl. Lapid und Hummel, 2013). Die ORN sind hierbei sensibel auf Änderungen im Luftstrom (Vgl. Scott et al., 2006).

Zusammenfassend kann formuliert werden, dass mehrere Ursachen für die initialen, kurzen, positiven Potentiale in Betracht gezogen werden müssen.

1. Wechselwirkungen der Elektrode mit dem Luftgemisch
2. Mechano-sensorische Mitaktivierung
3. Inhibitorische Ströme an ORN

2.5.4 Lang anhaltende positive Potentiale

In der bereits erwähnten Veröffentlichung von 1964 zeigte Gesteland, dass auch rein positive, lang anhaltende Potentiale nach der Reizung mit Methanol an der Riechschleimhaut von Fröschen abnehmbar waren (Vgl. Gesteland, 1964) (siehe Abbildung 12).

Abbildung 12 Rein positives Potential nach Reizung von Froschepithel mit Methanol; modifiziert nach Gesteland 1964

Später konnte in Einzelzelleitungen von Stützzellen gezeigt werden, dass diese auf dreierlei Arten reagieren können. Erstens indem sie hyperpolarisieren, zweitens depolarisieren und drittens zunächst hyperpolarisieren dann depolarisieren und letztendlich wieder hyperpolarisieren (Vgl. Getchell, 1977). Hyperpolarisationen würden extrazellulär als Positivierung gegenüber dem intrazellulären Milieu gemessen werden. Dies zeigt, dass Stützzellen durchaus in der Lage sind das EOG (i.w.S.) zu modulieren. Elektronenmikroskopische und elektrophysiologische Untersuchungen von Okano und Takagi brachten die positiven Potentiale mit sekretorischen Vorgängen von Stützzellen in Verbindung. Sie zeigten, dass auch nach Degeneration des Riechepithels, nach Durchtrennung des Riechnervens rein positive, lang anhaltende Potentiale ausgelöst werden konnten. Die Abnahme von negativen Potentialen war aus diesem Epithel nicht möglich. Im besagten Epithel waren die ORN degeneriert, die Stützzellen hatten jedoch überlebt. Setzten sie das Epithel einer Cl⁻-freien Ringer Lösung aus, war eine Ableitung positiver Potentiale sowie der Nachweis von sekretierten Granula nicht mehr möglich. Sie schlussfolgerten, dass ein Einstrom von Cl⁻-Ionen in die Stützzellen die Ursache des lang anhaltenden positiven Potentials sowie der Sekretion aus den apikalen Anteilen der Zelle sei. Diese Sekretion würde intrazellulär befindliches K⁺ aus der Zelle schleusen, was zu einer zusätzlichen Ladungsverschiebung in Richtung positiver Ladung

führen würde (Vgl. Okano und Takagi, 1974). Wong und Brunet konnten ebenfalls positive Oberflächenpotentiale nachweisen, nachdem Moleküle des Signaltransduktionsmechanismus der ORN ausgeschaltet wurden. Diese führten sie ebenfalls auf die o.g. granuläre Sekretion der Stützzellen zurück (Vgl. Brunet et al., 1996; Vgl. Wong et al., 2000). In späteren Untersuchungen zeigten Vogalis und Kollegen, dass Stützzellen spannungsabhängige Na⁺ und K⁺-Kanäle besitzen, welche sich in Abhängigkeit der passiven Veränderung des transmembranären Potentials öffnen und zu einer Depolarisation der Zelle führen. Des Weiteren konnten sie eine transmembranäre Strömung im Sinne eines Lecks der Zelle für monovalente Kationen und Anionen in Ruhe nachweisen (Vgl. Vogalis et al., 2005).

Das Zusammenspiel dieser Mechanismen, sowie deren Sinnhaftigkeit für die Aufgaben der Stützzellen, ist zurzeit noch ungeklärt. Verdeutlichen sie doch die Beeinflussbarkeit, eines von den ORN hervorgerufenen transmembranären Potentials durch die Stützzellen.

2.5.5 „On-“ und „Off-Potentiale“

In ihrer Veröffentlichung von 1959 berichteten Takagi und Shibuya von Potentialänderungen, welche sich nach Ein- oder Ausschalten des Stimulus ereignet hätten. Dieser Beobachtung folgend, entwickelten sie folgende Formvarianten des EOG (i.w.S.) (siehe Abbildung 13):

Abbildung 13 Formvarianten nach Takagi und Shibuya 1959; horizontale Linien über den Potentialen entsprechen der Dauer des olfaktorischen Reizes; vertikale und horizontale Balken rechts im Bild entsprechen 50 μ V und 1 s

Inhaltlich vermuteten sie inhibitorische Impulse, vergleichbar den „On“ und „Off-Antworten“ des visuellen Systems. Wenn die „On-Potentiale“ den initialen positiven Schwingungen des EOG (i.w.S.) gleichgesetzt werden, so wurde über sie bereits in vorherigen Abschnitten ausreichend informiert. Bezüglich der Off-Potentiale „gibt es keine dokumentierten Fälle in denen die Off-Antwort erläutert wurde“ (Scott und Scott-Johnson, 2002). Somit schließt sich der Autor der Meinung an, dass die „On-“ und „Off-Antworten“, zumindest teilweise, durch die einer Ventilöffnung folgenden Druckveränderungen und somit durch mechano-sensorische Aktivierung bedingt sein könnten. (Vgl. Lapid und Hummel, 2013). Das im Kapitel Methodik beschriebene Olfaktometer, welches einen konstanten Volumenstrom bei Reizdarbietung gewährleistet und der Auslösung eines negativen Mukosapotentials durch eine trigeminale Reizung vorbeugt, war noch nicht erfunden.

Nach der Erläuterung der Grundlagen zum EOG (i.w.S) folgt eine Einführung bzgl. der therapeutischen Option der Beübung der Riechfähigkeit.

2.6 Riechtraining

Riechtraining bezeichnet ein sich wiederholtes, bewusstes Aussetzen gegenüber Gerüchen mit der Zielstellung, die „Riechfähigkeit“ zu verbessern. Die hierfür benötigten Behälter sind kommerziell verfügbar und enthalten im Wesentlichen überschwellig am besten intensiv riechende Duftstoffe (Vgl. Damm et al., 2014). Die optimale Zusammensetzung der Duftstoffe ist nicht abschließend geklärt, wobei Geruchsstimuli mit mehr als 10 verschiedenen Molekülen einen Vorteil aufzuzeigen scheinen (Vgl. Oleszkiewicz et al., 2018). In der Regel werden vier verschiedene Duftstoffe angeboten, welche jeweils einer Kategorie aus Hennings Geruchsprisma von 1916 entlehnt sind. Dies sind: Phenyl Ethyl Alkohol (PEA) für Rosenduft (Kategorie blumig), Eucalyptol für Eukalyptus (Kategorie harzig), Citronellal für Zitrone (Kategorie fruchtig) und Eugenol für Nelke (Kategorie würzig). Weitere Kategorien sind faulig, und brenzlich (Vgl. Henning, 1916; Vgl. Hummel et al., 2009). Das Training wird zweimal täglich, früh und abends, durchgeführt. Hierbei soll der Proband an jedem Flakon für 10 Sekunden intensiv riechen (Vgl. Hummel et al., 2017). Nach der einmaligen Durchführung an allen Duftstoffbehältern soll dies noch einmal wiederholt werden.

Dass Riechtraining zu einer Verbesserung der Riechfähigkeit bei Patienten mit Riechstörung führt, wurde vielfach mithilfe psychophysischer Tests (in Deutschland vornehmlich mithilfe der „Sniffin´ Sticks®“) untersucht und konnte in verschiedenen Metaanalysen bisher vorliegender Arbeiten gezeigt werden (Vgl. Pekala et al., 2016; Vgl. Sorokowska et al., 2017). Hierbei wird eine Verbesserung des SDI-Wertes als klinisch relevant angesehen, dies bedeutet, der Proband schätzt seine Riechfähigkeit subjektiv als gebessert ein, wenn mindestens eine Verbesserung um 5,5 Punkte eintritt (Vgl. Gudziol et al., 2006). Hummel und Kollegen konnten den Erfolg von Riechtraining 2009 in einer Kontrollgruppen-kontrollierten prospektiven Studie für Patienten mit posttraumatischen, postviralen und idiopathischen Riechstörungen nachweisen. Eine Verbesserung der Riechfähigkeit von > 5,5 Punkten stellte sich allerdings auch nur bei 28% der Probanden nach 12 Wochen mit Riechtraining ein (Vgl. Hummel et al., 2009).

In der Diskussion, welche Subtests eine Verbesserung aufweisen, zeigt sich die Studienlage nicht eindeutig. Zumeist wird eine Verbesserung in den Abschnitten Diskrimination und Identifikation beschrieben, wobei Sorokowska 2017 in ihrer Metaanalyse ebenfalls einen leichten Effekt von Riechtraining auf den Schwellenwert beschrieb (Vgl. Sorokowska et al., 2017). In der Evaluation des Riechvermögens mithilfe der „Sniffin´ Sticks“ korrelierten Hedner et al. 2010 kognitive Fähigkeiten mit den Ergebnissen der Subtests Diskrimination und Identifikation. Sie schlussfolgerten, dass der Subtest der Riechschwelle vornehmlich durch die perzeptiven Fähigkeiten des Riechepithels bedingt sei (Vgl. Hedner et al., 2010).

Untersuchungen, welche den Einfluss von Riechtraining mithilfe objektiver Methoden untersuchen, sind rar. Wang et al. untersuchten 2004 die Auswirkungen wiederholter Exposition gegenüber Androstenon anhand olfaktorisch ereigniskorrelierter Potentiale sowohl am Riechepithel (EOG (i.e.S.)) als auch von der Kopfhaut. Zusätzlich wurden psychophysische Tests durchgeführt. Eine Verbesserung der Riechschwelle des SDI-Wertes korrelierte sowohl mit einer Vergrößerung der Amplitude des EOG (i.e.S.) als auch der OEP. Sie schlussfolgerten, dass Veränderungen am Riechepithel mit entweder einem vermehrten Rezeptorbesatz der jeweils geruchsspezifischen ORN oder einer vermehrten Neubildung von ORN zu dieser Verbesserung geführt hätten (Vgl. Wang et al., 2004). Allerdings sollte die Auswahl der Probanden für die Studie beachtet werden - gesunde Studenten im Alter zwischen 18 und 31 Jahren. Ein direkter Rückschluss auf Mechanismen der Pathophysiologie ist somit nur bedingt möglich. Weitere Untersuchungen, welche den Effekt von Riechtraining mithilfe von Biopsien, der Bulbusvolumetrie oder olfaktorisch ereigniskorrelierten Potentialen untersuchen, sind dem Autor nicht bekannt.

Eine Vergrößerung des Volumens des Bulbus olfactorius konnten Haehner und Kollegen mit einer Verbesserung der Riechschwelle, bei Patienten mit postviraler und posttraumatischer Riechstörung, korrelieren. Für Diskrimination und Identifikation wurde dieser Zusammenhang nicht gesehen. Es wurde kein Riechtraining durchgeführt; die Verbesserung wurde nach spontaner Remission gesehen (Vgl. Haehner et al., 2008). Eine Vergrößerung des Bulbus durch mehr afferente Informationen aus sich regenerierendem Riechepithel könnte postuliert werden. Allerdings konnten Negoias und Kollegen 2017 an gesunden Probanden zeigen, dass nach einseitig durchgeführtem Riechtraining sich das Volumen beider Bulbi signifikant vergrößerte. Sie vermuteten „top-down“-Prozesse, welche zu einer beidseitigen Vergrößerung führten (Vgl. Negoias et al., 2017). Letztendlich zeigten fMRT Studien ein heterogenes Bild an Veränderungen infolge von Riechtraining (Vgl. Reichert und Schöpf, 2018). Kollndorfer zeigte, dass Riechgestörte die gleichen höheren Zentren zur Verarbeitung wie Riechgesunde nutzen. Riechtraining führte zu einer Steigerung regionaler funktioneller Verknüpfungen (Vgl. Kollndorfer et al., 2015).

Zusammenfassend kann formuliert werden, dass Riechtraining zu einer nachweisbaren Verbesserung der Riechfähigkeit eines Anteils sowohl von Patienten mit postviraler als auch posttraumatischer Riechstörung führt. Welche Mechanismen dem zugrunde liegen bzw. auf welcher Ebene oder welchen Ebenen der Riechbahn dies bedingt wird, ist Gegenstand anhaltender Forschung.

Anschließend soll der komplette Versuchsablauf erläutert werden.

3 Material und Methodik

3.1 Probandenrekrutierung, Anamnese, Ein- und Ausschlusskriterien, Ethik

Die Akquirierung von freiwilligen Probanden bzw. Patienten erfolgte aus der Riechsprechstunde der HNO-Klinik Dresden.

Im ersten Schritt wurde anhand eines Anamnesebogens (siehe Anhang 8.2) sowie eines orientierenden Gespräches die wahrscheinlichste Ursache der Riechstörung festgelegt. Der allgemeinen Klassifikation von Riechstörungen (Vgl. Förster et al. 2004) folgend beschäftigt sich diese Arbeit mit Riechstörungen nichtsinusaler Genese; konkret den postviralen und posttraumatischen Riechstörungen.

Ein der Störung direkt vorangegangener stärkerer Infekt, ließ auf eine postvirale Ursache schließen. Hierbei sollten die Probanden jedoch keine dem Infekt vorangegangene Atemwegserkrankung besessen haben (Vgl. AWMF 2007).

Ein im zeitlichen Zusammenhang stehendes Trauma, welches charakteristischerweise durch sagittale Gewalteinwirkung ausgelöst wurde, wies auf eine posttraumatische Genese hin (Vgl. Delank und Fechner, 1996). Patienten, bei denen Entzündungsprozesse oder konduktorische Probleme im Vordergrund standen, wurden der Gruppe der sinusalen Riechstörungen zugeordnet und somit ausgeschlossen (Vgl. AWMF 2007). Die Zuordnung von Grenzfällen zwischen postviraler und sinusaler Genese wurde häufig durch das Ansprechen auf eine bereits durchgeführte Glukokortikoidbehandlung festgelegt. Berichteten die Patienten von einer Verbesserung der Riechfunktion durch die Glukokortikoidbehandlung, konnten sie nicht an der Studie teilnehmen. Im Zweifelsfall erfolgte der Ausschluss. Angeborene, anatomische, endokrinologische oder toxisch bedingte Problematiken wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien stellten Schwangerschaft, schwere Niereninsuffizienz, schlecht eingestellter Diabetes mellitus und Epilepsie dar. Der Ausschluss erfolgte ebenfalls bei stark immunsuppressiver Medikation.

Das Vorhandensein von Par- oder Phantosmien wurde erfragt.

Jeder Proband unterzeichnete vor Beginn der Untersuchung eine Einwilligungserklärung. Diese war mit einer ausführlichen schriftlichen Patienteninformation verbunden, welche über den gesamten Versuchsablauf informierte. Fragen diesbezüglich wurden in dem Anamnesegespräch geklärt.

3.2 SDI-Wert

Der zweite Schritt in der Befunderhebung stellte die Einordnung der Probanden in Norm-, Hyp- und Anosmiker, mithilfe der gut evaluierten Methode der Riechstifte, dar (Vgl. Hummel et al., 1997). Es wurde der komplette SDI-Wert erhoben (Vgl. Hummel et al. 1997).

Zur Erläuterung:

„S“ steht für Schwelle, „D“ für Diskrimination und „I“ für Identifikation. In den 3 Abschnitten des Tests werden den Probanden Stifte, welche mit verschiedenen Duftstoffen beladen sind, in einem Abstand von 3-5cm unter die Nase gehalten. Im ersten Teil wird die Riechschwelle mithilfe aufsteigender Konzentrationen von 2-Phenylethanol (PEA) bestimmt. Dabei werden den Probanden nacheinander 3 Stifte vorgehalten, wovon lediglich einer mit Duftstoff beladen ist. Die Probanden sollen den Stift benennen welcher riecht. Dabei müssen sie sich zwingend für einen der Stifte entscheiden. Wurde der richtige Stift benannt, erfolgt eine Kontrolle bei gleicher Konzentration. Benennt der Proband erneut den duftstoffbeladenen Stift unter den drei Angebotenen, erfolgt die Testung mit der nächst niedrigeren Konzentration, war das Ergebnis falsch mit der nächst höheren Konzentration. Jedem „Trio“ an Stiften mit einer bestimmten Konzentration an 2-Phenylethanol ist ein bestimmter Punktwert zugeordnet. Der maximal zu erzielende Wert liegt bei 16. Aus der Mittelung der letzten vier von sieben Umkehrpunkten (Wechsel von niedrigerer zu höherer Konzentration oder umgekehrt – siehe Anhang 8.3) wird ein Mittelwert berechnet. Dieser stellt den Schwellenwert (S-Wert) dar.

Der Diskriminations-Wert (D-Wert) wird mithilfe von 16 verschiedenen „Trios“ von Stiften ermittelt. Hierbei sind 2 der angebotenen Stifte mit dem gleichen Duft, der Dritte mit einem sich unterscheidenden Duftstoff beladen. Die Probanden müssen sich entscheiden, welcher mit einem anderen Geruchsstoff beladen ist. Die Anzahl der richtig erkannten Stifte stellt den D-Wert dar. Die maximal zu erzielende Punktzahl ist 16.

Im abschließenden Teil der Erhebung des SDI-Wertes wird der Identifikations-Wert (I-Wert) erhoben. Hierbei wird dem Probanden jeweils ein mit einem Geruchsstoff beladener Stift unter die Nase gehalten. Gleichzeitig liegt dem Untersuchten eine Tafel mit 4 Antwortmöglichkeiten vor, welche der entsprechende Stift enthalten könnte. Lediglich eine trifft zu. Der Versuchsteilnehmer wird erneut angehalten sich zu entscheiden. Die Anzahl der richtig erkannten Stifte stellt den I-Wert dar. Die maximal zu erzielende Punktzahl ist 16.

Letztendlich wird die Summe der Ergebnisse der 3 Teilabschnitte gebildet. Die Höchstpunktzahl liegt bei 48. Anhand des Ergebnisses erfolgt die Einordnung in den Schweregrad. Normosmiker sind hiernach Probanden mit einem $SDI > 30,5$, Hyposmiker weisen einen $SDI \leq 30,5$ jedoch $\geq 16,5$ auf und Anosmiker zeigen einen $SDI < 16,5$ (Vgl. Hummel et al., 2007).

3.3 EOG-Gewinnung

Der letzte Schritt des Versuchsaufbaus stellte die Gewinnung von Elektroolfaktogrammen (EOGs) von der Riechschleimhaut der Probanden dar.

Hierfür wurden die Probanden in einem Untersuchungsstuhl so positioniert, dass sie die folgende Stunde in möglichst entspannter ruhiger Haltung sitzen konnten.

Im Folgenden wurden Gold-EEG-Elektroden an beiden Ohrläppchen der Probanden befestigt. Diese stellten die Referenzelektroden dar, mithilfe derer die elektrischen Potentialänderungen, welche die Messungen störten, gegengerechnet wurden.

Im nächsten Schritt wurden EEG-Elektroden am Processus mastoideus beidseits befestigt. Diese dienten der Erdung. Die letzte EEG-Elektrode wurde auf der ipsilateralen Seite der Nasenelektrode oberhalb der Augenbraue, vergleichbar der Position Fp1 bzw. Fp2 im EEG, befestigt. Mithilfe dieser Elektrode konnten in der Auswertung diejenigen Messungen identifiziert werden, welche durch Augenbewegungs- und Zwinkerartefakte beeinflusst wurden (siehe Abbildung 14). Im letzten Schritt der Versuchsvorbereitung wurde unter endoskopischer Kontrolle die zuvor speziell angefertigte Elektrode (siehe Abbildung 16) in die Nase eingeführt und im Bereich der Regio olfactoria platziert (siehe Abbildung 15). Hierfür wurde die Seite gewählt, welche einen besseren Zugang zum Riechepithel zuließ. Die Elektrode wurde mithilfe eines Brillengestells, an dem eine Befestigungsmöglichkeit vorhanden war, in Position gehalten (Vgl. Leopold et al., 2000). Die Position der Elektrode wurde anschließend in einer Topographie vermerkt um im Falle einer erneuten Untersuchung nach Riechtraining die gleiche Position wieder auffinden zu können (siehe Anhang 8.4)



Abbildung 14 Proband mit Elektroden

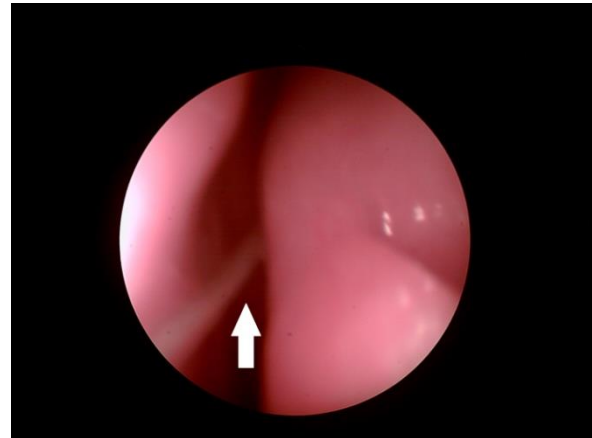


Abbildung 15 Elektrode endonasal

3.3.1 Messelektrode

Sowohl der Aufbau als auch die Positionierung der eigentlichen Messelektrode entsprechen nur zum Teil der von Kobal beschriebenen (Vgl. Kobal, 1981).

Hierzu wurde zunächst ein Silberdraht mit einer EEG-Elektrode verlötet und anschließend chloriert. Dies erfolgte mithilfe einer Ringerlösung, welche mit handelsüblichem Natriumchlorid gesättigt worden war. Die Elektrode wurde mit der Anode einer 5 Volt Batterie verbunden und in die Lösung gehalten. Eine zweite EEG-Elektrode, welche mit der Kathode der Batterie in Verbindung stand, ermöglichte den Stromfluss. Die Chlorierung der Silberelektrode konnte makroskopisch an ihrer Schwarzfärbung kontrolliert werden. Es folgte die Herstellung von 1%-iger Agarlösung. Nach einmaligem Aufkochen wurde diese durch einen Teflonschlauch (Außendurchmesser: 0,6 mm) gesogen und die Elektrode eingeführt. Dabei war der Schlauch mit dem noch zähen Agar länger als der chlorierte Silberdraht. Es wurde auf eine sorgfältige Isolierung der Abschnitte der Elektrode geachtet, welche nicht durch den Teflonschlauch bedeckt waren. Eine Fixierung an dem zuvor isolierten Abschnitt der EEG-Elektrode mittels Klebeband beugte einem Verrutschen vor (siehe Abbildung 16).

Die Anfertigung der Elektrode erfolgte stets am jeweiligen Versuchstag. Kurz vor Gebrauch der Elektrode wurde der den Silberdraht überragende Teil des mit Agar gefüllten Teflonschlau- ches nochmals auf 1-3mm gekürzt, um eventuelle Brüche in dem der Luft ausgesetzten Agar

auszuschließen. Auf die Ummantelung mit Lokalanästhetikum getränktem Zwirn wurde verzichtet. Grund dafür war, dass der Untersucher und nicht der Proband die Elektrode einführte, da er Erfahrungen aus über 20 Testsitzungen besaß. Der Untersucher konnte somit die Lage der Elektrode nächstliegend der Riechschleimhaut kontrollieren (Vgl. Lapid et al., 2009). Eine Begrenzung stellte die Concha nasalis media dar, unterhalb derer keine Platzierung akzeptiert wurde (Vgl. Lapid et al., 2011). Gründe hierfür liegen in der Verteilung der Riechrezeptoren bis auf diese Höhe (Vgl. Leopold et al., 2000).

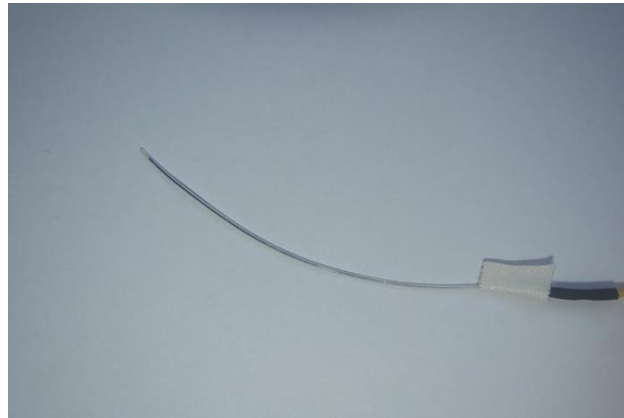


Abbildung 16 Nasenelektrode

3.3.2 Kontrollpunkt 1

Im nächsten Schritt wurde ein Multimeter (1040, PeakTech, Ahrensburg) in der Messung des Widerstandes der Stirnelektrode gegen die Nasenelektrode verwendet. Hierin ist ein Kontrollpunkt für den Untersucher anzusehen, mithilfe dessen überprüft wird, ob die Nasenelektrode Kontakt mit der Schleimhaut aufweist. Konnte ein Widerstand gemessen werden, wurde mit dem weiteren Versuchsablauf fortgefahren, ansonsten die Elektrode in ihrer Lage verändert bzw. der komplette Versuchsaufbau überprüft.

3.3.3 Setting zur Applikation des Gasgemisches

Im nächsten Schritt wurde der Applikationsschlauch eines computergesteuerten Olfaktometers (OM6b, Burghart Instruments, Wedel) so am selben Nasenloch positioniert, dass Gasgemisch in die Nase strömen konnte, jedoch dabei nicht die Elektrode berührt wurde. War dies der Fall, wurde der Versuch gestartet (siehe Abbildung 17).

Zur Erläuterung:

Ein Olfaktometer ist ein Gerät, mithilfe dessen die Zusammensetzung, Flussgeschwindigkeit, Anstiegsteilheit des Reizes, Temperatur und Luftfeuchtigkeit eines strömenden Gasgemisches sowie die Dauer eines spezifischen Reizes definiert werden kann.

Dieses ist nötig, um einen konstanten Luftstrom zwischen dem Zustand der Reizung mit Duftstoff und dem Zustand der Insufflation mit Umgebungsluft zu gewährleisten. Hierdurch

wird verhindert, dass es aufgrund von Veränderungen der Charakteristika des Luftstromes zu trigeminalen Reizungen kommen kann. Die Auslösung eines Negativen Mukosapentials (NMP) wäre die Folge. Da dieses in seiner Form nicht von einem Elektroolfaktogramm (EOG i.e.S.) zu unterscheiden ist, stellte die Benutzung eines Olfaktometers eine zwingende Voraussetzung für die Erhebung von ereigniskorrelierten Potentialen durch Düfte dar. Die Flussrate lag bei 6,8 l/min. Die Temperatur des Luftstromes wurde auf 37°C eingestellt. Die Befeuchtung erfolgte mittels hindurchströmen des Gases durch erwärmtes Wasser. Reizdauer, Latenz sowie das Auslösen der einzelnen Reize wurden von einem Computer aus gesteuert.

Damit die Atmung des Probanden ebenfalls keinen Einfluss auf die Messungen hat, gibt es zwei Möglichkeiten, einer Veränderlichkeit des Volumenstromes in der Nase vorzubeugen. Die erste Methode der „velopharyngealen Atmung“, welche in vergleichbaren Studien häufig Verwendung findet, stellt eine Atemtechnik dar, bei der der Proband während des Versuches mithilfe seines weichen Gaumens den Bereich des Nasopharynx komplett verschließt. Folglich atmet er ausschließlich über den Mund ein und aus. In Testsitzungen wird mit dem Probanden dieses Atemmanöver trainiert, so dass während der Versuchssitzung mit größtmöglicher Sicherheit die Technik korrekt ausgeführt wird. Der Meinung des Autors folgend ist eine Kontrolle des kompletten Verschlusses des Gaumens und somit eine Unveränderlichkeit des Volumenstromes durch die Ein- und Ausatmung schwierig. Geringe Fehler bei der Durchführung der Technik könnten eine Beeinflussung des Elektroolfaktogramms durch ein negatives Mukosapotal zur Folge haben.

Aus diesem Grunde und da, wie weiter unten beschrieben, eine Einzelmessung lediglich circa 10,5s dauerte, wurde in dieser Studie während der Aufzeichnung die Unveränderlichkeit des Volumenstromes in der Nase erzielt, indem der Proband gebeten wurde tief einzuatmen und die Luft anzuhalten. Wenige Sekunden darauf wurde die Messung durch den Versuchsleiter händisch ausgelöst. Der Autor ist der Ansicht, dass diese Methode aufgrund der erheblich leichteren Durchführbarkeit und somit größeren Sicherheit der korrekten Anwendung die bessere Wahl darstellt.

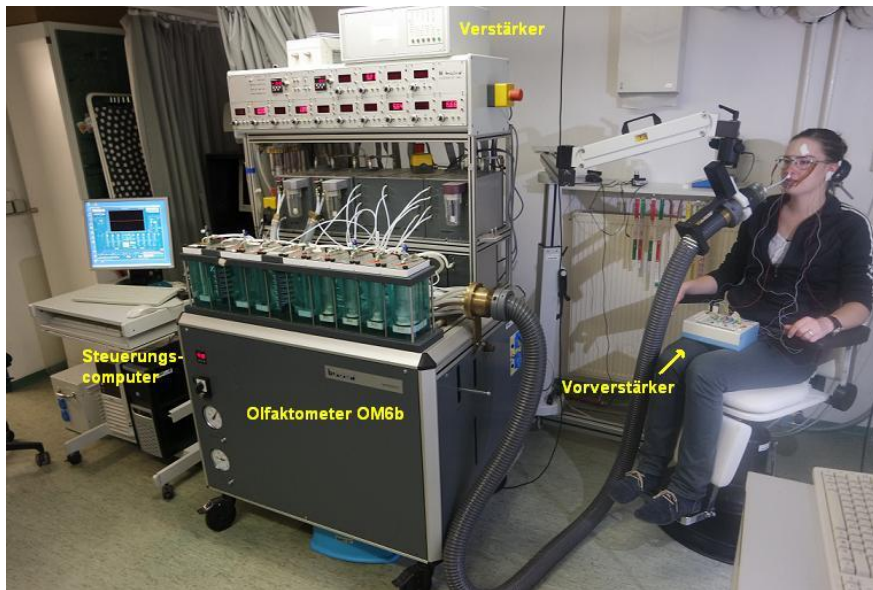


Abbildung 17 Versuchsanordnung

In dem oben beschriebenen Setting wurde aufgrund der Notwendigkeit, dem Probanden akustische Anweisungen zu erteilen, auf eine Applikation eines Rauschgeräusches verzichtet. Vor allem Arbeiten, in denen OEPs untersucht wurden, betonen die Notwendigkeit einer solchen Maßnahme, um eine zentrale Beeinflussung der EEG-Wellen zu vermeiden. Da in der vorliegenden Arbeit periphere Rezeptorpotentiale gemessen wurden, besteht eine räumliche Distanz der im mV – Bereich liegenden Potentiale des EOGs zu den Potentialen der Hörbahn, welche im μV -Bereich liegen. Eine Beeinflussung des Rezeptorpotentials durch Einflüsse der Hörbahn erscheint vor dem Hintergrund des Coulomb'schen Gesetzes, wonach der Betrag der Kraft der Beeinflussung umgekehrt proportional zum Quadrat des Abstandes ist, unwahrscheinlich. Größeren Einfluss hätten Augenbewegungen oder „Zwinkern“. Dieser Einfluss wurde minimiert, indem der Proband gebeten wurde, die Augen zu schließen und in möglichst entspannter Haltung zu verharren.

Zusammenfassend wurde der Proband kurz vor der Duftapplikation angeleitet, die Augen zu schließen, tief einzusatmen und die Luft anzuhalten. Hierauf folgte die Auslösung des Reizes. Nach Abschluss der Kurvenaufzeichnung durfte der Proband wieder ausatmen und die folgende Minute in selbiger Haltung verharrend entspannt atmen (für eine weiterführende Beschreibung des Versuchsablaufs, siehe Kapitel 3.3.5). Nicht korrekt durchgeführte Abläufe oder Messungen mit „Zwinkerartefakten“ wurden im Sitzungsprotokoll vermerkt und in die Auswertung nicht mit einbezogen. Die entsprechende Messung wurde wiederholt.

3.3.4 Gasgemische

Im Versuchsablauf kamen 3 Substanzen zum Einsatz:

Kohlendioxid (CO₂) (Air Liquide, Ottendorf-Okrilla)

2-Phenylethylalkohol (PEA) (CAS 60-12-8, Sigma-Aldrich Chemistry, Steinheim)

Schwefelwasserstoff (H₂S) (Air Liquide, Ottendorf-Okrilla)

CO₂ diente im Versuchsablauf als rein trigeminaler Stimulus (Vgl. Kobal und Hummel, 1998). PEA und H₂S stellten die beiden Duftstimuli dar, wovon einer wohlriechend (PEA für Rose) und einer unangenehm riechend (H₂S für faule Eier) war. Beide Düfte gelten als lediglich geringfügig trigeminal stimulierend und sind somit für die Abnahme von ausschließlich Elektroolfaktogrammen geeignet (Vgl. Doty et al., 1978; Vgl. Kobal und Hummel, 1998). Um die Stimuli für die Probanden erträglich zu gestalten, wurden die verwendeten Substanzen mithilfe des Olfaktometers als Verdünnung angeboten.

Die Luftgemische setzten sich wie folgt zusammen:

Die CO₂-Konzentration des Gemisches wurde für den Stimulus auf 50% eingestellt. Der PEA-Luftgemischanteil belief sich auf 20%. Die H₂S-Konzentration wurden für auf 4 ppm eingestellt.

3.3.5 Versuchsablauf

Der Proband wurde wie oben beschrieben positioniert und zunächst ein konstanter Volumenstrom an der Nase angelegt. Anschließend sollte der Proband die Augen schließen und tief einatmen. Vom Steuerungscomputer löste der Autor händisch den Reiz aus. Dieser wurden jeweils mit einer Latenz (nach Auslösung) von 500 ms für eine Reizdauer von 500 ms appliziert. Das Interstimulusintervall (ISI) betrug 70 Sekunden. Bei einer Scan-Rate von 0,1 kHz und 1024 Messpunkten ergab sich eine Messzeit für eine einzelne Messung von 10240 ms. Nach jeder Messung waren somit 60 Sekunden Pause in welchen der Proband ruhig atmen durfte. Eine komplette Versuchsserie setzte sich aus 3 Stimuli von CO₂, 5 Stimuli von PEA und 5 Stimuli von H₂S zusammen. Dieser Ablauf wurde komplett an einer zweiten Position wiederholt (siehe Abbildung 18).

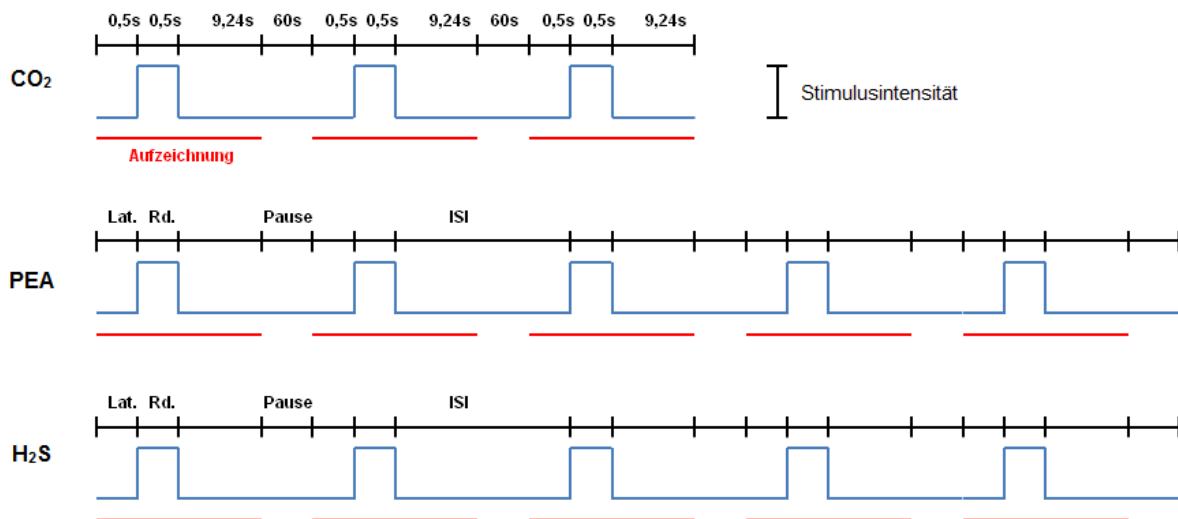


Abbildung 18 Schematische Darstellung eines Versuchsablaufes an einer Position CO₂= Kohlendioxid; PEA= Phenyethylalkohol; H₂S; nach einer Latenz (Lat.) von 0,5 Sekunden (s) setzt ein Stimulus (S) ein. Die weiteren 9,24 Sekunden nach Abschluss des Reizes wurden ebenfalls aufgezeichnet. Während der gesamten 10,24 s hielt der Proband die Luft an. Danach folgte eine Pause von 60s. ISI= Interstimulusintervall; Aufzeichnung = der Zeitraum, der gespeichert wurde.

3.3.6 Kontrollpunkt 2

Durch Auslösen eines CO₂ - bedingten NMPs, welches ebenfalls in der Regio olfactoria möglich ist (Vgl. Scheibe et al., 2006), wurde sichergestellt, dass das Gasgemisch durch die Positionierung des Olfaktometerschlauches an den Ort des Kontaktes der Elektrode mit der Schleimhaut gelangte. Konnte kein NMP ausgelöst werden, wurde die Position der Elektrode so lange verändert, bis dies der Fall war. Darauffolgend wurde mit dem Versuchsablauf wie oben beschrieben fortgefahren.

Nach Abschluss des ersten sowie des zweiten Messzyklus wurde die Lage der Elektrode nochmals endoskopisch kontrolliert.

Letztendlich konnten so im Idealfall von jedem Probanden jeweils drei Messungen für CO₂, fünf Messungen für PEA und fünf Messungen für H₂S an je zwei Positionen gemessen werden.

3.4 Probanden

In die Studie wurden 65 Personen eingeschlossen. Hiervon waren 26 gesunde Probanden (□ Alter: 48,31, SD: 11,69) ohne subjektive Riechminderung. 39 Patienten zeigten posttraumatische (n=17) oder postvirale (n=22) Riechstörungen (□ Alter: 52,67, SD: 11,46). Der Einteilung des Schweregrades der Riechstörungen folgend waren unter den Probanden 27 Normosmiker (SDI > 30,5), 23 Hyposmiker (SDI ≤ 30,5; ≥ 16,5) und 15 Anosmiker (SDI < 16,5). 23 von 39 riechgestörte Patienten (□ Alter: 54 SD: 12,6) wurden zusätzlich zu einem 2. Termin (□ 8,9 Monate) nach durchgeführten Riechtraining (siehe 3.5) untersucht. 16 Patienten wurden aufgrund des Nicht-Erscheinens ausgeschlossen.

3.5 Therapie

In der Gruppe der Probanden mit Riechstörung wurde nach dem erstmaligen Messen ein 6-monatiges Riechtraining angeschlossen. Hierbei sollten die Patienten über mindestens ein halbes Jahr morgens und abends an 4 verschiedenen, mit Duftstoff beladenen (4ml) Tupfern in Flaschen, riechen (Vgl. Hummel et al., 2009; Vgl. Leiner, 2013).

Die Düfte hierbei waren:

1. 2-Phenylethanol - Rose (CAS 60-12-8, Sigma-Aldrich Chemistry, Steinheim, Deutschland)
2. Eugenol - Zimt (CAS 97-53-0)
3. Eucalyptol - Eukalyptus (CAS 470-82-6)
4. Citronellal - Zitrone (CAS 106-23-0)

Nach Ablauf der Zeit wurden die Patienten nochmals einbestellt und der gesamte Versuchsablauf, wie oben beschrieben, durchgeführt.

3.6 Auswertung

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mithilfe des Programms Epevaluate (Version 4.2.2, Kopal, Erlangen). Es wurde ein Tiefpass-Filter mit der Grenze von 15 Hz angelegt. In der folgenden standardisierten Darstellung (Vergrößerungsfaktor für die Stirnelektrode: 0,5; Vergrößerungsfaktor für die Nasenelektrode: 1,0) der aufgenommenen Kurven wurde eine eindeutige Negativierung des Potentials der Schleimhaut als EOG definiert.

Messungen, in denen Artefakte mithilfe der Kopfelektrode nachgewiesen werden konnten, welche einen eindeutigen zeitlichen Zusammenhang mit dem abgenommenen Potential der Nasenelektrode aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Weiterhin wurden Messungen ausgeschlossen, in denen sich der Proband laut Protokoll, welches während des Versuches geführt wurde, bewegt hatte.

Aus der Mittelung von mindestens 3 repräsentativen Kurven wurden folgende 3 Punkte bestimmt – P1, N1 und P2.

P1 wurde hierbei als repräsentativer positiver Kurvenausschlagspunkt definiert.

N1 stellte den Punkt der maximalen negativen Amplitude dar.

P2 wurde am Punkt der Rückkehr zum Ruhepotential des Kurvenverlaufes gesetzt.

Hierbei wurden sowohl die Koordinaten (repräsentativ für Millivolt (mV) und Sekunden (s)) für diese Punkte, als auch die graphische Darstellung der gesamten Kurve in zwei verschiedenen Dateien gespeichert.

Die erste Datei musste im Folgenden noch mit Hilfe eines Hilfsprogrammes (Labum, Hummel, Dresden) bearbeitet werden, um die Daten in einem Textverarbeitungsprogramm (Editor,

Microsoft, Redmond, WA, USA) geordnet lesen zu können. Damit diese wiederum in Excel (Office Excel 2007, Microsoft, Redmond, WA, USA) in einer geordneten Tabelle sichtbar gemacht werden konnten, mussten noch einige Leerzeichen eingefügt werden.

Im nächsten Schritt wurden die so veränderten Dateien in Excel geöffnet und die Informationen sowohl für die Amplitude ($|P1-N1|$) und die Latenz (Reizbeginn bis P1) als auch für die Dauer der Reaktion (P2-P1) bestimmt. Alle weiteren in der Anamnese oder während des Versuches relevanten Daten wurden ebenfalls in diese Tabelle eingepflegt.

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe einer Statistiksoftware (SPSS Statistics 23, IBM, Armonk, NY, USA). Chi-Quadrat-Tests wurden zur Untersuchung der Häufigkeiten des Auftretens von Potentialen in den einzelnen Gruppen verwendet. Nach der Durchführung eines Levene-Tests mit dem Ziel der Überprüfung der Varianzhomogenität wurde zur Auswertung von Mittelwerten der Parameter t-Tests für unabhängige Stichproben oder Welch-Tests verwendet. Um eventuell vorhandene Zusammenhänge zwischen den erhobenen Parametern aufzudecken, wurden Korrelationen derselben vorgenommen.

4 Ergebnisse

4.1 SDI- Wert und Alter der Probanden

Zur Überprüfung der Homogenität/Unterschiedlichkeit der einzelnen Gruppen wurden der SDI-Wert und das Alter der Probanden der Gruppen (Gesund vs. Krank) miteinander verglichen.

Tabelle 2 Mittelwerte für den SDI-Wert und Alter der Gruppen „Gesund“ und „Krank“

Gruppen	Parameter	Mittelwert	Standardabweichung	Fallzahl
Gesund	SDI	34,7	2,86	26
	Alter (in Jahren)	48,31	11,695	26
Krank	SDI	19,22	7,35	39
	Alter (in Jahren)	52,67	11,46	39

In einem t-Test für unabhängige Stichproben mit Varianzheterogenität (Welch-Test) zeigte sich, dass sich die Werte für den SDI-Wert (sowie seine Untertests) im höchst signifikanten Maße zwischen den Gruppen unterscheiden ($t(53,047) = 11,88, p < 0,001$).

In der näheren Betrachtung des Alters der Probanden zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($t(63) = - 1,491, p = 0,141$).

4.2 Vergleich Gesund vs. Krank

Die Anzahl der Potentiale von 26 gesunden Probanden wurde mit Ableitungen von 39 riechgestörten Patienten (postviral + posttraumatisch) verglichen. Wenn bei einer Versuchsperson an einer oder an beiden Lokalisationen der Riechschleimhaut jeweils EOGs (i.e.S.) abgeleitet werden konnten, wurde dies als $n=1$ für „Proband mit Potential“ gewertet. Zeigten sich an beiden Lokalisationen keine EOGs (i.e.S), wurde dies als $n=1$ für „Proband ohne Potential“ gewertet. Für den Vergleich der Häufigkeiten in den Gruppen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest verwendet. Der Fragestellung folgend ob der Gesundheitszustand der Probanden die Möglichkeit der Ableitung von Potentialen beeinflusst, entspricht die Nullhypothese (H_0):

Die Zuordnung zu den Gruppen (Gesund vs. Krank) beeinflusst die Häufigkeit der abgenommenen Potentiale nicht.

Tabelle 3 Anzahl der abgeleiteten Potentiale (NMP für CO₂ und EOG für PEA und H₂S) der jeweiligen Gruppen

Gruppen	Parameter	n Probanden ohne Potential	n Probanden mit Potential	Gesamt
Gesund	CO ₂	0	26	26
	PEA	1	25	
	H ₂ S	2	24	
Krank	CO ₂	0	39	39
	PEA	17	22	
	H ₂ S	14	25	
Gesamt	CO ₂	0	65	65
	PEA	18	47	
	H ₂ S	16	49	

Da die Ableitung eines Potentials unter CO₂-Insufflation als Voraussetzung für die Fortführung desweiteren Experimentes galt, wurden bei allen 65 Probanden Potentiale abgenommen.

Mithilfe eines X²-Tests konnte gezeigt werden, dass der Gesundheitszustand (Gesund vs. Krank) im höchst signifikanten Maße dafür verantwortlich ist, ob ein Elektroolfaktogramm unter dem Reiz Phenylethylalkohol von der Riechschleimhaut abgenommen werden kann (X² (1) = 12,306, p < 0,001) (die minimale erwartete Häufigkeit betrug 7,2).

Selbiges wurde für den Reiz Schwefelwasserstoff durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass der Gesundheitszustand (Gesund vs. Krank) signifikant wahrscheinlich eine höhere Anzahl von abgenommenen Potentialen unter dem Reiz Schwefelwasserstoff bedingt (X² (1) = 6,688, p = 0,010) (die minimale erwartete Häufigkeit betrug 6,4).

Die Nullhypothese konnte somit für PEA bei einem Signifikanzniveau von 0,001 und für Schwefelwasserstoff bei einem Signifikanzniveau von 0,05 verworfen werden.

Anschließend wurden verschiedene Parameter (P1, N1, P1N1, LP1, LN1) der Potentiale beider Gruppen mithilfe von T-Tests für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Hierzu wurden die absoluten Werte einer Position von mindestens 3 Potentialen, wie bereits beschrieben, gemittelt und als absolute Werte des EOGs an dieser Lokalisation angenommen. Konnten an beiden Lokalisationen Potentiale abgenommen werden, folgte erneut die Mittelung dieser absoluten Werte und wurden dann als absolute Werte des EOGs (i.e.S.) dieses Patienten definiert.

Es zeigten sich bei keiner Reizqualität bei keinem der Parameter signifikante Unterschiede (p > 0,05) zwischen den Gruppen.

4.3 Anzahl EOGs (i.e.S.) kranker Probanden, aufgeschlüsselt nach Schweregrad und Genese

Tabelle 4 Erster Untersuchungstermin unter dem Reiz Phenylethylalkohol

Gruppen	Parameter	Anosmie	Hyposmie	Normosmie
Postviral	EOG ableitbar	2	10	1
	Kein EOG	1	8	0
Posttraumatisch	EOG ableitbar	6	3	0
	Kein EOG	6	2	0

Tabelle 5 Erster Untersuchungstermin unter dem Reiz Schwefelwasserstoff

Gruppen	Parameter	Anosmie	Hyposmie	Normosmie
Postviral	EOG ableitbar	2	11	1
	Kein EOG	1	7	0
Posttraumatisch	EOG ableitbar	8	3	0
	Kein EOG	4	2	0

Eine statistische Auswertung bezüglich der Anzahl der ableitbaren EOGs, aufgeteilt nach Schweregrad und Genese, ist aufgrund der geringen Gruppengröße nicht aussagekräftig. Einer der Probanden mit einer postviralen Riechstörung zeigte, dem SDI-Wert nach, eine Normosmie. Subjektiv beschrieb der Patient eine anhaltende Einschränkung seiner Riechfunktion nach einem Infekt der oberen Atemwege. Somit wurde der Proband in die Studie eingeschlossen.

Um festzustellen, ob sich die Gruppe der Probanden mit Riechstörung postviraler und posttraumatischer Genese hinsichtlich Ihrer Verteilung des Schweregrades der Riechstörung (SDI-Wert) unterscheiden, wurde ein X^2 - Unabhängigkeitstest durchgeführt. Der Vergleich entstand somit unabhängig von dem Vorliegen eines EOGs.

Die Nullhypothese (H_0) lautet:

Der Schweregrad der Riechstörung wird nicht durch die Genese der Einschränkung bedingt. Bei einem Signifikanzniveau von 0,001 wird die Nullhypothese abgelehnt ($X^2(1) = 12,465$, $p < 0,001$) (minimale erwartete Häufigkeit 6,7).

In Worten: Der Schweregrad (Hyposmie vs. Anosmie) der Riechstörung hängt höchst signifikant von der Genese der Riechstörung ab. Hierbei sind Patienten mit einer traumatischen Genese der Riechstörung (in der vorliegenden Arbeit) eher anosmisch.

Der in der Tabelle ersichtliche normosmische Proband wurde, in diesem Abschnitt der Auswertung, nicht mit einbezogen. Wären die Gruppen der Hyp- und Normosmiker postviraler Genese zusammengefasst worden, hätte sich der statistische Trend weiter verstärkt.

4.4 Auswertung nach dem Schweregrad der Riechstörung

Um den Einfluss des Schweregrades der Riechstörung (Anosmiker vs. Hyposmiker) auf die Anzahl der ableitbaren Potentiale zu untersuchen, wurden diese Gruppen ohne Berücksichtigung der Genese der Einschränkung mit einem X^2 -Test verglichen. Die Nullhypothese (H_0) lautet:

Der Schweregrad der Riechstörung bedingt die Häufigkeit der abgenommenen EOGs (i.e.S) nicht.

Tabelle 6 Anzahl der EOGs (i.e.S.) in Abhängigkeit der Schwere der Riechstörung

Gruppen	Parameter	N Probanden ohne EOG	n Probanden mit EOG	Gesamt
Anosmiker	PEA	7	8	15
	H ₂ S	5	10	
Hyposmiker	PEA	10	13	23
	H ₂ S	9	14	
Normosmiker	PEA	1	26	27
	H ₂ S	2	25	
Gesamt	PEA	18	47	65
	H ₂ S	16	49	

Die Auswertung ergab, dass sowohl unter dem Reiz Phenylethylalkohol ($X^2(1) = 0,0373$, $p > 0,05$) (minimale erwartete Häufigkeit 6,7) als auch für Schwefelwasserstoff ($X^2(1) = 0,131$, $p > 0,05$) (minimale erwartete Häufigkeit 5,53) keine Signifikanz für die Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich die Anzahl der ableitbaren Potentiale zwischen den Gruppen (Anosmiker vs. Hyposmiker) unterscheidet. Oder anders formuliert: Unter beiden Reizqualitäten hat der Schweregrad der Riechstörung keinen Einfluss auf die Häufigkeit der ableitbaren EOGs.

Die Nullhypothese kann somit bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht verworfen werden.

4.5 Vergleich postviral vs. posttraumatisch

Um zu untersuchen, ob Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Potentiale sowie der einzelnen Parameter des EOGs zwischen den Gruppen mit posttraumatischer bzw. postviraler Riechstörung vorliegen, wurden diese nochmals ohne Berücksichtigung des Schweregrades miteinander verglichen. Die Nullhypothese (H_0) lautet:

Die Häufigkeit des Auftretens von EOGs (i.e.S) hängt nicht von der Ursache der Riechstörung (posttraumatisch vs. postviral) ab.

Tabelle 7 Anzahl der Potentiale (NMP oder EOG) in Abhängigkeit der Ursache der Riechstörung

Gruppen	Parameter	n Probanden ohne Potential	n Probanden mit Potential	Gesamt
Postviral	CO ₂	0	22	22
	PEA	9	13	
	H ₂ S	8	14	
Posttraumatisch	CO ₂	0	17	17
	PEA	8	9	
	H ₂ S	6	11	
Gesamt	CO ₂	0	39	39
	PEA	17	22	
	H ₂ S	14	25	

Ein X²-Test zeigte, dass sowohl für den Reiz Phenylethylalkohol ($X^2(1) = 0,147$, $p > 0,05$) (minimale erwartete Häufigkeit 7,4) als auch den Reiz Schwefelwasserstoff ($X^2(1) = 0,0047$, $p > 0,05$) (minimale erwartete Häufigkeit 6,1) keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der ableitbaren Potentiale zwischen den Gruppen der Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Ursache der Riechstörung vorhanden sind.

Die Nullhypothese konnte für die verschiedenen Reizqualitäten (PEA und H₂S) bei einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht widerlegt werden.

Vergleich der einzelnen Parameter der Potentiale:

Eine einfaktorielle Varianzanalyse der Parameter (P1, N1, P1N1, LP1, LN1) der Potentiale ergab keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen den Gruppen (posttraumatisch vs. Postviral vs. Gesund) unter Insufflation von PEA und H₂S.

4.6 Auswertung Riechgestörte vor und nach Riechtraining

23 Probanden mit Riechstörung (n=11 postviral; n=12 posttraumatisch) durchliefen zu einem zweiten Zeitpunkt nochmals den gesamten Versuchsablauf. Hierbei wurde von jedem Versuchsteilnehmer mindestens 1 EOG an einem der beiden Untersuchungstermine gewonnen. Je nach Versuchsteilnehmer konnten auch mehrere Potentiale abgenommen werden, wobei diese nicht zwangsläufig derselben Reizqualität (H₂S oder PEA) zugeordnet sein mussten, an derselben Position abgenommen wurden oder zu beiden Untersuchungszeitpunkten vorhanden sein mussten (siehe für Verständnis nochmals Versuchsablauf).

4.6.1 Vergleich der Häufigkeit der Potentiale vor, zu nach Riechtraining

Der Vergleich der Anzahl der Probanden mit und ohne Potentiale im Vergleich vor, zu nach Riechtraining wurde mithilfe des Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Die Nullhypothese (H_0) lautet somit: Die Anzahl der Probanden mit ableitbaren EOGs (i.e.S.) unterscheidet sich nicht im Vergleich vor zu nach Riechtraining.

Tabelle 8 Wilcoxon Test-Ränge für PEA und H₂S, a – zum 1. Untersuchungszeitpunkt EOG vorhanden + zum 2. Untersuchungszeitpunkt kein EOG vorhanden, b – zum 2. Untersuchungszeitpunkt EOG ableitbar + zum 1. Untersuchungszeitpunkt kein EOG ableitbar, c – zum 1. und 2. Termin jeweils kein oder ein EOG vorhanden.

	Parameter	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Negative Ränge	PEA	2 ^a	6,0	12,0
	H ₂ S	1 ^a	5,5	5,5
Positive Ränge	PEA	9 ^b	6,0	54,0
	H ₂ S	9 ^b	5,5	49,5
Bindungen	PEA	12 ^c		
	H ₂ S	13 ^c		
Gesamt	PEA	23		
	H ₂ S	23		

Die zentrale Tendenz der beiden Messzeitpunkte (Vgl. Vorhandensein von EOGs vor - zu nach Riechtraining) unterscheiden sich für PEA (asymptomatischer Wilcoxon Test: $z=-2,111$, $p=0,035$, $n=23$) und H₂S (asymptomatischer Wilcoxon Test: $z=-2,530$, $p=0,011$, $n=23$).

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 kann somit für die Reizqualität PEA und H₂S die Nullhypothese widerlegt werden. Oder anders formuliert - nach Riechtraining konnten bei Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung signifikant mehr EOGs abgeleitet werden.

4.6.2 Vergleich verschiedener Parameter der Patienten und der EOGs (i.e.S.)

11 von 23 Probanden unter dem Reiz PEA und 13 von 23 Personen bei H₂S (teils postviraler, teils posttraumatischer Genese) zeigten zu beiden Untersuchungszeitpunkten Ableitungen eines Elektroolfaktogramms. In einem t-Test für gepaarte Stichproben wurde untersucht, ob sich verschiedene Parameter dieser Probanden (u.a. P1, N1, P1N1, LP1, LN1, SDI) zwischen den Gruppen unterscheiden.

Statistische Nullhypothese (H_0): Die Mittelwerte der einzelnen Parameter der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.

Tabelle 9 Vergleiche verschiedener Parameter von Probanden, welche an 2 Untersuchungszeitpunkten untersucht wurden

Parameter		Mittelwert	Standardabweichung	T-Wert	Df	Signifikanz
P1-P1_2	PEA	-0,57	15,27	-,124	10	,903
	H ₂ S	-4,16	21,89	-,685	12	,506
N1-N1_2	PEA	4,84	21,66	,741	10	,476
	H ₂ S	-1,95	28,21	-,249	12	,807
P1N1-P1N1_2	PEA	5,41	18,54	,968	10	,356
	H ₂ S	2,21	10,24	,777	12	,452
LP1 – LP1_2	PEA	101,36	633,57	,531	10	,607
	H ₂ S	61,92	1023,61	,218	12	,831
LN1 – LN1_2	PEA	163,18	1126,77	,48	10	,641
	H ₂ S	188,08	1193,58	,568	12	,580
SDI – SDI_2	PEA					
	H ₂ S	-2,74	6,41	-2,05	22	,052
Schwelle – Schwelle_2	PEA					
	H ₂ S	-0,465	4,49	-,497	22	,624
Diskrim. – Diskrim._2	PEA					
	H ₂ S	-,087	2,61	-,16	22	,874
Identifikation – Ident._2	PEA					
	H ₂ S	-1696	2265	-3,59	22	,002

Bezüglich der Parameter des EOGs (i.e.S.) konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den einzelnen Messzeitpunkten gezeigt werden. Dies fand sich ebenso im SDI-Wert ($p > 0,05$).

Die Nullhypothese konnte bei diesen Parametern (ausgenommen Identifikation) nicht verworfen werden.

Für den Subtest „Identifikation“ zeigten sich höhere Testergebnisse nach Riechtraining. Dieser höchst signifikante Zusammenhang konnte in einem t-Wert nachgewiesen werden ($t(22) = -3,59$, $p = 0,002$).

4.6.3 Vergleich der Anzahl der Potentiale von Probanden mit und ohne klinischer Verbesserung im SDI

Eine klinisch signifikante Verbesserung des SDI-Wertes, welche als eine Verbesserung um mehr als 5,5 Punkte beschrieben wird (Vgl. Gudziol et al., 2006), zeigten 7 der 23 Probanden. Um der Frage nachzugehen, ob bei Patienten, welche eine klinische Verbesserung der Riechleistung zeigten, mehr EOGs abgeleitet werden konnten als bei der Gruppe mit geringeren SDI-Unterschied, wurde ein T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Vergleich der Anzahl der Potentiale von Probanden mit und ohne klinischer Verbesserung im SDI

Reizqualität	n Probanden mit Potential ohne klin. Verbesserung SDI	n Probanden mit Potential mit klein. Verbesserung SDI	p-Wert
PEA	14	6	0,91
H ₂ S	16	6	0,12

Es zeigte sich bei keiner Reizqualität ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit ableitbarer EOG (i.e.S.) zwischen den Gruppen mit und ohne subjektiver Änderung des SDI.

4.6.4 Auswertung der Daten nach Riechtraining, geordnet nach Schweregrad

Eine statistische Auswertung ist aufgrund der geringen Gruppengröße nicht möglich bzw. nicht aussagekräftig.

4.6.5 Auswertung der Daten nach Riechtraining, geordnet nach Ursache der Riechstörung

Eine statistische Auswertung ist aufgrund der geringen Gruppengröße nicht aussagekräftig.

Zusammenfassend die wichtigsten Ergebnisse:

1. **Bei Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung konnten signifikant weniger Potentiale von der Riechschleimhaut, im Vergleich zu Gesunden, abgeleitet werden konnten.**
2. **Der Schweregrad der Riechstörung hängt von der Genese der Riechstörung ab. Hierbei sind Patienten mit einer traumatischen Genese der Riechstörung eher anosmisch (in der vorliegenden Arbeit).**
3. **Der Schweregrad der Riechstörung hat keinen Einfluss auf die Häufigkeit der ableitbaren EOGs.**
4. **Nach Riechtraining konnten bei Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung signifikant mehr EOGs abgeleitet werden.**

5 Diskussion

Da die vorliegende Arbeit in die Abschnitte des Vergleiches von Elektroolfaktogrammen von Gesunden vs. Kranken und von Kranken vor vs. nach Riechtraining unterteilt werden kann, soll dies auch im folgenden Kapitel zur übersichtlicheren Darstellung der Gedanken erfolgen.

5.1 Bewertung der Ergebnisse des Vergleichs Gesund vs. Krank

Ein zentraler Inhalt der vorliegenden Arbeit ist der elektrophysiologische Nachweis, dass auf der peripheren Ebene der Riechschleimhaut des Menschen signifikant mehr Potentiale bei Gesunden im Vergleich zu Riechgestörten postviraler oder posttraumatischer Genese abgeleitet werden konnten (siehe Kapitel 4.2).

Diese Ergebnisse belegen den naheliegenden Schluss, dass virale oder traumatische Ursachen von Riechstörungen die perzeptiven Fähigkeiten der Riechschleimhaut herabsetzen. Ein Erklärungsmodell stellen die durch Jafek, Hasegawa und Yamagishi bereits vor rund 30 Jahren durchgeführten histologischen Untersuchungen des Riechepithels, von riechgestörten Patienten bereit (Vgl. Hasegawa et al., 1986; Vgl. Yamagishi et al., 1988; Vgl. Jafek et al., 1990; Vgl. Yamagishi et al., 1994; Vgl. Jafek et al., 2002). (Ähnliche Befunde wurden in einer Einzelfallstudie, einer an Covid 19 erkrankten Patientin mit Riechstörung, gesehen (Vgl. Vaira et al., 2020)). Diese zeigten strukturelle Unterschiede im histologischen Aufbau der Riechschleimhaut bei Patienten postviraler und posttraumatischer Genese, mit einer reduzierten Anzahl oder komplett fehlenden ORN.

Die signifikant niedrigere Anzahl an ableitbaren Potentialen bei kranken Probanden könnte hiernach über eine geringere Anzahl an perzeptiven Strukturen erklärt werden. Ob die ORN durch eine direkte Schädigung im Sinne einer Zerstörung durch pathogene Viren (Vgl. Sugiura, 1998; Vgl. Tian et al., 2016), durch eine indirekte Schädigung aufgrund des Verlustes der Funktionalität der Stützzellen (Vgl. Vaira et al., 2020) oder durch einen Mangel oder eine retrograde Degeneration (Vgl. Graziadei und Graziadei, 1979a) bei weiter zentral gelegenen Störungen zu Grunde gehen, ist hierbei nebensächlich.

Die These, dass eine kausale Beziehung zwischen der Anzahl der olfaktorischen Rezeptorneurone und dem Schweregrad der Riechstörung besteht, liegt nahe. In einer Untersuchung an 17 riechgestörten Patienten postviraler Genese formulierte Jafek die These, dass das Ausmaß der Veränderungen an der Riechschleimhaut mit den Einschränkungen der Riechfunktion korreliere (Vgl. Jafek et al., 1990). Weitere Studien am Menschen, welche dies an einer größeren Probandengruppe, bei sonst intakter Riechbahn, direkt korrelieren, sind dem Autor nicht bekannt. Für ausführliche Informationen siehe Kapitel 2.2.

Dieser Schlussfolgerung zum Trotz, zeigen die in dieser Arbeit erhobenen Daten, dass das Vorhandensein einer Riechstörung zum einen höchst signifikant dafür verantwortlich zu sein

scheint, ob ein perzeptiv arbeitendes Riechepithel (EOG i.e.S. ableitbar) vorhanden ist oder nicht (siehe Kapitel 4.2.). Zum anderen scheint der Schweregrad der Riechstörung jedoch keinen Einfluss auf die Häufigkeit der ableitbaren EOGs (i.e.S.) zu haben (siehe Kapitel 4.4). Hyposmiker müssten im Vergleich zu Anosmikern, unter der Annahme, dass Letztere eine Riechschleimhaut besitzen würden, welche vergleichsweise stärker geschädigt sei (Vgl. Jafek et al., 1990), mehr ableitbare Potentiale aufweisen. Dies konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Oder anders formuliert: Die Ableitung von EOGs (i.e.S.) bei anosmischen Patienten (siehe Tabelle 6), steht der These, dass die Anzahl der ORN (Potentiale konnten abgeleitet werden) alleinig das Ausmaß der Riechstörung bestimmen würde, entgegen.

Weitere Einflussfaktoren, welche den Schweregrad der Riechstörung bestimmen, scheinen zu existieren.

5.1.1 Potenzielle Fehlerquellen im Versuchsaufbau

Zunächst werden verschiedene Aspekte des Versuchsaufbaus als mögliche Fehlerquellen, die zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben könnten, betrachtet.

Zum einen kann eine trigeminale Reizung durch Veränderung des Volumenstroms während der Reizphase oder Kontaminierung des Olfaktometers durch ebenfalls trigeminal wirksame Duftstoffe nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Abnahme eines negativen Mukosapotentials (NMP), welches einem EOG in der Form ähnelt, wäre die Folge. Um dieser Fehlerquelle entgegen zu wirken, wurden die Einstellungen des Olfaktometers regelmäßig überprüft. Hierbei wurde neben der Messung und evtl. Anpassung der Zusammensetzung der Duft- und Gasgemische ebenfalls der Volumenstrom nach den in Kapitel 3.3.3. genannten Parametern eingestellt. Als abschließender Test wurde das subjektive Empfinden, ob eine Veränderung des Volumenstromes detektierbar sei, durch den Autor durchgeführt.

Zum anderen bestand während der Durchführung der Versuche jederzeit die Möglichkeit, dass der Proband während der Aufzeichnungsphase der elektrischen Potentiale nicht adäquat „die Luft anhielt“ und somit eine Veränderung des Volumenstromes mit konsekutiver Reizung trigeminaler Fasern die Folge gewesen wäre. Durch die in mehr als 20 Probesitzungen erlangten Erfahrungen des Autors sowie die typischerweise in der Amplitude wesentlich größeren Potentiale, welche Ein- oder Ausatmen generieren, wurden während der Versuchsdurchführung entsprechende Messungen nicht in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen. Der Autor ist darüber hinaus der Ansicht, dass die gewählte Methode des „Luft anhaltens“ aufgrund der erleichterten Durchführbarkeit und besseren Kontrollierbarkeit die bessere Alternative im Vergleich zur „velopharyngealen Atmung“ darstellt (für Erläuterungen siehe Kapitel Methodik).

Eine weitere Fehlerquelle stellt ein Klickgeräusch dar, welches durch das Olfaktometer beim Auslösen des Reizes verursacht wurde und simultan vom Probanden gehört werden konnte.

Ein Ausschluss der elektrophysiologischen Beeinflussung des EOGs durch die Verarbeitung des akustischen Signals ist nicht möglich, sieht der Autor aufgrund der lokal gemessenen Feldpotentiale der Riechschleimhaut und der Entfernung zur Hörschnecke bzw. der Hörbahn, als unwahrscheinlich an. Im Falle einer Beeinflussung wären die Messergebnisse aller Probanden im gleichen Sinne verändert worden.

Artefakte durch Bewegungen der Augen oder Zwinkern stellen eine weitere Fehlerquelle dar. Bei Verdacht auf Störungen dieser Genese wurden die Messungen ebenfalls nicht in die Auswertung einbezogen.

Gründe für die Wahl dieses Versuchsaufbaus wurden im Kapitel Methodik ausführlich dargelegt. Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse ist durch die oben geschilderten Fehlerquellen nicht auszuschließen. Aufgrund des standardisierten Ablaufes der Versuchsdurchführung würden die beschriebenen Aspekte jedoch riechgesunde und riechgestörte Probanden gleichermaßen betreffen. Die statistische Beeinflussung der Ergebnisse würde reduziert. Ein weiterer Punkt in der Fehlerbetrachtung der Ergebnisse stellt die komplizierte Weiterverarbeitung der Rohdaten bis zur letztendlich durch SPSS lesbaren Version einer Exceltabelle dar. Nach der Erhebung der Rohdaten sind hierzu 5 weitere, teils komplizierte Schritte nötig.

In der Zusammenschau der Fehlermöglichkeiten stellt die Messung ereigniskorrelierter Potentiale der Riechschleimhaut eine stark fehleranfällige Methode dar, was der Natur der Versuchsdurchführung, mit ihrer schwer zugänglichen anatomischen Region des Interesses sowie der Arbeit am lebenden Menschen, geschuldet ist. Die Wahl für diese Methode wurde im entsprechenden Kapitel 3.3. dargelegt; ist es doch die einzige objektive Methode, mithilfe derer die Funktionsfähigkeit lebendiger Riechschleimhaut am Menschen untersucht werden kann.

Es folgen Gedanken, welche die gemessenen Phänomene aus pathophysiologischer Sicht interpretieren.

5.1.2 Biologische Ursachen

Der Pathophysiologie postviraler (Vgl. Seiden, 2004) und posttraumatischer (Vgl. Delank und Fechner, 1996; Vgl. Coelho und Costanzo, 2016) Riechstörungen folgend, können Störungen der Riechfunktion nicht nur durch Schädigungen des Riechepithels hervorgerufen werden, sondern ebenfalls durch lediglich oder zusätzlich weiter zentral gelegene Störungen der Riechbahn bedingt sein. Zur Erläuterung:

Ein Riss der Fila olfactoria, Defekte im Bereich des Bulbus olfactorius oder der höheren, verarbeitenden Zentren würde die Fortleitung oder Verarbeitung der Generatorpotentiale eines perzeptiv arbeitenden Riechepithels behindern. Hierbei scheinen nicht nur die akuten Einschränkungen, im Sinne von Traumata (Vgl. Sumner, 1964; Vgl. Coelho und Costanzo, 2016) oder zentralen Schädigungen durch Viren (Vgl. Tian et al., 2016) eine Rolle zu spielen.

Verschiedene Arbeiten betonen trotz einer mitunter erneuten Wiederherstellung des histologischen Gefüges des Riechepithels eine Minderinnervation der posterioren Anteile des Bulbus sowie eine ungenügende Wiederherstellung der Rhinotomie im Bulbus durch erneut einsproßende Axone der ORN (Vgl. Graziadei und Graziadei, 1980; Vgl. Schwob et al., 1999; Vgl. Christensen et al., 2001; Vgl. Schwob, 2002). Allerdings können diese Arbeiten, welche am Tier durchgeführt wurden, nur unterstützend zur Thesenbildung dienen (Für weitere Erläuterungen siehe Kapitel 2.2.3.).

Werden die Schlussfolgerungen übertragen, würden Patienten bei denen ein EOG (i.e.S.) abgeleitet werden konnte, aufgrund der Unfähigkeit der Fortleitung oder Verarbeitung der Information, in psychophysischen Tests als hyp-/anosmisch klassifiziert.

Die Anzahl der Arbeiten, welche sich diesem Thema am Menschen widmen, ist überschaubar. Studien in denen größere Patientengruppen mit Riechstörungen postviraler oder posttraumatischer Genese Biopsien unterzogen wurden, liegen bedingt vor. Die in der Literatur wiederholt zitierten Werke beschreiben eine reduzierte Anzahl an ORN in Verbindung mit Hyp- oder Anosmie (Vgl. Hasegawa et al., 1986; Vgl. Yamagishi et al., 1988; Vgl. Jafek et al., 1989; Vgl. Jafek et al., 1990; Vgl. Yamagishi et al., 1994; Vgl. Jafek et al., 2002). In der Studie mit der größten Anzahl an untersuchten Probanden (n=17, postvirale Genese) formulierte Jafek die These, dass die histopathologisch gefundenen Veränderungen mit den funktionellen Defiziten der Patienten korrelieren würden (Vgl. Jafek et al., 1990).

Dem entgegen gestellt konnte Haxel 2005 in einer kleineren Pilotstudie an 5 anosmischen Patienten, jedoch posttraumatischer Genese, Riechepithel mit vorhandenen ORN gewinnen (Vgl. Haxel et al., 2005). Es „[...] fiel eine kompensatorische Steigerung der Ausbildung von unreifen Nervenzellen auf“ (Vgl. Haxel et al., 2005). Er schlussfolgerte, dass die Schädigung, welche zum Riechverlust der Patienten führte, nicht im Riechepithel liegen würde. Allerdings wies er auch auf die bereits erwähnten elektronenmikroskopischen Veränderungen hin, wonach ORN bei anosmischen Patienten keinen Zilienbesatz zeigten (Vgl. Jafek et al., 2002; Vgl. Haxel et al., 2005) und so eine Funktionslosigkeit postuliert wurde.

Des Weiteren konnte in zwei Studien in denen postvirale und posttraumatische, mitunter anosmische Patienten als Kontrollgruppe galten Olfactory Marker Protein (OMP), welches lediglich in ausgereiften ORN vorhanden ist, nachgewiesen werden (Vgl. Witt et al., 2009; Vgl. Holbrook et al., 2016).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen erstmals an einer größeren Gruppe Probanden, dass bei einem Anteil der anosmischen Patienten, gleich ob postviraler oder posttraumatischer Genese, nichtsdestotrotz ein perzeptiv arbeitendes Riechepithel (EOG i.e.S. ableitbar) vorhanden zu sein scheint (siehe Kapitel 4.3. und 4.4.). Lebende, ein Rezeptorpotential ausbildende, olfaktorische Rezeptorneurone scheinen bei diesen Patienten, das akute Ereignis entweder überlebt oder nach dem akuten Ereignis sich neu ausdifferenziert zu haben.

Die im Kapitel 2.3. ausführlich beschriebenen Regenerationsfähigkeiten am Tier, welche mit einer Wiederherstellung des Aufbaus der Riechschleimhaut einher gehen und ein Wiedererlangen der Funktionsfähigkeit des Riechsystems ermöglichen, scheinen somit, zum Teil zumindest auch beim Menschen, denkbar. Die Ursache für das empfundene funktionelle Defizit zu benennen ist Mutmaßung.

Dem Gedanken folgend, dass eine reduzierte Anzahl an funktionsfähigen ORN nicht ausreichen würde, weiter zentral gelegen Regionen zu erregen, steht die Feststellung entgegen, dass die Amplituden, welche als Maß für die Anzahl funktionsfähiger ORN angesehen werden (Vgl. Koce und Valentinčič, 2000), sich nicht von denen normosmischer Patienten im Mittel unterscheiden. Für den Autor kommen somit die im Kapitel 2.3. bereits erwähnten, neu entstehenden Fehlverknüpfungen im Bereich des Bulbus olfactorius, infolge eines neuen Einsproßens von Axonen durch neu gebildete ORN, in Betracht (Vgl. Christensen et al., 2001; Vgl. Schwob, 2002). Kern konnte mithilfe histologischer und immunozytochemischer Untersuchungen von Bulbi posttraumatischer anosmischer Patienten zeigen, dass intakte Verbindungen zwischen Axonen von ORN mit Neuronen des Bulbus olfactorius bestehen (Vgl. Kern et al., 2000). Dies scheint die These, dass bei einem Anteil der anosmischen Patienten die Ursache der Riechstörung auf der Höhe des Bulbus liegt, indirekt zu stützen.

Eine weitere These wäre ein isoliertes Überleben oder eine Neubildung von ORN ohne Anbindung an den Bulbus olfactorius. Schwob beschrieb 1992 dies als unwahrscheinlich, da ORN auf die trophische Unterstützung des Bulbus angewiesen seien (Vgl. Schwob et al., 1992). Insbesondere der Nachweis funktionsfähiger ORN an zwei anosmischen Patienten mit Kallmann-Syndrom, bei denen eine Aplasie des Bulbus olfactorius vorlag, zeigen, dass ein Vorhandensein funktionsfähiger ORN ohne Anschluss an einen Bulbus jedoch möglich ist (Vgl. Rawson et al., 1995).

Des Weiteren stellen noch weiter zentral gelegene Störungen olfaktorischer Zentren, wie z.B. des piriformen Kortex, eine weitere mögliche Ursache für die beobachteten Phänomene dar. Diese wurden in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen. Der Autor hält diese aufgrund mangelnder weiterer offensichtlich zentraler Defizite der Probanden jedoch für unwahrscheinlich.

In der Zusammenschau der Ergebnisse erscheinen Riechstörungen ob postviraler oder posttraumatischer Genese als komplexe Störungen, welche zum einen durch Schäden auf verschiedenen Ebenen der Riechbahn verursacht werden; zum anderen trotz einsetzender nicht vollständiger Reparatur auf diesen Ebenen, eine Funktionsminderung unterhalten werden kann.

5.2 Bewertung der Ergebnisse vor, zu nach Riechtraining

Die in 4.6.1. dargestellten Ergebnisse zeigen, dass nach einem Zeitraum von 6-12 Monaten unter der Durchführung von Riechtraining, signifikant häufiger der Nachweis von Potentialen gelang.

In der Betrachtung möglicher Fehler stellen die bereits im vorangegangenen Kapitel aufgeführten Punkte eventuelle Quellen für Verfälschungen der Ergebnisse dar. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass sich der mögliche Einfluss technischer Veränderungen am Olfaktometer (mit Veränderungen des Volumenstroms) in der Gruppe der riechgestörten Patienten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt, aufgrund der zeitlich versetzten Messung statistisch erheblich auf die Ergebnisse auswirken könnte. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, wurden die Einstellungen des Olfaktometers, wie bereits beschrieben, überprüft. Des Weiteren ist eine Anlage der EOG-Elektrode an exakt der gleichen Position zum zweiten Untersuchungszeitpunkt bei dem entsprechenden Probanden, aufgrund des erschwerten Zuganges zum Riechepithel respektive seiner anatomischen Lage, sehr schwierig. Eine Durchführung unter den gleichen Versuchsbedingungen ist somit erschwert. Wie im Kapitel Methodik bereits erläutert, wurde anhand einer Grafik, welche die anatomische Region der Riechspalte in 5 Regionen unterteilt, die Lokalisation der intranasalen Platzierung vermerkt. In der Durchführung der zweiten Sitzung wurde die Elektrodenplatzierung anhand dieser Grafik vorgenommen.

Werden mögliche biologische Ursachen für die Ergebnisse benannt, so sind Veränderungen auf der peripheren Ebene der Riechbahn wahrscheinlich. Die bereits durch Wang et al. formulierte These (Kapitel 2.6.), dass eine Verbesserung der Riechfähigkeit durch eine vermehrte Bildung von Rezeptoren oder eine verstärkte Neubildung von ORN bedingt sein könnte (Vgl. Wang et al., 2004), erscheint somit auch am erkrankten Menschen denkbar. Eine Verbesserung der Riechschwelle, welche gemeinhin als Maß für Veränderungen der peripheren Ebene der Riechbahn gilt (Vgl. Hedner et al., 2010), sowie des SDI-Wertes insgesamt, konnten in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht erbracht werden. Eine signifikante Verbesserung der Identifikation könnte mutmaßen lassen, dass es zu einer verbesserten Interpretation weniger verbliebener afferenter Informationen gekommen sei. Diese scheint klinisch jedoch nicht bedeutsam zu sein.

Bei der Suche nach Erklärungen für das verbliebene Riechdefizit, erscheint eine mangelnde Anbindung sich neu bildender ORN an den Bulbus olfactorius oder eine Fehlverknüpfung der neuen Axone im Riechkolben wahrscheinlich. Im Falle eines verbesserten Rezeptorenbesatzes der verbliebenen ORN hätte neben einer Verbesserung der Riechschwelle, die gleiche Anzahl an Potentialen, im Vergleich vor zu nach Riechtraining, gemessen werden müssen. Eine Kombination aus vermehrten Rezeptorbesatz, der die akute Schädigung

überlebt habenden ORN sowie einer Neubildung funktionsfähiger olfaktorischer Rezeptorneurone, ist ebenfalls möglich.

Ein mangelnder Unterschied in der Anzahl der Potentiale zwischen Patienten, welche eine subjektiv empfundene Verbesserung des SDI-Wertes aufwiesen und den Patienten, welche dies nicht zeigten (Kapitel 4.6.3.), könnte als ein erfolgreich verlaufender Anschluss neuer Axone aus der Regio olfactoria an zentrale Strukturen gewertet werden.

Ob die gemessenen Veränderungen im Speziellen durch Riechtraining oder durch eine Defektheilung bedingt sind, lässt sich anhand der vorliegenden Arbeit nicht differenzieren. Hierzu wäre eine Kontrollgruppe gesunder Probanden, welche ebenfalls nach Riechtraining eine zweite Untersuchung abgeleistet hätten, vonnöten gewesen. Die in der Literatur vorhandene Evidenz legt zumindest einen positiven Einfluss auf eine Regeneration nahe (siehe Kapitel 2.6.).

Zusammenfassend kann formuliert werden, dass trotz einer scheinbaren Regenerierung des Riechepithels, sich die Riechfähigkeit nur bei einem Anteil der Patienten klinisch relevant bessert. Die Ursache hierfür vermutet der Autor in einer mangelnden Anknüpfung der afferenten Axone an höhere Zentren.

6 Ausblick

Zur Klärung der in dieser Arbeit aufgeworfenen Fragen wäre zum einen eine Wiederholung der Studie am selben Patientengut nötig, um die Fallzahl und somit die Power zu erhöhen. Falls sich in diesen Studien die Ergebnisse bestätigen, kann aus der Sicht des Autor lediglich ein Ansatz, welcher die Methoden psychophysischer Tests, multipler Biopsien mit anschließender immunozytochemischer Untersuchung, der Ableitung ereigniskorrelierter Potentiale sowie die Durchführung eines MRTs als auch fMRTs, an jeweils einem Patienten vereinigt, die Frage nach der Höhe der Störung der Riechbahn bestmöglich am lebenden Menschen klären. Wenn die Frage besteht, den Einfluss von Riechtraining zu klären, sollte dem Design der Studie eine gesunde Gruppe von Probanden als Kontrollgruppe hinzugefügt werden. Sollte sich eine Regenerationsfähigkeit von menschlichem Riechepithel zeigen, vermutet der Autor, dass eine letztendliche Klärung der Frage auf welcher Höhe die Störung bei anosmischen Patienten liegt, wegen ethischer Gründe nicht zu beweisen ist.

7 Literaturverzeichnis

- van As W, Kauer JS, Menco BPM, Köster EP. 1985. Quantitative aspects of the electro-olfactogram in the tiger salamander. *Chem Senses*, 10(1):1–21 DOI: 10.1093/chemse/10.1.1-b.
- AWMF (Hrsg). 2007. Leitlinie der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Nr. 017/050.
- Belluscio L, Gold GH, Nemes A, Axel R. 1998. Mice Deficient in Golf Are Anosmic. *Neuron*, 20(1):69–81 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80435-3.
- Bilinska K, Butowt R. 2020. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci*, 11(15):2152–2155 DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00406.
- Brunet LJ, Gold GH, Ngai J. 1996. General Anosmia Caused by a Targeted Disruption of the Mouse Olfactory Cyclic Nucleotide–Gated Cation Channel. *Neuron*, 17(4):681–693 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80200-7.
- Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, Lesellier S, Servat A, Wasniewski M, Picard-Meyer E, Monchatre-Leroy E, Volmer R, Rampin O, Le Goffic R, Marianneau P, Meunier N. 2020. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89:579–586 DOI: 10.1016/j.bbi.2020.06.032.
- 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.
- Byrd RP, Caprio J. 1982. Comparison of olfactory receptor (EOG) and bulbar (EEG) responses to amino acids in the catfish, *Ictalurus punctatus*. *Brain Research*, 249(1):73–80 DOI: 10.1016/0006-8993(82)90170-6.
- Christensen MD, Holbrook EH, Costanzo RM, Schwob JE. 2001. Rhinotomy is Disrupted During the Re-innervation of the Olfactory Bulb that Follows Transection of the Olfactory Nerve. *Chem Senses*, 26(4):359–369 DOI: 10.1093/chemse/26.4.359.
- Coelho DH, Costanzo RM. 2016. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*, 43(2):137–143 DOI: 10.1016/j.anl.2015.08.006.
- Costanzo RM, Zasler ND. 1991. Head Trauma. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow, Jr. JB (Hrsg) *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, Ltd., 1185 Avenue of the Americas, New York, New York 10036, S. 711–30.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Roon-Mom WMC van, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. 2007. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315(5816):1243–1249 DOI: 10.1126/science.1136281.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. *The Laryngoscope*, 124(4):826–831 DOI: 10.1002/lary.24340.

- Damm P-DDM, 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.
- Delank K-W. 1998. Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO*, 46(2):182–190 DOI: 10.1007/s001060050222.
- Delank K-W, Fechner G. 1996. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung*. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(03):154–159 DOI: 10.1055/s-2007-997554.
- Doty RL. 2008. The olfactory vector hypothesis of neurodegenerative disease: Is it viable? *Annals of Neurology*, 63(1):7–15 DOI: 10.1002/ana.21327.
- 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. *Physiology & Behavior*, 20(2):175–185 DOI: 10.1016/0031-9384(78)90070-7.
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 54(9):1131–1140 DOI: 10.1001/archneur.1997.00550210061014.
- van Drongelen W, Pagnotte Y, Hendriks MH. 1982. Primary events in odour detection. *Bulletin of Mathematical Biology*, 44(3):411–423 DOI: 10.1016/S0092-8240(82)80020-7.
- Duncan HJ, Seiden AM. 1995. Long-term Follow-up of Olfactory Loss Secondary to Head Trauma and Upper Respiratory Tract Infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 121(10):1183–1187 DOI: 10.1001/archotol.1995.01890100087015.
- Evans RE, Hara TJ. 1985. The characteristics of the electro-olfactogram (EOG): Its loss and recovery following olfactory nerve section in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Brain Research*, 330(1):65–75 DOI: 10.1016/0006-8993(85)90008-3.
- Firestein S. 2001. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*, 413(6852):211–218 DOI: 10.1038/35093026.
- Firestein S, Darrow B, Shepherd GM. 1991. Activation of the sensory current in salamander olfactory receptor neurons depends on a G protein-mediated cAMP second messenger system. *Neuron*, 6(5):825–835 DOI: 10.1016/0896-6273(91)90178-3.
- Firestein S, Werblin FS. 1987. Gated currents in isolated olfactory receptor neurons of the larval tiger salamander. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(17):6292–6296 DOI: 10.1073/pnas.84.17.6292.
- Förster D med G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink K-B, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A. 2004. Riechstörungen. *HNO*, 52(8):679–684 DOI: 10.1007/s00106-004-1117-x.
- Gesteland RC. 1964. Initial Events of the Electro-Olfactogram. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 116(2):440–447 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1964.tb45073.x.
- Getchell TV. 1977. Analysis of intracellular recordings from salamander olfactory epithelium. *Brain Research*, 123(2):275–286 DOI: 10.1016/0006-8993(77)90479-6.
- Getchell TV. 1974. Electrogenic sources of slow voltage transients recorded from frog olfactory epithelium. *Journal of Neurophysiology*, 37(6):1115–1130 DOI: 10.1152/jn.1974.37.6.1115.

- Getchell TV, Getchell ML. 1991. The neurobiology of taste and smell. 2. Finger TE, Silver WL (Hrsg) Krieger Publishing Company, Krieger Drive, Malabar, Florida 32950.
- Getchell TV, Heck GL, DeSimone JA, Price S. 1980. The location of olfactory receptor sites. Inferences from latency measurements. *Biophysical Journal*, 29(3):397–411 DOI: 10.1016/S0006-3495(80)85142-3.
- Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Progress in Neurobiology*, 23(4):317–345 DOI: 10.1016/0301-0082(84)90008-X.
- Graziadei GAM, Graziadei PPC. 1979a. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *J Neurocytol*, 8(2):197–213 DOI: 10.1007/BF01175561.
- Graziadei PPC, Graziadei GAM. 1979b. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *J Neurocytol*, 8(1):1–18 DOI: 10.1007/BF01206454.
- Graziadei PPC, Graziadei GAM. 1980. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol*, 9(2):145–162 DOI: 10.1007/BF01205155.
- Graziadei PPC, Metcalf JF. 1971. Autoradiographic and ultrastructural observations on the frog's olfactory mucosa. *Z Zellforsch*, 116(3):305–318 DOI: 10.1007/BF00330630.
- Graziadei PPC, Monti Graziadei AG. 1983. Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *American Journal of Otolaryngology*, 4(4):228–233 DOI: 10.1016/S0196-0709(83)80063-5.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical Significance of Results from Olfactory Testing: The Laryngoscope, 116(10):1858–1863 DOI: 10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of Olfactory Function With Changes in the Volume of the Human Olfactory Bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 134(6):621–624 DOI: 10.1001/archotol.134.6.621.
- Hahn C-G, Han L-Y, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, Arnold SE. 2005. In vivo and in vitro neurogenesis in human olfactory epithelium. *J Comp Neurol*, 483(2):154–163 DOI: 10.1002/cne.20424.
- Han AY, Mukdad L, Long JL, Lopez IA. 2020. Anosmia in COVID-19: Mechanisms and Significance. *Chemical Senses*, 45(6):423–428 DOI: 10.1093/chemse/bjaa040.
- Harding JW, Getchell TV, Margolis FL. 1978. Denervation of the primary olfactory pathway in mice. V. Long-term effect of intranasal ZnSO₄ irrigation on behavior, biochemistry and morphology. *Brain Research*, 140(2):271–285 DOI: 10.1016/0006-8993(78)90460-2.
- Hasegawa S, Yamagishi M, Nakano Y. 1986. Microscopic studies of human olfactory epithelia following traumatic anosmia. *Arch Otorhinolaryngol*, 243(2):112–116 DOI: 10.1007/BF00453761.

- Haxel BR, Murrell WG, Mackay-Sim A. 2005. Studies of the olfactory epithelium in anosmic patients after head trauma. *HNO*, 53(8):682–6, 688–9 DOI: 10.1007/s00106-004-1217-7.
- Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. 2010. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10):1062–1067 DOI: 10.1080/13803391003683070.
- Henning H. 1916. *Der Geruch*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- Holbrook EH, Rebeiz L, Schwob JE. 2016. Office-based olfactory mucosa biopsies. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(6):646–653 DOI: 10.1002/alr.21711.
- 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, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3):496–499 DOI: 10.1002/lary.20101.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52 DOI: 10.1093/chemse/22.1.39.
- Hummel T, 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. *Rhinology Supplement*, 54(26) DOI: 10.4193/Rhino16.248.
- Jafek BW, Eller PM, Esses BA, Moran DT. 1989. Post-traumatic Anosmia: Ultrastructural Correlates. *Archives of Neurology*, 46(3):300–304 DOI: 10.1001/archneur.1989.00520390066018.
- Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. 1990. Postviral Olfactory Dysfunction. *American Journal of Rhinology*, 4(3):91–100 DOI: 10.2500/105065890782009497.
- Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. 2002. Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chemical Senses*, 27(7):623–628 DOI: 10.1093/chemse/27.7.623.
- Kärjä J, Nuutinen J, Karjalainen P. 1982. Radioisotopic Method for Measurement of Nasal Mucociliary Activity. *Arch Otolaryngol*, 108(2):99–101 DOI: 10.1001/archotol.1982.00790500035008.
- Kern RC, Quinn B, Rosseau G, Farbman AI. 2000. Post-traumatic Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 110(12):2106–2109 DOI: 10.1097/00005537-200012000-00025.

- Khan M, Yoo S-J, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, Lietaer C, Choi S, Hether TD, Marcelis L, Nam A, Pan L, Reeves JW, Van Bulck P, Zhou H, Bourgeois M, Debaveye Y, De Munter P, Gunst J, Jorissen M, Lagrou K, Lorent N, Neyrinck A, Peetermans M, Thal DR, Vandenbrielle C, Wauters J, Mombaerts P, Van Gerven L. 2021. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, 184(24):5932-5949.e15 DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.027.
- Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, Rushing EJ, Keller E, Reimann RR, Frauenknecht KBM, Lichtblau M, Witt M, Hummel T, Steiger P, Aguzzi A, Frontzek K. 2020. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *The Lancet*, 396(10245):166 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31525-7.
- Kleene SJ, Gesteland RC. 1991. Calcium-activated chloride conductance in frog olfactory cilia. *J Neurosci*, 11(11):3624–3629 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.11-11-03624.1991.
- Kobal G. 1981. *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns*. Thieme, Stuttgart ; New York (Thieme-Copythek).
- Kobal G, Hummel T. 1998. Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *The Laryngoscope*, 108(7):1033–1035 DOI: 10.1097/00005537-199807000-00015.
- Koce A, Valentinčič T. 2000. The amplitude of the electroolfactogram in catfish correlates with the proportion of responding ORNs. *Pflügers Arch*, 439(1):r171–r172 DOI: 10.1007/s004240000134.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPhS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattng S, Schöpf V. 2015. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9:401–410 DOI: 10.1016/j.nicl.2015.09.004.
- Lapid H, Hummel T. 2013. Recording Odor-Evoked Response Potentials at the Human Olfactory Epithelium. *Chem Senses*, 38(1):3–17 DOI: 10.1093/chemse/bjs073.
- Lapid H, Seo H-S, Schuster B, Schneidman E, Roth Y, Harel D, Sobel N, Hummel T. 2009. Odorant Concentration Dependence in Electroolfactograms Recorded From the Human Olfactory Epithelium. *Journal of Neurophysiology*, 102(4):2121–2130 DOI: 10.1152/jn.91321.2008.
- Lapid H, Shushan S, Plotkin A, Voet H, Roth Y, Hummel T, Schneidman E, Sobel N. 2011. Neural activity at the human olfactory epithelium reflects olfactory perception. *Nat Neurosci*, 14(11):1455–1461 DOI: 10.1038/nn.2926.
- Leiner P. 2013. Riechtraining verbessert postinfektiöse Riechstörung. *HNO Nachrichten*, 43(5):20–20 DOI: 10.1007/s00060-013-0181-9.
- 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.
- Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. 2007. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nature Neuroscience*, 10(6):720–726 DOI: 10.1038/nn1882.

- Levey MS, Chikaraishi DM, Kauer JS. 1991. Characterization of potential precursor populations in the mouse olfactory epithelium using immunocytochemistry and autoradiography. *J Neurosci*, 11(11):3556–3564 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.11-11-03556.1991.
- Lötsch J, Reither N, Bogdanov V, Hähner A, Ultsch A, Hill K, Hummel T. 2015. A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinology*, 53(4):365–370 DOI: 10.4193/rhino15.010.
- Mackay-Sim A, Kesteven S. 1994. Topographic patterns of responsiveness to odorants in the rat olfactory epithelium. *Journal of Neurophysiology*, 71(1):150–160 DOI: 10.1152/jn.1994.71.1.150.
- Murrell W, Bushell GR, Livesey J, McGrath J, MacDonald KPA, Bates PR, Mackay-Sim A. 1996. Neurogenesis in adult human. *NeuroReport*, 7(6):1189–1194.
- Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2017. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4):998–1005 DOI: 10.1007/s11682-016-9567-9.
- Nouchi A, Chastang J, Miyara M, Lejeune J, Soares A, Ibanez G, Saadoun D, Morélot-Panzini C, Similowski T, Amoura Z, Boddaert J, Caumes E, Bleibtreu A, Lorenzo A, Tubach F, Pourcher V. 2021. Prevalence of hyposmia and hypogeusia in 390 COVID-19 hospitalized patients and outpatients: a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 40(4):691–697 DOI: 10.1007/s10096-020-04056-7.
- Okano M, Takagi SF. 1974. Secretion and electrogenesis of the supporting cell in the olfactory epithelium. *The Journal of Physiology*, 242(2):353–370 DOI: 10.1113/jphysiol.1974.sp010711.
- Oleszkiewicz A, Hanf S, Whitcroft KL, Haehner A, Hummel T. 2018. Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7):1518–1522 DOI: 10.1002/lary.26985.
- Ottoson D. 1955. Analysis of the electrical activity of the olfactory epithelium. *Acta Physiol Scand Suppl*, 35(122):1–83.
- Paik SI, Lehman MN, Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV. 1992. Human Olfactory Biopsy: The Influence of Age and Receptor Distribution. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 118(7):731–738 DOI: 10.1001/archotol.1992.01880070061012.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH. 2016. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(3):299–307 DOI: 10.1002/alr.21669.
- Pelosi P. 2001. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *CMLS, Cell Mol Life Sci*, 58(4):503–509 DOI: 10.1007/PL00000875.
- Rafols JA, Getchell TV. 1983. Morphological relations between the receptor neurons, sustentacular cells and Schwann cells in the olfactory mucosa of the salamander. *Anat Rec*, 206(1):87–101 DOI: 10.1002/ar.1092060111.
- Rawson NE, Brand JG, Cowart BJ, Lowry LD, Pribitkin EA, Rao VM, Restrepo D. 1995. Functionally mature olfactory neurons from two anosmic patients with Kallmann syndrome. *Brain Research*, 681(1):58–64 DOI: 10.1016/0006-8993(95)00283-V.

- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132(3):265–269 DOI: 10.1001/archotol.132.3.265.
- Reichert JL, Schöpf V. 2018. Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *The Neuroscientist*, 24(1):22–35 DOI: 10.1177/1073858417703910.
- Renzi G, Carboni A, Gasparini G, Perugini M, Becelli R. 2002. Taste and olfactory disturbances after upper and middle third facial fractures: a preliminary study. *Ann Plast Surg*, 48(4):355–358 DOI: 10.1097/00000637-200204000-00003.
- Rhein LD, Cagan RH. 1983. Biochemical Studies of Olfaction: Binding Specificity of Odorants to a Cilia Preparation from Rainbow Trout Olfactory Rosettes. *Journal of Neurochemistry*, 41(2):569–577 DOI: 10.1111/j.1471-4159.1983.tb04777.x.
- Sanhueza M, Schmachtenberg O, Bacigalupo J. 2000. Excitation, inhibition, and suppression by odors in isolated toad and rat olfactory receptor neurons. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 279(1):C31–C39 DOI: 10.1152/ajpcell.2000.279.1.C31.
- Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa: *NeuroReport*, 17(13):1417–1420 DOI: 10.1097/01.wnr.0000224764.61959.e8.
- Schwarting GA, Kostek C, Ahmad N, Dibble C, Pays L, Püschel AW. 2000. Semaphorin 3A Is Required for Guidance of Olfactory Axons in Mice. *J Neurosci*, 20(20):7691–7697 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-20-07691.2000.
- Schwob JE. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*, 269(1):33–49 DOI: 10.1002/ar.10047.
- Schwob JE, Szumowski KE, Stasky AA. 1992. Olfactory sensory neurons are trophically dependent on the olfactory bulb for their prolonged survival. *J Neurosci*, 12(10):3896–3919 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.12-10-03896.1992.
- Schwob JE, Youngentob SL, Mezza RC. 1995. Reconstitution of the rat olfactory epithelium after methyl bromide-induced lesion. *J Comp Neurol*, 359(1):15–37 DOI: 10.1002/cne.903590103.
- Schwob JE, Youngentob SL, Ring G, Iwema CL, Mezza RC. 1999. Reinnervation of the rat olfactory bulb after methyl bromide-induced lesion: Timing and extent of reinnervation. *J Comp Neurol*, 412(3):439–457 DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19990927)412:3<439::AID-CNE5>3.0.CO;2-H.
- Scott JW, Acevedo HP, Sherrill L. 2006. Effects of Concentration and Sniff Flow Rate on the Rat Electroolfactogram. *Chem Senses*, 31(6):581–593 DOI: 10.1093/chemse/bjj063.
- Scott JW, Scott-Johnson PE. 2002. The electroolfactogram: A review of its history and uses. *Microsc Res Tech*, 58(3):152–160 DOI: 10.1002/jemt.10133.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6):1159–1166 DOI: 10.1016/j.otc.2004.06.007.
- Simmons Peter A., Getchell Thomas V. 1981. Neurogenesis in Olfactory Epithelium: Loss and Recovery of Transepithelial Voltage Transients Following Olfactory Nerve Section. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 45, No. 3.

- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, 55(1):17–26 DOI: 10.4193/Rhin16.195.
- Sugiura TA Junko Mori, Yoshiaki Nakai, Midori. 1998. An Epidemiological Study of Postviral Olfactory Disorder. *Acta Oto-Laryngologica*, 118(544):191–196 DOI: 10.1080/00016489850182918.
- Sumner D. 1964. Post-Traumatic Anosmia. *Brain*, 87(1):107–120 DOI: 10.1093/brain/87.1.107.
- Suzuki M, Saito K, Min W-P, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. 2007. Identification of Viruses in Patients With Postviral Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*, 117(2):272–277 DOI: 10.1097/01.mlg.0000249922.37381.1e.
- Takagi SF, Shibuya T. 1959. 'On'- and 'Off'- Responses of the Olfactory Epithelium. *Nature*, 184(4679):60–60 DOI: 10.1038/184060a0.
- Takagi SF, Yajima T. 1964. Electrical Responses to Odours of Degenerating Olfactory Epithelium. *Nature*, 202(4938):1220–1220 DOI: 10.1038/2021220a0.
- Tian J, Pinto JM, Cui X, Zhang H, Li L, Liu Y, Wu C, Wei Y. 2016. Sendai Virus Induces Persistent Olfactory Dysfunction in a Murine Model of PVOD via Effects on Apoptosis, Cell Proliferation, and Response to Odorants. *PLOS ONE*, 11(7):e0159033 DOI: 10.1371/journal.pone.0159033.
- Trotier D. 1998. Electrophysiological Properties of Frog Olfactory Supporting Cells. *Chem Senses*, 23(3):363–369 DOI: 10.1093/chemse/23.3.363.
- Trotier D, MacLeod P. 1986. Intracellular recordings from salamander olfactory supporting cells. *Brain Research*, 374(2):205–211 DOI: 10.1016/0006-8993(86)90413-0.
- Urata S, Maruyama J, Kishimoto-Urata M, Sattler RA, Cook R, Lin N, Yamasoba T, Makishima T, Paessler S. 2021. Regeneration Profiles of Olfactory Epithelium after SARS-CoV-2 Infection in Golden Syrian Hamsters. *ACS Chem Neurosci*, 12(4):589–595 DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00649.
- Vaira LA, Hopkins C, Sandison A, Manca A, Machouchas N, Turilli D, Lechien JR, Barillari MR, Salzano G, Cossu A, Saussez S, Riu GD. 2020. Olfactory epithelium histopathological findings in long-term coronavirus disease 2019 related anosmia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 134(12):1123–1127 DOI: 10.1017/S0022215120002455.
- Vogalis F, Hegg CC, Lucero MT. 2005. Ionic conductances in sustentacular cells of the mouse olfactory epithelium. *The Journal of Physiology*, 562(3):785–799 DOI: 10.1113/jphysiol.2004.079228.
- Wang L, Chen L, Jacob T. 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol*, 554(1):236–244 DOI: 10.1113/jphysiol.2003.054726.
- Witt M, Bormann K, Gudziol V, Pehlke K, Barth K, Minovi A, Hähner A, Reichmann H, Hummel T. 2009. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 24(6):906–914 DOI: 10.1002/mds.22464.
- Wong ST, Trinh K, Hacker B, Chan GCK, Lowe G, Gaggar A, Xia Z, Gold GH, Storm DR. 2000. Disruption of the Type III Adenylyl Cyclase Gene Leads to Peripheral and Behavioral Anosmia in Transgenic Mice. *Neuron*, 27(3):487–497 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)00060-X.

- Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. 1994. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3):113–118.
- Yamagishi M, Hasegawa S, Nakano Y. 1988. Examination and classification of human olfactory mucosa in patients with clinical olfactory disturbances. *Arch Otorhinolaryngol*, 245(5):316–320 DOI: 10.1007/BF00464640.
- Yoshikawa K, Wang H, Jaen C, Haneoka M, Saito N, Nakamura J, Adappa ND, Cohen NA, Dalton P. 2018. The human olfactory cleft mucus proteome and its age-related changes. *Scientific Reports*, 8(1):17170 DOI: 10.1038/s41598-018-35102-2.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. 1996. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *American Journal of Neuroradiology*, 17(6):1171–1179.

8 Anhang

8.1 Zentral penetrierende Xenobiotika

Tabelle 11 Zusammenstellung von Xenobiotika, welche in olfaktorische Rezeptorneurone penetrieren können und anschließend nach zentral transportiert werden können (modifiziert nach Doty, 2008)

Virus	Art	Ort der Darbietung	Inkorporation in Rezeptorzellen	Transneuraler Transport
Adenoviren (rekombinant)	Ratte	Intranasal	Ja	Ja
Aujeszky Virus (Pseudotollwut)	Schwein	Intranasal	Ja	Ja
Borna-Krankheit	Ratte	Intranasal	Ja	Ja
Rinderherpes	Ziege	Intranasal	Ja	Unbekannt
Hundestaube	Frettchen	Intranasal	Ja	Ja
Ektromelie-Virus	Maus	Intranasal	Ja	Ja
Pferdeherpes	Schwein	Intranasal	Ja	Ja
Hepatitis	Maus	Intranasal	Ja	Ja
Herpes simplex	Ratte	Intranasal	Ja	Ja
	Maus	Korneal	Ja	Ja
	Maus Gesichtshaut	Gesichtshaut	Ja	Begrenzt
Influenza A	Maus	Intranasal	Ja	Ja
Poliomyelitis	Primat	Intranasal	Ja	Ja
Tollwut	Maus	Intranasal	Ja	Ja
St. Louis Enzephalitis	Hamster	Intraperitoneal	Ja	Ja
Sendaivirus	Maus	Intranasal	Ja	Begrenzt
Semliki-Wald-Fieber	Maus	Intranasal	Ja	Altersabhängig
Venezolanische Pferdeenzephalomyelitis	Maus	Subcutaneous	Ja	Ja
Vesikuläres Stomatitis Virus	Maus	Intranasal	Ja	Ja

8.2 Anamnesebogen

Anamnesebogen Dresden

Etikett

Tel (privat):

Tel (geschäftl.):

Womit haben Sie ein Problem - <i>Sie können mehrere Angaben machen.</i>	<input type="checkbox"/> mit dem Riechen <input type="checkbox"/> mit dem feinen Geschmack beim Essen <input type="checkbox"/> mit dem Schmecken (süß, sauer, bitter, salzig)
Seit wann besteht dieses Problem?	<input type="checkbox"/> seit weniger als 3 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3 bis 24 Monaten <input type="checkbox"/> seit mehr als 2 Jahren <input type="checkbox"/> immer schon / seit ich mich erinnern kann <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie begann dieses Problem?	<input type="checkbox"/> allmählich <input type="checkbox"/> plötzlich <input type="checkbox"/> ich habe noch nie in im Leben gerochen <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie hat sich Ihre Störung seither verändert?	<input type="checkbox"/> hat sich gebessert <input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> hat sich verschlechtert
Worauf führen Sie Ihr Problem zurück?	<input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Erkältung / Infekt <input type="checkbox"/> Medikamenteinnahme <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Nasenatmung/Polypen/Nebenhöhlenentzündung <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Zahnersatz <input type="checkbox"/> Asthma / chron. obstr. Bronchitis <input type="checkbox"/> anderes (bitte angeben)
Haben Sie chronische Nasenprobleme ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – wenn ja, welche? Nasenlaufen, verstopfte Nasen, Niesen, Allergien, Polypen, Gesichtsschmerzen,
Ist ihre Störung veränderlich oder konstant?	<input type="checkbox"/> veränderlich <input type="checkbox"/> konstant <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> wird durch bestimmte Umstände verändert – wenn ja, welche?
Wie stark fühlen Sie sich insgesamt durch Ihr Problem beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> extrem stark <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> kaum <input type="checkbox"/> gar nicht
Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit beschreiben?	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> sehr schlecht <input type="checkbox"/> ich bekomme gar keine Luft durch die Nase
Bitte das Folgende bei Störungen des Schmeckvermögens ausfüllen	
Die Schmeckstörung hat vor allem zu tun mit der Wahrnehmung von ?	<input type="checkbox"/> süß <input type="checkbox"/> sauer <input type="checkbox"/> salzig <input type="checkbox"/> bitter <input type="checkbox"/> scharf <input type="checkbox"/> keinem der genannten
Haben Sie ständig im Mund eine der folgenden Empfindungen?	Brennen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein bitterer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein salziger Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein saurer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mundtrockenheit: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Fremdkörpergefühl: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Vom Arzt auszufüllen	
Haben Sie wegen der Störung abgenommen:	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> jakg/.....Jahren
Medikamenteneinnahme?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - welche?
Chronische Krankheiten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - welche? <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Neoplasien <input type="checkbox"/> sonstige:
Operationen im Kopfbereich ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - welche? <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand <input type="checkbox"/> Nasenpolypen <input type="checkbox"/> Nasenmuscheln <input type="checkbox"/> Gaumenmandeln <input type="checkbox"/> Rachenmandeln <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> Besondere Zahnoperationen <input type="checkbox"/> Andere.....
Grippeimpfung ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - ggf. wann ?
Raucher ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - ggf. wieviel ?
Alkohol ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja - <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> regelmäßig
Bildgebung ?	CT <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja rad.-NNH <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja MRT <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Ggf. Befunde?
Beruf ?	Besondere Exposition von Stäuben, Gasen, Chemikalien ? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn JA, welchen? für wie viele Jahre? für wie viele Stunden / Tag ?
bei V.a. idiopathische Ursache	Parkinson in der Familie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Alzheimer in der Familie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Parosmie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> links? <input type="checkbox"/> rechts?	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust wegen Parosmie <input type="checkbox"/> kein Gewichtsverlust
Phantosmie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> links? <input type="checkbox"/> rechts?	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv <input type="checkbox"/> Gewichtsverlust wegen Parosmie <input type="checkbox"/> kein Gewichtsverlust

Testergebnisse

"Sniffin' Sticks" S: D: I:

Taste Strips (x von 32):

Schmecken (4 Sprays):

Retronasal (x von 20):

Verdachtsdiagnose:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> posttraumatisch | <input type="checkbox"/> postinfektiös |
| <input type="checkbox"/> sinusal | <input type="checkbox"/> idiopathisch |
| <input type="checkbox"/> toxisch | <input type="checkbox"/> congenital |
| <input type="checkbox"/> neurodegenerativ | <input type="checkbox"/> andere |

Nasenbefund

Septumdeviation links rechts gerade

Rieschspalte einsehbar links rechts

Polypen links: 0 I II III

rechts 0 I II III



Untersucher (Name oder Unterschrift)

8.3 Beispiel SDI-Werttestung

Riechtest

Code

Datum

Untersucher

Schwellentestung

Verd.	▲	▼	▲	▼	▲	▼	▲
1							XX
2			XX		XX		XO
3	XX		O	X		O	
4	XO	O					
5	O						
6	O						
7	O						
8	O						
9	O						
10	O						
11	O						
12	O						
13	O						
14	O						
15	O						
16	O						

Ergebnis: 3+2+3+2 = 10 10:4= 2,5

Diskrimination

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

Ergebnis: 9

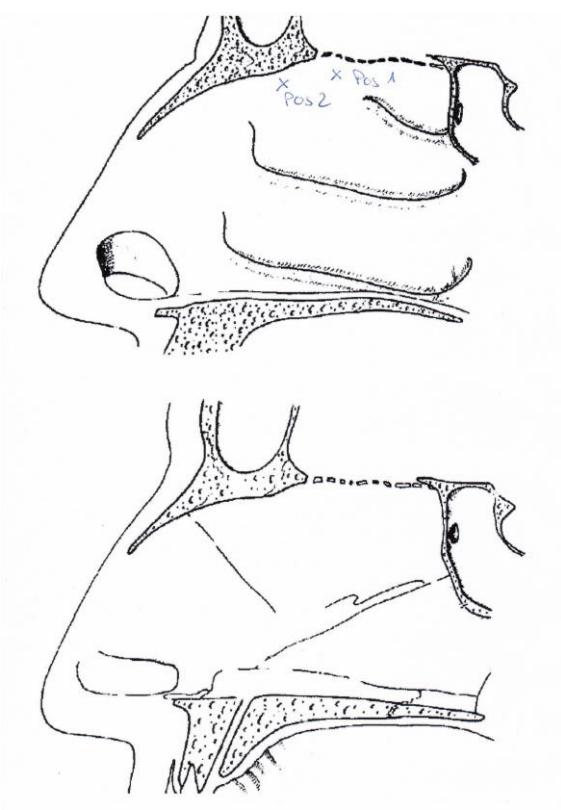
Identifikation

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

Ergebnis: 6

SDI-Wert: 17,5

8.4 Beispiel Positionsbeschreibung Elektrode



9 Zusammenfassung

Riechstörungen postviraler und posttraumatischer Genese sind wiederholte Vorstellungsgründe in deutschen Kliniken. Bisher gibt es keine Arbeit an dieser Patientengruppe, welche die Funktionsfähigkeit des lebendigen Gewebes, mithilfe elektrophysiologischer Methoden, auf Höhe der Rezeptorebene an einer größeren Gruppe Probanden betrachtet. Das Gleiche gilt für eine etwaige Regeneration des Riechepithels nach einem Zeitintervall mit Riechtraining.

Die grundlegende Annahme war Erstens, dass eine Schädigung der Riechfunktion, dieser Patientengruppe, bereits auf Höhe des Riechepithels nachgewiesen werden kann und Zweitens eine Verbesserung der Riechleistung nach Riechtraining, sich auf Höhe des olfaktorischen Epithels belegen lässt.

Hierzu wurden Rezeptorpotentiale des Riechsystems von Patienten mit Riechstörungen postviraler und posttraumatischer Genese mit denen gesunder Probanden verglichen. In einem zweiten Schritt erfolgte die erneute Testung der Patienten nach einem Intervall von mindestens 6 Monaten unter Riechtraining, mit anschließendem Vergleich der Ergebnisse. Die Testung erfolgte in 3 Schritten: Einem Anamnesegespräch, mithilfe dessen die Patienten den Gruppen zugeordnet wurden, folgte eine Untersuchung mit Sniffin Sticks für die Klassifizierung in Norm-, Hyp- und Anosmiker. Anschließend wurden Elektroolfaktogramme von der Riechschleimhaut der Probanden abgeleitet.

Die Auswertung erbrachte den Nachweis, dass bei Patienten mit postviraler oder posttraumatischer Riechstörung im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant bis höchst signifikant (je nach Reizqualität) weniger Potentiale gemessen werden konnten. Dabei scheint der Schweregrad der Riechstörung keinen Einfluss auf die Anzahl der ableitbaren Potentiale zu haben. Als Erklärung nimmt der Autor eine Schädigung der perzeptiven Strukturen in der Riechschleimhaut an, deren Ausmaß jedoch nicht alleinig für die Schwere der Riechstörung verantwortlich zu sein scheint. Weiter zentral gelegene Störungen der Riechbahn rücken mit ins Licht.

Bei Patienten mit Riechstörung können nach Riechtraining signifikant mehr Potentiale von der Riechschleimhaut abgeleitet werden. Eine Verbesserung des SDI-Wertes zeigte sich jedoch nicht. Als Ursache für dieses Phänomen lassen die Ergebnisse dieser Arbeit auf eine zumindest teilweise Regenerierung des Riechepithels der Patienten schließen, wobei eine mangelnde Anknüpfung der neuen afferenten Axone an höhere Zentren eine bleibende Riechminderung zu bedingen scheint.

Summary

Olfactory disorders of post-viral and post-traumatic origin are repeated reasons for presentation in German clinics. Up to now, there has been no work on this group of patients that examines the functional capacity of the living tissue, with the help of electrophysiological methods, at the level of the receptor in a larger group of subjects. The same applies to any regeneration of the olfactory epithelium after a period of olfactory training.

The basic assumption was firstly that damage to the olfactory function of this group of patients can already be demonstrated at the level of the olfactory epithelium and secondly that an improvement in olfactory performance after olfactory training can be demonstrated at the level of the olfactory epithelium.

For this purpose, receptor potentials of the olfactory system of patients with olfactory disorders of postviral and post-traumatic origin were compared with those of healthy subjects. In a second step, the patients were tested again after an interval of at least 6 months under olfactory training, with subsequent comparison of the results. The testing was carried out in 3 steps: An anamnesis interview, with the help of which the patients were assigned to the groups, was followed by an examination with sniffin sticks for classification into norm-, hypo- and anosmics. Subsequently, electroolfactograms were derived from the olfactory mucosa of the test persons.

The evaluation showed that significantly to highly significant (depending on the quality of the stimulus) fewer potentials could be measured in patients with post-viral or post-traumatic olfactory disorders compared to healthy subjects. The severity of the olfactory disorder does not seem to have any influence on the number of derivable potentials. As an explanation, the author assumes damage to the perceptive structures in the olfactory mucosa, the extent of which, however, does not seem to be solely responsible for the severity of the olfactory disorder. More centrally located disorders of the olfactory pathway also come into the picture.

In patients with olfactory disorders, significantly more potentials can be derived from the olfactory mucosa after olfactory training. However, there was no improvement in the SDI value. As a cause for this phenomenon, the results of this study suggest an at least partial regeneration of the patients' olfactory epithelium, whereby a lack of connection of the new afferent axons to higher centres seems to cause a permanent olfactory impairment.