

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde
am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h. c. Thomas Zahnert

*Auswirkungen einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation
auf das Riechvermögen bei chronischer Rhinosinusitis mit nasalen Polypen*

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

Fabian Herfort

aus Isehara, Japan

Dresden 2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Motivation und Ziel der Arbeit.....	2
1.2 Hypothesen.....	3
2 Stand des Wissens.....	4
2.1 Funktionelle Anatomie der Nase und der Nasennebenhöhlen.....	4
2.1.1 Äußere Nase.....	5
2.1.2 Innere Nase	6
2.1.3 Histologie der Nase und Nasennebenhöhlen	9
2.1.4 Innervation der Nase und der Nasennebenhöhlen	11
2.2 Physiologische Grundlagen des Riechens	11
2.2.1 Olfaktorisches System	13
2.2.2 Trigeminales System.....	15
2.2.3 Riechstörungen.....	15
2.3 Chronische Rhinosinusitis	18
2.3.1 Definition.....	18
2.3.2 Klinische und sozioökonomische Bedeutung.....	18
2.3.3 Klassifikation	19
2.3.4 Pathomechanismus.....	20
2.3.5 Diagnostik	21
2.3.6 Therapie.....	22
3 Material und Methoden	26
3.1 Art und Ziel der Studie.....	26
3.2 Ethik, Aufklärung und Einwilligungserklärung	26
3.3 Untersuchungspersonen	26
3.3.1 Rekrutierung der CRS-Gruppe.....	26

3.3.2	Rekrutierung der Kontrollgruppe	27
3.4	Untersuchungsmethoden	27
3.4.1	Anamnesefragebogen.....	29
3.4.2	Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version	29
3.4.3	Inspiratorischer nasaler Spitzenfluss.....	30
3.4.4	Psychophysische Riechtestung.....	31
3.4.5	Elektrophysiologische Untersuchung.....	34
3.4.6	HNO-ärztliche Anamnese und Untersuchung.....	42
3.4.7	Computertomographie	42
3.5	Methoden der statistischen Analyse	43
4	Ergebnisse.....	44
4.1	Merkmale der Untersuchungspersonen.....	44
4.2	Subjektive Parameter	45
4.3	Psychophysische Parameter	47
4.4	Elektrophysiologische Messungen	50
4.4.1	ERP-Erfolgsquoten	50
4.4.2	ERP-Amplituden, Latenzzeiten, Dauer der Reaktionen	50
4.4.3	Zeit-Frequenz-Analyse.....	54
4.4.4	Subjektive Intensität und Hedonik	56
4.5	Korrelationen.....	60
4.6	Ergebniszusammenfassung	64
5	Diskussion.....	65
5.1	Hypothesenbewertung und Einordnung der Ergebnisse.....	65
5.2	Limitationen und Ausblick.....	69
	Zusammenfassung.....	72
	Summary.....	73
	Literaturverzeichnis	74
	Anhang.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf für die CRS-Gruppe.....	28
Abbildung 2: Komponenten des PNIF-Meter.	31
Abbildung 3: Komponenten des SDI-Riechtest mit Sniffin' Sticks.	32
Abbildung 4: ERP als polyphasisches Signal.....	36
Abbildung 5: Versuchsaufbau zur EEG-Aufzeichnung.....	40
Abbildung 6: Subjektive Olfaktion (SOLF) und subjektiver nasaler Fluss (SNF) bei CRS-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich.	46
Abbildung 7: Boxplots zum SNOT-Verlauf.	47
Abbildung 8: Boxplots zum PNIF-Verlauf.	49
Abbildung 9: Boxplots zum Verlauf von SDI und Schwellenwert.....	49
Abbildung 10: Boxplots zum Verlauf der N1P2-Amplitude für PEA.....	53
Abbildung 11: Boxplots zum Verlauf der N1P2-Amplitude für CO ₂	53
Abbildung 12: Ereigniskorrelierte Potenziale.	54
Abbildung 13: Zeit-Frequenz-Analyse der CRS-Gruppe im perioperativen Vergleich.....	55
Abbildung 14: Zeit-Frequenz-Analyse im Vergleich der Kontroll- und CRS-Gruppe.....	56
Abbildung 15: Boxplots zum Verlauf der subjektiven Intensität von PEA.....	59
Abbildung 16: Boxplots zum Verlauf der subjektiven Intensität von CO ₂	59
Abbildung 17: Streudiagramm mit linearer Regression zum Zusammenhang zwischen SNOT-Wert vor OP & SNOT-Verlaufsunterschied.....	62
Abbildung 18: Streudiagramm mit linearer Regression zum Zusammenhang zwischen SDI-Wert vor OP & SOLF-Verlaufsunterschied.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht wichtiger anatomischer Strukturen der inneren Nase	7
Tabelle 2: SDI-Befunde	34
Tabelle 3: Olfaktometrische Bedingungen	39
Tabelle 4: Lund-Mackay-Score	42
Tabelle 5: Merkmale der Untersuchungspersonen zum Ersttermin	44
Tabelle 6: Subjektive Parameter der CRS-Gruppe	46
Tabelle 7: Subjektive Parameter der Kontrollgruppe	46
Tabelle 8: Psychophysische Parameter der CRS-Gruppe	48
Tabelle 9: Psychophysische Parameter der Kontrollgruppe	48
Tabelle 10: Anzahl der paarigen EEG-Datensätze (EEGs) und ERP-Häufigkeiten	50
Tabelle 11: Amplituden, Latenzen und Dauer der Reaktionen der CRS-Gruppe	52
Tabelle 12: Amplituden, Latenzen und Dauer der Reaktionen der Kontrollgruppe	52
Tabelle 13: Subjektive Intensität und Hedonik der Geruchsstoffe der CRS-Gruppe	58
Tabelle 14: Subjektive Intensität und Hedonik der Geruchsstoffe der Kontrollgruppe	58
Tabelle 15: Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) für die CRS-Gruppe	61
Tabelle 16: Nicht-signifikante Korrelationen ($p > 0,05$) für die CRS-Gruppe	63
Tabelle 17: Hypothesenbewertung	65
Tabelle 18: Zeit-Frequenz(ZF)-Fenster mit signifikanten Verlaufsunterschieden innerhalb der CRS-Gruppe vor (prä) und nach (post) OP	96
Tabelle 19: Zeit-Frequenz(ZF)-Fenster mit signifikanten Gruppenunterschieden am Ersttermin zwischen der Kontrollgruppe (KG) und der CRS-Gruppe	96

Abkürzungsverzeichnis

3 AFC	<i>three alternative forced choice</i>
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ARS	<i>akute Rhinosinusitis</i>
CNGC	<i>cyclic nucleotide-gated ion channel</i>
CO ₂	<i>Kohlenstoffdioxid</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRS	<i>chronische Rhinosinusitis</i>
CRScNP	<i>CRS mit nasalen Polypen</i>
CRSsNP	<i>CRS ohne nasalen Polypen</i>
csERP	<i>chemosensorisch-ereigniskorrelierte Potenziale</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
EEG	<i>Elektroenzephalogramm</i>
EPOS2020	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020</i>
ERP	<i>event-related potential</i>
FESS	<i>functional endoscopic sinunasal surgery</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnetresonanztomographie</i>
HNO-Heilkunde	<i>Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
LMS	<i>Lund-Mackay-Score</i>
MCID	<i>minimal clinically important difference</i>
NNH	<i>Nasennebenhöhlen</i>
NNH-OP	<i>Nasennebenhöhlen-Operation</i>
oERP	<i>olfaktorisch-ereigniskorrelierte Potenziale</i>
OMK	<i>ostiomeataler Komplex</i>
ORN	<i>olfaktorische Rezeptorneurone</i>
PEA	<i>Phenylethylalkohol</i>
PNIF	<i>peak nasal inspiratory flow</i>
SDI	<i>Schwelle, Diskrimination & Identifikation</i>
SNF	<i>subjektiver nasaler Fluss</i>
SNOT-20 GAV	<i>Sino-Nasal Outcome Test 20 - German Adapted Version</i>
SNOT-22	<i>Sinonasal Outcome Test-22</i>
SOLF	<i>subjektive Olfaktion</i>
tERP	<i>trigeminal-ereigniskorrelierte Potenziale</i>
ZFA	<i>Zeit-Frequenz-Analyse</i>

Gender-Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertationsschrift die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. An dieser Stelle weise ich darauf hin, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

1 Einleitung

Von den klassischen fünf Sinnen (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken, Fühlen) gilt der Geruchssinn als phylogenetisch ältester Sinn des Lebens (Taniguchi & Taniguchi, 2014), welcher uns unter anderem vor Gefahren wie Feuer oder ungenießbaren Nahrungsmitteln warnt (Santos et al., 2004; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017), essenziell zur Freude an Speisen und Getränken beiträgt und somit kulturelles Zusammenleben prägt (Pape et al., 2023, S. 872), maßgeblich unsere sozialen und sexuellen Interaktionen beeinflusst (Blomkvist & Hofer, 2021; Brandes et al., 2019, S. 787–788), sowie körperliche und kognitive Prozesse steuert bzw. moduliert (Bensafi et al., 2002; Brandes et al., 2019, S. 788; Pape et al., 2023, S. 869; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Entgegen seinem Ruf ist er auch beim Menschen beeindruckend leistungsfähig, was im Kapitel 2.2 näher betrachtet wird. Trotzdem scheint das Vertrauen in andere Sinne zu überwiegen: Informationen anderer Sinnesorgane können die Geruchs- und Geschmacksempfindung täuschen, beispielsweise durch Zugabe von geschmacksneutralen Farbstoffen zu Getränken oder Speisen (DuBose et al., 1980; Morrot et al., 2001; Sela & Sobel, 2010). Zudem präsentieren sich Riechstörungen häufig irrtümlich als subjektive Störung des Geschmacksinns, welcher bei objektiver Testung meist jedoch unauffällig ist (Deems et al., 1991; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).

Die Bedeutsamkeit des Geruchssinns zeigt sich für unser tägliches Leben meistens erst, wenn plötzlich oder dauerhaft seine Leistungsfähigkeit spürbar eingeschränkt wird, was seit dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie eine breite mediale Aufmerksamkeit erfuhr (Marin et al., 2022). Doch bereits vor der Pandemie war knapp jede fünfte Person von einer Riechstörung betroffen, deren Diagnostik und Therapie einen interdisziplinären Ansatz über die Fachbereichsgrenzen der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO-Heilkunde) hinaus erfordert (Boesveldt et al., 2011; Damm et al., 2023; Damm et al., 2004; Landis et al., 2004; Pinto et al., 2014; Vennemann et al., 2008; Whitcroft et al., 2023). Postvirale Veränderungen stellen hierbei mit 11 % der Fälle (während der Pandemie schätzungsweise 18 %) nur die zweithäufigste Ursache für Riechstörungen dar (Damm et al., 2023; Damm et al., 2004), hauptverantwortlich sind in 72 % der Fälle sinunasale Erkrankungen, zu denen auch die chronische Rhinosinusitis (CRS) zählt.

Die CRS ist mit einer Prävalenz von 5–12 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in Europa, zahlenmäßig vergleichbar mit der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und Diabetes mellitus (Cuevas & Zahnert, 2015; Fokkens et al., 2020; Marin et al., 2022). Auf individueller Ebene führt die CRS durch eine Vielzahl von Symptomen (u. a. Riechstörung) zu einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität, Schlafqualität und Alltagsproduktivität (Stuck et al., 2017), wobei der Leidensdruck und die Auswirkungen der CRS auf die

Lebensqualität vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Krebs, Asthma, Rheuma, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz sind (Gliklich & Metson, 1995; Macdonald et al., 2009; Stuck et al., 2017). Die wichtigste Medikamentengruppe zur CRS-Behandlung stellen topische und systemische Kortikosteroide dar (Fokkens et al., 2020; Stuck et al., 2017). Typ-2-Biologika sind speziellen Indikationen vorbehalten und werden zunehmend erfolgreich eingesetzt (Fokkens et al., 2020; Marin et al., 2022; Pfaar et al., 2023). Das Standardverfahren zur operativen Behandlung der CRS ist die funktionelle endoskopische Sinunasalchirurgie (*functional endoscopic sinunasal surgery, FESS*), in der vorliegenden Arbeit synonym zu Nasennebenhöhlen-Operation (= NNH-OP) verwendet, welche bei mangelndem Ansprechen auf konservative Behandlungsmaßnahmen indiziert ist (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Fokkens et al., 2020; Rettinger et al., 2018; Stuck et al., 2017; Weber, 2015). Auf gesellschaftlicher Ebene wirken sich die mit der Erkrankung einhergehenden hohen direkten Kosten zur Behandlung (insb. lange Krankheitsverläufe mit rekurrenten Operationen) und indirekten Kosten (insb. durch Arbeitsausfälle und verringerte Produktivität) deutlich auf die sozioökonomischen Anforderungen aus (Fokkens et al., 2020; Leland et al., 2021; Rudmik et al., 2014; K. A. Smith et al., 2015). Aus der hohen klinischen und sozioökonomischen Bedeutung ergibt sich weiterhin großer Forschungsbedarf zur CRS, um individuelle Therapieentscheidungen bestmöglich treffen zu können.

1.1 Motivation und Ziel der Arbeit

Circa 4 von 5 Personen mit CRS (in der vorliegenden Arbeit geschlechtsunabhängig „CRS-Patienten“ genannt) sind von einer Riechstörung betroffen (Fokkens et al., 2020; Kohli et al., 2017), welche bei diesem Krankheitsbild nach aktuellem Kenntnisstand pathogenetisch aus einem komplexen Zusammenspiel obstruktiver und inflammatorischer Mechanismen mit Beeinflussung der neuronalen Prozesse des Geruchssinns besteht (Damm et al., 2023; Fokkens et al., 2020; Jafek et al., 2002). Bisherige Untersuchungen zeigen, dass es nach FESS bei CRS meist zur Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome und gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Gallo et al., 2020; Saratziotis et al., 2021; Tashman et al., 2023). Eine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Riechleistung ist individuell jedoch schwierig zu prognostizieren und zeigt sich studienübergreifend bei 25–100 % der Patienten (Alanin & Hopkins, 2020; Delank & Stoll, 1998; Kohli et al., 2016; Lind et al., 2016; Litvack et al., 2009; Pade & Hummel, 2008; Paksoy et al., 2019; Saedi et al., 2013; Yan et al., 2020). Als Erklärung für den positiven Einfluss einer NNH-OP werden sowohl Verbesserungen der inflammatorischen als auch obstruktiven Komponente bei der Pathogenese der CRS diskutiert, wobei der exakte Mechanismus bisher nicht vollständig verstanden ist (Fokkens et al., 2020).

Wenige Studien haben CRS-induzierte Riechstörungen elektrophysiologisch untersucht (Brämerson et al., 2008; Burghardt et al., 2023; B. Hu et al., 2010; Lötsch & Hummel, 2006; Rombaux et al., 2007; Song et al., 2023; Zhang et al., 2019). Diese Literatur lässt vermuten, dass Verbesserungen der Riechfunktion nach FESS bei CRS auch mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von ereigniskorrelierten Potenzialen (*event-related potential, ERP*) sowie veränderten Amplituden und Latenzen einhergehen. Inwiefern sich postoperative Veränderungen der neuronalen Vorgänge des Geruchssinns mittels ERP quantifizieren lassen, ist bislang unzureichend beschrieben. Schwerpunkt der Arbeit ist somit die Untersuchung des Riechvermögens von CRS-Patienten im prä- und postoperativen Vergleich, vor allem hinsichtlich der Auswirkungen einer NNH-OP auf die neuronalen Prozesse olfaktorischer Strukturen. Außerdem wird das postoperative Ergebnis mit Blick auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomschwere untersucht. Ziel ist es, postoperative Veränderungen des Riechvermögens zu objektivieren und zu quantifizieren, um letztlich die neuronalen Funktionen vorhersagen zu können, die zu einer Verbesserung des postoperativen Riechvermögens führen. Hierfür kommen u. a. Fragebögen, psychophysische Testverfahren sowie elektrophysiologische Untersuchungen zum Einsatz.

1.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen werden für die vorliegende Studie formuliert:

1. Gesunde Personen weisen an 2 Untersuchungsterminen mit einem Abstand von 3 bis 6 Monaten keine signifikant unterschiedlichen Riechparameter auf.
2. CRS-Patienten weisen prä- und postoperativ signifikant unterschiedliche Riechparameter auf.
 - a. Bei CRS-Patienten kommt es postoperativ zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven und objektiven Riechfunktion.
 - b. Bei CRS-Patienten kommt es postoperativ zu einer signifikant höheren ERP-Erfolgsquote (relative ERP-Häufigkeit) im Vergleich zur präoperativen Untersuchung.
 - c. Bei CRS-Patienten zeigen sich postoperative Veränderungen elektrophysiologisch durch signifikant größere Amplituden (ERP) oder größerer Power (Zeit-Frequenz-Analyse) der Reizantwort.
 - d. CRS-Patienten mit stärkerer Beeinträchtigung des Riechvermögens profitieren deutlicher von der Operation als Patienten mit geringerer Beeinträchtigung.
 - e. Bei CRS-Patienten mit präoperativ niedrigen Amplituden der Reizantwort zeigt sich eine stärkere Verbesserung der postoperativen Riechfunktion als bei CRS-Patienten mit präoperativ höheren Amplituden.

2 Stand des Wissens

2.1 Funktionelle Anatomie der Nase und der Nasennebenhöhlen

Das Verständnis von Bau und Funktionsweise des Riechapparats beim Menschen sind unabdingbare Voraussetzungen für den erfolgreichen Einsatz konservativer wie operativer Behandlungsmethoden bei Riechfunktionsstörungen. Als Teil der oberen Atemwege gelangt die Atemluft über die Nasenlöcher und die Nasenvorhöfe in die rechte bzw. linke Nasenhaupthöhle, welche durch die Nasenscheidewand voneinander getrennt sind und mit den angrenzenden Nasennebenhöhlen kommunizieren (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 137–140). Physiologisch bedeutsam ist die innere Auskleidung der Nase mit einer leistungsfähigen Schleimhaut, welche sich in verschiedene Regionen unterteilen lässt und u. a. das Riechorgan enthält (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 140).

Aufgaben der Nase und Nasennebenhöhlen

Die Aufgaben der Nase und Nasennebenhöhlen umfassen im Wesentlichen folgende Bereiche (Aumüller et al., 2020, S. 1039; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 140; Reiß, 2021, S. 454):

1. **Klimatisierung:** Nase und Nasennebenhöhlen konditionieren die Atemluft, indem sie den eingesogenen Luftstrom regulieren, reinigen, anfeuchten und erwärmen. Störungen in diesem Bereich (z. B. Verlegung durch Polypen) können die Nasenatmung erschweren und eine dauerhafte Mundatmung erfordern, was krankheitsförderliche Prozesse (u. a. Atemwegsinfekte, Kariesentstehung oder Xerostomie) begünstigen und die Lebensqualität erheblich einschränken kann (Reiß, 2021, S. 453).
2. **Immunologische Funktionen** spielen insbesondere hinsichtlich der Abwehr potenzieller Krankheitserreger oder schädigender Irritantien eine wichtige Rolle. Mechanisch werden Schmutzpartikel durch Nasenhaare (Vibrissae, v. a. im Bereich des Naseneingangs) aufgehalten und durch das Nasensekret abtransportiert (mukoziliäre Clearance), ggf. durch Reflexe (Nies-, Tränen-, Husten- und Atemreflex) aus dem Körper katapultiert bzw. am weiteren Eindringen gehindert. So kann es bei starkem trigeminalem Reiz (z. B. Gase/Dämpfe) oder Eindringen von Wasser in die Atemwege zum reflektorischen Stimmritzenkrampf mit Atemstillstand und Bradykardie kommen (Kratschmer-Holmgren-Reflex). Mikrobielle Erreger werden u. a. durch sekretorisches Immunglobulin A (IgA) gebunden bzw. opsoniert. Zudem spielt IgA bei der Komplementaktivierung eine bedeutsame Rolle. Lysozym und im Wesentlichen in den Nasennebenhöhlen gebildetes Stickstoffmonoxid unterstützen die immunologische Abwehrfunktion. Störungen der immunologischen Funktionen können

vielfältige Folgen haben, so kann beispielsweise ein IgA-Mangel mit Allergien und/oder chronisch-rezidivierenden Atemwegsinfekten einhergehen (Reiß, 2021, S. 454).

3. **Riechfunktion** zur Nahrungsüberprüfung und Situationsbewertung (u. a. Erkennen von Gefahren wie bspw. Feuer, aber auch Partnerwahl und nonverbale Kommunikation): Störungen dieses Bereichs können für den Organismus lebensbedrohlich sein, wenn bspw. Rauch nicht bemerkt oder verdorbene Nahrung nicht als solche wahrgenommen wird. Zudem geht eine Minderung des Riechvermögens zum Teil mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einher (siehe 2.2.3) (Reiß, 2021, S. 454).
4. **Sprachbildung:** Nasen- und Nasennebenhöhlen sind als Resonanzräume wesentlich an der Sprachbildung (insbesondere nasale Lautbildung von „m“ und „n“) und somit an der Kommunikationsfähigkeit des Menschen beteiligt. Pathologien (z. B. starkes „Näseln“ durch fehlbelüftete Nasennebenhöhlen) können für bestimmte (Berufs-) Gruppen zu einem relevanten Problem werden. (Aumüller et al., 2020, S. 1039)

Die Erfüllung genannter Aufgaben wird durch eine komplexe Anatomie ermöglicht, welche im Folgenden auf ein für das Verständnis der vorliegenden Arbeit erforderliches Maß reduziert wird. Für detailliertere Beschreibungen empfehlen sich die anatomischen bzw. klinischen Standardwerke, beispielsweise bieten Aumüller und Kollegen ein umfassendes grundlagenorientiertes Werk mit „Duale Reihe Anatomie“ (Aumüller et al., 2020). Des Weiteren geben Lenarz und Boenninghaus in „Hals-Nasen-Ohrenheilkunde“ (Lenarz & Boenninghaus, 2012), Michael Reiß in „Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie“ (Reiß, 2021) sowie Rettinger und Kollegen in „HNO-Operationslehre“ (Rettinger et al., 2018) einen profunden Einblick in die klinisch-relevante Materie. Grundsätzlich wird zwischen äußerer und innerer Nase unterschieden.

2.1.1 Äußere Nase

Die äußere Nase besteht aus einem knöchernen Nasengerüst (Nasenpyramide), welches aus dem Os nasale und Os maxillare (Processus frontalis) gebildet wird und in der Apertura piriformis seine Öffnung findet; sowie knorpeligen Strukturen, bestehend aus Dreiecksknorpel (Cartilago triangularis), Nasenspitzenknorpel (Cartilago alaris major) und Cartilago alaris minor (Aumüller et al., 2020, S. 1039; Reiß, 2021, S. 447), welche mit dem knorpeligen Teil des Septums (Cartilago septi nasi) verbunden sind. Diese „knöcherne und knorpelige Infrastruktur“ (Rettinger et al., 2018, S. 52) weist im Wesentlichen eine Stütz- und Schutzfunktion für die inliegenden Strukturen auf und ist entscheidend für die Form der Nase (bis hin zu Höckernase, Schiefnase, etc.) (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 140). Formstörungen der äußeren Nase können zu pathologischen Einengungen (Spannungsnase) oder Erweiterungen (Sattelnase) mit u. a. atemmechanischen Problemen führen (Rettinger et al., 2018, S. 54).

2.1.2 Innere Nase

Die innere Nase besteht aus der Nasenhaupthöhle (inkl. Naseneingangsbereich) und den Nasennebenhöhlen (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 145).

Naseneingang

Der Naseneingang wird durch die Nasenlöcher (Nares) und dem rechten bzw. linken Nasenvorhof (Vestibulum nasi; durch das Septum nasi voneinander getrennt) gebildet und endet an der Nasenklappe (Limen nasi, auch „inneres Nasenloch“ genannt), welche als atemphysiologisch bedeutsame Engstelle an der Unterkante des Dreiecksknorpels den Übergang von der äußeren Haut des Vorhofs zur Schleimhaut der Nasenhöhle darstellt (siehe 2.1.3) (Aumüller et al., 2020, S. 1040; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 140; Reiß, 2021, S. 447). Durch seine Talgdrüsen und borstigen Haare (Vibrissae) dient der Naseneingang vor allem zur Filterung größerer Partikel aus der Atemluft (Aumüller et al., 2020, S. 1039).

Nasenhöhle

Die Nasenhöhle (Cavitas nasi; auch Nasenhaupthöhle) erstreckt sich von der Nasenklappe bis zu den Choanen (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 141). Durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) mit einem knorpeligen vorderen Teil (Lamina quadrangularis = Cartilago septi nasi) und einem knöchernen hinteren Teil (Vomer und Lamina perpendicularis ossis ethmoidalis) wird sie in eine linke und eine rechte Hälfte getrennt (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 141). Im Falle einer Krümmung der Nasenscheidewand zu einer Seite (Septumdeviation) können die Nasenatmung erheblich beeinträchtigt sein und Sinusitiden aufgrund einer einseitigen Abflussblockade von Sekret begünstigt werden (Aumüller et al., 2020, S. 1041).

Neben ihrer besonderen epithelialen Auskleidung (respiratorisches und olfaktorisches Epithel, siehe 2.1.3) beinhaltet die Nasenhöhle die unterhalb der Nasenmuschel (Conchae nasales) liegenden Nasengänge (Meatus nasi). Diese sind u. a. an der Öffnung der Tuba auditiva beteiligt (Meatus nasi inferior; mögliche Mitbetroffenheit von Tube und Paukenhöhle bei Rhinitis) und enthalten die Einmündung des Tränennasengangs (Ductus nasolacrimalis im Bereich des Meatus nasi inferior) sowie den Processus uncinatus und die Bulla ethmoidalis (Meatus nasi medius). Weiterhin besteht über den Hiatus semilunaris und das Infundibulum ethmoidale eine Kommunikation des mittleren Nasengangs mit Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidalis anterior. Abgegrenzt wird zudem eine chirurgisch bedeutsame Knochenvorwölbung vor der mittleren Muschel (Agger nasi) (Rettinger et al., 2018, S. 119). Verbindungen des oberen Nasengangs bestehen zum Sinus ethmoidalis posterior und sphenoidalis. Über den Meatus nasopharyngeus münden die Nasengänge in den Pharynx. (Aumüller et al., 2020, S. 1041; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 141; Reiß, 2021, S. 448)

Nasenmuscheln und -gänge sorgen als funktionelle Einheit für eine Verwirbelung der eingeatmeten Luft, was deren Erwärmung und Anfeuchtung effektiviert und Duftmoleküle zum Riechepithel befördert (Aumüller et al., 2020, S. 1039). Eine zusammenfassende Übersicht der anatomisch und klinisch wichtigsten Strukturen der inneren Nase gibt Tabelle 1 (Aumüller et al., 2020, S. 1042–1043; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 143–145; Reiß, 2021, S. 449–451; Rettinger et al., 2018, S. 119–121).

Tabelle 1: Übersicht wichtiger anatomischer Strukturen der inneren Nase

Agger nasi	chirurgisch bedeutsame Knochenvorwölbung vor der mittleren Muschel
Bulla ethmoidalis	große anteriore Siebbeinzelle im mittleren Nasengang; wichtige chirurgische Landmarke
Concha bullosa	pneumatisierte mittlere Nasenmuschel (anatomische Normvariante, i. d. R. ohne Krankheitswert)
Hiatus semilunaris	halbmondförmiger Spalt zwischen Bulla ethmoidalis und Proc. uncinatus im Bereich des mittleren Nasengangs
Infundibulum ethmoidale	durch Bulla ethmoidalis, Lamina papyracea und Proc. uncinatus begrenzte, hinter dem Hiatus semilunaris gelegene Einmündung von Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidalis anterior
Limben nasi (Nasenklappe)	atemphysiologisch bedeutsame Engstelle und Übergang vom Vestibulum zur Cavitas nasi („inneres Nasenloch“)
Ostiomeataler Komplex	funktionell bedeutsame Abflusskreuzung von Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidalis anterior im mittleren Nasengang
Proc. uncinatus	hakenförmige Knochenlamelle des Os ethmoidale; wichtige chirurgische Landmarke im Bereich des mittleren Nasengangs
Regio olfactoria	mit dem Riechepithel ausgekleidetes Areal der Nasenschleimhaut
Riechepithel (Riechschleimhaut)	hochspezialisierter Zellverband in der Regio olfactoria, enthält u. a. die olfaktorischen Rezeptorneurone als Riechsinneszellen

Nasennebenhöhlen

Die Nasenhöhle steht in Verbindung mit den Nasennebenhöhlen (NNH, Sinus paranasales). Diese sind ein komplexes System aus luftgefüllten Hohlräumen, welche mit dünnem

Flimmerepithel ausgekleidet sind und über Ausführungsgänge (Ostien) in die Nasenhöhle drainieren (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 143). Auf diese Weise besitzen die NNH die Fähigkeit zur Selbstreinigung, welche einerseits im Rahmen von entzündlichen Prozessen beeinträchtigt sein kann, andererseits kann eine gestörte Selbstreinigung auch Auslöser für Erkrankungen wie bspw. die chronische Rhinosinusitis sein (siehe 2.3.4). Topographische Beziehungen der NNH bestehen zur Orbita, zum N. opticus, zur Mundhöhle und zum intrakraniellen Raum, weshalb expandierende Infektionen potenziell komplikativ sein können (Meningitis, traumatische Duraverletzungen) (Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 143).

Zu den je paarig angelegten NNH mit ihren individuellen Charakteristiken zählen (Aumüller et al., 2020, S. 1042–1043; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 143–145; Reiß, 2021, S. 449–451):

- **Kieferhöhle (Sinus maxillaris):** größte NNH mit weit kranial gelegenen Ostium im Hiatus semilunaris, Sekret kann teilweise nur in Seitenlage über den mittleren Nasengang abfließen und sich daher aufstauen; Infektionen können durch topographische Nähe von Zahnwurzeln ausgehen; Gefährdung des N. infraorbitalis im Verlauf zum Foramen infraorbitale bei Sinusitis maxillaris und Operationen insb. bei fehlendem knöchernen Schutz, Lagebeziehung zu Tränensack und Tränenweg.
- **Stirnhöhle (Sinus frontalis):** sehr variable, oft asymmetrische Ausdehnung; Trennung beider Seiten durch das Septum interfrontale (oft paramedian gelegen, grenzt kaudal an das Septum nasi); Mündung des Ductus nasofrontalis am häufigsten direkt in Recessus frontalis oder oberhalb des Infundibulum ethmoidale; Verlauf des N. supraorbitalis (N. frontalis, N. ophthalmicus) zum Foramen supraorbitale.
- **Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis):** am weitesten dorsal gelegene NNH, paramedianes Septum intersphenoidale trennt asymmetrisch große Seiten, Ostium mündet hinter der oberen Muschel (Recessus sphenoeethmoidalis); wichtige (neuro)chirurgische Lagebeziehungen zu Sella turcica mit Hypophyse, Foramen und Chiasma opticum, A. carotis interna, Canalis opticus, Sinus cavernosus.
- **Siebbeinzellen (Sinus/Cellulae ethmoidales):** zahlreiche variabel große, durch feinste Knochenwände strukturierte labyrinthartige Zellen, Unterteilung in eine vordere Gruppe (Cellulae ethmoidales anteriores und mediae mit Drainage über Hiatus semilunaris in mittleren Nasengang) und eine hintere Gruppe (Cellulae ethmoidales posteriores mit Mündung unterhalb der oberen Muschel); ggf. Vorhandensein von Concha bullosa; Processus uncinatus und Bulla ethmoidalis als wichtige chirurgische Orientierungspunkte; via Lamina cribrosa (Fila olfactoria) und Lamina papyracea besteht die Gefahr intrakranieller bzw. orbitaler Komplikationen durch sich ausbreitende Infektionen; ostiomeataler Komplex im mittleren Nasengang funktionell

als Kreuzung der drei Abflusswege von Sinus maxillaris, frontalis und ethmoidalis anterior und insb. pathomechanistisch bei der chronischen Rhinosinusitis bedeutsam.

Insgesamt sind Funktionsweise und Bedeutsamkeit der NNH noch unzureichend verstanden, folgende Aspekte werden jedoch diskutiert (Reiß, 2021, S. 457): Neben ihrem Beitrag zur Gewichtsreduktion des Kopfes sind die NNH als Resonanzraum (Sprachbildung) und Pufferzone (Schutz des Gehirns durch Energieabsorption bei Trauma) bedeutsam. Zudem unterstützen sie die Atemluftkonditionierung der Nase. Das für die ziliäre Funktion wichtige und bakterizid wirkende Stickstoffmonoxid wird hauptsächlich während der Einatmung von der NNH-Schleimhaut gebildet, was den immunologischen Beitrag der NNH verdeutlicht. Die Durchgängigkeit des ostiomeatalen Komplexes (OMK), einer Abflusskreuzung von Sinus frontalis, maxillaris und ethmoidalis anterior im mittleren Nasengang, gilt als wichtige Voraussetzung für das Funktionieren der gesamten Sinunasalregion. Pathologien im Bereich des OMK können zu Belüftungs- und Drainagestörungen mit daraus resultierenden vielfältigen Problemen führen (siehe 2.3.4).

2.1.3 Histologie der Nase und Nasennebenhöhlen

Das komplexe Strömungssystem der inneren Nase wird von einem leistungsfähigen Gewebe ausgekleidet, welche sich histologisch-topographisch in drei hochdifferenzierte Regionen (Regio cutanea, respiratoria, olfactoria) unterteilen lässt (Witt, 2020).

Regio cutanea

Die Regio cutanea stellt den Naseneingangsbereich dar und ist charakterisiert durch die Epidermis des Vestibulum nasi (mehrschichtig verhorntes Plattenepithel) mit zahlreichen Talg- und Schweißdrüsen sowie den Vibrissae zur Filterung grober Partikel (Aumüller et al., 2020, S. 1044; Reiß, 2021, S. 448). Zur Nasenklappe hin verliert die Epidermis an Dicke und Verhornung (zunehmend unverhorntes Plattenepithel) und geht ab dem Limen nasi in die Schleimhaut der Regio respiratoria über. Zudem findet sich im Übergangsbereich ein oberflächliches Gefäßgeflecht (Locus Kiesselbachi), dessen leichte Verletzbarkeit eine häufige Ursache für Nasenbluten darstellt. (Aumüller et al., 2020, S. 1044; Reiß, 2021, S. 448)

Regio respiratoria

Die Schleimhaut der Nasenhöhle (Nasenschleimhaut) besteht aus schleimbildendem, mehrreihigem Flimmerepithel (respiratorisches Epithel) (Reiß, 2021, S. 448). Neben Flimmer- und Becherzellen finden sich u. a. Basalzellen, intraepitheliale Lymphozyten sowie zahlreiche tubuloazinöse Drüsen (Gll. nasales), deren seromuköses Sekret durch den Flimmerschlag überwiegend rachenwärts abtransportiert wird (mukoziliäre Clearance) (Reiß, 2021, S. 455). In der Nasenschleimhaut findet sich ein ausgeprägter vaskulärer Plexus (insb. venöse Kapazitätsgefäße), welcher sich im Bereich der unteren und mittleren Muschel zu

(pseudo)kavernösem Gewebe mit einem direkten Anschluss an die arterielle Strombahn formt und essenziell ist für die Erwärmung der Atemluft (Aumüller et al., 2020, S. 1044; Lenarz & Boenninghaus, 2012, S. 142). Zudem ist die Schwellfähigkeit der Nasenschleimhaut atemphysiologisch durch die Regulation des Nasenwiderstands bedeutsam (u. a. „Nasenzklus“ als noch unzureichend verstandenes Phänomen des alternierendes An- und Abschwellens beider Nasenseiten) (Reiß, 2021, S. 455). Im Rahmen von entzündlichen Prozessen der Nasenschleimhaut (z. B. Rhinitis acuta = „Schnupfen“) kommt es neben verstärkter Schleimbildung auch zum Anschwellen dieser Gefäßplexus („verstopfte Nase“), wodurch die Nasenatmung (ggf. auch das Riechvermögen) stark beeinträchtigt sein kann. Kurzfristig applizierte, abschwellende Nasensprays können diesen Prozess durch Vasokonstriktion unterbrechen und das Atmen somit erleichtern (Aumüller et al., 2020, S. 1044–1045). Die Regio respiratoria setzt sich bis in die NNH fort, jedoch sind dort deutlich weniger Drüsen vorhanden und die Gefäßplexus fehlen (Aumüller et al., 2020, S. 1045).

Regio olfactoria

Die Regio olfactoria lokalisiert sich im kranialen Abschnitt der Nasenhöhle. Ihr charakteristisches Riechepithel ist flickenteppichartig organisiert (durchbrochen von respiratorischem Epithel und Metaplasien) (Fitzek et al., 2022; Reiß, 2021, S. 456) und befindet sich im Bereich des Nasendachs, den oberen Septumanteilen sowie auf der oberen Muschel – einer anatomischen Einheit, die auch als Riechspalte (Rima olfactoria) bezeichnet wird (Reiß, 2021, S. 448). Das Riechepithel (= Riechorgan) ist ein hochspezialisiertes System aus Stützzellen, Basalzellen (Vorläufer der Stütz- und Riechzellen), Bowman-Drüsen (Gll. olfactoriae; auch Spüldrüsen genannt) und den Riechzellen (olfaktorische Rezeptorneurone = ORN), deren Axone als Fila olfactoria (N. olfactorius) durch die Lamina cribrosa ossis ethmoidalis ziehen und in den Bulbi olfactorii (Teile des zentralen Nervensystems) enden (siehe 2.2.1). Bemerkenswert ist hierbei, dass ORN sich ständig (aus den Basalzellen) regenerierende Sinneszellen sind mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von ca. drei bis sechs Wochen (Brandes et al., 2019, S. 782; Pape et al., 2023, S. 867). Stützzellen und Bowman-Drüsen produzieren einen das Riechepithel überziehenden Schleim, in welchem sich Geruchsstoffe zunächst lösen müssen, bevor sie an die olfaktorischen Rezeptoren binden können, welche von den ORN ausgehend auf feinen Sinneshärchen (Zilien) sitzend in den Schleim hineinragen (Brandes et al., 2019, S. 782; Pape et al., 2023, S. 867). Spezielle, von den Bowman-Drüsen produzierte Proteine (odorant-binding proteins) dienen hierbei der Bindung einiger bestimmter Geruchsstoffe (Aumüller et al., 2020, S. 1045; Pape et al., 2023, S. 867; Witt, 2020).

2.1.4 Innervation der Nase und der Nasennebenhöhlen

Olfaktorische Informationen werden über die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone (Fila olfactoria = N. olfactorius) weitergeleitet, ansonsten ist die somatosensorische Innervation der Nase durch den N. trigeminus (N. V) organisiert: im Bereich der inneren Nase insb. über die Nn. ethmoidales anterior et posterior (N. nasociliaris, N. ophthalmicus) sowie die Nn. nasales posteriores (N. maxillaris) (Aumüller et al., 2020, S. 1047; Witt, 2020). Den Trigeminasästen sind nach Umschaltung im Ganglion pterygopalatinum parasymphatische Fasern aus dem N. facialis für die Gll. nasales und sympathische Fasern aus dem Plexus caroticus internus angelagert (Aumüller et al., 2020, S. 1047). Bedeutsam sind zudem die trigeminalen Nervenaustrittspunkte der Foramina supraorbitale, infraorbitale und mentale zur Prüfung der gleichnamigen Äste aus den Nn. ophthalmicus, maxillare und mandibulare (Lenarz & Boeninghaus, 2012, S. 154).

2.2 Physiologische Grundlagen des Riechens

Der Geruchssinn gilt als phylogenetisch ältester Sinn des Lebens (Taniguchi & Taniguchi, 2014) und ist entgegen gängigen Annahmen auch beim Menschen beeindruckend leistungsfähig (McGann, 2017; Raithel & Gottfried, 2021; Sela & Sobel, 2010; Shepherd, 2004). Der Mensch kann tausende Gerüche erkennen und unzählige (einige Autoren schätzen bis zu einer Milliarde) voneinander unterscheiden (Brandes et al., 2019, S. 781; Bushdid et al., 2014; Sela & Sobel, 2010). Für bestimmte Substanzen ist der menschliche Geruchssinn sogar sensitiver als der von Nagetieren oder Hunden (McGann, 2017). Fügt man einem wassergefüllten olympischen Schwimmbecken drei Tropfen des chemischen Stoffs Ethylmercaptan hinzu, so könnte ein Mensch das „kontaminierte“ Becken von einem geruchlosem Becken nur über den Geruchssinn unterscheiden (Sela & Sobel, 2010). Lediglich die Erkennung spezifischer Gerüche allein anhand olfaktorischer Informationen scheint dem Menschen schwer zu fallen (Morrot et al., 2001).

Die Leistungsfähigkeit des Geruchssinns wird hierbei von zahlreichen physiologischen Faktoren beeinflusst (Brandes et al., 2019, S. 786–787; Pape et al., 2023, S. 872): Niedrige Temperaturen, ein geringer Luftdruck, trockene Luft und Zigarettenrauch reduzieren die Wahrnehmungsfähigkeit von Gerüchen. Ebenfalls einflussreich sind hormonelle Vorgänge (bspw. Menstruation) und Alterungsprozesse. Hunger führt zu einer niedrigeren Wahrnehmungsschwelle, Sättigung zu einer höheren. Lernvorgänge und kulturelle Faktoren prägen wesentlich die individuelle Bewertung von Gerüchen (Hedonik), für die auch genetische Aspekte diskutiert werden.

Trotz der hohen Leistungsfähigkeit scheint der menschliche Geruchssinn grundlegend unterschätzt zu werden (Raithel & Gottfried, 2021; Sela & Sobel, 2010). Sehen und Hören

spielen nachvollziehbarerweise eine deutlich wichtigere Rolle im unmittelbaren Alltag, deren Ausfall mit einer stärkeren Beeinträchtigung verbunden ist als ein Ausfall des Geruchssinns. Betroffene missinterpretieren Riechstörungen meist als Störung des Geschmacksinns, welcher sich bei objektiver Testung jedoch als normal erweist (Deems et al., 1991; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Das Vertrauen in andere Sinne scheint zu überwiegen: Insbesondere visuelle Informationen können die Geruchs- und Geschmacksempfindung täuschen, beispielsweise durch Zugabe von geschmacksneutralen Farbstoffen zu Getränken oder Speisen (DuBose et al., 1980; Morrot et al., 2001; Sela & Sobel, 2010). Generell fällt es Menschen unabhängig vom Lebensalter schwer, die eigene Riechleistung korrekt einzuschätzen (Landis, Hummel et al., 2003; Philpott et al., 2006; Shu et al., 2009).

Klar wird die Bedeutsamkeit des Geruchssinns meist erst, wenn plötzlich oder dauerhaft seine Leistungsfähigkeit spürbar eingeschränkt wird. Um die erheblichen Auswirkungen eines reduzierten Riechvermögens auf die Lebensqualität eines Menschen (siehe 2.2.3) zu verstehen, müssen zunächst die vielfältigen Funktionen des Geruchssinns deutlich werden.

Soziobiologische Funktionen des Geruchssinns

1. Als **Fernsinn** kontrolliert der Geruchssinn die Atemluft und warnt vor Gefahren wie Feuer, Gas oder ungenießbaren Nahrungsmitteln (Santos et al., 2004; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017). Auch eine navigierende Rolle wird dem Geruchssinn zugesprochen (Raithel & Gottfried, 2021).
2. Als „**Genusssinn**“ trägt das Riechen wesentlich zum Geschmackserlebnis und damit zur Freude an Speisen und Getränken bei und prägt so kulturelles Zusammenleben (Pape et al., 2023, S. 872).
3. Der Geruchssinn spielt eine bedeutende Rolle bei der zwischenmenschlichen **Kommunikation**, beeinflusst bereits im Säuglingsalter die Mutter-Kind-Interaktion und wirkt sich auf die Auswahl von Sexualpartnern und anderen sozialen Beziehungen aus (Blomkvist & Hofer, 2021; Brandes et al., 2019, S. 787–788).
4. Riechrezeptoren und Duftsignalkaskaden partizipieren an der **Steuerung körperlicher Vorgänge**: Beispielsweise können Duftstoffe im Vaginalsekret Riechrezeptoren von Spermien aktivieren und somit deren Schwimmrichtung und -geschwindigkeit beeinflussen (Brandes et al., 2019, S. 788). Auch Wachheit und Herzfrequenz lassen sich durch (insb. negative) Gerüche beeinflussen (Bensafi et al., 2002; Pape et al., 2023, S. 869; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).
5. Geruchsempfindungen sorgen für eine **Modulation kognitiver Prozesse**, darunter Stimmung, Emotionen sowie Lern- und Erfahrungsprozesse (Blomkvist & Hofer, 2021; S. Uchida et al., 2022). Eine wichtige Rolle dafür spielen die starke emotionale Komponente von Gerüchen und deren Erinnerungswert bis ins hohe Lebensalter,

mutmaßlich durch die direkte Verbindung des Riechorgans zum limbischen System (Reiß, 2021, S. 456).

Die Funktionsweise des Geruchssinns zur Bewältigung der aufgezählten Funktionen werden im Folgenden genauer erläutert. Chemosensorische Informationen werden dabei intranasal durch zwei funktionell stark interagierende Systeme gewonnen und verarbeitet: dem olfaktorischen und dem trigeminalen System.

2.2.1 Olfaktorisches System

Das olfaktorische System beim Menschen besteht im Wesentlichen aus dem Riechepithel mit den ORN als peripherere Detektoren, den Bulbi olfactorii als Prozessierungs- und Weiterleitungszentren, sowie mehreren miteinander verschalteten kortikalen Verarbeitungszentren (insb. olfaktorische Kortexareale, siehe Riechbahn) (Manzini et al., 2022).

Die Bedeutung von orthonasalem und retronasalem Riechen

Geruchsstoffe (auch Duftstoffe, Duftmoleküle) sind chemische Verbindungen, die als volatile Moleküle an die Rezeptoren der Riechsinneszellen im olfaktorischen Epithel binden und dadurch eine Riechreaktion auslösen können. Sie können entweder von anterior (orthonasales Riechen) oder von posterior (retronasales Riechen) in die Regio olfactoria gelangen: Orthonasales Riechen findet hauptsächlich beim Einatmen (verstärkt beim „Schnüffeln“) über die Nasenlöcher mit direktem Weg durch die Nasenhöhle zur Riechspalte statt, wohingegen retronasales Riechen im Wesentlichen beim Essen und Trinken durch flüchtige Duftmoleküle entsteht, welche aus der Mundhöhle über Oro- und Nasopharynx zur Riechspalte aufsteigen und für das Aromaschmecken hauptverantwortlich sind (Bojanowski & Hummel, 2012; Damm et al., 2023; Joseph & Duffy, 2021, S. 54–55; Renner et al., 2009; Rozin, 1982; Small, 2012; Whitcroft et al., 2023). Aus diesem Grund können Riechfunktionsstörungen zu Beeinträchtigungen des Geschmackserlebnisses führen, bei denen der eigentliche Geschmacksinn (gustatorisches System) mit den primären Qualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami (Brandes et al., 2019, S. 776) ungestört funktioniert. Andererseits kann das Aromaschmecken durch retronasales Riechen bei einer rein mechanischen Blockade des orthonasalen Weges unbeeinträchtigt sein, wie es bei Patienten mit chronisch-polypöser Rhinosinusitis der Fall sein kann (Fokkens et al., 2020; Landis, Giger et al., 2003).

Orthonasales und retronasales Riechen unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des Weges, welchen ein Duftmolekül zum Riechepithel nimmt, sondern auch in vielen funktionellen Aspekten, u. a. differieren die neuronalen Prozesse und Aktivierungsmuster kortikaler Areale, aber auch die Wahrnehmungsschwelle und empfundene Intensität eines Geruchsstoffs (Bojanowski & Hummel, 2012; Damm et al., 2023; Heilmann & Hummel, 2004).

Im Folgenden werden die neuronalen Prozesse des orthonasalen Riechens genauer erläutert.

Signaltransduktion

Das Riechen beginnt mit der Bindung eines Duftmoleküls an einen Rezeptor (G-Proteingekoppeltes Protein) der Riechzellen (ORN, primäre Sinneszellen), was einen intrazellulären Signalverstärkungsmechanismus (second-messenger-Kaskade) induziert (Brandes et al., 2019, S. 784; Jones & Reed, 1989; Joseph & Duffy, 2021, S. 7; Manzini et al., 2022). Durch die Aktivierung der Untereinheit $G_{\alpha olf}$ kommt es zur Stimulation der Adenylylcyclase, woraufhin das entstehende zyklische Adenosinmonophosphat sogenannte CNG-Kanäle (cyclic nucleotide-gated ion channel, CNGC = unspezifische Kationenkanäle) öffnet, welche wiederum zum Kationen-Einstrom (Natrium und Calcium) und einer Depolarisation des Rezeptorpotenzials bis hin zur Auslösung eines Aktionspotenzials führen (Brandes et al., 2019, S. 785; Jones & Reed, 1989; Joseph & Duffy, 2021, S. 8; Pape et al., 2023, S. 869). Die einströmenden Calciumionen inaktivieren unter Mitwirkung von Calmodulin den CNG-Kanal, was den Riecheindruck zeitlich begrenzt und zur Adaptation an konstante Geruchseindrücke auf zellulärer Ebene beiträgt (Brandes et al., 2019, S. 785; Pape et al., 2023, S. 869).

Besonderheiten der Geruchskodierung

Besonders erwähnenswert in Bezug auf das olfaktorische System ist, dass jedes ORN nur einen der rund 350 beim Menschen vorhandenen Rezeptortypen exprimiert (Vassar et al., 1994) und ORN mit gleichem Rezeptor auf symmetrisch angeordnete Glomeruli in den Bulbi olfactorii projizieren (Axel, 1995), wodurch im Bulbus eine glomeruläre „Landkarte“ entsteht (Axel, 1995; Manzini et al., 2022; Reiß, 2021, S. 456). Zudem sind ORN nicht selektiv für einzelne Duftstoffe, vielmehr binden verschiedene Duftstoffe mit unterschiedlicher Affinität an einen olfaktorischen Rezeptor (Araneda et al., 2000; Zhao et al., 1998), was dazu führt, dass jeder Duftstoff je nach Zusammensetzung mehrere ORN stimuliert und daraus auf glomerulärer Ebene ein für jeden Duftstoff charakteristisches Aktivierungsmuster (Geruchskodierung) entsteht (Malnic et al., 1999; Manzini et al., 2022; Reiß, 2021, S. 456; N. Uchida et al., 2000). Für ihre Entdeckungen zu den Riechrezeptoren beim Menschen und der komplexen Organisation des olfaktorischen Systems erhielten Richard Axel und Linda B. Buck 2004 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin (Jahn, 2004).

Riechbahn

Bei überschwelliger Depolarisation der Riechzellen (1. Neurone der Riechbahn) kommt es zur Ausbildung und Fortleitung eines Aktionspotenzials entlang der ORN-Axone, die als Fila olfactoria (N. olfactorius) durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale ziehen und in den Glomeruli olfactorii (Neuronenknäuel) der Bulbi auf Büschel- und Mitralzellen (2. Neurone der Riechbahn) konvergieren (Brandes et al., 2019, S. 782). Durch laterale Hemmung (eine wichtige Rolle hierfür spielen inhibitorische Körnerzellen des Bulbus olfactorius) kommt es zur Kontrastverschärfung, wobei aktivierte Glomeruli benachbarte nicht-aktivierte Glomeruli

zusätzlich inhibieren (Pape et al., 2023, S. 869). Die Axone der zweiten Neurone ziehen im weiteren Verlauf der Riechbahn als Tractus olfactorius überwiegend ungekreuzt nach okzipital und projizieren mehrheitlich unter Umgehung des Thalamus auf piriforme und entorhinale Bereiche sowie auf Areale des limbischen Systems, Insula, Orbitofrontalkortex, Hypothalamus und der Formatio reticularis (Pape et al., 2023, S. 869–870; Patel et al., 2022; Reiß, 2021, S. 456). Die Riechinformation gelangt zum überwiegenden Teil also direkt, d. h. ohne „thalamische Umwege“, in die Regionen von Hippocampus und Amygdala (Witt, 2020), was die emotionale Bedeutung und den Erinnerungswert von olfaktorischen Eindrücken miterklären könnte (Daniels & Vermetten, 2016; Reiß, 2021, S. 456). Die „thalamischen“ Aufgaben werden im olfaktorischen System überwiegend von den Bulbi olfactorii übernommen (initiale Kartierung und Konvergenz) (Manzini et al., 2022; Witt, 2020).

2.2.2 Trigeminales System

Wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, ist die somatosensorische Innervation der Nasenhöhle durch den N. trigeminus realisiert, sodass bei jedem Atemzug neben olfaktorischen (über N. olfactorius) Informationen auch solche zu Temperatur, Schmerz und Berührung der Nasenschleimhaut (insb. durch freie trigeminale Nervenendigungen) vermittelt werden (Brandes et al., 2019, S. 787). Aus diesem Grund beinhalten nahezu alle bekannten Geruchsstoffe ab einer bestimmten Konzentration neben einer olfaktorischen auch eine trigeminale Komponente (Doty et al., 1978), wobei die olfaktorische Schwelle i. d. R. die geringere ist (Reiß, 2021, S. 456). Eine fast ausschließlich trigeminale Erregung erzielt gasförmiges Kohlenstoffdioxid (CO₂) (Hummel et al., 2000), welche sich als kribbelnde, stechende oder brennende Empfindung in der Nase äußert (Reiß, 2021, S. 456). Die klinische Unterscheidung zwischen olfaktorischem und trigeminalen System gelingt mittels sogenannter Lateralisierungstests: Hierbei nutzt man die Tatsache, dass einseitig applizierte olfaktorische Eindrücke keiner Nasenseite zugeordnet werden können, was bei trigeminalen Reizen jedoch möglich ist (Hummel et al., 2000; Kobal & Hummel, 1988).

Olfaktorisches und trigeminales System zeigen eine hohe Interaktion, was sich bei Patienten mit Riechstörungen in einer Reduktion der Sensibilitäten für beide Erregungsarten äußert (H. Gudziol et al., 2001).

2.2.3 Riechstörungen

Epidemiologie

Riechstörungen betreffen circa jede fünfte Person der Allgemeinbevölkerung (Desiato et al., 2021), wobei im deutschsprachigen Raum knapp 18 % der Allgemeinbevölkerung von einer Riechminderung (Hyposmie) und 3,6 % von einem Riechverlust (Anosmie) betroffen sind (Vennemann et al., 2008). Diese Angaben sind zu weiteren (inter-)nationalen Erhebungen

kongruent (Boesveldt et al., 2011; Damm et al., 2023; Damm et al., 2004; Landis et al., 2004; Pinto et al., 2014). Die Prävalenz von Riechstörungen steigt hierbei erheblich mit zunehmendem Alter, insbesondere jenseits des 65. Lebensjahres zeigt sich eine deutliche Reduktion der Riechleistung (Damm et al., 2023; Landis et al., 2004; Lee et al., 2013; Whitcroft et al., 2023). Vor allem angenehme Gerüche werden mit zunehmendem Alter weniger intensiv wahrgenommen, wohingegen die Sensitivität für unangenehme Gerüche langsamer abnimmt, was mit der evolutionären Bedeutsamkeit des Geruchssinns für die Gefahrenerkennung erklärt wird (Hummel et al., 2017; Konstantinidis et al., 2006).

Auswirkungen von Riechstörungen auf die Lebensqualität

Riechstörungen können auf vielfältige Weise und je nach Ausmaß zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität eines Menschen bis zur gesteigerten Mortalität führen (Hummel et al., 2017; Schubert et al., 2015; Schubert et al., 2017; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017):

- **Verlust von Sicherheit:** Gefahren durch Feuer, Gas, verdorbene oder angebrannte Lebensmittel werden später oder gar nicht erkannt, was sich in einem erhöhten Risiko für Krankheit, Verletzung und Tod auswirken kann (Croy et al., 2014; Damm et al., 2023; Hummel & Nordin, 2005; Santos et al., 2004).
- **Verlust von Genuss:** Eine Dysosmie-bedingte Reduktion des „Geschmacksinns“ mit resultierender Appetitlosigkeit und reduziertem Genuss von Speisen, Getränken und sozialen Interaktionen sowie deren Auswirkungen auf das soziokulturelle Leben (bis hin zu Anzeichen einer Depression bei ca. einem Viertel bis einem Drittel der Betroffenen; aber auch Mangelernährung und Gewichtsverlust) zählen zu den wesentlichen Elementen reduzierter Lebensqualität von Patienten mit Riechfunktionsstörungen (Croy et al., 2014; Landis, Giger et al., 2003; Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002). Ein Verlust des Aromaschmeckens kann jedoch auch zu einem kompensatorisch vermehrten Einsatz von Salz, Fett und Zucker beim Zubereiten von Speisen mit einer daraus resultierenden erhöhten Kalorienzufuhr und Gewichtszunahme führen (Croy et al., 2014; Walliczek-Dworschak & Hummel, 2017).
- **Verlust von Wohlbefinden:** Weiterhin kann es durch ein reduziertes Riechvermögen zu Störungen der Körperhygiene (Unsicherheit über den eigenen Körpergeruch und Waschzwang) mit Auswirkungen auf das Sexualleben bis hin zu sozialer Isolation kommen, was ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Depressionen und Angststörungen einhergeht (Fitzek, 2023; Hummel & Nordin, 2005; Landis et al., 2009; Miwa et al., 2001).

Ätiologie

Hauptursachen für Riechstörungen sind in 72 % der Fälle sinunasale Erkrankungen (insb. Entzündungen der Nase bzw. Nasennebenhöhlen wie bspw. CRS), gefolgt von postviralen Riechstörungen (COVID-assoziiert zuletzt bei etwa 18 %, präpandemisch bei 11 %), idiopathischen Ursachen (6 %) sowie Riechstörungen nach Schädelhirntraumata (5 %) (Damm et al., 2023; Damm et al., 2004). Dysosmien kommen zudem häufig als Begleit- oder Frühsymptome neurodegenerativer Erkrankungen wie dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom oder der Alzheimer-Demenz vor und erfahren daher eine zunehmende Bedeutsamkeit in der klinischen Diagnostik dieser Entitäten (Doty & Hawkes, 2019; Haehner et al., 2009; Haehner et al., 2019; Höglinger G. & Trenkwalder C. et al., 2023; Postuma et al., 2015).

Klassifikation

Dysosmien werden unterteilt in quantitative und qualitative Riechstörungen (Damm et al., 2023; Hummel et al., 2017; Whitcroft et al., 2023): Zu den quantitativen Störungen zählen die Anosmie, Hyposmie und Hyperosmie, bei denen Gerüche gar nicht, weniger oder intensiver wahrgenommen werden. Qualitative Störungen führen hingegen zu einer veränderten Wahrnehmung des Geruchscharakters in Gegenwart einer Geruchsquelle (Parosmie) oder zu Geruchshalluzinationen (Phantomgerüche) in Abwesenheit einer Geruchsquelle (Phantosmie). Eine weitere qualitative Veränderung des Riechvermögens ist die olfaktorische Intoleranz als übersteigerte subjektive Empfindsamkeit gegenüber Geruchsstoffen bei normaler oder reduzierter quantitativer Riechfunktion. Qualitative Dysosmien treten meist in Kombination mit quantitativen Beeinträchtigungen auf, wohingegen quantitative Riechstörungen mehrheitlich ohne qualitative Störungen vorkommen. (Damm et al., 2023; Hummel et al., 2017)

Diagnostik

Die 2023 veröffentlichte neue S2k-Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen empfiehlt als Basisdiagnostik bei Riechstörungen „eine allgemeine und spezifische Anamnese (auslösende Ereignisse, zeitliche Entwicklung, begleitende Symptome, relevante Erkrankungen / Operationen / Medikamente / Noxen), einen HNO-Status, die Endoskopie von Nase/Nasenrachen inklusive einer Beurteilung der Riechspalte, eine Riechtestung mit einem validierten Testverfahren und ein Screening der globalen Schmeckfunktion“ (Damm et al., 2023). Im deutschsprachigen Raum hat sich für die psychophysische Testung des orthonasalen Riechens der Sniffin' Sticks-Test durchgesetzt (Damm et al., 2023), welcher im Methodenteil dieser Arbeit näher beschrieben wird. Die Basisdiagnostik kann in bestimmten Fällen durch die Ableitung von chemosensorischen ERP ergänzt werden (siehe 3.4.5). Für wissenschaftliche Fragestellungen stehen zudem die Ableitung eines Elektro-Olfaktogramms

und die Durchführung einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nach olfaktorischer Aktivierung zur Verfügung, welche im klinischen Alltag aktuell jedoch für die Versorgung von Patienten nicht bedeutsam sind (Damm et al., 2023).

Therapie

Ausführliche Empfehlungen zur Therapie von Riech- und Schmeckstörungen bietet die aktuelle S2k-Leitlinie von Damm & Kollegen aus dem Jahr 2023 (Damm et al., 2023). Die darin erläuterten Maßnahmen reichen von der Vermeidung auslösender Faktoren (Noxen, Medikamente), über konservative Maßnahmen (pharmakologisch, Riechtraining, Akupunktur) bis hin zu chirurgischen Optionen (insb. bei sinusalen Genese), wobei stets eine auf jeden medizinischen Fall zugeschnittene Abwägung der therapeutischen Möglichkeiten unter Berücksichtigung der ätiologischen Faktoren sowie der individuellen Bedürfnisse des Patienten erfolgen sollte (Damm et al., 2023; Damm et al., 2004). Spontanheilungen von Riechstörungen sind durch die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels (siehe 2.1.3), aber auch bei Verbesserung der zugrundeliegenden Erkrankung möglich. Dauerhafte oder schwerwiegende Schädigungen können jedoch zu einem irreversiblen Untergang der Riechzellen mit Umstrukturierung des olfaktorischen zu respiratorischem Epithel führen, was die Bedeutsamkeit der Behandlung auslösender Grunderkrankungen unterstreicht (Damm et al., 2023; Jafek et al., 2002).

2.3 Chronische Rhinosinusitis

2.3.1 Definition

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) bei Erwachsenen ist ein klinisches Syndrom, welches durch eine persistierende symptomatische Entzündung der Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhäute für mehr als 12 Wochen gekennzeichnet ist (siehe 2.3.5) (Fokkens et al., 2020). Von der CRS abzugrenzen sind zum einen die akute Rhinosinusitis (ARS), welche durch einen i. d. R. selbstlimitierenden Verlauf mit vollständigem Abklingen der Beschwerden nach maximal 12 Wochen gekennzeichnet ist und meist die Folge einer viralen Erkältung darstellt; sowie die rezidivierende akute Rhinosinusitis (rez. ARS), bei der mindestens 4 Episoden einer ARS innerhalb von 12 Monaten mit vollständigem Abklingen der Beschwerden zwischen den Episoden vorliegen müssen. Da bei ARS und CRS fast ausnahmslos sowohl die Nasen- als auch die Nasennebenhöhlenschleimhäute betroffen sind, spricht man heutzutage nicht mehr von Rhinitis oder Sinusitis sondern stets von Rhinosinusitis (Cuevas & Zahnert, 2015; Stuck et al., 2017). Im Weiteren wird sich auf das Krankheitsbild der CRS bei Erwachsenen bezogen.

2.3.2 Klinische und sozioökonomische Bedeutung

Die CRS zählt mit einer Prävalenz von 5–12 % zu den häufigsten chronischen Erkrankungen in Europa, zahlenmäßig vergleichbar mit COPD und Diabetes mellitus (Cuevas & Zahnert,

2015), wobei die Diagnose zumeist in der fünften Lebensdekade gestellt wird (Fokkens et al., 2020). Gleichzeitig stellt sie eine der häufigsten Ursachen für Riechstörungen dar (Fokkens et al., 2020; Marin et al., 2022). Auf individueller Ebene führt die CRS zu einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität, Schlafqualität und Alltagsproduktivität (Stuck et al., 2017). Verschiedenen Untersuchungen zufolge sind der Leidensdruck und die Auswirkungen der CRS auf die Lebensqualität vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Krebs, Asthma, Rheuma, Angina pectoris oder Herzinsuffizienz (Gliklich & Metson, 1995; Macdonald et al., 2009; Stuck et al., 2017). Auf gesellschaftlicher Ebene wirken sich die mit der Erkrankung einhergehenden hohen direkten Kosten zur Behandlung (insb. lange Krankheitsverläufe mit rekurrenten Operationen) und indirekten Kosten (insb. durch Arbeitsausfälle und verringerte Produktivität) deutlich auf die sozioökonomischen Anforderungen aus (Fokkens et al., 2020; Leland et al., 2021; Rudmik et al., 2014; K. A. Smith et al., 2015). Aus der hohen klinischen und sozioökonomischen Bedeutung ergibt sich weiterhin großer Forschungsbedarf zur CRS, um Therapieentscheidungen bestmöglich treffen zu können.

2.3.3 Klassifikation

Eine verbindliche, international gültige Klassifikation der CRS existiert bisher nicht. Klassischerweise lässt sich die CRS anhand des endoskopischen Befundes in die CRS mit (lat. *cum*) nasalen Polypen (CRScNP, ca. 20 % der Fälle) und CRS ohne (lat. *sine*) nasale Polypen (CRSsNP, ca. 80 % der Fälle) einteilen (Fokkens et al., 2020). Die hauptsächlich phänotypische Einteilung hat sich in den letzten Jahren als unzureichend dargestellt, da die CRS durch eine große Heterogenität auslösender Faktoren mit einem erheblichen Spektrum klinischer Präsentationen charakterisiert ist. Der Forschungsschwerpunkt der letzten Jahre lag somit zunehmend bei der Entschlüsselung inflammatorischer Mechanismen bzw. Endotypen der CRS, um zielgerichtete Therapieansätze (bspw. durch Biologika) individuellen Patienten zugänglich zu machen und somit den Therapieerfolg zu erhöhen. (Xu et al., 2021)

Die vom European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS2020) empfohlene Klassifikation der CRS bestätigt den Wandel weg von der Phänotyp-orientierten hin zur Endotyp-orientierten Einteilung und wird wie folgt vorgenommen (Fokkens et al., 2020): Zunächst wird bei der CRS anhand des Vorliegens bestimmter Erkrankungen zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden. Beide Formen werden anschließend anhand der anatomischen Betroffenheit in „lokalisiert“ (unilateraler Befall) und „diffus“ (bilateraler Befall) unterteilt und im dritten Schritt anhand der Endotyp-Dominanz genauer klassifiziert, wobei die primäre CRS endotypisch in „Typ 2“ und „Nicht-Typ 2“ eingeteilt wird. Die sekundäre CRS stellt die Folge bestimmter Erkrankungen dar (bspw. Cystische Fibrose, Granulomatosis mit Polyangiitis, primär ziliäre Dyskinesie oder weitere Erkrankungen mit

einhergehender Immunschwäche) und erfordert völlig andere Therapieansätze im Vergleich zur primären CRS (Fokkens et al., 2020). Auch die Endotyp-orientierte Einteilungsform der CRS gestaltet sich im klinischen Alltag herausfordernd, nicht zuletzt, da knapp ein Viertel der CRS-Patienten gemischte Endotypen aufweisen (Xu et al., 2021).

2.3.4 Pathomechanismus

Bedeutsame Faktoren zur CRS-Entstehung

Die CRS des Erwachsenen ist multifaktorieller Genese aus Umwelt- und individuellen Faktoren und in Gänze noch nicht verstanden (Fokkens et al., 2020): Die Umwelt- und Individualfaktoren interagieren miteinander und lösen einen oder mehrere pathomechanistische Wege (Endotypen) chronischer Gewebsentzündung aus, welche zur klinischen Präsentation mit oder ohne Vorhandensein von Polypen (Phenotypen) führen. Zu den gesicherten Risikofaktoren zählen zunehmendes Lebensalter und Rauchen, zudem sind Frauen sowie Personen mit Asthma, COPD und Allergien häufiger betroffen (Fokkens et al., 2020; Stuck et al., 2017; Tan et al., 2023). Polypen (= Schleimhaut-Ausstülpungen, die sich in das Lumen einer Nasennebenhöhle oder in die Nasenhaupthöhle vorwölben) finden sich häufiger bei Männern und können zu einer erheblichen mechanischen Blockade des nasalen Luftstroms führen, was sich u. a. in einer durchschnittlich größeren Krankheitschwere bei CRScNP als bei CRSsNP äußert (Fokkens et al., 2020; Marin et al., 2022). Das gemeinsame Vorliegen von Analgetikaintoleranz, Polyposis nasi und Asthma bronchiale wird als Samter-Trias (auch Analgetika-Asthma-Syndrom) bezeichnet und geht u. a. mit einer höheren postoperativen Rezidivneigung einher (Reiß, 2021, S. 540). Zu den derzeit diskutierten pathogenetischen Faktoren der CRSsNP zählen u. a. mikrobielle Besiedlung, Infektion, Biofilm-Bildung, anatomische Besonderheiten (Engstellen, Septumdeviation, Muschelhyperplasie), Zilieninsuffizienz, Allergien und Asthma bronchiale, primäre und sekundäre Immundefekte, Schleimhaut-Remodeling und Einfluss von Noxen (Tabakrauch) (Reiß, 2021, S. 537). Bei der CRScNP werden u. a. Th2-Immunreaktion und Zytokin-Besatz mit initiierender oder verstärkender Wirkung durch Staphylokokken, Gewebe-Eosinophilie, Vermehrung von B- und aktivierten Plasmazellen im Gewebe diskutiert.

Ostiomeataler Komplex bei CRS und Komplikationen

Eine pathomechanistisch entscheidende Rolle kommt dem OMK (siehe 2.1.2) zu, welcher im Laufe des Krankheitsprozesses von einer progredienten Obstruktion und vermehrten Gewebekonstruktion betroffen sein kann und durch seine resultierende Verlegung im mittleren Nasengang zu Belüftungs- und Drainageproblemen der NNH führt, was Symptome und Fortschreiten des Krankheitsbildes weiter verstärkt (Stuck et al., 2017). Der Circulus vitiosus aus *Inflammation/mechanische Blockade* → *Schleimhautschwellung/weitere Obstruktion* → *Verlegung OMK* → *Belüftungs- und Drainagestörung NNH* → *Sekretstau* → *Verstärkung*

Inflammation, Blockade & Symptomlast muss therapeutisch durchbrochen werden, anderenfalls drohen ein jahre- bis lebenslanger und ggf. gefährlicher Krankheitsverlauf. Auch wenn Komplikationen bei der CRS insgesamt selten sind, besteht die Gefahr der Ausbreitung des Krankheitsprozesses auf anatomisch benachbarte Strukturen (siehe 2.1.2): Insbesondere intrazerebrale Abszesse, Meningitis, Orbitalphlegmone und Sinusvenenthrombosen gilt es zu verhindern, welche bei Auftreten von Warnzeichen wie starken Schmerzen, Gesichtsschwellungen, anhaltendem Fieber, Lethargie und neurologischer Symptomatik bedacht und i. d. R. stationär versorgt werden müssen (Fokkens et al., 2020; Reiß, 2021, S. 539; Stuck et al., 2017).

2.3.5 Diagnostik

Anamnese, klinische Untersuchung und endoskopische bzw. schnittbildgebende Verfahren ermöglichen bei Erfüllung der folgenden Kriterien (Cuevas & Zahnert, 2015; Fokkens et al., 2020; Stuck et al., 2017) die Diagnose der CRS:

Diagnosekriterien CRS

- Obligat: nasale Obstruktion und/oder nasale Sekretion
- Zusätzlich müssen alle der 3 folgenden Punkte zutreffen:
 - Gesichtsschmerz/-druck und/oder An-/Hyposmie
 - pathologischer Befund bei der Nasenendoskopie und/oder in der Bildgebung
 - Symptombdauer > 12 Wochen

Die Diagnosekriterien beinhalten die Kardinalsymptome nasale Obstruktion (bis zu 92 % der Fälle) und/oder Sekretion (80 %), Druckgefühl bzw. Gesichtsschmerzen (67 %) sowie Riechstörung (84 %) (Fokkens et al., 2020). Weitere häufig vorkommende Symptome sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche, Frustration, Räsperzwang, Halsschmerzen und Ohrendruck (Cuevas & Zahnert, 2015).

Riechstörungen bei CRS

Circa 4 von 5 CRS-Patienten sind von einer Riechstörung betroffen (Fokkens et al., 2020; Kohli et al., 2017), wobei das Ausmaß der Riechstörung mit der Schwere der Erkrankung und der entzündlichen Aktivität korreliert (Doty & Mishra, 2001a; Fokkens et al., 2020). Insgesamt ist die klinische Manifestation sehr variabel und reicht von einer geringen Beeinträchtigung bis hin zu komplettem Riechverlust (Fokkens et al., 2020). Unterschiede in orthonasalem und retronasalem Riechen werden beschrieben und führen bei einem Teil der Betroffenen zu einem ungestörten Geschmacksempfinden über den retronasalen Zugang zum Riechepithel (Landis, Giger et al., 2003). Das Vorhandensein von Nasenpolypen oder Entzündungszeichen in der Computertomographie (CT) sowie zunehmendes Alter erhöhen die Auftretenswahrscheinlichkeit von Hyp- oder Anosmie (Kohli et al., 2017), deren Auswirkungen auf die

Lebensqualität bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben wurden. Für Riechstörungen durch CRS ist nach aktuellem Kenntnisstand das Zusammenwirken mehrerer Mechanismen bedeutsam (Damm et al., 2023; Fokkens et al., 2020; Whitcroft et al., 2023): Zum einen verhindern mechanische Blockaden durch Polypen oder Schleimhautschwellungen, dass eingeatmete Duftmoleküle das Riechepithel erreichen (konduktive Dysfunktion). Zum anderen beeinflussen entzündliche Veränderungen der Nasenschleimhaut direkt oder indirekt (über Umbauprozesse des geschädigten olfaktorischen zu respiratorischem Epithels) die neuronalen Prozesse des Riechepithels (sensorineurale Dysfunktion). Letztlich zeigen sich bei CRS-Patienten sowohl funktionelle als auch strukturelle perioperative Veränderungen (bspw. bzgl. des Volumens des Bulbus olfactorius sowie bestimmter Areale der grauen Substanz des zentralen Nervensystems), was zusätzlich für eine zentralnervöse Komponente der Erkrankung (zentrale Dysfunktion) spricht. Es kann daher angenommen werden, dass Riechstörungen bei CRS durch ein Zusammenwirken von konduktiven, sensorineuralen und zentralen Faktoren beeinflusst werden (Whitcroft et al., 2023). Die Interaktion der Prozesse wird daran deutlich, dass eine Polypentfernung bei Betroffenen von CRS_{ScNP} allein meist nicht ausreicht, um einen Riechverlust zu revidieren: Meist ist eine begleitende antientzündliche Therapie mittels topischer Kortikosteroide nötig (Fokkens et al., 2020).

2.3.6 Therapie

Intranasale (topische) und in schweren Fällen systemische Kortikosteroide stellen die wichtigste Medikamentengruppe zur CRS-Behandlung dar und werden von europäischen und amerikanischen Leitlinien empfohlen (Fokkens et al., 2020; Marin et al., 2022; Stuck et al., 2017). Ergänzend sollten nasale Salzlösungen als symptomatische Therapie eingesetzt werden (Stuck et al., 2017). Sinusalchirurgische Eingriffe (siehe unten) kommen bei unzureichendem Therapieansprechen zum Einsatz. Erwachsene mit schwerer CRS_{ScNP} und ausbleibender Krankheitskontrolle trotz adäquater Behandlungsversuche können unter bestimmten Voraussetzungen mit zunehmendem Erfolg zusätzlich zur intranasalen Kortikosteroidtherapie mit Typ-2-Biologika (derzeit zugelassen sind Dupilumab, Omalizumab und Mepolizumab) behandelt werden (Fokkens et al., 2020; Pfaar et al., 2023).

Endoskopische Sinusalchirurgie

Das Standardverfahren zur operativen Behandlung der CRS stellt die FESS dar, welche bei mangelndem Ansprechen auf konservative Behandlungsmaßnahmen indiziert ist (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Fokkens et al., 2020; Rettinger et al., 2018; Stuck et al., 2017; Weber, 2015): Der minimalinvasive Eingriff hat das Ziel, die Funktionsfähigkeit der NNH wiederherzustellen oder zu verbessern, indem Krankheitsherde über endonasal eingeführte Instrumente unter größtmöglicher Schonung der gesunden Schleimhaut entfernt werden. Polypen werden hierbei ektomiert. Pathophysiologisch bedeutsame Engstellen können

erweitert werden, um Ventilation und Drainage der NNH zu erleichtern. Die Korrektur einer krankheitsrelevanten Septumdeviation ist möglich. Zur präoperativen Diagnostik zählen die Endoskopie von Nase und NNH, eine Testung des Riechvermögens sowie eine Schnittbildgebung in mindestens zwei Ebenen (i. d. R. CT). Ergänzend können Tests zur Nasenatmung (bspw. Rhinomanometrie oder PNIF, siehe 3.4.3) und Fragebögen zur Lebensqualität (siehe 3.4.2) zum Einsatz kommen. Komplikationen (u. a. orbitales Emphysem, Einblutungen, unkomplizierte Liquorfisteln, Synechien, temporäre Hyposmie, lokale Infektionen) sind insgesamt selten und kommen mit einer Rate von circa 5 % vor (0,5–1 % schwere Komplikationen wie bspw. orbitales Hämatom, Sehstörungen, Tränennasengangs-Verletzungen, Liquorfisteln, Pneumozephalus, Hirnabszess, Meningitis, arterielle Blutungen, Anosmie) (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Hosemann & Draf, 2013).

Die Auswirkungen einer FESS auf CRS-spezifische Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in zahlreichen Studien untersucht bzw. zusammengefasst (Dadgarnia et al., 2019; Gallo et al., 2020; Litvack et al., 2009; Pade & Hummel, 2008; Paksoy et al., 2019; Passali et al., 2022; Saedi et al., 2013; Soler & Smith, 2010; Wu et al., 2019; Yan et al., 2020). Insgesamt verbessern sich CRS-spezifische Symptome nach Operation statistisch signifikant bei den meisten Patienten (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Gallo et al., 2020; Saratziotis et al., 2021; Tashman et al., 2023), wobei eine statistische Signifikanz nicht automatisch eine subjektiv wahrnehmbare Verbesserung für jeden Patienten bedeuten muss (Signifikanz \neq Relevanz). Daher gilt es zu ergründen, was die kleinste, für den individuellen Patienten wahrnehmbare und klinisch relevante Veränderung der Symptomatik oder Lebensqualität (minimal clinically important difference = MCID) nach einer Intervention darstellt. Für den Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) liegt die MCID bei 8,9 Punkten bei einer erreichbaren Maximalpunktzahl von 110 Punkten (Hopkins, Gillett et al., 2009), d. h. eine Verringerung des Punktwerts um mindestens knapp 9 Punkte führt zu einer wahrnehmbaren und relevanten Verbesserung der klinischen Situation des einzelnen Patienten, was als objektivierbares Therapieziel verwendbar ist und einen Beitrag zur Bewertung eines Operationserfolgs leisten kann. Bezogen auf den SNOT-22-Wert erreichen 65–100 % der CRS-Patienten postoperativ die MCID (Alanin & Hopkins, 2020; Gallo et al., 2020; Hopkins et al., 2015; Soler et al., 2018) mit einer durchschnittlichen Verbesserung um circa 12–25 Punkte (Alanin & Hopkins, 2020), wobei das Vorhandensein von Polypen vor OP, ein höherer präoperativer SNOT-22-Wert und eine olfaktorische Dysfunktion die Wahrscheinlichkeit für eine Symptomverbesserung durch Operation deutlich erhöhten (Alanin & Hopkins, 2020; Hopkins et al., 2015; Katotomichelakis et al., 2014; T. L. Smith et al., 2019). 2023 wurde eine prospektive Studie zur Untersuchung der 5-Jahres-Lebensqualität nach FESS bei CRS von Tashman und Kollegen veröffentlicht (Tashman et al., 2023): Hierbei zeigten sich signifikante

und über fünf Jahre stabile Verbesserungen der generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Operation, insbesondere durch Verbesserung in den Bereichen Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression und Aktivität. Der SNOT-22-Wert verbesserte sich signifikant ($P < 0,001$) von durchschnittlich ca. 48 auf zunächst 22 Punkte 3 Monate postoperativ und stieg anschließend allmählich auf knapp 26 Punkte zum 5-Jahres-Follow-up an. Die SNOT-Verbesserungen passen zu den Ergebnissen weiterer Studien der letzten Jahre (Gallo et al., 2020; Jiang et al., 2023; Lind et al., 2016; Saratziotis et al., 2021).

Während die positiven Effekte auf die allgemeine Symptomlast und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Literatur eindeutig beschrieben sind, zeigen sich bei den Auswirkungen einer FESS auf das Riechvermögen sehr variable Ergebnisse. Eine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Riechleistung ist individuell schwierig zu prognostizieren und zeigt sich studienübergreifend bei 25–100 % der Patienten (Alanin & Hopkins, 2020; Delank & Stoll, 1998; Kohli et al., 2016; Lind et al., 2016; Litvack et al., 2009; Pade & Hummel, 2008; Paksoy et al., 2019; Saedi et al., 2013; Yan et al., 2020), wobei das Vorhandensein von Polypen und ein größeres Defizit vor OP die Wahrscheinlichkeit für eine postoperative Funktionsverbesserung erhöhen (Alanin & Hopkins, 2020; Hernandez et al., 2023; Kohli et al., 2016; Yan et al., 2020). Letzteres zeigte sich ebenfalls in der Untersuchung von Litvack und Kollegen, in welcher anosmische Patienten eine postoperative Verbesserung der olfaktorischen Funktion zeigten, hyposmische Patienten in dieser Hinsicht jedoch kaum oder nicht profitierten (Litvack et al., 2009). Pade und Hummel publizierten 2008 die postoperative Verbesserung der Riechleistung in nur 23 % der CRS-Patienten, wohingegen sich in 68 % der Fälle keine Veränderungen ergaben und 9 % der Patienten sich sogar verschlechterten (Pade & Hummel, 2008). Eine 2016 von Kohli und Kollegen publizierte Metaanalyse von 31 Studien zum olfaktorischen Outcome nach FESS ergab, dass sich die meisten subjektiven und objektiven Parameter nach endoskopischer Operation besserten, insbesondere bei Vorhandensein von Polypen und einer ausgeprägten Riechstörung vor OP (Kohli et al., 2016).

Wenige Studien haben CRS-induzierte Riechstörungen elektrophysiologisch untersucht (Brämerson et al., 2008; Burghardt et al., 2023; Hernandez & Hummel, 2023; B. Hu et al., 2010; Lötsch & Hummel, 2006; Rombaux et al., 2007; Song et al., 2023; Zhang et al., 2019). Diese Literatur lässt vermuten, dass Verbesserungen der Riechfunktion nach FESS bei CRS auch mit einer höheren Auftretenswahrscheinlichkeit von chemosensorischen ERP sowie veränderten Amplituden und Latenzen einhergehen. Inwiefern sich postoperative Veränderungen der neuronalen Vorgänge des Geruchssinns mittels ERP quantifizieren lassen, ist bislang unzureichend beschrieben.

Insgesamt ist die FESS bei therapierefraktärer CRS und Einhalten der chirurgischen Standards eine sichere und effektive Behandlungsoption, von der mindestens drei von vier Patienten profitieren (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019). Die Erfolgsrate liegt höher bei CRScNP als bei CRSsNP (Jaksha et al., 2016). Die 5- bis 10-Jahres-Revisionsrate liegt bei ca. 15–20 % (Alanin & Hopkins, 2020; Gallo et al., 2020; Hopkins, Slack et al., 2009; Loftus et al., 2020; Reiß, 2021, S. 539; T. L. Smith et al., 2019). Bedeutsam für die Verringerung der Rezidivrate ist die postoperative topische Kortikosteroidtherapie (Fandiño et al., 2013). Bei Vorliegen bestimmter Komorbiditäten, beispielsweise eines Analgetika-Asthma-Syndroms (Samter-Trias = Polyposi nasi, Analgetikaintoleranz, Asthma bronchiale), ist mit einer höheren postoperativen Redizivwahrscheinlichkeit zu rechnen (Alanin & Hopkins, 2020; Reiß, 2021, S. 540).

3 Material und Methoden

3.1 Art und Ziel der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive kontrollierte Längsschnittstudie (Follow-up Studie). Mittels verschiedener Untersuchungsmethoden (siehe 3.4) sollen Riechfunktion, Nasenatmung und gesundheitsbezogene Lebensqualität von CRS-Patienten vor und nach NNH-OP untersucht werden. Als Kontrollgruppe dienen gesunde Personen.

3.2 Ethik, Aufklärung und Einwilligungserklärung

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden bewilligt (Ethikantrag BO-EK-126032020) und im Einklang mit der geltenden revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki von 2013 durchgeführt. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die ausführliche schriftliche und mündliche Aufklärung der Interessenten unter anderem über die Ziele der Studie, deren Hintergrund, Ablauf, Freiwilligkeit und Abbruch, Nutzen und Risiken, Versicherungsleistungen, Verarbeitung personenbezogener Daten sowie den damit einhergehenden Rechten seitens der Teilnehmenden. Die Einwilligung der Teilnehmenden wurde nach ausführlicher Aufklärung und Klärung aller bestehender Fragen vor Studienbeginn eingeholt und schriftlich gesichert.

3.3 Untersuchungspersonen

45 Personen im Alter von 23–64 Jahren nahmen an der vorliegenden Studie teil (siehe 4.1). Dazu zählen einerseits 23 männliche und 2 weibliche Patienten mit CRS (CRS-Gruppe) und andererseits 17 gesunde¹ männliche und 3 gesunde weibliche Probanden (Kontrollgruppe). Vor Beginn der Teilnahme wurden alle Interessenten detailliert über die Studie informiert. Zur Abklärung der Studientauglichkeit dienten Anamneseerhebung und Riechfunktionstest mittels Sniffin' Sticks (siehe 3.4). Falls alle Einschlusskriterien zutrafen und kein Ausschlusskriterium vorlag, konnte die Studienteilnahme erfolgen.

3.3.1 Rekrutierung der CRS-Gruppe

Die Rekrutierung von CRS-Patienten erfolgte über die Sprechstunden der HNO-Klinik.

Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste für die CRS-Gruppe erfüllt sein:

- Freiwillige Teilnahme
- Alter zum ersten Untersuchungstermin: 18–65 Jahre
- Diagnose: CRS_cNP
- NNH-OP geplant (FESS, studienunabhängig)

¹ „gesund“ bedeutet hier: ohne Riechstörungen/sinunasale Erkrankung, siehe 3.3.2

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte für die CRS-Gruppe zutreffen:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Riechfunktionsstörungen, außer durch CRS verursacht (z. B. postinfektiös)
- Rauchen (mindestens 5 Zigaretten pro Woche)
- Drogeneinnahme (z. B. Kokain)

3.3.2 Rekrutierung der Kontrollgruppe

Die Rekrutierung von Gesunden für die Kontrollgruppe erfolgte im Wesentlichen über öffentliche Aushänge und Veranstaltungen (z. B. Dresdner Lange Nacht der Wissenschaften) sowie mithilfe der Messenger-Dienste *WhatsApp*, *Telegram* und *Signal*.

Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste für die Kontrollgruppe erfüllt sein:

- Freiwillige Teilnahme
- Alter zum ersten Untersuchungstermin: 18–65 Jahre
- SDI-Wert $\geq 30,75$ (Normosmie)

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte für die Kontrollgruppe zutreffen:

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Riechstörungen oder sinunasale Erkrankungen
- Rauchen (mindestens 5 Zigaretten pro Woche)
- Drogeneinnahme (z. B. Kokain)

Die Untersuchungspersonen der Kontrollgruppe erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20,00 € pro Termin.

3.4 Untersuchungsmethoden

Die Studie umfasste je Untersuchungsperson zwei Termine à 150 Minuten. Bei der CRS-Gruppe erfolgte der erste Termin wenige Tage präoperativ und der zweite Termin (Follow-up) drei bis sechs Monate postoperativ. Bei der Kontrollgruppe erfolgte der zweite Termin drei bis sechs Monate nach dem ersten Termin. Der Studienablauf ist in Abbildung 1 dargestellt.

Jeder Termin umfasste folgende Untersuchungsmethoden:

- Anamnesefragebogen inklusive subjektives Riechvermögen (SOLF) & subjektive Nasenatmung (SNF)
- Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV)
- Inspiratorischer nasaler Spitzenfluss (PNIF)
- Psychophysische Riechtestung (SDI-Riechtest)
- Elektrophysiologische Untersuchung (ERP & Zeit-Frequenz-Analyse)

Folgende Untersuchungen betreffen ausschließlich die CRS-Gruppe und wurden studienunabhängig im Rahmen der Diagnose- und Indikationsstellung der Patienten bereits im Vorfeld durch die HNO-Klinik durchgeführt bzw. veranlasst:

- HNO-ärztliche Anamnese und Untersuchung (inklusive Endoskopie)
- Schnittbildgebung (CT)

Im Anschluss an Abbildung 1 werden die eingesetzten Untersuchungsmethoden genauer beschrieben.

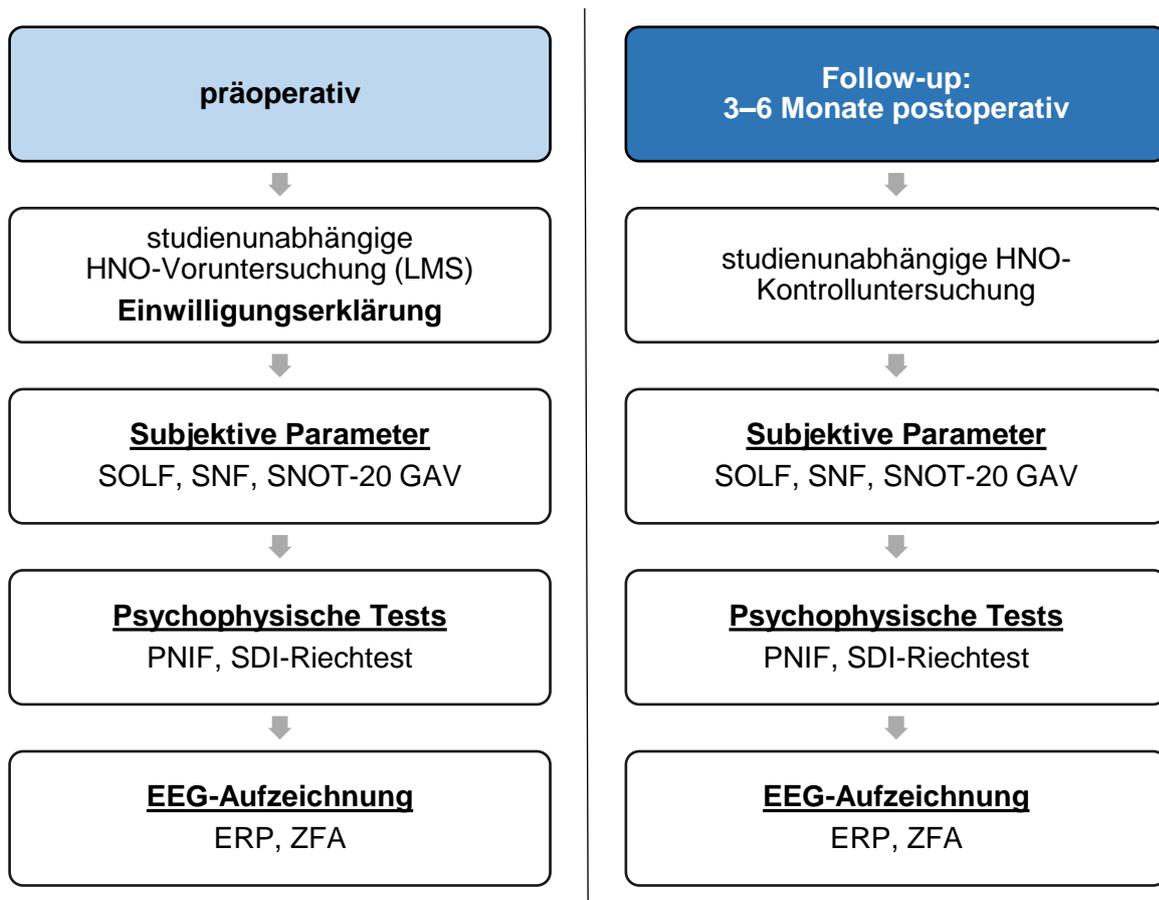


Abbildung 1: Studienablauf für die CRS-Gruppe. Präoperativ erfolgte die studienunabhängige HNO-Voruntersuchung inklusive Schnittbildgebung (Lund-Mackay-Score, LMS) und Endoskopie. Nach Aufklärung und Einwilligung zur Studienteilnahme wurden zunächst die präoperativen Parameter (linke Spalte) zur subjektiven Olfaktion (SOLF), zum subjektiven nasalen Fluss (SNF) und zur krankheitsbezogenen Lebensqualität mittels Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV) erhoben. Anschließend erfolgten die psychophysischen Messungen zum inspiratorischen nasalen Spitzenfluss (PNIF) und zur Riechfunktion mittels SDI-Riechtest. Abschließend erfolgte die EEG-Aufzeichnung zur Generierung von ereigniskorrelierten Potenzialen (ERP) und zur späteren Zeit-Frequenz-Analyse (ZFA). Der gleiche Untersuchungsablauf erfolgte für den Follow-up-Termin 3–6 Monate postoperativ. Die gesunde Kontrollgruppe wurde ebenfalls nach dem dargestellten Schema untersucht, wobei keine HNO-Untersuchungen und keine Operation erfolgten. Beide Untersuchungstermine dauerten je ca. 150 min.

3.4.1 Anamnesefragebogen

In der ersten Hälfte des Anamnesefragebogens (siehe Anhang, Anlage 3) wurden allgemeine Informationen zu Alter, Körpergröße, Geschlecht, Diagnose zur Indikation der NNH-OP, derzeitige oder früher bestehende Krankheitsbilder, bisherige Impfungen gegen oder Infektionen mit dem Coronavirus SARS-CoV-2, Unfälle, bisherige Operationen im Kopfbereich, Allergien, regelmäßige Medikamenteneinnahme, derzeitiger Alkohol- und Zigarettenkonsum sowie der häufige Kontakt zu Chemikalien, Stäuben oder Gasen erfragt. Zudem wurde nach dem gemeinsamen Vorliegen von Nasenpolypen, Analgetika-Intoleranz und Asthma bronchiale (Samter-Trias) gefragt.

In der zweiten Hälfte des Anamnesefragebogens wurde das Riechvermögen fokussiert: Es erfolgte die Selbsteinschätzung der Untersuchungsperson hinsichtlich des subjektiven Riechvermögens im Vergleich zu anderen mittels verbaler Ratingskala, bei der eine von acht Antwortoptionen gewählt werden musste (von „sehr gut“ über „normal“ bis „keine Riechwahrnehmung“). In diesem Zusammenhang wurde nach der subjektiv schlechteren Seite bezüglich des Riechvermögens gefragt und das Vorliegen einer Parosmie oder Phantosmie anamnestisch abgeklärt. Abschließend erfolgte die Bewertung des subjektiven Riechvermögens (subjektive Olfaktion = SOLF, von „kein Riechvermögen“ bis „extrem gutes Riechvermögen“) und der subjektiven Nasenatmung (subjektiver nasaler Fluss = SNF, von „total verstopft = 0“ bis „extrem gut = 10“) jeweils mittels visueller Analogskala.

3.4.2 Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version

Der Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version (SNOT-20 GAV, siehe Anhang, Anlage 4) ist ein validierter deutschsprachiger Fragebogen zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von CRS-Patienten (Baumann et al., 2007). Er stellt dabei eine angepasste und übersetzte Version des 2002 von Piccirillo et al. validierten Sino-Nasal Outcome Test-20 dar (Piccirillo et al., 2002).

Der SNOT-20 GAV-Fragebogen umfasst eine Liste von 20 Symptomen aus den vier Bereichen Nase, Ohr/Gesicht, Schlaf und psychisches Befinden. Jedes Symptom wird hinsichtlich der Ausprägung auf einer kombinierten verbalen und numerischen Rating-Skala von „0 = kein Problem“ bis „5 = schlechter kann es nicht mehr werden“ von der Untersuchungsperson bewertet. Die Summe der 20 Symptombewertungen bilden den SNOT-20-Wert, wobei zwischen 0 und 100 Punkte zu erreichen sind. Je stärker die Ausprägung der Symptome und damit die Verringerung der Lebensqualität, desto höher liegt die Punktzahl (Baumann et al., 2007).

Bisher wurde in der Literatur keine MCID für den SNOT-20-Wert definiert. Für den neueren SNOT-22-Fragebogen liegt die MCID bei 8,9 Punkten bei einem erreichbaren Maximalwert

von 110 Punkten (siehe 2.3.6). Für die vorliegende Studie wurde eine MCID mit gleichem Verhältnis zum erreichbaren Maximalwert wie beim SNOT-22-Fragebogen angenommen und gemäß Formel 1 berechnet.

Formel 1: Berechnung der MCID für den SNOT-20 GAV-Fragebogen

$$MCID (SNOT - 20 GAV) = \frac{MCID (SNOT - 22)}{Maximalwert (SNOT - 22)} \times 100 = \frac{8,9}{110} \times 100 = \underline{8,1}$$

Die MCID für den SNOT-20 GAV-Fragebogen wird für die vorliegende Studie somit auf 8,1 Punkte definiert.

3.4.3 Inspiratorischer nasaler Spitzenfluss

Zur Messung des inspiratorischen nasalen Spitzenflusses (*peak nasal inspiratory flow, PNIF*) diente ein PNIF-Meter (In-check™ nasal inspiratory flow meter, Clement Clarke International, Ltd., Harlow, UK). Damit lässt sich die nasale Luftdurchlässigkeit einer Person einfach und schnell messen (Dor-Wojnarowska et al., 2022; Holmström et al., 1990; Ottaviano & Fokkens, 2016; Ottaviano et al., 2006; Phagoo et al., 1997). Das PNIF-Meter besteht aus einer Atemmaske, die über ein Stecksystem mit einer Röhre verbunden ist (Abbildung 2). In sitzender Position legt die Untersuchungsperson die Atemmaske abdichtend über Nase und Mund an. Nach vollständiger Expiration (Residualvolumen-Methode) erfolgt die maximal forcierte Inspiration durch die Nase bei geschlossenem Mund (Ottaviano et al., 2006). Der dadurch erzielte Sog bewegt einen innerhalb der Röhre am maskenfernen Ende befindlichen Ring in Richtung Atemmaske. Dieser kommt mit Abschluss der Einatmung zum Stehen. Die Position des Rings nach dem Atemmanöver markiert den Wert des maximal erreichten inspiratorischen Volumenstroms, welcher sich auf einer kalibrierten Skala an der Röhre in Litern pro Minute (L/min) ablesen lässt. Da sich der PNIF durch Üben steigern lässt, insbesondere nach dem ersten Versuch, wurde den Untersuchungspersonen ein nichtdokumentierter Probeversuch gestattet, woran sich drei dokumentierte Messungen anschlossen, von denen der beste Versuch gewertet wurde (Ottaviano & Fokkens, 2016). Die Untersuchungspersonen erhielten die Möglichkeit, vor den Messungen ihre Nase zu schnäuzen. Auf die Geschlossenheit des Mundes während der Messungen wurde durch den Versuchsleiter geachtet.

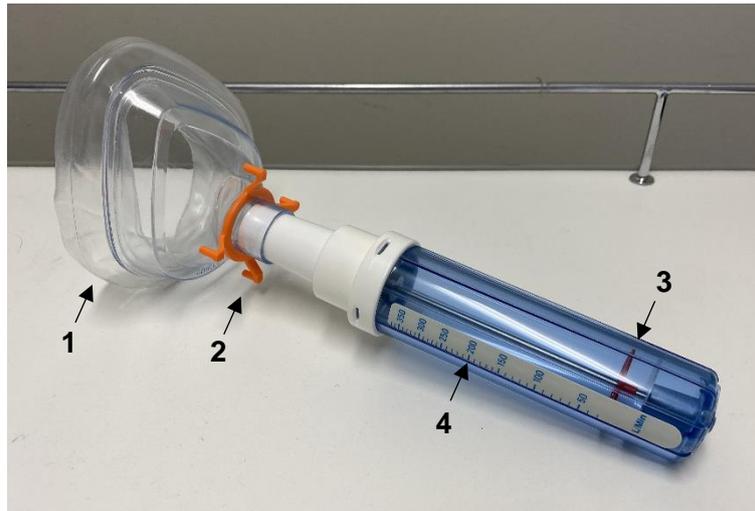


Abbildung 2: Komponenten des PNIF-Meter. Das PNIF-Meter besteht aus einer Atemmaske (1), die über ein Stecksystem (2) mit einer Röhre verbunden ist und der Untersuchungsperson abdichtend über den geschlossenen Mund und die Nase aufgesetzt wird. Ein innerhalb der Röhre am maskenfernen Ende befindlicher Ring (3) wird beim forcierten Einatmen in Richtung Atemmaske gesogen und kommt mit Abschluss der Einatmung an der Stelle des inspiratorischen Spitzenflusses zum Stehen, wo über eine kalibrierte numerische Skala (4) der PNIF-Wert als maximal erreichter Volumenstrom in L/min abgelesen werden kann.

3.4.4 Psychophysische Riechtestung

Die psychophysische Riechtestung erfolgte mittels der Sniffin' Sticks (Hummel et al., 2007; Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019) der Firma Burghart Messtechnik GmbH (Holz, Deutschland). Die Testbatterie aus insgesamt 112 Riechstiften beinhaltet 3 Subtests zur Prüfung der Wahrnehmungsschwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) von bestimmten Duftstoffen (Abbildung 3). Die Summe der in jedem Subtest ermittelten Punktwerte bildet den SDI-Wert und gibt Auskunft über das Riechvermögen.

Die filzstiftähnlichen Sniffin' Sticks sind mit flüssigen Duftstoffen befüllte, ca. 14 cm lange Riechstifte, welche einen Innendurchmesser von ca. 1,3 cm bei einem Fassungsvermögen von ca. 4 ml haben. Für die Präsentation eines Duftstoffes wird die Stiftkappe kurz entfernt und der Riechstift mit seiner Spitze etwa 2 cm unter beiden Nasenlöchern für 1-2 Atemzüge der Untersuchungsperson leicht geschwenkt. Beim Schwellen- und Diskriminationstest (siehe unten) werden die zu präsentierenden Stifte genau einmal angeboten, währenddessen sind die Augen der Untersuchungsperson geschlossen, damit die Farbkodierung der Stifte die Untersuchungsperson nicht beeinflusst.

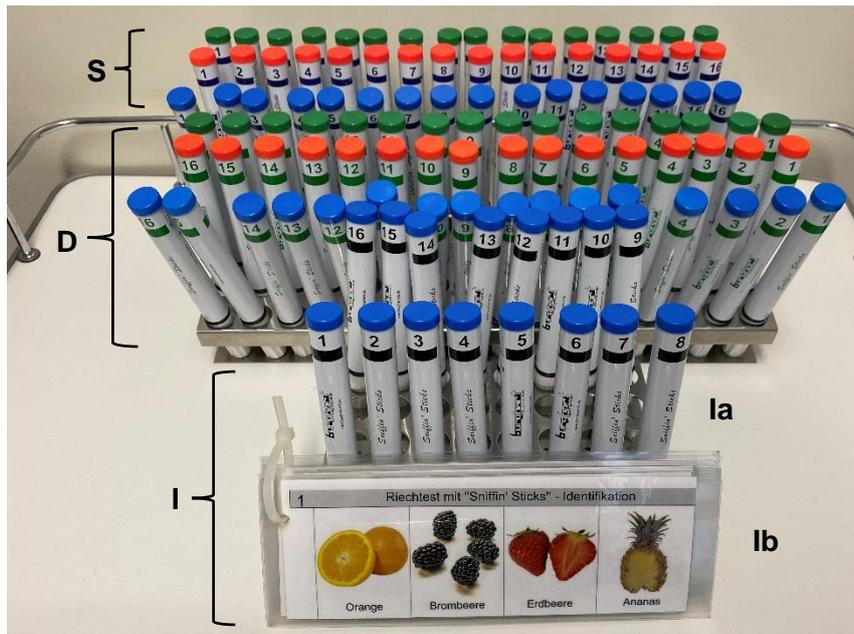


Abbildung 3: Komponenten des SDI-Riechtests mit Sniffin' Sticks. Die Testbatterie aus 112 Riechstiften besteht aus 3 Subtests: Schwellentest (S), Diskriminationstest (D) und Identifikationstest (I). Der Schwellentest enthält 16 Konzentrationsstufen des Rosenduftes PEA (rote Kappe), beginnend mit der höchsten Konzentration (Stift 1) bis hin zur niedrigsten Konzentration (Stift 16). Die beiden anderen Stifte pro Konzentrationsstufe (blaue und grüne Kappe) sind geruchlos. Der Diskriminationstest enthält 16 verschiedene Triplets überschwelliger Riechstifte, von denen jeweils 2 Stifte pro Triplet denselben Duftstoff enthalten (rote und blaue Kappe) und 1 Stift anders riecht (grüne Kappe). Der Identifikationstest beinhaltet 16 Stifte (Ia) und einen Antwortkatalog (Ib) mit jeweils 4 Auswahlmöglichkeiten für jeden Stift.

Schwellentest

Die psychophysische Riechtestung beginnt mit dem Schwellentest zur Bestimmung der individuellen Geruchswahrnehmungsschwelle (Riechschwelle, Schwellenwert), welche als geringste wahrnehmbare Konzentration eines Geruchsstoffes zu verstehen ist (Doty & Mishra, 2001b). Der Schwellentest besteht aus einer 16-stufigen 1:2-Verdünnungsreihe des Duftstoffs Phenylethylalkohol (PEA, Rosenduft; gelöst in Propylenglykol), beginnend bei einer Konzentration von 4 % PEA (Stufe 1, höchste Konzentrationsstufe) bis hin zu einer Konzentration von 0,00012 % PEA (Stufe 16, niedrigste Konzentrationsstufe). Zwei weitere Stifte pro Stufe enthalten keinen Duftstoff, sondern nur das geruchlose Lösungsmittel Propylenglykol. Daraus ergeben sich 16 Triplets (48 Stifte) mit jeweils einem PEA-haltigen und zwei geruchslosen Stiften. Beginnend mit der niedrigsten Konzentrationsstufe (Stufe 16) werden der Untersuchungsperson in randomisierter Reihenfolge die drei Stifte präsentiert, von denen sie den PEA-haltigen Stift herausfinden soll. Es muss stets ein Stift gewählt werden, auch wenn keine Duftwahrnehmung erfolgt (three alternative forced choice = 3 AFC (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019)). Bei falscher Antwort wird zur nächsthöheren Konzentrationsstufe gewechselt, solange, bis zweimal hintereinander der PEA-haltige Stift korrekt detektiert wird (erster Wendepunkt). Nun wird zur nächstniedrigeren Konzentrationsstufe gewechselt, solange, bis eine falsche Antwort gegeben wird (zweiter

Wendepunkt). Anschließend wird erneut die nächsthöhere Konzentrationsstufe präsentiert, bis zwei korrekte Antworten hintereinander erfolgen (dritter Wendepunkt). Nach diesem Schema wird so lange verfahren, bis sieben Wendepunkte erreicht sind, wobei die Triplets in einem Intervall von ca. 20 Sekunden präsentiert wurden. Das arithmetische Mittel der letzten vier Wendepunkte ergibt den Schwellenwert, der zwischen 1 und 16 Punkten liegen kann (Nichtwahrnehmung der höchsten Konzentrationsstufe entspricht einem Schwellenwert von 1, (Hummel et al., 2007)).

Diskriminationstest

Nach dem Schwellentest wird der Diskriminationstest durchgeführt. Hierbei wird untersucht, wie gut die Untersuchungsperson verschiedene Gerüche voneinander unterscheiden kann. Beim Diskriminationstest kommen 16 Triplets überschwelliger Riechstifte in einem Intervall von ca. 20 Sekunden zum Einsatz, von denen jeweils zwei Stifte eines Triplets denselben Duftstoff enthalten und ein Stift anders riecht. Pro Triplet gilt es, den anders riechenden Stift herauszufinden. Entsprechend der 3 AFC-Methode muss stets ein Stift gewählt werden, auch wenn keine Unterscheidung durch die Untersuchungsperson möglich ist. Die Summe der korrekten Antworten ergibt den Diskriminationswert, der zwischen 0 und 16 Punkten liegen kann.

Identifikationstest

Abgeschlossen wird die psychophysische Riechtestung mit dem Identifikationstest, bei dem die Fähigkeit zur Geruchserkennung geprüft wird. Es werden 16 Riechstifte mit Alltagsgerüchen (erkannt durch mindestens 75 % der Bevölkerung) in überschwelliger Konzentration einzeln in einem Intervall von ca. 20 Sekunden dargeboten, wobei zu jedem Stift vier Antwortmöglichkeiten (four alternative forced choice) jeweils durch Bild und Wort vorgegeben werden, aus denen die Untersuchungsperson den korrekten Duft herausfinden soll (Oleszkiewicz et al., 2019). Während des Identifikationstests darf die Untersuchungsperson die Augen geöffnet halten und mehrfach an jedem Stift riechen, bis sie sich für eine Antwort entschieden hat. Die Summe der korrekten Antworten ergibt den Identifikationswert, der zwischen 0 und 16 Punkten liegen kann.

SDI-Wert

Schwellenwert (S), Diskriminationswert (D) und Identifikationswert (I) bilden in Summe den SDI-Wert, der zwischen 1 und 48 Punkten liegen kann und Aussagen erlaubt über das Vorliegen einer Anosmie (kein Riechvermögen, $SDI \leq 16$, siehe Tabelle 2), Hyposmie (vermindertes Riechvermögen, $SDI 16,25-30,50$) oder Normosmie (normales Riechvermögen, $SDI \geq 30,75$), wobei eine noch präzisere Beurteilung des Riechvermögens unter Berücksichtigung des Alters der Untersuchungsperson durch Verwendung altersgruppen-

bezogener Normwerte möglich ist (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019). Eine individuelle Verbesserung bzw. Verschlechterung des SDI-Werts ist die Erhöhung bzw. Verringerung um mehr als 5,5 Punkte im Vergleich zur vorherigen Untersuchung (Gudziol et al., 2006).

Tabelle 2: SDI-Befunde

SDI-Wert	Befund
≤ 16	Anosmie
16,25–30,50	Hyposmie
≥ 30,75	Normosmie

3.4.5 Elektrophysiologische Untersuchung

Zur olfaktometrischen Messung neuronaler Prozesse stehen heute im Wesentlichen elektrophysiologische (Elektroenzephalographie und Elektroolfaktographie) sowie zunehmend bildgebende Verfahren (Positronenemissionstomographie, funktionelle Magnetresonanztomographie und „magnetic source imaging“) mit jeweils verfahrensspezifischen Stärken und Limitationen zur Verfügung (Damm et al., 2023). Die objektivierende Testung des Riechvermögens erfolgte in der vorliegenden Arbeit nach einer von Kobal entwickelten Methode (Kobal & Hummel, 1988; Kobal & Plattig, 1978), bei der Geruchsstoffe intranasal mittels eines Olfaktometers appliziert werden und die neurophysiologischen Reaktionen durch Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms und daraus abgeleiteten ERP gemessen werden (Simon & Nicoletis, 2001, S. 430–453).

Grundlagen der Elektroenzephalographie

Die Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms (EEG) ist eine heute weit verbreitete Methode zur Messung der bioelektrischen Aktivität des Gehirns, die im Wesentlichen auf die Arbeiten von Hans Berger in den 1920er Jahren zurückgeht (Berger, 1929). Bis heute sind die neurophysiologischen Hintergründe dieser Untersuchungsmethode nicht vollständig verstanden. Grundlage ist die Fähigkeit neuronaler Zellen, über Potenzialänderungen und erzeugte Stromflüsse zu kommunizieren (Wellach, 2021, S. 19). Als ursächlich für das im EEG sichtbare Wellenmuster werden synchronisierte exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale kortikaler Pyramidenzellverbände angenommen, welche über die Kopfhaut als Summenpotenzialschwankungen ableitbar und nach Verstärkung und Konvertierung als EEG darstellbar sind (Jackson & Bolger, 2014). Im EEG ergibt sich somit typischerweise ein Frequenzgemisch (Wellach, 2021), wobei im Wesentlichen zwischen 5 Frequenzbändern unterschieden wird (L. Hu & Zhang, 2019): Delta (δ , < 4 Hz), Theta (θ , 4–8 Hz), Alpha (α , 8–13 Hz), Beta (β , 13–30 Hz) und Gamma (γ , > 30 Hz). Je nach

kognitivem Aktivitätszustand der untersuchten Person und betrachteter Elektrodenposition auf der Kopfhaut dominieren bestimmte Frequenzbänder (L. Hu & Zhang, 2019): Alpha-Bänder sind insbesondere okzipital bei einer wachen Person mit geschlossenen Augen ableitbar, wohingegen die zur Messung von ereigniskorrelierten Potenzialen besser geeigneten Beta-Bänder bei wachen, aufmerksamen Personen mit geöffneten Augen ableitbar sind (Berger, 1929). Aus diesem Grund ist die Vigilanzhaltung der Untersuchungspersonen durch eine einfache Aufgabe (z. B. computerspielähnliche „Tracking Task“) zu empfehlen (Hummel et al., 2000).

Ereigniskorrelierte Potenziale

ERP sind charakteristische Veränderungen des EEG, welche die neuronale Reaktion auf einen dargebotenen Reiz darstellen (L. Hu & Zhang, 2019, S. 36). Durch den Reiz kommt es zur Aktivierung kortikaler Neurone mit messbaren Potenzialänderungen der generierten elektromagnetischen Felder. Je stärker bzw. synchroner die Aktivierung dieser Neurone ist, desto größer ist die Amplitude des registrierten Signals (Simon & Nicoletti, 2001, S. 431), weshalb eine hohe Anstiegssteilheit der präsentierten Reize im Sinne einer rechteckförmigen Reizdarbietung wichtig ist (Hummel et al., 2000). Ist die Reizantwort olfaktorisch bzw. trigeminal vermittelt, spricht man von olfaktorisch-ereigniskorrelierten Potenzialen (oERP) bzw. trigeminal-ereigniskorrelierten Potenzialen (tERP), welche zusammengefasst werden unter dem Begriff der chemosensorisch-ereigniskorrelierten Potenziale (csERP).

Die Messung von csERP ist mittlerweile eine etablierte Testmethode mit dem Hauptanwendungsgebiet in der klinischen Olfaktometrie, insbesondere zur erweiterten Diagnostik und Erstellung medizinischer Gutachten bei Riechstörungen, wenn psychophysische Methoden keine eindeutigen oder zweifelhaften Befunde ergeben (Damm et al., 2023; Stuck et al., 2014). Ableitbare oERP sprechen hierbei für eine vorhandene (Rest-) Riechfunktion, wohingegen fehlende oERP für sich allein nicht zwangsläufig eine Riechstörung bedeuten müssen (Lötsch & Hummel, 2006; Stuck et al., 2014). Trigeminale Stimulationen führten bisher selbst bei anosmischen Personen zu tERP (Kobal & Hummel, 1998). Daher ist es zur Beurteilung von csERP günstig, wenn getrennt voneinander sowohl olfaktorisch als auch trigeminal stimuliert wird (Hummel et al., 2000; Stuck et al., 2014).

Die Vorteile der csERP im Vergleich zu bildgebenden Verfahren wie fMRT bestehen darin, dass csERP direkte Korrelate neuronaler Aktivierung als Reaktion auf einen Riechreiz darstellen, als polyphasische Signale (Abbildung 4) eine hohe zeitliche Auflösung bieten und geringere apparative und personelle Ressourcen erfordern (B. Hu et al., 2010; Lötsch & Hummel, 2006). Zudem ist die Messung von csERP nichtinvasiv und von der aktiven Mitarbeit der untersuchten Person weitgehend unabhängig (vorteilhaft u. a. bei Sprachbarrieren) (L. Hu

& Zhang, 2019, S. 36–37; Hummel et al., 2024). Nachteile der csERP sind deren Störanfälligkeit für Bewegungsartefakte, insbesondere der Augen, sowie die geringe räumliche Auflösung der Methode (Iannilli et al., 2013). Aufgrund der Überlagerung des höher-amplitudigen, relativ verrauschten EEG-Signals müssen csERP zudem durch verschiedene Mittelungs- und Verarbeitungstechniken sichtbar gemacht werden (Simon & Nicoletis, 2001, S. 431). Weiterhin sind die olfaktometrischen Untersuchungsbedingungen streng einzuhalten, um die Auftretenswahrscheinlichkeit und Qualität von ERP zu erhöhen, die Störanfälligkeit des Signals zu minimieren und das Signal-Rausch-Verhältnis zu optimieren (Boesveldt et al., 2007; Hummel et al., 2000). Diese Bedingungen erfordern größere apparative und personelle Ressourcen als psychophysische Testverfahren und sind daher nur in wenigen Zentren umsetzbar.

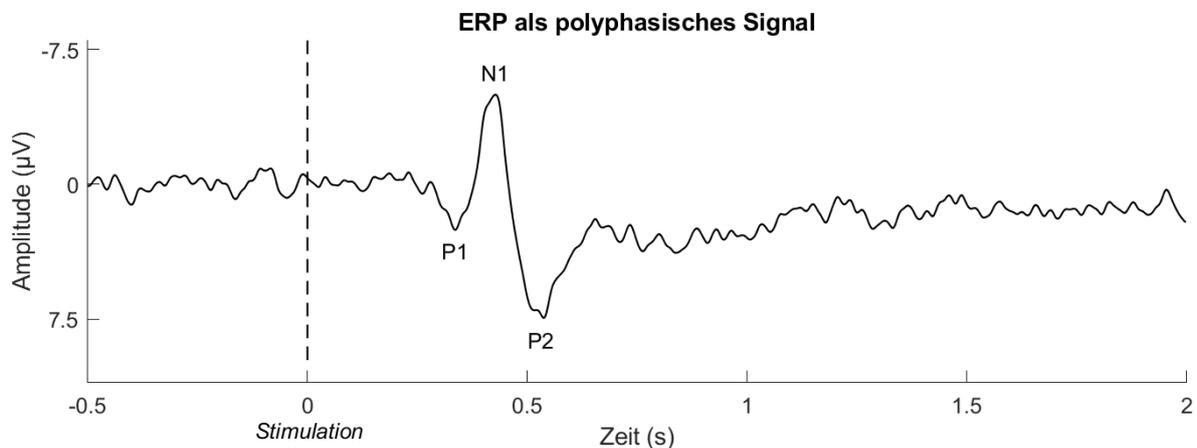


Abbildung 4: ERP als polyphasisches Signal. Die für die vorliegende Studie relevanten Spitzen P1, N1 und P2 werden wie folgt definiert: P1 = kleine Positivität ca. 0,2–0,32 s nach Stimulation, N1 = Negativität ca. 0,2–0,7 s nach Stimulation, P2 = große Positivität 0,3–0,8 s nach Stimulation.

EEG-Aufzeichnung

Zur Vorbereitung der EEG-Aufzeichnung entfernte die Untersuchungsperson jegliche technische Geräte vom Körper bzw. aus den Kleidungstaschen und nahm auf dem Untersuchungsstuhl Platz. Zunächst wurde die Haut der Untersuchungsperson an den späteren Gesichtselektroden-Kontaktstellen mit einer Hautvorbereitungspaste (SkinPure, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) gereinigt und anschließend desinfiziert, um Fettrückstände, Schweiß und Schmutzpartikel zu entfernen. Nun wurden die 8 Gesichtselektroden (BioSemi Ag-AgCl flat-type electrodes, BioSemi, Amsterdam, Niederlande) unter Verwendung von Elektrodengel (SignaGel Electrode Gel, Parker Laboratories Inc., Fairfield, USA) an die entsprechenden Positionen gebracht: Die Gesichtselektroden 1–4 wurden im Bereich der Nasenwurzel platziert und dienen der Ableitung der Aktivität des Bulbus olfactorius. Die Gesichtselektroden 5 und 6 wurden jeweils am lateralen Augenwinkel platziert und dienen der Erfassung von Augen-

bewegungen (insb. Blinzeln). Die Gesichtselektroden 7 und 8 wurden über dem Mastoid platziert und dienten der Erdung. Nach Vermessung des Kopfes wurde der Untersuchungsperson die passende Elektrodenhaube (BioSemi Headcap, 64 channels, 10/20 Layout, Medium/Large) aufgesetzt und enganliegend per Klettverschluss verschlossen. Die korrekte Position der Haube wurde geprüft, die Kontaktstellen mit Gel gefüllt und die 64 Elektroden (BioSemi pin-type active electrodes) gemäß dem internationalen 10-20-System (Jasper, 1957) verbunden.

Die Datenerfassung der insgesamt 72 Kanäle (64+8) erfolgte durch die BioSemi ActiveTwo AD-box und der dazugehörigen Software Actiview (Version 8.14). Die Abtastrate lag bei 512 Hz, die Impedanz wurde unter 25 k Ω gehalten. Nachdem die Signalqualität in einer ca. einminütigen Probe-Messung ohne Reizapplikation optimiert wurde (bspw. durch Applizieren von weiterem Elektrodengel), konnte die kontinuierliche EEG-Aufzeichnung unter Reizapplikation starten.

Reizapplikation via Olfaktometer

Zur Generierung von csERP erfolgte die Reizapplikation mittels eines computergesteuerten Olfaktometers (OM6b, Burghart Messtechnik, Holm). Das Olfaktometer ist ein Gerät zur präzisen intranasalen Applikation von chemosensorischen Reizen. Hierbei werden die Geruchsstoffe in einen konstant fließenden Luftstrom mit definierter Temperatur und Luftfeuchtigkeit eingebettet, um die Erregung von Thermo- und Mechanorezeptoren in der nasalen Mukosa und somit unspezifische, trigeminale Reaktionen zu minimieren (Hummel et al., 2000). Neben der Auswahl an verschiedenen Geruchsstoffen lassen sich auch deren Konzentration, die Anstiegssteilheit, Dauer und Anzahl der Reize sowie das Interstimulusintervall (ISI) definieren. Das Olfaktometer ist so konstruiert, dass 2 Luftströme (der verdünnte Duftstoff sowie die duftstofffreie Kontrollluft) zunächst erwärmt und angefeuchtet werden. Durch Öffnung bestimmter Ventile lässt sich jeweils ein Luftstrom mittels Vakuum absaugen, wohingegen der jeweils andere Luftstrom der Untersuchungsperson über die Nasensonde zugeführt wird. Durch das Einhalten adäquater Untersuchungsbedingungen sowie die Auswahl eines geeigneten Stimulus lassen sich das olfaktorische oder das trigeminale System annähernd selektiv ansprechen (Kobal & Hummel, 1998). Um reizsynchrone Erregungen von kortikalen, nicht-olfaktorischen oder nicht-trigeminale Neuronen zu vermeiden, sollte die Untersuchung unter höchstmöglicher Reizabschirmung der Untersuchungspersonen durchgeführt werden. Insbesondere mit dem Klappenöffnen einhergehende Klickgeräusche des Olfaktometers sollten durch Einsatz von weißem Rauschen über Kopfhörer akustisch abgeschirmt werden. Aufgrund von EEG-Veränderungen durch Schließen der Augen sollte die Untersuchungsperson zur Vigilanzstabilisierung eine computerspielähnliche Aufgabe („Tracking Task“) während der Messungen durchführen (Hummel et al., 2000).

Die olfaktometrischen Bedingungen dieser Studie sind in Tabelle 3 (siehe unten) zusammengefasst. Es wurde ein konstanter Volumenstrom von 7 L/min mit einer relativen Luftfeuchtigkeit von 80 % und einer Temperatur von 37 °C eingestellt (Tabelle 3). Phenylethylalkohol (PEA, Rosenduft; CAS 60-12-8, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim am Albuch, Deutschland) wurde in einer Konzentration von 50 % v/v als rein olfaktorischer Geruchsstoff eingesetzt (Doty et al., 1978; Kobal & Hummel, 1998). Kohlenstoffdioxid (CO₂, geruchlos; Air Liquide, Ottendorf-Okrilla, Deutschland) wurde als Luft-Gas-Gemisch in einer Konzentration von 45 % v/v als rein trigeminaler Geruchsstoff eingesetzt (Kobal & Hummel, 1988; Kobal & Hummel, 1998). Jeder Geruchsstoff wurde 40 mal mit einer Reizdauer von 200 ms (rechteckförmige Reizdarbietung) und einem variierendem Interstimulusintervall (ISI) von 18 ± 2 s zur Verhinderung der Gewöhnung der Untersuchungsperson an die regelmäßige Duftapplikation appliziert, beginnend mit den olfaktorischen Reizen durch PEA und nach einer ca. 3-minütigen Pause abschließend mit den trigeminalen Reizen durch CO₂. Die Raumtemperatur wurde mittels einer Klimaanlage auf 21 °C eingestellt. Während der EEG-Aufzeichnung saß die Untersuchungsperson in einer bequemen Position zur Verringerung der Körperbewegungen, atmete durch den Mund, führte eine computerspielähnliche Aufgabe zur Erhaltung der Aufmerksamkeit durch („Tracking-Task“) und wurde durch einen Vorhang visuell sowie mittels weißem Rauschen über Kopfhörer akustisch abgeschirmt (Hummel et al., 2000) (siehe Abbildung 5). Über eine Nasensonde aus Kunststoff (Länge ca. 8 cm, Innendurchmesser ca. 4 mm), welche ca. 1,5 cm in die rechte Nasenhöhle eingeführt (Übergangsbereich vom Nasenvorhof bis zur Nasenhöhle) und dort druckfrei platziert wurde, wurde der Untersuchungsperson der Luftstrom zugeführt (Abbildung 5a und 5b).

Nach den erfolgten 40 Stimulationen (entsprechen bei 0,2 s Reizdauer und 18 ± 2 s ISI einer Gesamtdauer von 12 Minuten jeweils für PEA und CO₂) wurde jeder Geruchsstoff durch die Untersuchungsperson hinsichtlich der subjektiven Intensität beurteilt (numerische Analogskala von 0 bis 10, wobei „0 = keine Wahrnehmung“ und „10 = maximale Intensität“ bedeuten) und bewertet (Hedonik, mittels numerischer Analogskala von -5 bis +5, wobei „-5 = maximal unangenehm“, „0 = neutral“ und „+5 = maximal angenehm“ bedeuten).

Tabelle 3: Olfaktometrische Bedingungen

Bedingung	Umsetzung
Luftfluss (Volumenstrom)	7 L/min
Lufttemperatur	37 °C
Relative Luftfeuchtigkeit	80 %
Olfaktorischer Geruchsstoff (Konzentration)	PEA (50 % v/v)
Trigeminaler Geruchsstoff (Konzentration)	CO ₂ (45 % v/v)
Anzahl Stimulationen pro Geruchsstoff	40
Reizdauer	200 ms
Reizdarbietung	rechteckförmig
Interstimulusintervall (ISI)	18 ± 2 s
Reizabfolge	40 x PEA → 3 min Pause → 40 x CO ₂
Akustische Abschirmung	Weißes Rauschen über Kopfhörer
Visuelle Abschirmung	Vorhang
Vigilanzstabilisierung	„Tracking-Task“ am Computer
Raumtemperatur (durch Klimaanlage)	21 °C
Anzahl der untersuchten Nasenseiten pro Untersuchungsperson	1 (rechts)



Abbildung 5: Versuchsaufbau zur EEG-Aufzeichnung. 5a: EEG-Aufzeichnung bei einer gesunden Untersuchungsperson². Die akustische Reizabschirmung erfolgte mittels Kopfhörer und weißem Rauschen. 5b: Tracking Task (TT) während der EEG-Aufzeichnung. 5c: Olfaktometer (O) und Arbeitsplatz des Untersuchers zur Versuchsüberwachung. Über 3 PC-Monitore ließen sich die EEG-Aufzeichnung (EEG), die olfaktometrischen Bedingungen (OB) und die Tracking-Task (TTÜ) überwachen. Die visuelle Abschirmung der Untersuchungsperson erfolgte mit einem blickdichten Vorhang (V). Zunächst erfolgten 40 Stimulationen mit PEA. Nach einer ca. 3-minütigen Pause erfolgten 40 Stimulationen mit CO₂.

² mit der freundlichen schriftlichen Genehmigung der Untersuchungsperson

EEG-Datenverarbeitung

Die EEG-Aufzeichnung ergab pro Untersuchungsperson insgesamt 4 EEG-Rohdatensätze, jeweils einen Datensatz zu PEA und CO₂ pro Untersuchungstermin. Diese stellten die Grundlage dar für die weiteren Datenverarbeitungsschritte zur Generierung von csERP. Hierfür wurde das Protokoll von Mignot und Kollegen (Mignot et al., 2023) genutzt, welches im Folgenden genauer beschrieben wird:

Die Präprozessierungsschritte wurden mittels der Letswave 7 software (<https://letswave.cn/>) und EEGLAB 2020 (La Jolla, CA, USA) für jeden der 4 EEG-Rohdatensätze pro Untersuchungsperson durchgeführt. Zunächst wurde ein Butterworth-Filter mit Hochpass (high-pass) bei 0,1 Hz und Tiefpass (low-pass) bei 30 Hz angewandt. Anschließend wurden einzelne Abschnitte (Epochs) von 500 ms vor Stimulus bis 2000 ms nach Stimulus segmentiert und eine Baseline-Korrektur von -500 ms bis 0 ms (relativ zum Stimulusbeginn) durchgeführt, da hier keine reizbezogene Antwort zu erwarten ist. Das Signal wurde visuell inspiziert, um einzelne Epochs aufgrund von Artefakten oder Signalstörungen auszumustern, mit Ausnahme von Blinzelartefakten, welche in einem späteren Schritt entfernt wurden. Falls nötig wurden Elektroden mit schlechter Signalqualität interpoliert (spherical spline interpolation). Nun wurden Blinzelartefakte mittels „Independent Component Analysis“ (ICA) entfernt (EEGLAB 2020, La Jolla, Ca, USA), wobei der „runica“-Algorithmus, die „principal component analysis“ (PCA) und eine fixierte Nummer von 30 Komponenten verwendet wurde. Komponenten wurden als Blinzelartefakte unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien gewertet: 1) frontale Verteilung der ICA auf der „scalp map“, 2) große, zufällig verteilte Amplitudenschwankungen, 3) kurze und große monopolare Potenziale, 4) sanft nachlassendes Power-Spektrum. Nach der ICA wurden die Epochs erneut visuell kontrolliert. Abschnitte mit noch vorhandenen Blinzelartefakten im Zeitintervall zwischen -500 ms bis 1500 ms relativ zum Stimulusbeginn wurden entfernt. Die verbliebenen EEG-Abschnitte wurden gemittelt und durch Letswave graphisch dargestellt. Im Anschluss daran wurden für jedes csERP die Amplituden und Latenzzeiten der Spitzen P1 (kleiner Positivausschlag ca. 200–320 ms poststimulus), N1 (moderater Negativausschlag ca. 200–700 ms poststimulus) und P2 (großer Positivausschlag 300–800 ms poststimulus) gemäß den Empfehlungen der Literatur zu csERP für die Elektrodenpositionen Pz, Cz und Fz gemessen und in einer Excel-Tabelle notiert (Mignot et al., 2023; Rombaux et al., 2006). Daraus ergaben sich die Spitze-Spitze-Amplituden (N1P2) als Maß für die Stärke der Reizantwort, die Latenzzeit der Reizantwort (Latenz von P1) sowie die Dauer der Reizantwort (P1P2). Eine Zeit-Frequenz-Analyse (ZFA) wurde entsprechend des Protokolls von Huart und Kollegen durchgeführt (Huart et al., 2012). Hierfür wurden zunächst signifikante Powerunterschiede mittels gepaartem bzw. unabhängigem t-Test in den Niedrigfrequenzbereichen unter 10 Hz und im relevanten Zeitfenster von 0 bis

2 Sekunden nach Stimulation detektiert und mit Rechtecken markiert. Anschließend wurden die p-Werte, T-Werte, Powerwerte und Richtungen der Gruppen- bzw. Verlaufsunterschiede tabellarisch zusammengetragen (siehe Anhang, Anlage 5) und grafisch dargestellt (siehe 4.4.3).

3.4.6 HNO-ärztliche Anamnese und Untersuchung

Studienunabhängig erfolgte bei der CRS-Gruppe die HNO-ärztliche Anamnese und Untersuchung inklusive Endoskopie der Nase zur Diagnose- und Indikationsstellung sowie die Aufklärung über die Therapieoptionen durch die ärztlichen Kollegen der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden.

3.4.7 Computertomographie

Studienunabhängig wurde ergänzend zur HNO-ärztlichen Anamnese und Untersuchung bei der CRS-Gruppe eine Schnittbildgebung (CT) präoperativ veranlasst. Die angefertigten Aufnahmen dienten als zuverlässiges Mittel der präoperativen Diagnosestellung und Operationsplanung (Cuevas & Zahnert, 2015; Kim et al., 2015) sowie der studienspezifischen Erhebung des Lund-Mackay-Scores und der Beurteilung der Riechrinne.

Lund-Mackay-Score

Zur Beurteilung der Nasennebenhöhlen wurde der Lund-Mackay-Score (LMS) herangezogen (Lund & Mackay, 1993). Er ist ein hilfreiches Mittel zur Beurteilung des präoperativen olfaktorischen Status, nicht jedoch für die Vorhersage des postoperativen olfaktorischen Outcomes geeignet (Kim et al., 2015). Die Zusammensetzung des LMS ist in Tabelle 4 dargestellt: Anhand computertomographischer Aufnahmen wird jeder Sinus mit „0 = nicht verschattet“, „1 = partiell verschattet“ oder „2 = vollständig verschattet“ sowie der OMK mit „0 = nicht verschattet“ oder „2 = verschattet“ befundet. Der LMS liegt daher zwischen 0 und 24 Punkten, wobei jede Seite mit 0 bis 12 Punkten beurteilt werden kann (Kim et al., 2015; Lund & Mackay, 1993).

Tabelle 4: Lund-Mackay-Score

Beurteilte Strukturen (je beidseits)	Verschattung	Punktwert
Sinus maxillaris	keine	0
Sinus ethmoidalis anterior	partiell	1
Sinus ethmoidalis posterior		
Sinus sphenoidalis	vollständig	2
Sinus frontalis		
Ostiomeataler Komplex	keine	0
	vollständig	2

3.5 Methoden der statistischen Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics (Version 29.0 für Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Microsoft Excel (Version 2401 für Windows, Microsoft Corporation, Redmont, Washington, USA).

Die Prüfung auf Normalverteilung der erhobenen Parameter erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test. Metrische nichtnormalverteilte Parameter wurden zur Detektion von Gruppenunterschieden mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test wurden beide Gruppen auf ein unterschiedliches Geschlechtsverhältnis untersucht. Die Verlaufsanalyse metrischer Daten innerhalb einer Gruppe erfolgte bei Normalverteilung der Differenzen mittels t-Test für abhängige Stichproben und bei Nichtnormalverteilung mittels Wilcoxon-Test. Effektstärken wurden mittels Cohen's d wie folgt definiert: $|\text{Cohen's } d| \geq 0,2 \rightarrow$ kleiner Effekt; $\geq 0,5 \rightarrow$ mittelstarker Effekt; $\geq 0,8 \rightarrow$ starker Effekt (Cohen, 1988). Die ERP-Erfolgsquoten wurden mittels McNemar-Test hinsichtlich eines Verlaufsunterschieds innerhalb der jeweiligen Gruppen analysiert. Metrische Parameter wurden als Mittelwert (\pm Standardabweichung; Minimum–Maximum) und für kategoriale Parameter absolute (relative) Häufigkeiten angegeben. Korrelationen wurden bei Normalverteilung nach Pearson und bei Nicht-Normalverteilung nach Spearman durchgeführt. Zur Datenvisualisierung wurden Boxplots erstellt und wie folgt definiert: Box: mittlere 50 % der Daten, zentrale Boxlinie: Median, Whisker 5–95 % der Daten, Kreis/Kreuz: Ausreißer. Zur Visualisierung des Zusammenhangs zweier Parameter wurden Streudiagramme mit Regressionslinie erstellt und mittels Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) statistisch auf Signifikanz geprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgelegt. Es wurden stets zweiseitige Signifikanzen verwendet.

Hinweis: Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse nach untersuchten Parametern geordnet beschrieben, tabellarisch zusammengefasst und grafisch dargestellt. Die im Fließtext genannten exakten Datenwerte sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen, während die Grafiken zur Veranschaulichung der Ergebnisse dienen und bewusst eine gröbere Achsenskalierung aufzeigen.

4 Ergebnisse

4.1 Merkmale der Untersuchungspersonen

Insgesamt wurden 45 Personen in die Studie eingeschlossen, von denen 25 zur CRS-Gruppe (23 männlich, 2 weiblich) und 20 zur Kontrollgruppe (17 männlich, 3 weiblich) zählen. Alle 20 Personen der Kontrollgruppe nahmen an beiden Untersuchungsterminen teil. Von den anfänglich 25 CRS-Patienten nahmen 17 (68 %) am Zweittermin teil. Die demographischen Merkmale der Untersuchungspersonen zum Ersttermin sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Merkmale der Untersuchungspersonen zum Ersttermin (m = männlich, w = weiblich; ** = signifikanter Gruppenunterschied auf dem Niveau $p < 0,01$)

	CRS-Gruppe	Kontrollgruppe
Anzahl (N)	25	20
Geschlechtsverhältnis (m:w)	23:2	17:3
Alter (Jahre)**	48 (\pm 11; 30–64)	32 (\pm 7; 23–54)
Lund-Mackay-Score	9,0 (\pm 7,1; 0–24)	-
Symptombdauer (Jahre)	6,5 (\pm 5,4; 1–20)	-
Voroperationen		
keine NNH-OP bisher	18 (72 %)	20 (100 %)
eine NNH-OP bisher	5 (20 %)	0 (0 %)
mind. zwei NNH-OPs bisher	2 (8 %)	0 (0 %)
Allergien		
keine Allergien	11 (44 %)	8 (40 %)
Heuschnupfen	12 (48 %)	7 (35 %)
andere Allergien	2 (8 %)	5 (25 %)
Analgetikaintoleranz		
nicht vorhanden	22 (88 %)	20 (100 %)
vorhanden	3 (12 %)	0 (0 %)
Asthma bronchiale		
nicht vorhanden	20 (80 %)	20 (100 %)
vorhanden	5 (20 %)	0 (0 %)
Samter-Trias		
nicht vorhanden	23 (92 %)	20 (100 %)
vorhanden	2 (8 %)	0 (0 %)

Keine der Untersuchungspersonen litt unter Phantasmie oder Parosmie.

Ein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich für das Alter (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$), wobei die CRS-Gruppe im Mittel 16 Jahre älter war als die Kontrollgruppe. Aufgrund des bedeutsamen Einflusses des Alters auf die Riechleistung eines Menschen (siehe 2.2.3) erfolgt die weitere Auswertung schwerpunktmäßig im longitudinalen Vergleich innerhalb der jeweiligen Gruppen. Kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich für die Geschlechtsverteilung (Pearson-Chi-Quadrat-Test: $p = 0,458$), wobei innerhalb beider Gruppen überwiegend männliche Personen vertreten waren (92 % der Patienten und 85 % der Gesunden waren männlich).

4.2 Subjektive Parameter

Die subjektiven Parameter sind in Tabelle 6 für die CRS-Gruppe und in Tabelle 7 für die Kontrollgruppe zusammengefasst. Die Antworten der 17 an beiden Untersuchungsterminen teilnehmenden CRS-Patienten ($N = 17$) auf die Fragen nach subjektiver Olfaktion und subjektivem nasalem Fluss sind in Abbildung 6 als arithmetische Mittel im prä- und postoperativem Vergleich dargestellt. Der SNOT-Verlauf im longitudinalen Vergleich für beide Gruppen ist in Abbildung 7 dargestellt.

Signifikante Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für die SOLF mit mittelstarkem Effekt (t-Test: $t[16] = -3,07$; $p = 0,007$; Cohen's $d = -0,74$) und den SNF mit starkem Effekt (t-Test: $t[16] = -4,21$; $p < 0,001$; Cohen's $d = -1,02$), wobei sich beide Parameter postoperativ verbesserten (SOLF von 3,2 auf 4,6/10 und SNF von 3,7 auf 6,6/10; Abbildung 6). Bei der CRS-Gruppe kam es postoperativ in 12 von 17 Fällen (71 %) zur Erhöhung, in 4 Fällen (24 %) zur Verringerung des SOLF-Werts. In einem Fall (6 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für den SOLF-Wert. In 15 Fällen (88 %) kam es postoperativ zur Erhöhung, in einem Fall (6 %) zur Verringerung des SNF-Werts. In einem Fall (6 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für den SNF-Wert. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die SOLF (t-Test: $t[19] = -0,16$; $p = 0,873$) und den SNF (t-Test: $t[19] = -0,08$; $p = 0,936$).

Ein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich für den SNOT-20-Wert mit starkem Effekt ($t[16] = 5,17$; $p < 0,001$; Cohen's $d = 1,25$), wobei es postoperativ zu einer mittleren Verbesserung um 12,3 Punkte (Tabelle 6) kam. Bei der CRS-Gruppe wurde die MCID von 8,1 Punkten (siehe 3.4.2) in 12 von 17 Fällen (71 %) erreicht³. In 2 Fällen (12 %) kam es postoperativ zur Verringerung des SNOT-20-Werts unterhalb der MCID. In 3 Fällen (18 %) kam es nach OP zur Erhöhung des SNOT-20-Werts, welche jedoch geringer ausfiel

³ Dies trifft auch für eine angenommene MCID von 8,9 Punkten zu.

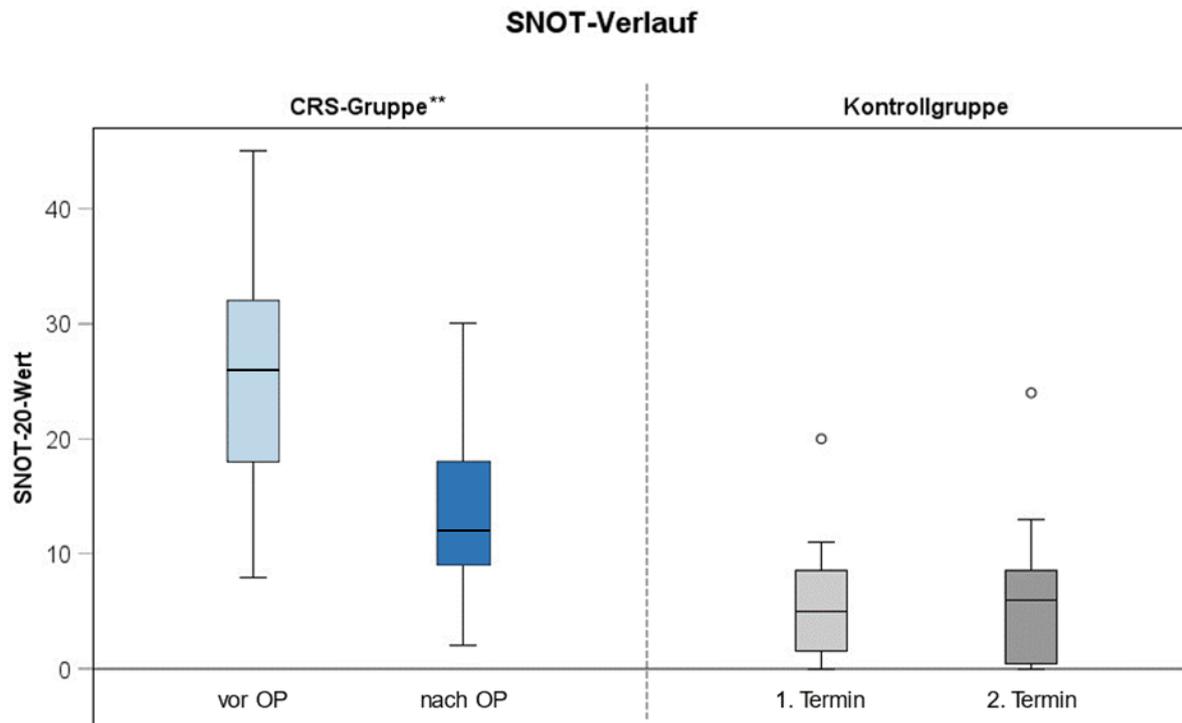


Abbildung 7: Boxplots zum SNOT-Verlauf der CRS-Gruppe (N=17) und Kontrollgruppe (N=20). (** = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,01$). Es zeigt sich eine signifikante Verringerung des SNOT-20-Werts zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe. Kein Verlaufsunterschied zeigt sich für die Kontrollgruppe.

4.3 Psychophysische Parameter

Die psychophysischen Parameter sind in Tabelle 8 für die CRS-Gruppe und in Tabelle 9 für die Kontrollgruppe zusammengefasst. Der PNIF-Verlauf im longitudinalen Vergleich für beide Gruppen ist in Abbildung 8 dargestellt. Der Verlauf von SDI und Schwellenwert im longitudinalen Vergleich für beide Gruppen ist in Abbildung 9 dargestellt.

Ein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich für den PNIF-Wert mit starkem Effekt (t-Test: $t[16] = -3,95$; $p = 0,001$; Cohen's $d = -0,91$), wobei es postoperativ zu einer mittleren Verbesserung um 36 L/min (Tabelle 8) kam. Bei der CRS-Gruppe kam es postoperativ in 14 von 17 Fällen (82 %) nach OP zur Erhöhung, in 3 Fällen (18 %) zur Verringerung des PNIF-Werts. Kein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich für den PNIF (t-Test: $t[19] = -0,65$; $p = 0,522$).

Signifikante Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für den SDI-Wert mit starkem Effekt (t-Test: $t[16] = -3,93$; $p = 0,001$; Cohen's $d = -0,95$), den Schwellenwert mit mittelstarkem Effekt (t-Test: $t[16] = -2,78$; $p = 0,013$; Cohen's $d = -0,67$), den Diskriminationswert mit mittelstarkem Effekt (t-Test: $t[16] = -2,90$; $p = 0,010$; Cohen's $d = -0,70$) und den Identifikationswert (Wilcoxon-Test: $Z = -2,51$; $p = 0,012$), wobei es postoperativ zu einer mittleren Verbesserung des SDI-Werts um 6,5 Punkte sowie des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswerts um jeweils 2 Punkte (Tabelle 8) kam. Bei

der CRS-Gruppe kam es postoperativ in 14 von 17 Fällen (82 %) zur Erhöhung, in 3 Fällen (18 %) zur Verringerung des SDI-Werts. In 11 Fällen (65 %) kam es postoperativ zur Erhöhung, in 2 Fällen (12 %) zur Verringerung des Schwellenwerts. In 4 Fällen (24 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für den Schwellenwert. Eine Verbesserung des SDI-Werts um mehr als 5,5 Punkte wurde in 8 von 17 Fällen (47 %) erreicht. Keiner der Patienten verschlechterte sich im SDI-Test um mehr als 5,5 Punkte.

Ein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der Kontrollgruppe zeigte sich für den Diskriminationswert mit mittelstarkem Effekt (t-Test: $t[19] = 2,48$; $p = 0,023$; Cohen's $d = 0,56$), wobei es zum Zweittermin zu einer mittleren Verringerung des Diskriminationswerts um einen Punkt (Tabelle 9) kam. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für den SDI-Wert (t-Test: $t[19] = 0,51$; $p = 0,619$), Schwellenwert (t-Test: $t[19] = 0,03$; $p = 0,979$) und Identifikationswerts (Wilcoxon-Test: $Z = -1,49$; $p = 0,136$). Bei keiner Kontrollperson kam es zu einer Verbesserung oder Verschlechterung des SDI-Werts um mehr als 5,5 Punkte.

*Tabelle 8: Psychophysische Parameter der CRS-Gruppe (** = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$ * bzw. $p < 0,01$ **)*

	CRS-Gruppe	
	vor OP	nach OP
PNIF (L/min)**	116 (± 57 ; 40–210)	152 (± 43 ; 90–230)
SDI-Wert**	21,50 ($\pm 10,50$; 7,00–34,50)	27,00 ($\pm 9,50$; 7,00–39,00)
Schwellenwert*	3,00 ($\pm 2,25$; 1,00–8,50)	5,00 ($\pm 3,50$; 1,00–12,00)
Diskriminationswert*	9 (± 3 ; 5–14)	11 (± 3 ; 5–14)
Identifikationswert*	9 (± 5 ; 2–16)	12 (± 3 ; 4–15)

Tabelle 9: Psychophysische Parameter der Kontrollgruppe (= signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$)*

	Kontrollgruppe	
	1. Termin	2. Termin
PNIF (L/min)	176 (± 66 ; 50–280)	182 (± 55 ; 90–310)
SDI-Wert	34,50 ($\pm 3,00$; 31,00–40,25)	34,25 ($\pm 3,00$; 28,50–40,25)
Schwellenwert	6,75 ($\pm 2,00$; 3,50–10,50)	6,75 ($\pm 2,00$; 2,50–10,25)
Diskriminationswert*	14 (± 1 ; 12–16)	13 (± 2 ; 10–16)
Identifikationswert	14 (± 2 ; 11–16)	14 (± 1 ; 11–16)

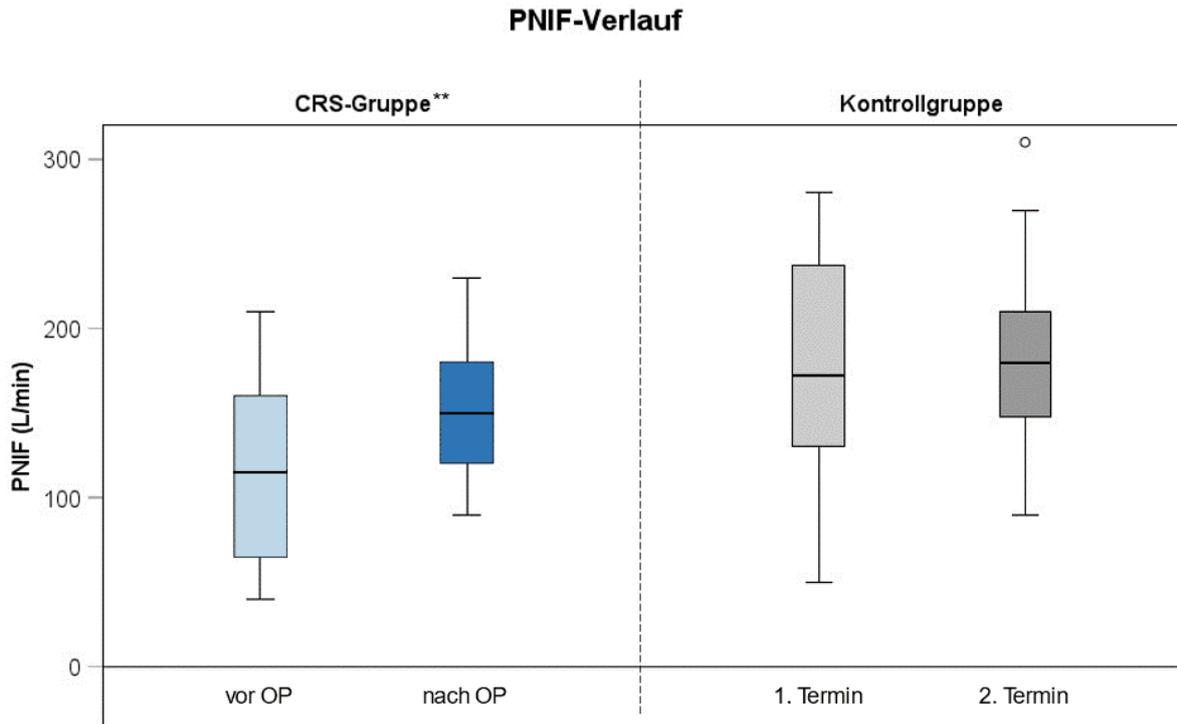


Abbildung 8: Boxplots zum PNIF-Verlauf der CRS-Gruppe (N=17) und Kontrollgruppe (N=20). (** = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,01$). Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung des PNIF-Werts zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe. Kein Verlaufsunterschied zeigt sich für die Kontrollgruppe.

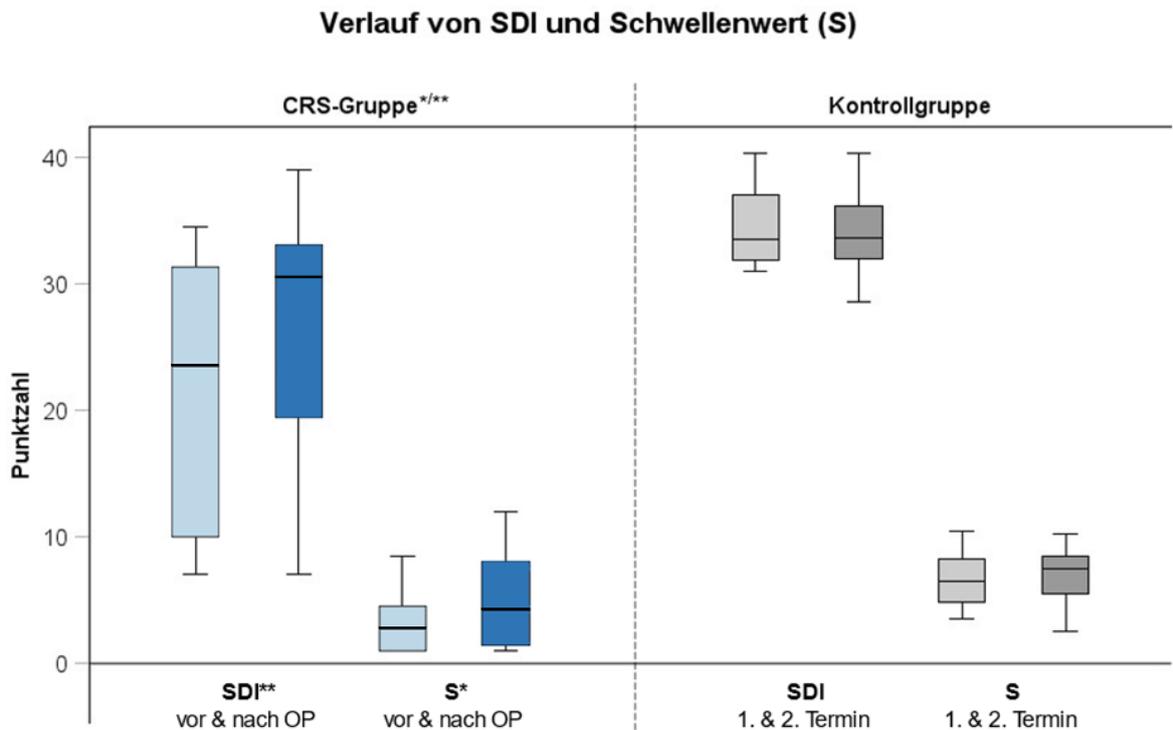


Abbildung 9: Boxplots zum Verlauf von SDI und Schwellenwert der CRS-Gruppe (N=17) und Kontrollgruppe (N=20). (*** = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05^*$ bzw. $p < 0,01^{**}$). Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung des SDI- und Schwellenwerts zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe. Keine Verlaufsunterschiede zeigen sich für die Kontrollgruppe.

4.4 Elektrophysiologische Messungen

4.4.1 ERP-Erfolgsquoten

Die Auswertung der ERP erfolgte gruppenweise und für jeden Geruchsstoff einzeln. Hierfür wurden zunächst die Anzahl der paarigen EEG-Datensätze (Vorhandensein von EEG-Daten zu beiden Untersuchungsterminen) und die ERP-Erfolgsquoten (relative ERP-Häufigkeiten) dargestellt (Tabelle 10). Unvollständige Datensatzpaare, d. h. Daten, die nur für einen Termin vorliegen, wurden ausgeschlossen.

Für die CRS-Gruppe liegen 16 paarige PEA-Datensätze und 14 paarige CO₂-Datensätze vor (Tabelle 10). Präoperativ konnten oERP in 13 von 16 Fällen (81 %), tERP in 11 von 14 Fällen (79 %) abgeleitet werden. Postoperativ konnten oERP in 14 von 16 Fällen (88 %), tERP in 13 von 14 Fällen (93 %) abgeleitet werden. Für die Kontrollgruppe liegen 20 paarige PEA-Datensätze und 18 paarige CO₂-Datensätze vor. Am Ersttermin konnten oERP in 19 von 20 Fällen (95 %), tERP in 17 von 18 Fällen (94 %) abgeleitet werden. Am Zweittermin konnten oERP in 20 von 20 Fällen (100 %), tERP in 17 von 18 Fällen (94 %) abgeleitet werden.

Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für die ERP-Erfolgsquoten sowohl für PEA (McNemar-Test: $p = 1,000$) als auch für CO₂ (McNemar-Test: $p = 0,500$). Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die ERP-Erfolgsquoten sowohl für PEA als auch für CO₂ (Mc-Nemar-Test: $p = 1,000$).

Tabelle 10: Anzahl der paarigen EEG-Datensätze (EEGs) und ERP-Häufigkeiten der CRS-Gruppe (N=25) und Kontrollgruppe (N=20).

	CRS-Gruppe		Kontrollgruppe	
Anzahl paariger EEGs				
PEA	16		20	
CO ₂	14		18	
absolute (relative) ERP-Häufigkeiten	vor OP	nach OP	1. Termin	2. Termin
oERP	13 (81 %)	14 (88 %)	19 (95 %)	20 (100 %)
tERP	11 (79 %)	13 (93 %)	17 (94 %)	17 (94 %)

4.4.2 ERP-Amplituden, Latenzzeiten, Dauer der Reaktionen

Die mittleren Spitze-Spitze-Amplituden (N1P2-Amplitude), Latenzen (P1-Latenzzeit) und Dauer der Reaktionen (P1P2) sind in Tabelle 11 für die CRS-Gruppe und in Tabelle 12 für die Kontrollgruppe zusammengefasst. Der Verlauf der N1P2-Amplitude im longitudinalen Vergleich für beide Gruppen ist für PEA in Abbildung 10 und für CO₂ in Abbildung 11 dargestellt. Die gemittelten ERP beider Gruppen sind in Abbildung 12 dargestellt,

wobei sich die in Abbildung 11 gezeigte signifikante Diskrepanz der N1P2-Amplituden von CO₂ für die CRS-Gruppe verdeutlicht, insbesondere hinsichtlich der geringeren postoperativen Amplitude.

Ein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich für die N1P2-Amplitude von CO₂ mit mittelstarkem Effekt (t-Test: $t[10] = 2,54$; $p = 0,029$; Cohen's $d = 0,77$), wobei es postoperativ zu einer Verringerung der Amplitude um 1,2 μV (Tabelle 11) kam. Bei der CRS-Gruppe kam es postoperativ in 4 von 11 Fällen (36 %) zur Erhöhung, in 4 Fällen (36 %) zur Verringerung der N1P2-Amplitude für PEA. In 3 Fällen (27 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für die N1P2-Amplitude für PEA. In 4 von 11 Fällen (36 %) kam es postoperativ zur Erhöhung, in 7 Fällen (64 %) zur Verringerung der N1P2-Amplitude für CO₂. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für die N1P2-Amplitude (t-Test: $t[10] = 0,60$; $p = 0,560$), P1-Latenzzeit (t-Test: $t[10] = 0,28$; $p = 0,787$) und P1P2-Dauer der Reaktion (t-Test: $t[10] = -0,42$; $p = 0,684$) von PEA. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für die P1-Latenzzeit (t-Test: $t[10] = -0,47$; $p = 0,646$) und P1P2-Dauer der Reaktionen (t-Test: $t[10] = 1,42$; $p = 0,186$) von CO₂. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die N1P2-Amplitude (t-Test: $t[18] = 0,51$; $p = 0,619$), P1-Latenzzeit (Wilcoxon-Test: $Z = -0,04$; $p = 0,965$) und P1P2-Dauer der Reaktion (t-Test: $t[18] = 0,14$; $p = 0,887$) von PEA. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die N1P2-Amplitude (t-Test: $t[15] = -0,36$; $p = 0,726$), P1-Latenzzeit (t-Test: $t[15] = -1,56$; $p = 0,140$) und P1P2-Dauer der Reaktion (t-Test: $t[15] = 0,72$; $p = 0,482$) von CO₂.

Tabelle 11: Amplituden, Latenzen und Dauer der Reaktionen der CRS-Gruppe für PEA (Pz, N=11) und CO₂ (Cz, N=11) (* = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$)

	CRS-Gruppe	
	vor OP	nach OP
N1P2-Amplitude (µV)		
PEA	3,4 (± 1,8; 1,2–7,0)	3,1 (± 1,3; 1,3–6,0)
CO ₂ *	3,8 (± 1,8; 1,3–6,5)	2,6 (± 1,6; 1,4–7,1)
P1-Latenzzeit (ms)		
PEA	336 (± 96; 227–510)	325 (± 93; 215–547)
CO ₂	330 (± 53; 258–416)	338 (± 86; 234–490)
P1P2-Dauer der Reaktion (ms)		
PEA	302 (± 131; 178–623)	323 (± 139; 137–514)
CO ₂	327 (± 136; 139–547)	264 (± 132; 94–475)

Tabelle 12: Amplituden, Latenzen und Dauer der Reaktionen der Kontrollgruppe für PEA (Pz, N=19) und CO₂ (Cz, N=16)

	Kontrollgruppe	
	1. Termin	2. Termin
N1P2-Amplitude (µV)		
PEA	3,0 (± 1,4; 0,6–5,7)	2,8 (± 1,8; 0,4–6,5)
CO ₂	5,1 (± 2,7; 1,7–11,7)	5,5 (± 3,3; 1,6–12,4)
P1-Latenzzeit (ms)		
PEA	318 (± 78; 229–551)	353 (± 117; 240–658)
CO ₂	311 (± 87; 162–479)	359 (± 83; 229–594)
P1P2-Dauer der Reaktion (ms)		
PEA	277 (± 110; 65–484)	271 (± 110; 82–461)
CO ₂	310 (± 115; 125–502)	284 (± 133; 111–527)

Verlauf der N1P2-Amplitude von PEA

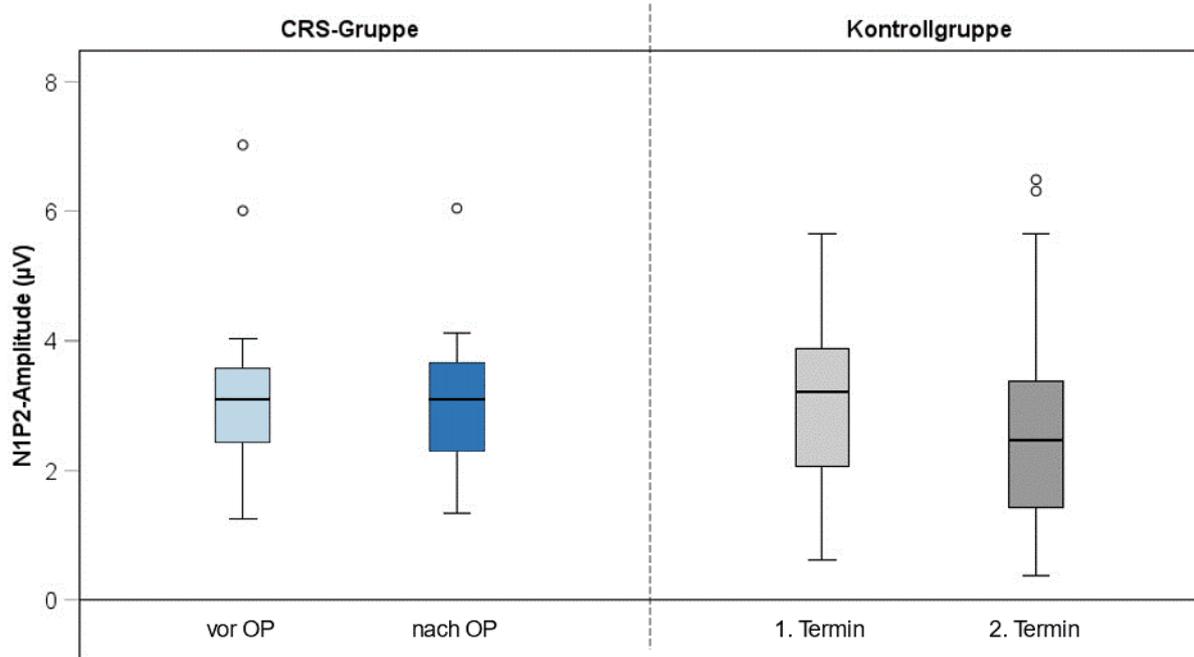


Abbildung 10: Boxplots zum Verlauf der N1P2-Amplitude für PEA der CRS-Gruppe (N=11) und Kontrollgruppe (N=19). Es zeigen sich keine Verlaufsunterschiede für die N1P2-Amplitude von PEA für beide Gruppen.

Verlauf der N1P2-Amplitude von CO₂

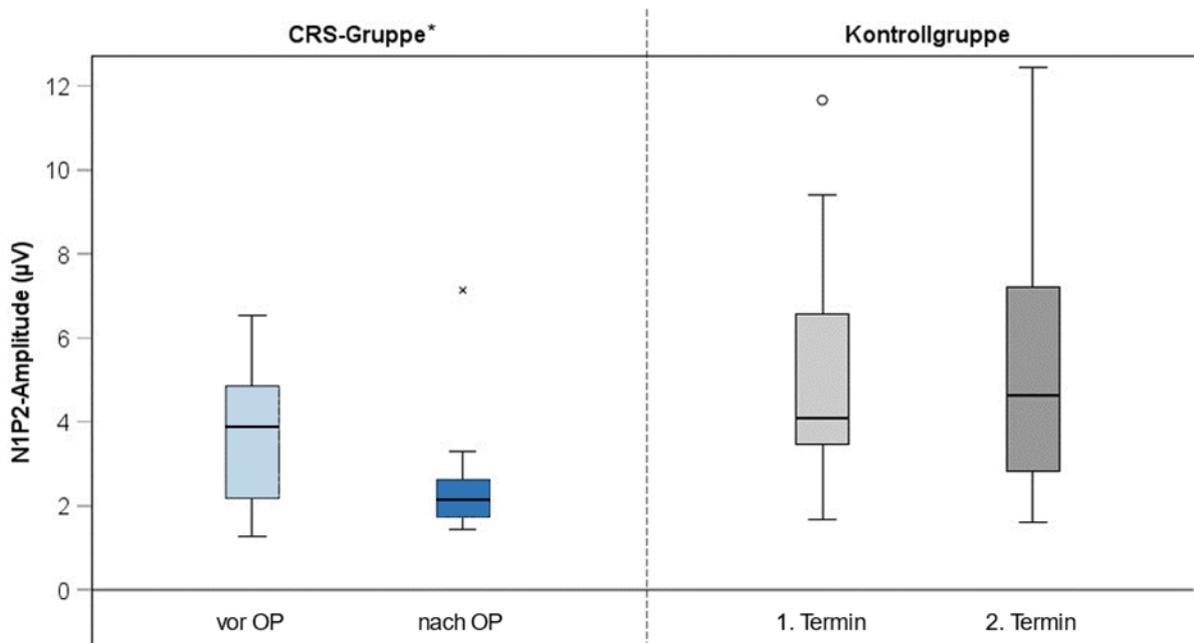


Abbildung 11: Boxplots zum Verlauf der N1P2-Amplitude für CO₂ der CRS-Gruppe (N=11) und Kontrollgruppe (N=16). (* = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$). Es zeigt sich eine signifikante Verringerung der N1P2-Amplitude von CO₂ zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe. Kein Verlaufsunterschied zeigt sich für die Kontrollgruppe.

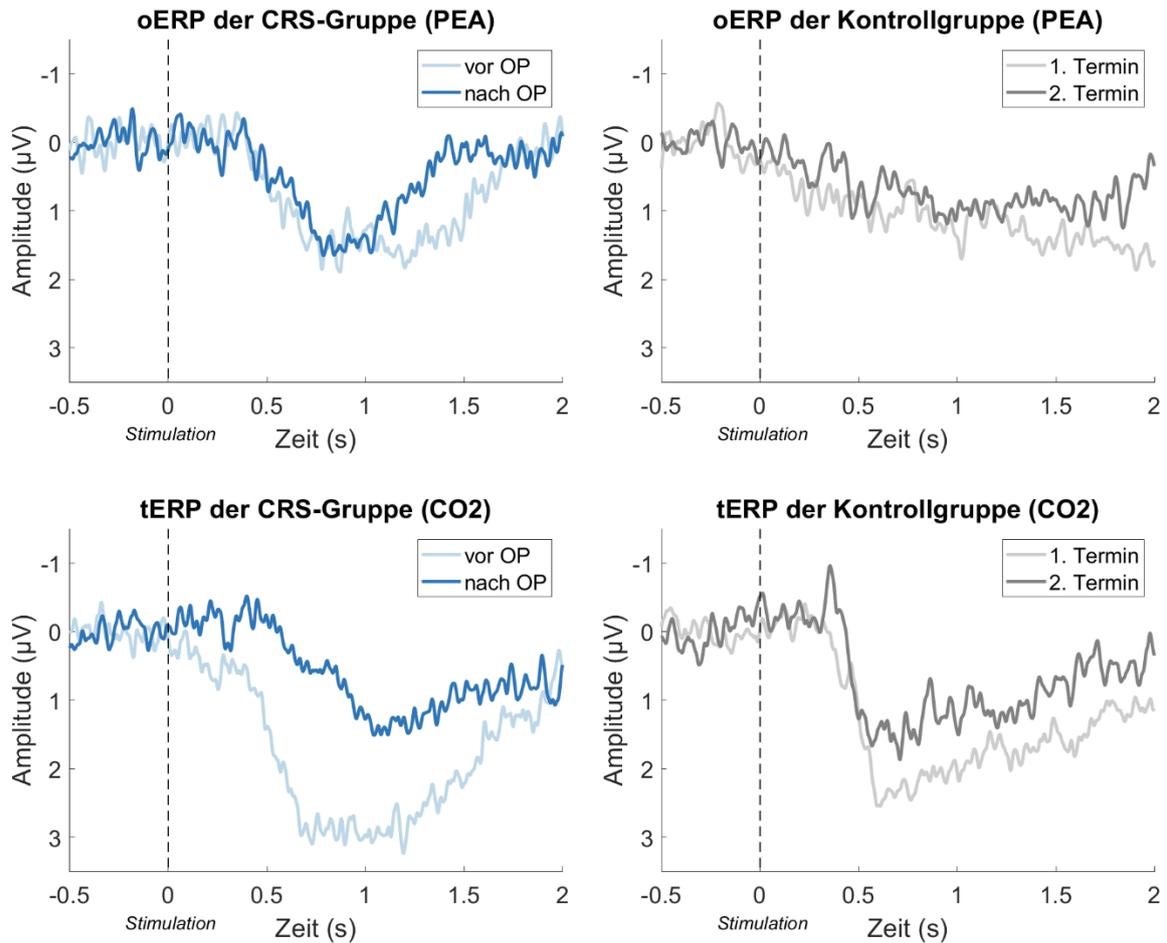


Abbildung 12: Ereigniskorrelierte Potenziale. Dargestellt sind die gemittelten csERP beider Untersuchungstermine für die CRS-Gruppe (links, blau) und die Kontrollgruppe (rechts, grau) jeweils für PEA (oERP, oben, für den Kanal Pz) und CO₂ (tERP, unten, für den Kanal Cz). Der Zeitpunkt „0 s“ stellt den Beginn der olfaktorischen bzw. trigeminalen Stimulation dar. Es zeigen sich größere tERP-Amplituden beider Gruppen zum Ersttermin im Vergleich zum Zweittermin. Keine Unterschiede zeigen sich für oERP beider Gruppen.

4.4.3 Zeit-Frequenz-Analyse

Die Ergebnisse der Zeit-Frequenz-Analyse (ZFA) sind in Abbildung 13 und Abbildung 14 dargestellt. Eine Zusammenfassung der ZFA-Parameter zeigen Tabelle 18 und Tabelle 19 im Anhang (Anlage 5).

Innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich eine signifikant größere Power ($p < 0,05$) für PEA und CO₂ zum präoperativen Termin im Vergleich zur postoperativen Messung (vgl. ZF-1 bis ZF-4 in Abbildung 13 jeweils vor und nach OP). Im Vergleich beider Gruppen zeigte sich eine signifikant größere Power ($p < 0,05$) für PEA und CO₂ zum Ersttermin bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur CRS-Gruppe (vgl. ZF-5 bis ZF-7 in Abbildung 14).

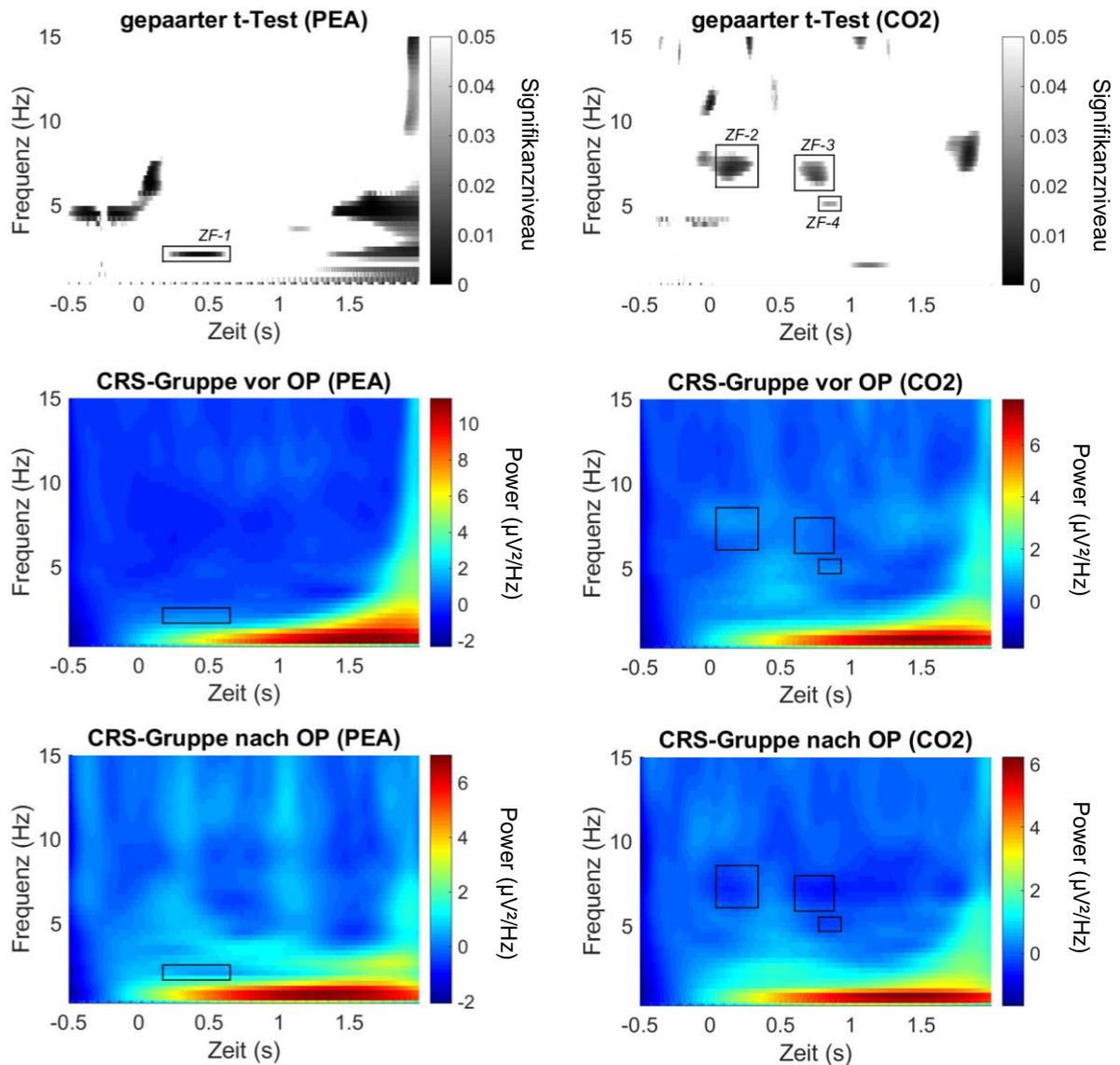


Abbildung 13: Zeit-Frequenz-Analyse der CRS-Gruppe im perioperativen Vergleich für PEA (Pz, links) und CO₂ (Cz, rechts). Signifikante Verlaufsunterschiede im gepaarten t-Test (oben) sind durch schwarze Rechtecke (ZF-1 bis ZF-4) für das relevante Zeitfenster zwischen 0,2 und 1,0 s hervorgehoben ($p < 0,05$). Die olfaktorische bzw. trigeminale Stimulation erfolgte zum Zeitpunkt „0 s“. Die Farbskalen repräsentieren die Power ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$). Es zeigt sich eine signifikante Verringerung der Power für PEA und CO₂ zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe.

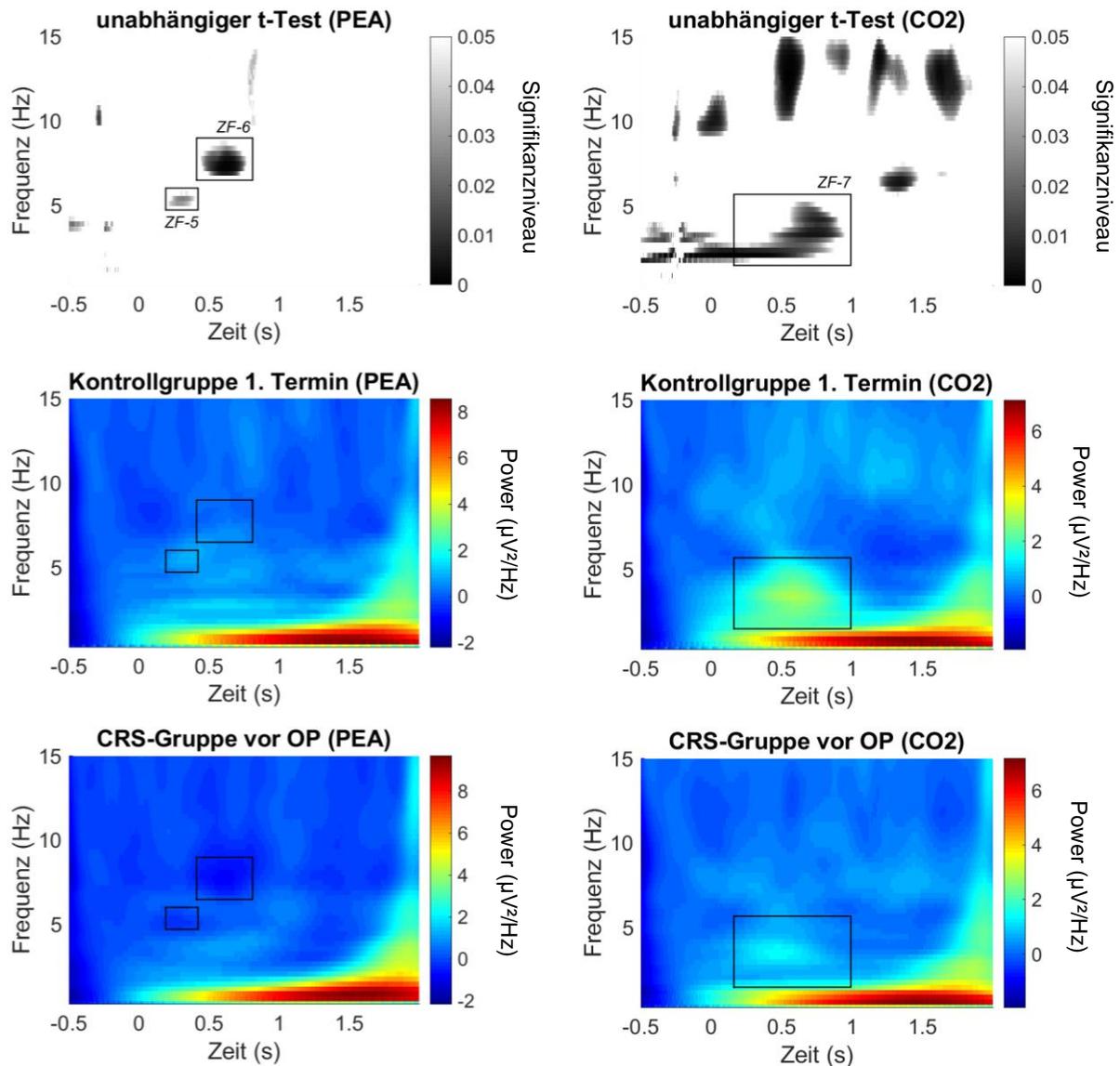


Abbildung 14: Zeit-Frequenz-Analyse im Vergleich der Kontroll- und CRS-Gruppe (Cave: ohne Alterskorrektur) zum Ersttermin für PEA (Fz, links) und CO₂ (Cz, rechts). Signifikante Verlaufsunterschiede im unabhängigen t-Test sind durch schwarze Rechtecke (ZF-5 bis ZF-7) für das relevante Zeitfenster zwischen 0,2 und 1,0 s hervorgehoben ($p < 0,05$). Die olfaktorische bzw. trigeminale Stimulation erfolgte zum Zeitpunkt „0 s“. Die Farbskalen repräsentieren die Power ($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$). Es zeigt sich eine signifikant geringere Power für PEA und CO₂ der CRS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.4.4 Subjektive Intensität und Hedonik

Die gemittelten Angaben der Untersuchungspersonen zu subjektiver Intensität (numerische Analogskala von 0 bis 10, siehe Kapitel 3.4.5) und Hedonik (numerischer Analogskala von -5 bis +5) sind in Tabelle 13 für die CRS-Gruppe und Tabelle 14 für die Kontrollgruppe zusammengefasst. Der Verlauf der subjektiven Intensität im longitudinalen Vergleich für beide Gruppen ist für PEA in Abbildung 15 und für CO₂ in Abbildung 16 dargestellt.

Ein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich für die subjektive Intensität von PEA (Wilcoxon-Test: $Z = -1,97$; $p = 0,049$), wobei es postoperativ zu einer Erhöhung der subjektiven Intensität von PEA um durchschnittlich 3 Punkte (Tabelle 13) kam.

Bei der CRS-Gruppe kam es postoperativ in 6 von 11 Fällen (55 %) zur Erhöhung, in 3 Fällen (27 %) zur Verringerung der subjektiven Intensität von PEA. In 2 Fällen (18 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für die subjektive Intensität von PEA. In 7 von 11 Fällen (64 %) kam es postoperativ zur Erhöhung, in 3 Fällen zur Verringerung der subjektiven Intensität von CO₂. In einem Fall (9 %) zeigte sich kein Verlaufsunterschied für die subjektive Intensität von CO₂. In 6 von 11 Fällen (55 %) wurde PEA postoperativ als angenehmer, in 2 Fällen (18 %) als unangenehmer, in 2 Fällen (18 %) gleich bewertet. In 5 von 11 Fällen (45 %) wurde CO₂ postoperativ als angenehmer, in 4 Fällen (36 %) als unangenehmer, in 2 Fällen (18 %) gleich bewertet. Kein signifikanter Verlaufsunterschied innerhalb der CRS-Gruppe zeigte sich für die Hedonik von PEA (t-Test: $t[10] = -1,34$; $p = 0,211$). Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für die subjektive Intensität (t-Test: $t[10] = -1,8$; $p = 0,103$) und die Hedonik (t-Test: $t[10] = 0,00$; $p = 1,000$) von CO₂. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die subjektive Intensität (t-Test: $t[18] = 0,70$; $p = 0,494$) und die Hedonik (Wilcoxon-Test: $Z = -0,42$; $p = 0,672$) von PEA. Keine signifikanten Verlaufsunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe zeigten sich für die subjektive Intensität (t-Test: $t[15] = 1,1$; $p = 0,291$) und die Hedonik (t-Test: $t[15] = 0,21$; $p = 0,835$) von CO₂.

Tabelle 13: Subjektive Intensität und Hedonik der Geruchsstoffe der CRS-Gruppe für PEA und CO₂ (N=11). (* = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$).

	CRS-Gruppe	
	vor OP	nach OP
Intensität (0–10)		
PEA*	2,6 (± 2,4; 0–7)	5,6 (± 2,5; 1–9)
CO ₂	4,6 (± 2,8; 0–8)	5,7 (± 1,3; 3–7)
Hedonik (-5 – +5)		
PEA	+0,27 (± 1,0; -1 – +2)	+1,2 (± 2,1; -3 – +5)
CO ₂	-0,82 (± 1,8; -4 – +2)	-0,82 (± 1,2; -3 – +1)

Tabelle 14: Subjektive Intensität und Hedonik der Geruchsstoffe der Kontrollgruppe für PEA (N=19) und CO₂ (N=18).

	Kontrollgruppe	
	1. Termin	2. Termin
Intensität (0–10)		
PEA	5,5 (± 2,3; 1–10)	5,2 (± 2,0; 3–9)
CO ₂	7,0 (± 1,9; 2–10)	6,5 (± 1,3; 4–9)
Hedonik (-5 – +5)		
PEA	-0,1 (± 1,8; -3 – +4)	-0,2 (± 1,9; -3 – +4)
CO ₂	-2,5 (± 1,5; -5 – +1)	-2,6 (± 1,0; -4 – -1)

Verlauf der subjektiven Intensität von PEA

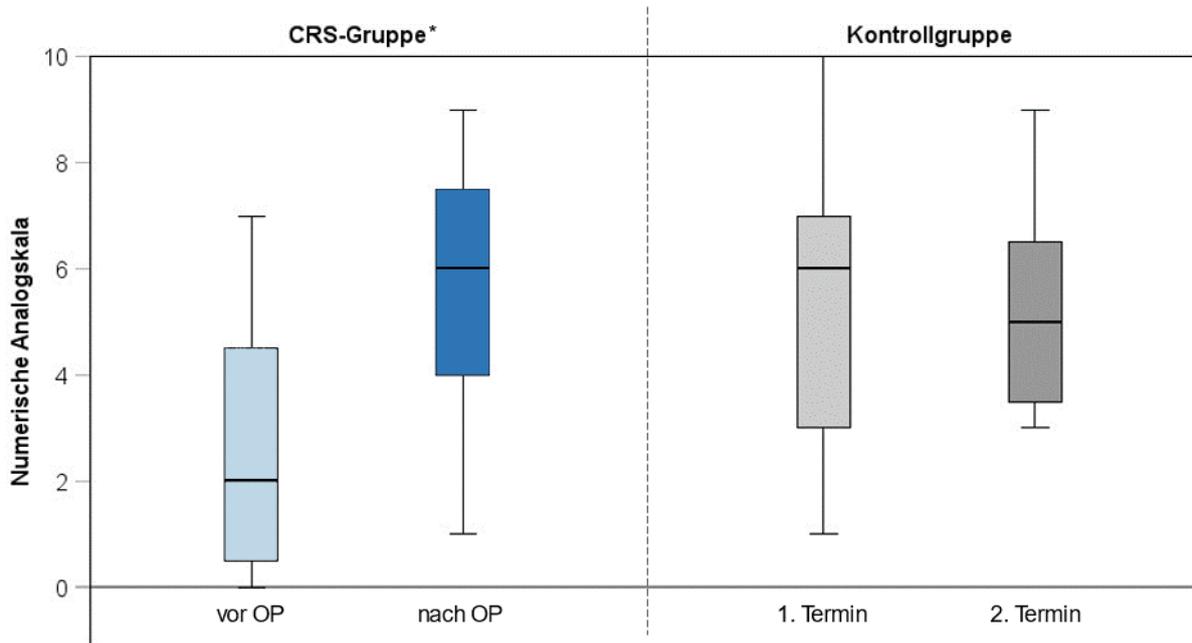


Abbildung 15: Boxplots zum Verlauf der subjektiven Intensität von PEA der CRS-Gruppe (N=11) und Kontrollgruppe (N=19). (* = signifikanter Verlaufsunterschied auf dem Niveau $p < 0,05$). Es zeigt sich eine signifikante Erhöhung der subjektiven PEA-Intensität zum postoperativen Untersuchungstermin für die CRS-Gruppe. Kein Verlaufsunterschied zeigt sich für die Kontrollgruppe.

Verlauf der subjektiven Intensität von CO₂

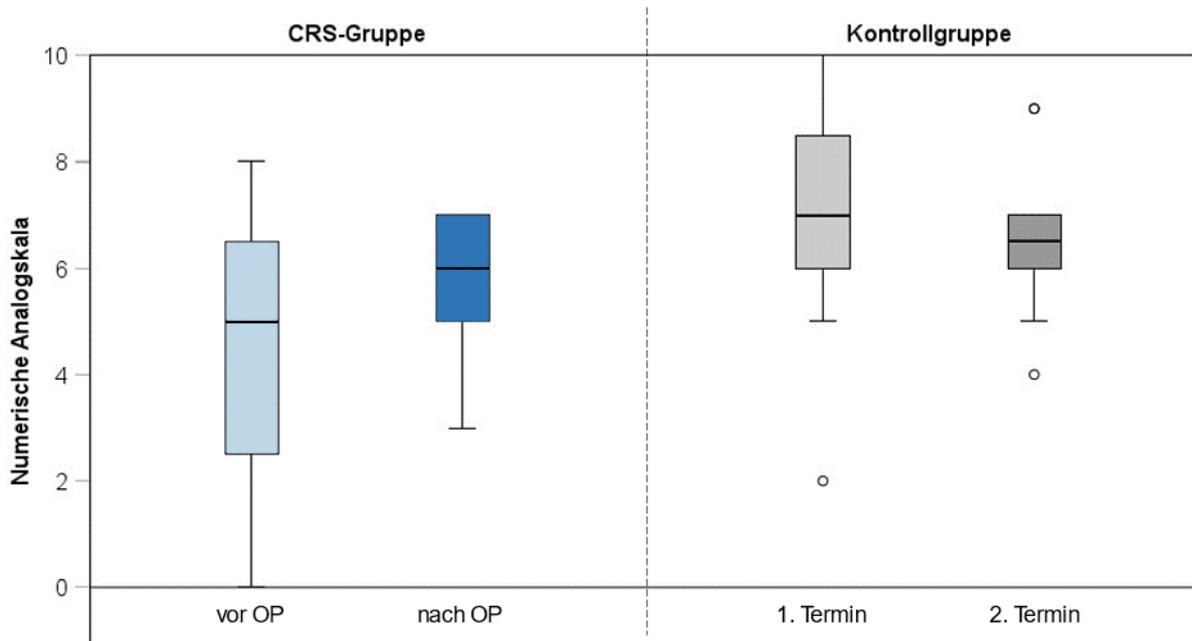


Abbildung 16: Boxplots zum Verlauf der subjektiven Intensität von CO₂ der CRS-Gruppe (N=11) und Kontrollgruppe (N=16). Es zeigen sich keine Verlaufsunterschiede für die subjektive CO₂-Intensität für beide Gruppen.

4.5 Korrelationen

Zahlreiche Fragestellungen bezüglich des Zusammenhangs zweier Parameter lassen sich formulieren. Im Sinne der Schwerpunktsetzung können jedoch nicht alle gefundenen Korrelationen berichtet werden. Es werden daher die aus Sicht des Autors relevantesten Zusammenhänge für die CRS-Gruppe präsentiert, welche in Tabelle 15 zusammengefasst sind und gezielt auf Grundlage der bereits beschriebenen Hypothesen geprüft wurden.

Ein höheres Alter der Patienten ging mit einer kürzeren Symptombdauer und einer geringeren Anzahl an NNH-Voroperationen einher (vgl. Tabelle 15, Nr. 1 & 2). Ein höherer LMS ging mit einer geringeren SOLF und einem geringeren SDI vor OP einher (Tabelle 15, Nr. 3 & 4). Zwischen präoperativer SOLF und präoperativem SDI fand sich ein positiver Zusammenhang, wonach eine subjektiv schlechtere Riechfunktion vor OP ein schlechteres Riechtestergebnis vor OP lieferte (Tabelle 15, Nr. 5). Ein ebenfalls positiver Zusammenhang fand sich zwischen SDI (insb. Schwellenwert) und subjektiver Intensität von PEA vor OP (Tabelle 15, Nr. 6 & 7) sowie zwischen den präoperativen N1P2-Amplituden von PEA und CO₂ (Tabelle 15, Nr. 8). Es zeigte sich, dass präoperativ höhere lebensqualitätsbezogene und psychophysische Parameter mit höheren postoperativen Parametern einhergingen (Tabelle 15, Nr. 9–11). SOLF-Verlaufsunterschiede korrelierten positiv mit SNOT-Verlaufsunterschieden, demnach gingen größere Verbesserungen des SOLF-Werts mit größeren Verbesserungen des SNOT-Werts einher (Tabelle 15, Nr. 12). Zudem ging ein präoperativ höherer SNOT-Wert mit einem größeren SNOT-Verlaufsunterschied einher (Tabelle 15, Nr. 13), was in Abbildung 17 visualisiert ist. PNIF und PNIF-Verlaufsunterschied zeigten hingegen einen negativen Zusammenhang: Präoperativ höhere PNIF-Werte gingen demnach mit geringeren postoperativen Verbesserungen einher (Tabelle 15, Nr. 14). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich für den SDI vor OP und den SOLF-Verlaufsunterschied: Ein höherer präoperativer SDI ging demnach mit einer niedrigeren SOLF-Verbesserung einher (Tabelle 15, Nr. 15), was in Abbildung 18 visualisiert ist. Abschließend lässt sich feststellen, dass eine höhere Anzahl an NNH-Voroperationen mit einer größeren N1P2-Amplitude von PEA nach OP einherging (Tabelle 15, Nr. 16).

Tabelle 15: Signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) nach Pearson bzw. Spearman für die CRS-Gruppe. Verlaufsunterschiede sind hierbei als Differenzen zwischen Zweit- und Ersttermin zu verstehen, mit Ausnahme des SNOT-Verlaufsunterschieds: Dieser wird hier als Differenz zwischen Erst- und Zweittermin definiert.

Nr.	signifikant korrelierende Parameter	Pearson r	Spearman ρ	p-Wert
1	Alter & Symptombdauer		-0,429	0,042
2	Alter & Anzahl NNH-Voroperationen		-0,406	0,044
3	LMS & SOLF vor OP		-0,565	0,023
4	LMS & SDI vor OP		-0,600	0,014
5	SOLF vor OP & SDI vor OP		0,697	0,002
6	SDI-Wert vor OP & subjektive Intensität von PEA vor OP		0,664	0,026
7	Schwellenwert vor OP & subjektive Intensität von PEA vor OP		0,634	0,036
8	N1P2-Amplitude von PEA vor OP & N1P2-Amplitude von CO ₂ vor OP	0,815		0,007
9	SNOT vor OP & SNOT nach OP		0,650	0,005
10	PNIF vor OP & PNIF nach OP	0,750		< 0,001
11	SDI vor OP & SDI nach OP	0,807		< 0,001
12	SOLF- & SNOT-Verlaufsunterschied	0,487		0,047
13	SNOT vor OP & SNOT-Verlaufsunterschied	0,602		0,010
14	PNIF vor OP & PNIF-Verlaufsunterschied	-0,653		0,004
15	SDI vor OP & SOLF-Verlaufsunterschied		-0,544	0,024
16	Anzahl NNH-Voroperationen & N1P2-Amplitude von PEA nach OP		0,650	0,030

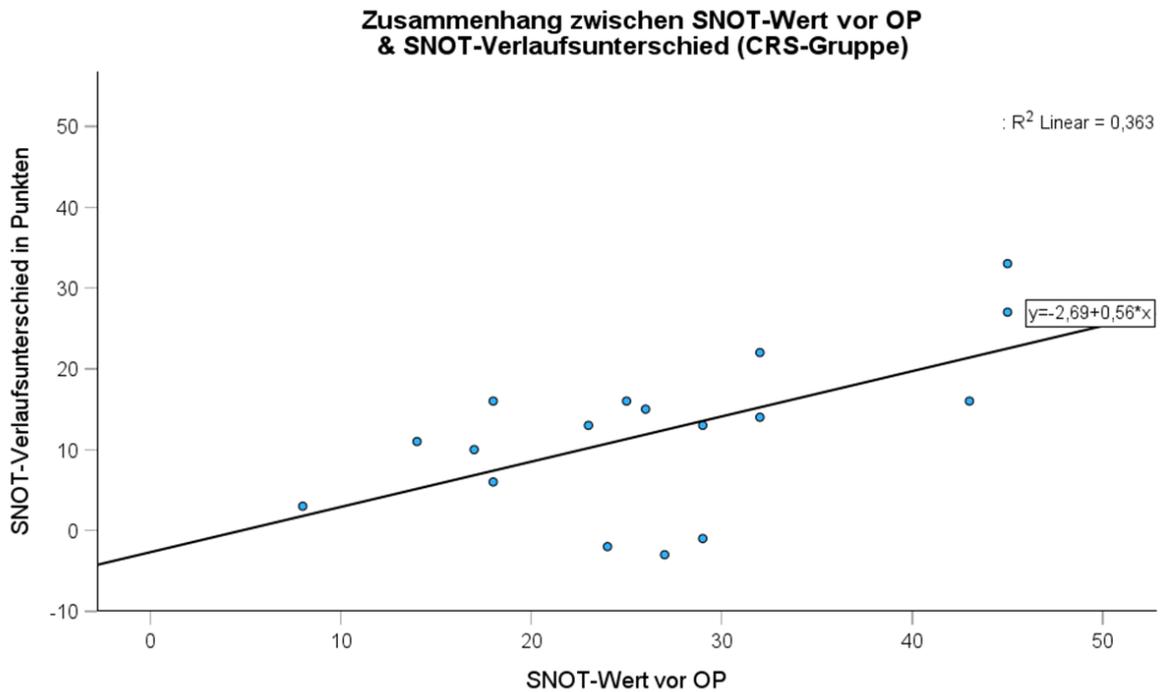


Abbildung 17: Streudiagramm mit linearer Regression zum Zusammenhang zwischen SNOT-Wert vor OP & SNOT-Verlaufsunterschied (Differenz zwischen Erst- und Zweittermin) für die CRS-Gruppe. Regressionsgerade $y = -2,69 + 0,56 * x$. Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,363$; Signifikanz der Regression mittels ANOVA: $p = 0,010$.

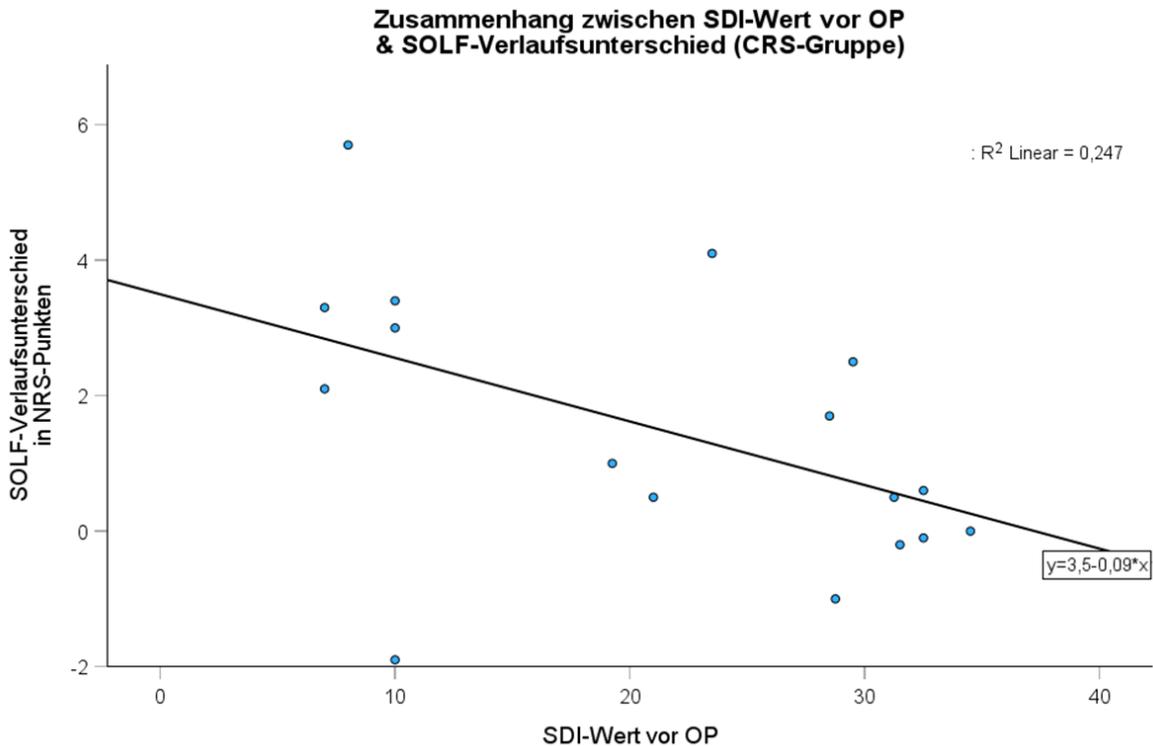


Abbildung 18: Streudiagramm mit linearer Regression zum Zusammenhang zwischen SDI-Wert vor OP & SOLF-Verlaufsunterschied (Differenz zwischen Zweit- und Ersttermin) für die CRS-Gruppe. Regressionsgerade $y = 3,5 - 0,09 * x$. Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,247$. Signifikanz der Regression mittels ANOVA: $p = 0,042$.

Folgende Fragestellungen (Auswahl) wurden ebenfalls gezielt geprüft und zeigten nicht-signifikante Korrelationen (Tabelle 16):

Tabelle 16: Nicht-signifikante Korrelationen ($p > 0,05$) nach Pearson bzw. Spearman für die CRS-Gruppe. Verlaufsunterschiede sind hierbei als Differenzen zwischen Zweit- und Ersttermin zu verstehen, mit Ausnahme des SNOT-Verlaufsunterschieds: Dieser wird hier als Differenz zwischen Erst- und Zweittermin definiert.

nicht-signifikant korrelierende Parameter	Pearson r	Spearman ρ	p-Wert
SNOT- & SDI-Verlaufsunterschied	0,343		0,178
LMS & SNOT-Verlaufsunterschied		0,467	0,068
SDI vor OP & SDI-Verlaufsunterschied		-0,459	0,064
SDI vor OP & N1P2-Amplitude von PEA vor OP		0,498	0,119
SDI nach OP & N1P2-Amplitude von PEA nach OP	-0,347		0,296
SDI-Verlaufsunterschied & Verlaufsunterschied der N1P2-Amplitude von PEA	-0,044		0,898
N1P2-Amplitude von PEA vor OP & SDI-Verlaufsunterschied	-0,260		0,440

4.6 Ergebniszusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sämtliche subjektiven und psychophysischen Parameter bei der CRS-Gruppe postoperative Verbesserungen zeigten, während es bei der gesunden Kontrollgruppe ohne Intervention im Wesentlichen zu keinen Verlaufsunterschieden kam. Die elektrophysiologischen Messungen ergaben bei der CRS-Gruppe postoperativ eine geringere Power für PEA und CO₂ und eine geringere Amplitude für CO₂. Die Angaben der CRS-Patienten zum subjektiven Riechvermögen vor OP passten zum präoperativen SDI-Testergebnis. Patienten mit hohem LMS zeigten besonders starke Einschränkungen der SOLF, welche sich mittels SDI-Test bestätigten. Patienten mit hohem präoperativem SNOT-20-Wert sowie geringem SDI- und PNIF-Wert profitierten sowohl in Bezug auf die krankheitsbezogene Lebensqualität als auch auf die spezifischen Symptome „Riechstörung“ und „Nasenatmungsbehinderung“ besonders stark von der Operation, wohingegen Patienten mit präoperativ geringem SNOT-20-Wert bzw. hohem SDI- und PNIF-Wert geringere Verbesserungen erzielten.

Signifikante Verlaufsunterschiede (↑ = Erhöhung des Parameters zum Zweittermin, ↓ = Reduktion des Parameters zum Zweittermin) innerhalb der CRS-Gruppe zeigten sich für:

- subjektive Parameter (SOLF ↑, SNF ↑, SNOT-20 GAV ↓)
- psychophysische Parameter (PNIF ↑, SDI ↑, S ↑, D ↑, I ↑)
- elektrophysiologische Messungen (N1P2-Amplitude CO₂ ↓, Power für PEA & CO₂ ↓), subjektive Intensität von PEA ↑)

Die CRS-Gruppe war signifikant um durchschnittlich 16 Jahre älter als die Kontrollgruppe. Ein statistischer Leistungsvergleich beider Gruppen erfolgte im Rahmen der Zeit-Frequenz-Analyse für die Power für PEA und CO₂ zum Ersttermin (Kontrollgruppe > CRS-Gruppe).

Signifikante positive Korrelationen fanden sich für die CRS-Gruppe insbesondere für:

- SNOT vor OP & SNOT-Verlaufsunterschied
- SOLF vor OP & SDI vor OP
- SDI-Wert vor OP & subjektive Intensität von PEA vor OP
- Schwellenwert vor OP & subjektive Intensität von PEA vor OP
- N1P2-Amplitude von PEA vor OP & N1P2-Amplitude von CO₂ vor OP
- SNOT vor OP & SNOT nach OP
- PNIF vor OP & PNIF nach OP
- SDI vor OP & SDI nach OP
- SOLF-Verlaufsunterschied & SNOT-Verlaufsunterschied
- Anzahl NNH-Voroperationen & N1P2-Amplitude von PEA nach OP

5 Diskussion

5.1 Hypothesenbewertung und Einordnung der Ergebnisse

Bisher haben nur wenige Studien CRS-induzierte Riechstörungen elektrophysiologisch untersucht. Schwerpunkt dieser prospektiv-kontrollierten Längsschnittstudie war die Untersuchung des Riechvermögens von CRS-Patienten wenige Tage vor sowie 3 bis 6 Monate nach NNH-OP, vor allem hinsichtlich postoperativer Veränderungen der neuronalen Prozesse olfaktorischer Strukturen. Die zu Beginn formulierten Hypothesen (siehe 1.2) sind anhand der vorliegenden Ergebnisse wie folgt zu bewerten (Tabelle 17): Die Hypothesen 1, 2, 2 a und 2 d können als erfüllt, die Hypothesen 2 b, 2 c und 2 e als nicht erfüllt bewertet werden. Die Erwartungen des Autors zur Kontrollgruppe sowie zu den subjektiven und psychophysischen Messungen beider Gruppen bestätigten sich somit, wohingegen die Erwartungen zu den elektrophysiologischen Messungen sich nicht bestätigten.

Tabelle 17: Hypothesenbewertung (✓ = Hypothese erfüllt; x = Hypothese nicht erfüllt)

Nr.	Hypothese	Bewertung
1	Gesunde Personen zeigen an zwei Untersuchungsterminen mit einem Abstand von drei bis sechs Monaten keine signifikant unterschiedlichen Riechparameter.	✓
2	CRS-Patienten zeigen prä- und postoperativ signifikant unterschiedliche Riechparameter.	✓
2 a	Bei CRS-Patienten kommt es postoperativ zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiven und objektiven Riechfunktion.	✓
2 b	Bei CRS-Patienten kommt es postoperativ zu einer signifikant höheren ERP-Erfolgsquote (relative ERP-Häufigkeit) im Vergleich zur präoperativen Untersuchung.	x
2 c	Bei CRS-Patienten zeigen sich postoperative Veränderungen elektrophysiologisch durch signifikant größere Amplituden (ERP) oder größerer Power (ZFA) der Reizantwort.	x
2 d	CRS-Patienten mit stärkerer Beeinträchtigung des Riechvermögens profitieren deutlicher von der Operation als Patienten mit geringerer Beeinträchtigung.	✓
2 e	Bei CRS-Patienten mit präoperativ niedrigen Amplituden der Reizantwort zeigt sich eine stärkere Verbesserung der postoperativen Riechfunktion als bei CRS-Patienten mit präoperativ höheren Amplituden.	x

Merkmale der Untersuchungspersonen

Die Merkmale der untersuchten Patientengruppe inklusive Krankheitsschwere und Komorbiditäten sowie die subjektiven und psychophysischen Verbesserungen nach NNH-OP stimmen mit den Daten anderer Studien der letzten Jahre auf diesem Gebiet überein (Bitter & Guntinas-Lichius, 2019; Gallo et al., 2020; Guo et al., 2024; Saratziotis et al., 2021; Tashman et al., 2023). Betont werden muss allerdings der hohe Anteil männlicher Personen in beiden untersuchten Gruppen der vorliegenden Studie.

Sino-Nasal Outcome Test

Die für die Erfolgsbeurteilung der Operation dienliche MCID-Erfolgsquote für den SNOT-Wert liegt in der vorliegenden Studie bei 71 % und damit im Bereich von 65–100 % MCID-Erfolgsquoten anderer größerer Untersuchungen (Alanin & Hopkins, 2020; Gallo et al., 2020; Hopkins et al., 2015; Soler et al., 2018). Auch die durchschnittlichen SNOT-20-Verbesserungen um 12,3 Punkte dieser Studie passen zu den in der Literatur beschriebenen SNOT-22-Verbesserungen um durchschnittlich 12–25 Punkte nach OP (Alanin & Hopkins, 2020). Ebenfalls konkordant zu vorherigen Untersuchungen (Alanin & Hopkins, 2020; Hopkins et al., 2015; Katotomichelakis et al., 2014; T. L. Smith et al., 2019) sind die Beobachtungen, dass ein höherer präoperativer SNOT-Wert sowie eine stärker ausgeprägte olfaktorische Dysfunktion eine größere postoperative Verbesserung erwarten lassen als gering ausgeprägte Beeinträchtigungen. Hernandez und Kollegen beschreiben in ihrer prospektiven Kohortenstudie aus dem Jahr 2023, dass Patienten mit größerer Beeinträchtigung des Riechvermögens stärker von einer endoskopischen NNH-OP profitieren könnten als solche mit geringerer Krankheitsschwere (Hernandez et al., 2023), was sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls gezeigt hat. Auch die subjektiven postoperativen Verbesserungen stimmen im Wesentlichen mit den zuvor genannten Arbeiten überein. Die subjektiven Verbesserungen in Bezug auf die Nasenatmung waren in der vorliegenden Studie größer als die subjektiven Verbesserungen des Riechvermögens und könnten von beiden Parametern den größeren Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität geleistet haben. Eine signifikante Bestätigung dieser Beobachtung zeigte sich jedoch nicht.

Psychophysische Riechtestung

Bezüglich der SDI-Verbesserungen nach FESS zeigen sich die Ergebnisse in der Literatur generell uneinheitlicher: Während manche Studien postoperative Riechverbesserungen in nur knapp einem Viertel der CRS-Patienten beobachten konnten (Pade & Hummel, 2008), berichten größere Übersichtsarbeiten von Kohli und Kollegen aus dem Jahr 2016 sowie Alanin und Kollegen aus dem Jahr 2020 von postoperativen Riechverbesserungen in 25–100 % der Fälle (Alanin & Hopkins, 2020; Kohli et al., 2016). Die in der vorliegenden Arbeit erzielten SDI-Verbesserungen um mehr als 5,5 Punkte in 47 % der Fälle bei gleichzeitig keinen individuellen

Verschlechterungen um mehr als 5,5 Punkte liegen daher im mittleren erwartbaren Bereich postoperativer Riechverbesserungen. In 18 % der Fälle kam es zu einer postoperativen Verringerung des SDI-Werts um weniger als 5,5 Punkte im Vergleich zur präoperativen Untersuchung. Ursächlich für postoperative Verschlechterungen der Riechfunktion könnten intraoperative Verletzungen des olfaktorischen Epithels, Schleimhaut-Vernarbungen bei größeren Polypentfernungen, persistierende entzündliche und obstruktive Prozesse nach Operation insbesondere bei fehlender postoperativer Anwendung eines topischen Kortikosteroids sowie frühe Rezidive der Erkrankung bereits 3 bis 6 Monate nach dem Eingriff sein. Zudem könnten nicht-diagnostizierte Infektionen mit SARS-CoV-2 zu Riechstörungen geführt haben.

Elektrophysiologische Messungen

Die elektrophysiologischen Veränderungen nach Operation lassen sich aufgrund geringer Datenlage in der Literatur nur limitiert einordnen. Bisherige Untersuchungen ließen erwarten, dass es bei olfaktorischer Leistungssteigerung nach OP zu einer höheren ERP-Auftretenswahrscheinlichkeit sowie größeren Spitze-Spitze-Amplituden und geringeren Latenzzeiten kommen könnte (Brämerson et al., 2008; Burghardt et al., 2023; B. Hu et al., 2010; Lötsch & Hummel, 2006; Rombaux et al., 2007; Song et al., 2023; Zhang et al., 2019). Insbesondere die hohen ERP-Erfolgsquoten der CRS-Gruppe von ca. 80 % vor und 90 % nach OP weichen jedoch deutlich von den Angaben früherer Studien ab: Rombaux und Kollegen konnten in ihrer 2007 publizierten Arbeit oERP in knapp einem Drittel der getesteten Patienten mit Riechstörung messen (Rombaux et al., 2007), auch Hu und Kollegen berichten 2010 von oERP-Erfolgsquoten von ca. 30 % bei CRScNP-Patienten (B. Hu et al., 2010). Hu und Kollegen fanden, ebenfalls wie die vorliegende Studie, keine bedeutsame Korrelation zwischen psychophysischem Riechtest und den Amplituden und Latenzen der ERP von Patienten mit CRScNP bei ähnlichen absoluten Werten im prä- und postoperativen Vergleich. Ähnliche absolute Amplituden- und Latenzzeiten konnten Zhang und Kollegen messen, wobei in der Arbeit dieser Kollegen sich eine starke negative Korrelation zwischen olfaktorischer Schwelle und ERP-Latenz zeigte (Zhang et al., 2019), was sich in der vorliegenden Studie so nicht darstellte. Deutlich größere Amplituden (im Bereich von ca. 6 μ V für Patienten mit Riechstörung bzw. 10 μ V für Gesunde und damit um knapp 3–5 μ V höher als in der vorliegenden Studie) beschreiben Brämerson und Kollegen in ihrer Publikation aus dem Jahr 2008, allerdings bei Verwendung von 0,3 % Butanol als olfaktorischem Geruchsstoff anstelle von PEA 50 % v/v (Brämerson et al., 2008). Ursächlich für die geringeren Amplituden von CO₂ sowie geringere Power von PEA und CO₂ der CRS-Gruppe könnten Verzerrungen hinsichtlich der Untersuchungspersonen zum Zweittermin sein: Erfahrungsgemäß erscheinen Patienten

insbesondere bei ausbleibendem Therapieerfolg zum Follow-up-Termin, was sich in der vorliegenden Studie jedoch nicht signifikant bestätigen ließ.

Neuroplastizität olfaktorischer Strukturen & Riechtraining

2021 veröffentlichten Whitcroft und Kollegen die Ergebnisse ihrer longitudinalen Untersuchung mit 24 CRS-Patienten und 17 gesunden Kontrollpersonen, in welcher erstmals sowohl funktionelle als auch strukturelle Neuroplastizität zentraler olfaktorischer Strukturen in Relation zu postoperativen Riechverbesserungen 3 Monate nach FESS bei CRS nachgewiesen werden konnte (Whitcroft et al., 2021). Eine vorausgegangene Arbeit zeigte bereits eine strukturelle Plastizität olfaktorischer Kortexbereiche (Whitcroft et al., 2018). Interessanterweise zeigte sich in der Publikation aus dem Jahr 2021 eine Erhöhung der funktionellen Aktivität olfaktorischer Netzwerke, während gleichzeitig bestimmte olfaktorische Areale postoperativ ein verringertes Volumen der grauen Substanz aufwiesen. Vorherige Arbeiten zeigten jedoch Zusammenhänge zwischen verbesserter Riechfunktion und vergrößertem Volumen der grauen Substanz olfaktorischer Netzwerke (Whitcroft et al., 2021). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Neuroplastizität olfaktorischer Netzwerke mittels elektrophysiologischer Messungen nicht eindeutig nachgewiesen werden, zumindest nicht unter der Annahme, dass postoperative Funktionsverbesserungen sich durch größere Amplituden oder Powers quantifizieren lassen. Weitere Untersuchungen auf elektrophysiologischer Ebene sind hierfür erforderlich (siehe Ausblick).

Ein weiterer, bisher nicht diskutierter Aspekt ist die zunehmende Evidenz hinsichtlich eines strukturierten Riechtrainings zur Wiedererlangung olfaktorischer Fähigkeiten. Liu und Kollegen veröffentlichten 2020 die bis dato größte Kohortenstudie mit über 600 Teilnehmern, darunter norm-, hyp- und anosmische Personen, welche ein strukturiertes Riechtraining zweimal täglich für durchschnittlich 31 Wochen durchführten und mit einer Kontrollgruppe ohne Riechtraining verglichen wurden (Liu et al., 2021): Riechtraining verbesserte signifikant die olfaktorische Leistung sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden in circa einem Drittel der Fälle, in einer ähnlichen Größenordnung wie die Riechverbesserungen nach FESS bei CRS-Patienten. 2 von 3 Personen profitierten nicht von dem Riechtraining. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Regressionsanalyse von Liu und Kollegen keine CRS-Patienten, sondern hauptsächlich Patienten mit postinfektiösen, posttraumatischen und idiopathischen Riechstörungen enthielt. Die Autoren konnten nachweisen, dass Riechtraining effektiver als kein Riechtraining ist und somit als zunehmend etablierte Behandlungsmethode olfaktorischer Dysfunktionen in Betracht gezogen werden sollte. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zu strukturierten Riechtrainings samt Auswirkungen auf die Neuroplastizität olfaktorischer Strukturen und Prozesse könnten zukünftige Therapieempfehlungen positiv beeinflussen.

5.2 Limitationen und Ausblick

Rekrutierung, Studiendesign, Drop-Outs

Die Limitationen der vorliegenden Studie beginnen in der Versuchsplanung sowie der Rekrutierung von geeigneten Probanden. Die Rekrutierung von Patienten erfolgte über die Sprechstunden der HNO-Universitätsklinik von 2021 bis 2022 während der Coronapandemie. Die OP-Kapazitäten waren in dieser Zeit nicht voll ausgeschöpft. Elektive Eingriffe wie die FESS wurden teilweise abgesagt und zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt. Zudem waren durch die hohen Covid-Infektionszahlen zahlreiche Menschen von vorübergehenden Riechstörungen betroffen, eine Verschlechterung der CRS durch Covid gilt zwar als unwahrscheinlich, ist jedoch nicht auszuschließen (Marin et al., 2022). Die gesunden Kontrollpersonen wurden über öffentliche Aushänge, Veranstaltungen und mithilfe von Messenger-Diensten rekrutiert. Hier zeigte sich die Tendenz, dass jüngere Menschen, insbesondere Studierende, zur Studienteilnahme bereit waren, wohingegen ältere, arbeitstätige Personen unterrepräsentiert waren. Hier könnte ein Selektionsbias bestehen. Mögliche Motive für die vermehrte Studienteilnahme von Studierenden sind mutmaßlich finanzielle Anreize, eine im Vergleich zu Berufstätigen flexiblere Gestaltung des Alltags und höheres Interesse an wissenschaftlichen Untersuchungen.

Weitere Limitationen ergeben sich aus der Alters- und Geschlechterzusammensetzung beider Gruppen. Männliche Personen waren deutlich häufiger vertreten als weibliche Personen. Aufgrund des deutlichen Altersunterschieds beider Gruppen und des hohen Einflusses des Lebensalters auf die Riechleistung wurde auf einen Leistungsvergleich von Patienten und Gesunden verzichtet. Da dies nicht Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war, wurde keine statistische Korrektur der demographischen Parameter beider Gruppen vorgenommen. Es ist daher anzunehmen, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht für alle Altersgruppen und Geschlechter repräsentativ sind. Zudem waren Rauchen, Drogenkonsum, Schwangerschaft, Stillzeit und das Vorliegen von Erkrankungen, die nach aktuellem Wissenstand das Riechvermögen beeinflussen können, Ausschlusskriterien für beide Gruppen, weshalb die vorliegenden Ergebnisse für diese Personengruppen keine Aussagen zulassen.

Da in der vorliegenden Studie zahlreiche verschiedene Parameter (subjektive, psychophysische, elektrophysiologische) erhoben wurden, beliefen sich die Untersuchungszeiten pro Person und Termin auf knapp 2,5 Stunden. Während gesunde Probanden durch die Auszahlung der finanziellen Entschädigung einen materiellen Anreiz hatten, beide Termine vollständig zu absolvieren, blieb für die CRS-Patienten nur die Aufklärung über die Bedeutung von wissenschaftlichen Untersuchungen bezüglich künftiger diagnostischer und therapeutischer Entscheidungen. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten mit geringem Leidensdruck weniger Bereitschaft zur Studienteilnahme zeigen, wohingegen Patienten mit

komplexerem Krankheitsverlauf zu einer erhöhten Bereitschaft tendieren. Dies gilt vermutlich auch für das Wahrnehmen des Follow-up-Termins: Erfahrungsgemäß zeigen Patienten mit sehr positivem Behandlungserfolg eine geringere Bereitschaft zur erneuten Untersuchung, während diejenigen mit weiterhin hohem Leidensdruck einen Drang zur erneuten Abklärung verspüren könnten. Die vermutlich daraus resultierende geringe Fallzahl mit hoher Drop-out-Rate bei der CRS-Gruppe ist eine wesentliche Limitation der vorliegenden Studie: 17 von 25 Patienten (68 %) nahmen am postoperativen Untersuchungstermin teil. Für nur 11 von 25 Patienten (44 %) konnten paarige EEG-Datensätze erhoben werden. Wesentliche Gründe hierfür waren die hohen zeitlichen Umfänge jedes Untersuchungstermins sowie die aus Probandensicht ermüdende Prozedur der EEG-Aufzeichnung.

Limitationen der Untersuchungsmethoden

Wie in Abschnitt 3.4.5 beschrieben, wurde pro Untersuchungsperson nur eine Nasenseite mit jeweils 40 Stimulationen durch PEA und CO₂ getestet. Dieses Versuchsdesign ist ein Kompromiss aus zeitlicher Effizienz der Untersuchungen (je kürzer, desto angenehmer für die Untersuchungspersonen) sowie erhöhter Datenqualität bei mehr Stimulationen. Eine weitere methodenspezifische Limitation ergibt sich bezüglich des Olfaktometers während der EEG-Messungen: Das Öffnen der geruchsstoffspezifischen Ventile erzeugt ein Klickgeräusch, welches dem Einstrom des Geruchsstoffs in die Nase der Untersuchungsperson unmittelbar vorausgeht. Durch die Verwendung von Kopfhörern und weißem Rauschen in adäquater Lautstärke sollen Umgebungsgeräusche abgeschirmt werden. Wenige Untersuchungspersonen berichteten jedoch, das hochfrequente Klickgeräusch trotzdem wahrgenommen zu haben. Daraus könnte ein akustisch-ereigniskorreliertes Potenzial entstanden sein oder zumindest das chemosensorische ERP beeinflusst haben. Die elektrophysiologischen Untersuchungen fanden stets im gleichen Raum unter Verwendung derselben Messapparaturen statt. Bei der Verwendung von Fragebögen und der Erhebung von psychophysischen Parametern sind untersucherspezifische Verzerrungen denkbar, wenngleich diese geringer ausfallen sollten als bei den komplexeren elektrophysiologischen Methoden.

Die Qualität der Generierung, Verarbeitung und Auswertung elektrophysiologischer Daten steigt mit zunehmender Erfahrung des Untersuchers. Hier besteht somit Potenzial zur untersucherspezifischen Verzerrung, deren Ausmaß jedoch schwierig zu quantifizieren ist. Es wurde vor EEG-Aufzeichnung die Signalqualität in einer ca. einminütigen Probemessung geprüft und bei Bedarf durch Anpassung der Elektrodenpositionen und erneuter Gelapplikation optimiert. Nichtsdestotrotz wiesen nicht alle Untersuchungspersonen optimale Messbedingungen (bspw. durch sehr kräftige Kopfbehaarung) auf, weshalb eine optimale Signalqualität nicht in jeder Messung gelingen konnte.

Weitere Limitationen

Wechselnde chirurgische Teams mit unterschiedlicher Erfahrung sowie die uneinheitliche Einnahme von topischen Kortikosteroiden seitens der Patienten, insbesondere nach OP, stellen weitere Limitationen dar.

Ausblick

Zusammenfassend zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung 3 bis 6 Monate postoperativ deutliche Verbesserungen der subjektiven und objektiven Riechfunktion, Nasenatmung sowie damit einhergehenden spürbaren Verbesserungen der Lebensqualität der Patienten. Diese Verbesserungen ließen sich jedoch nicht mittels elektrophysiologischer Verfahren quantifizieren, sodass die postoperativen Veränderungen olfaktorischer Strukturen und Prozesse auf neurophysiologischer Ebene weiterhin unverstanden bleiben. Die ERP- bzw. Zeit-Frequenz-Analyse kann anhand der vorliegenden Arbeit somit nicht generell als zuverlässige, objektivierbare Methode zur Überprüfung eines Therapieerfolgs durch NNH-OP beurteilt werden. Weitere Untersuchungen mit angepasstem Studiendesign (Fokussierung auf elektrophysiologische Messungen mit ggf. größerer Anzahl an Stimulationen im Bereich von 60 bis 80 Stimulationen pro Termin und damit höherer Datenqualität), größerer Fallzahl und ausgeglichener Geschlechtskonstellation sind erforderlich, um weitere aussagekräftige Erkenntnisse zu den postoperativen Veränderungen olfaktorischer Strukturen und Prozesse zu gewinnen. CRS-Patienten bieten sich aus Sicht des Autors weiterhin als Modell für das Untersuchen neuronaler Plastizität an, da sie durch meist lange Krankheitsverläufe mehrjährige Riechminderungen aufweisen, welche sich durch eine endoskopische Operation in den meisten Fällen signifikant und relevant verbessern. Auch der zunehmend erfolgreiche Einsatz von Typ-2-Biologika bei der CRS-Behandlung sowie die wachsende Evidenz eines strukturierten Riechtrainings bei Patienten mit postinfektiösen, posttraumatischen oder idiopathischen Riechstörungen ergeben neue wissenschaftliche Fragestellungen: Könnten CRS-Patienten von einem zusätzlichen Riechtraining profitieren? Welche Auswirkungen haben Biologika auf die Neuroplastizität olfaktorischer Netzwerke? Lassen sich postoperative Riechverbesserungen durch Riechtraining stabilisieren oder sogar verstärken? Welche Patienten profitieren besonders hinsichtlich neuroplastischer Veränderungen? Lassen sich postoperative Verbesserungen der Riechfunktion elektrophysiologisch bei größerer Fallzahl quantifizieren und korrelieren diese mit fMRT-Veränderungen sowie subjektiven und psychophysischen Parametern? Antworten auf diese Fragen könnten einen Beitrag zum besseren Verständnis neurophysiologischer Prozesse des menschlichen Geruchssinns liefern, mit deren Hilfe künftige Therapieempfehlungen noch individualisierter und evidenzbasierter formuliert werden könnten.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die CRS mit und ohne Polypen ist mit einer Prävalenz von ca. 10 % eine der häufigsten chronischen Erkrankungen in Europa, welche durch eine Vielzahl von Symptomen zu einer hohen individuellen Belastung der Betroffenen mit teilweise langen Therapieverläufen, Arbeitsausfällen und daraus resultierenden hohen klinischen und sozioökonomischen Herausforderungen gekennzeichnet ist. Ein Kardinalsymptom der CRS ist die Riechstörung. In dieser Studie wurde am Modell der Patientengruppe mit CRScNP die Auswirkungen einer FESS auf das Riechvermögen sowie die damit verbundene krankheitsspezifische Lebensqualität untersucht, insbesondere hinsichtlich Veränderungen der neuronalen Prozesse nach OP. Ziel war es, postoperative Veränderungen des Riechvermögens zu objektivieren und quantifizieren, um die neuronalen Funktionen vorhersagen zu können, die zu einer Verbesserung des Riechvermögens nach FESS führen und künftig individualisierte Therapieempfehlungen formulieren zu können.

Methoden: 25 CRS-Patienten im Alter von 30 bis 64 Jahren (CRS-Gruppe) und 20 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 23 bis 54 Jahren (Kontrollgruppe) wurden eingeschlossen. Beide Gruppen wurden an je 2 Terminen mit einem Abstand von 3 bis 6 Monaten untersucht, wobei der Ersttermin für die CRS-Gruppe wenige Tage vor OP stattfand. Zu den eingesetzten Testmethoden zählten Fragebögen (Anamnesefragebögen inkl. subjektiver Olfaktion und Nasenatmung, SNOT-20 GAV-Fragebogen), psychophysische Testverfahren zur Untersuchung des Riechvermögens (SDI) und der Nasenatmung (PNIF), elektrophysiologische Verfahren (ERP-Messungen und ZFA-Analyse), präoperative klinische Untersuchung und präoperative CT-Scans.

Ergebnisse: 3 bis 6 Monate nach OP kam es bei der CRS-Gruppe zu deutlichen Verbesserungen der subjektiven und objektiven Riechfunktion, Nasenatmung und Lebensqualität. Bei der Kontrollgruppe zeigten sich keine Verlaufsunterschiede. Die postoperativen Verbesserungen konnten elektrophysiologisch nicht quantifiziert und objektiviert werden. Vielmehr wurden bei der CRS-Gruppe nach OP geringere Amplituden und Powers als präoperativ gemessen, was sich widersprüchlich zu den Erwartungen anhand bisheriger Studien präsentiert. Die geringe Fallzahl bei den elektrophysiologischen Messungen (11 paarige EEG-Datensätze für die CRS-Gruppe) limitieren die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse.

Fazit: Die meisten CRS-Patienten profitierten von der Operation in Bezug auf subjektives und objektives Riechvermögen, Nasenatmung sowie krankheitsbezogener Lebensqualität für den Zeitraum von 3 bis 6 Monaten nach dem Eingriff. Eine elektrophysiologische Quantifizierung ist nicht gelungen. Hierfür sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden.

Summary

Background: Chronic rhinosinusitis (CRS) with and without nasal polyps has a prevalence of around 10 %, thus being one of the most common chronic diseases in Europe, which is characterized by a wide range of symptoms leading to high individual, clinical and socioeconomic burdens due to challenging therapeutic processes and loss of productivity of individual patients. This study aimed to investigate the effects of functional endoscopic sinunasal surgery (FESS) on olfactory function and associated quality of life of CRS patients, particularly regarding postoperative differences in neuronal processes. The goal was to objectify and quantify postoperative changes to finally predict the neuronal functions which lead to olfactory improvements after FESS and give more individual therapeutic recommendations in future.

Methods: 25 CRS patients with nasal polyps with an age of 30 to 64 years (CRS group) and 20 healthy controls with an age of 23 to 54 years (control group) have participated in this study. Both groups have been tested twice with 3 to 6 months in between, whereby the first examination of the patients took place a few days before surgery. Testing methods included questionnaires (anamnesis including subjective olfaction and nasal breathing, SNOT-20 GAV-questionnaire), psychophysical methods (TDI-Score, PNIF), electrophysiological methods (ERP, TFA), preoperative clinical examination and preoperative CT-scans.

Results: While the CRS group mainly improved in terms of subjective and objective olfaction, nasal breathing and quality of life, the control group did not show significant longitudinal differences. Quantifying these results with electrophysiological methods did not succeed. Against expectations, CRS patients showed lower amplitudes and powers after surgery than before. Small sample sizes for EEG measurements (11 paired EEG datasets for the CRS group) limit the validity of the current results.

Conclusion: Most CRS patients showed benefits from surgery in terms of olfaction, nasal breathing and quality of life, at least 3 to 6 months after the intervention. Electrophysiological quantification was not successful. Further studies with larger sample sizes should be conducted.

Literaturverzeichnis

- Alanin, M. C. & Hopkins, C. (2020). Effect of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Outcomes in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(7), 27. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00932-6>
- Araneda, R. C., Kini, A. D. & Firestein, S. (2000). The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1248–1255. <https://doi.org/10.1038/81774>
- Aumüller, G., Aust, G., Conrad, A., Engele, J., Kirsch, J., Maio, G., Mayerhofer, A., Mense, S., Reißig, D., Salvetter, J., Schmidt, W., Schmitz, F., Schulte, E., Spänel-Borowski, K., Wennemuth, G., Wolff, W., Wurzinger, L. J. & Zilch, H.-G. (2020). *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-007-170976>
- Axel, R. (1995). The molecular logic of smell. *Scientific American*, 273(4), 154–159. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1095-154>
- Baumann, I., Blumenstock, G., DeMaddalena, H., Piccirillo, J. F. & Plinkert, P. K. (2007). Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis: Validierung des Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version [Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version]. *HNO*, 55(1), 42–47. <https://doi.org/10.1007/s00106-005-1347-6>
- Bensafi, M., Rouby, C., Farget, V., Vigouroux, M. & Holley, A. (2002). Asymmetry of pleasant vs. unpleasant odor processing during affective judgment in humans. *Neuroscience letters*, 328(3), 309–313. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00548-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00548-7)
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Bitter, T. & Guntinas-Lichius, O. (2019). Funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie (FESS). *Laryngo- rhino- otologie*, 98(6), 429–443. <https://doi.org/10.1055/a-0830-3960>
- Blomkvist, A. & Hofer, M. (2021). Olfactory Impairment and Close Social Relationships. A Narrative Review. *Chemical senses*, 46. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab037>
- Boesveldt, S., Haehner, A., Berendse, H. W. & Hummel, T. (2007). Signal-to-noise ratio of chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology*, 118(3), 690–695. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.004>
- Boesveldt, S., Lindau, S. T., McClintock, M. K., Hummel, T. & Lundstrom, J. N. (2011). Gustatory and olfactory dysfunction in older adults: a national probability study. *Rhinology*, 49(3), 324–330. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.155>
- Bojanowski, V. & Hummel, T. (2012). Retronasal perception of odors. *Physiology & behavior*, 107(4), 484–487. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.001>

- Brämerson, A., Millqvist, E., Ydse, B., Larsson, C., Olofsson, J. K. & Bende, M. (2008). Event-related potentials in patients with olfactory loss. *Acta oto-laryngologica*, 128(10), 1126–1131. <https://doi.org/10.1080/00016480801891702>
- Brandes, R., Lang, F. & Schmidt, R. F. (Hrsg.). (2019). *Springer Lehrbuch. Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie : mit 850 Farbabbildungen* (32. Auflage). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>
- Burghardt, G. K. L., Cuevas, M., Sekine, R. & Hummel, T. (2023). Trigeminal Sensitivity in Patients With Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 133(3), 654–660. <https://doi.org/10.1002/lary.30512>
- Bushdid, C., Magnasco, M. O., Vosshall, L. B. & Keller, A. (2014). Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science (New York, N.Y.)*, 343(6177), 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2. ed.). Erlbaum. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Croy, I., Nordin, S. & Hummel, T. (2014). Olfactory disorders and quality of life--an updated review. *Chemical senses*, 39(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Cuevas, M. & Zahnert, T. (2015). Chronische Rhinosinusitis [Chronic rhinosinusitis]. *Laryngo- rhino- otologie*, 94(6), 395-414; quiz 415-7. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549891>
- Dadgarnia, M., Rahmani, A., Baradaranfar, M., Atighechi, S., Zand, V., Meybodan, M., Mandegari, M. & Vaziribozorg, S. (2019). The relationship between endoscopic and radiologic findings and olfactory status of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps before and after the endoscopic sinus surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(2), 397–400. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5221-z>
- Damm, M., Hummel, T., Hähner, A., Müller, C., Göktas, Ö., Stuck, B. & Welge-Lüssen, A. (2023). *S2k-Leitlinie: Riech- und Schmeckstörungen* [AWMF-Register-Nr. 017/050]. https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2023-09.pdf
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B. & Hummel, T. (2004). Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>

- Daniels, J. K. & Vermetten, E. (2016). Odor-induced recall of emotional memories in PTSD- Review and new paradigm for research. *Experimental neurology*, 284(Pt B), 168–180. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.08.001>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelman, C. P., Brightman, V. J. & Snow, J. B. (1991). Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 117(5), 519–528. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870170065015>
- Delank, K. W. & Stoll, W. (1998). Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology journal*, 36(1), 15–19.
- Desiato, V. M., Levy, D. A., Byun, Y. J., Nguyen, S. A., Soler, Z. M. & Schlosser, R. J. (2021). The Prevalence of Olfactory Dysfunction in the General Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 35(2), 195–205. <https://doi.org/10.1177/1945892420946254>
- Dor-Wojnarowska, A., Radlińska, A., Rabski, M., Fal, A., Liebhart, J., Zaleska, A., Babchyshyn, M. & Samoliński, B. (2022). Investigation of Repeatability of Peak Nasal Inspiratory Flow Rate Measurements Under Baseline Conditions and After Administration of 0.05% Oxymetazoline. *American journal of rhinology & allergy*, 36(1), 41–46. <https://doi.org/10.1177/19458924211015584>
- Doty, R. L., Brugger, W. E., Jurs, P. C., Orndorff, M. A., Snyder, P. J. & Lowry, L. D. (1978). Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiology & behavior*, 20(2), 175–185. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(78\)90070-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(78)90070-7)
- Doty, R. L. & Hawkes, C. H. (2019). Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Handbook of clinical neurology*, 164, 325–360. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00020-4>
- Doty, R. L. & Mishra, A. (2001a). Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 111(3), 409–423. <https://doi.org/10.1097/00005537-200103000-00008>
- Doty, R. L. & Mishra, A. (2001b). Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 111(3), 409–423. <https://doi.org/10.1097/00005537-200103000-00008>
- DuBose, C. N., Cardello, A. V. & Maller, O. (1980). Effects of colorants and flavorants on identification, perceived flavor intensity, and hedonic quality of fruit-flavored beverages and cake. *Journal of Food Science*, 45(5), 1393–1399. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1980.tb06562.x>

- Fandiño, M., Macdonald, K. I., Lee, J. & Witterick, I. J. (2013). The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 27(5), e146-57. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3950>
- Fitzek, M. P. (2023). *Eine histologische Charakterisierung des menschlichen olfaktorischen Riechepithels sowie des olfaktorischen Bulbus mit einem Fokus auf altersabhängige Unterschiede*. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/doktorarbeiten/Fitzek_Mira_2024.pdf. Letzter Zugriff am 20.04.2024 um 12 Uhr.
- Fitzek, M. P., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E. & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *The Journal of comparative neurology*, 530(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/cne.25325>
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., Toppila-Salmi, S., Bernal-Sprekelsen, M., Mullol, J., Alobid, I., Terezinha Anselmo-Lima, W., Bachert, C., Baroody, F., Buchwald, C. von, Cervin, A., Cohen, N., Constantinidis, J., Gabory, L. de, Desrosiers, M., . . . Zwetsloot, C. P. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
- Gallo, S., Russo, F., Mozzanica, F., Preti, A., Bandi, F., Costantino, C., Gera, R., Ottaviani, F. & Castelnuovo, P. (2020). Prognostic value of the Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) in chronic rhinosinusitis. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 40(2), 113–121. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-N0364>
- Gliklich, R. E. & Metson, R. (1995). The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 113(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/S0194-59989570152-4>
- Gudziol, H., Schubert, M. & Hummel, T. (2001). Decreased trigeminal sensitivity in anosmia. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 63(2), 72–75. <https://doi.org/10.1159/000055713>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T. & Hummel, T. (2006). Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*, 116(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Guo, Y., Nie, Z., Chen, C., Xu, Z., Liu, W., Lai, Y., Fan, Y., Shi, J. & Chen, F. (2024). Outcomes of endoscopic sinus surgery in patients with central compartment atopic

- disease. *The World Allergy Organization journal*, 17(2), 100859.
<https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100859>
- Haehner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H. & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism & related disorders*, 15(7), 490–494.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Haehner, A., Masala, C., Walter, S., Reichmann, H. & Hummel, T. (2019). Incidence of Parkinson's disease in a large patient cohort with idiopathic smell and taste loss. *Journal of neurology*, 266(2), 339–345. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9135-x>
- Heilmann, S. & Hummel, T. (2004). A new method for comparing orthonasal and retronasal olfaction. *Behavioral neuroscience*, 118(2), 412–419. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.412>
- Hernandez, A. K. & Hummel, T. (2023). Intranasal trigeminal function in chronic rhinosinusitis: a review. *Expert review of clinical immunology*, 19(8), 921–938.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2231149>
- Hernandez, A. K., Wendler, O., Mayr, S., Iro, H., Hummel, T. & Mueller, S. K. (2023). Predictors of olfactory improvement after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of Laryngology & Otology*, 137(5), 524–531. <https://doi.org/10.1017/S0022215122001633>
- Höglinger G. & Trenkwalder C. et al. (2023). *S2k-Leitlinie: Parkinson-Krankheit*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-010I_Parkinson_Krankheit_2023-11_1.pdf. Letzter Zugriff am 20.04.2024 um 12 Uhr.
- Holmström, M., Scadding, G. K., Lund, V. J. & Darby, Y. C. (1990). Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology*, 28(3), 191–196.
- Hopkins, C., Gillett, S., Slack, R., Lund, V. J. & Browne, J. P. (2009). Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, 34(5), 447–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>
- Hopkins, C., Rudmik, L. & Lund, V. J. (2015). The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 125(8), 1779–1784.
<https://doi.org/10.1002/lary.25318>
- Hopkins, C., Slack, R., Lund, V., Brown, P., Copley, L. & Browne, J. (2009). Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis

- and chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 119(12), 2459–2465.
<https://doi.org/10.1002/lary.20653>
- Hosemann, W. & Draf, C. (2013). Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 12, Doc06. <https://doi.org/10.3205/cto000098>
- Hu, B., Han, D., Zhang, L., Li, Y., Zang, H., Wang, T., Xian, M., Zhang, W., Yang, L., Wang, H. & He, F. (2010). Olfactory event-related potential in patients with rhinosinusitis-induced olfactory dysfunction. *American journal of rhinology & allergy*, 24(5), 330–335. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3517>
- Hu, L. & Zhang, Z. (Hrsg.). (2019). *EEG signal processing and feature extraction*. Springer.
- Huart, C., Legrain, V., Hummel, T., Rombaux, P. & Mouraux, A. (2012). Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to characterize the cortical representation of odors in humans. *PloS one*, 7(3), e33221.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033221>
- Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner, B. & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen [Chemosensory evoked potentials for clinical diagnosis of olfactory disorders]. *HNO*, 48(6), 481–485. <https://doi.org/10.1007/s001060050602>
- 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. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 264(3), 237–243.
<https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Müller, A. & Landis, B. (2024). *Umfangreiche Informationen zum Thema "Riech- und Schmeckstörungen"*. <https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/neuigkeiten/umfangreiche-informationen-zum-thema-riech-und-schmeckstorungen#EOG>, letzter Zugriff am 20.04.2024, 12 Uhr.
- Hummel, T. & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta oto-laryngologica*, 125(2), 116–121.
<https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical senses*, 22(1), 39–52.
<https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>

- Hummel, T., Whitcroft, K. L., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R. M., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehne, A., Holbrook, E., Hong, S. C., Hornung, D., Huttenbrink, K. B., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B. N., Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology journal*, *54*(26), 1–30.
<https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>
- Iannilli, E., Wiens, S., Arshamian, A. & Seo, H.-S. (2013). A spatiotemporal comparison between olfactory and trigeminal event-related potentials. *NeuroImage*, *77*, 254–261.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.12.057>
- Jackson, A. F. & Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology*, *51*(11), 1061–1071.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12283>
- Jafek, B. W., Murrow, B., Michaels, R., Restrepo, D. & Linschoten, M. (2002). Biopsies of human olfactory epithelium. *Chemical senses*, *27*(7), 623–628.
<https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>
- Jahn, A. (4. Oktober 2004). Nobelpreise 2004: Eine ausgezeichnete Nase. *Spektrum.de*.
<https://www.spektrum.de/news/eine-ausgezeichnete-nase/761236>. Letzter Zugriff am 12.04.2024 um 16 Uhr.
- Jaksha, A. F., Weitzel, E. K. & Laury, A. M. (2016). Recent advances in the surgical management of rhinosinusitis. *F1000Research*, *5*.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.9163.1>
- Jasper, H. H. (1957). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *10*(2), 370–375. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(58\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(58)90053-1)
- Jiang, R.-S., Shih, K.-H. & Liang, K.-L. (2023). Effect of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Gustatory Function in Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Ear, nose, & throat journal*, *102*(8), 538–546. <https://doi.org/10.1177/01455613211015754>
- Jones, D. T. & Reed, R. R. (1989). Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science (New York, N. Y.)*, *244*(4906), 790–795.
<https://doi.org/10.1126/science.2499043>
- Joseph, P. V. & Duffy, V. B. (Hrsg.). (2021). *Sensory Science and Chronic Diseases: Clinical Implications and Disease Management* (1st ed. 2021). Springer International Publishing; Imprint Springer. <https://swbplus.bsz-bw.de/bsz1784540145cov.htm>
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-86282-4>
- Katotomichelakis, M., Simopoulos, E., Tripsianis, G., Balatsouras, D., Danielides, G., Kourousis, C., Livaditis, M. & Danielides, V. (2014). Predictors of quality of life outcomes in chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *European archives of oto-*

- rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 271(4), 733–741.
<https://doi.org/10.1007/s00405-013-2626-6>
- Kim, B. G., Kang, J. M., Shin, J. H., Choi, H. N., Jung, Y. H. & Park, S. Y. (2015). Do sinus computed tomography findings predict olfactory dysfunction and its postoperative recovery in chronic rhinosinusitis patients? *American journal of rhinology & allergy*, 29(1), 69–76. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4120>
- Kobal, G. & Hummel, C. (1988). Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 71(4), 241–250.
[https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90023-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90023-8)
- Kobal, G. & Hummel, T. (1998). Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *The Laryngoscope*, 108(7), 1033–1035.
<https://doi.org/10.1097/00005537-199807000-00015>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S. & Wolf, S. (1996). "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E. & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 257(4), 205–211.
<https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kobal, G. & Plattig, K. H. (1978). Methodische Anmerkungen zur Gewinnung olfaktorischer EEG-Antworten des wachen Menschen (objektive Olfaktometrie) [Objective olfactometry: methodological annotations for recording olfactory EEG-responses from the awake human]. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*, 9(3), 135–145.
- Kohli, P., Naik, A. N., Farhood, Z., Ong, A. A., Nguyen, S. A., Soler, Z. M. & Schlosser, R. J. (2016). Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 155(6), 936–948. <https://doi.org/10.1177/0194599816664879>

- Kohli, P., Naik, A. N., Harruff, E. E., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J. & Soler, Z. M. (2017). The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 127(2), 309–320. <https://doi.org/10.1002/lary.26316>
- Konstantinidis, I., Hummel, T. & Larsson, M. (2006). Identification of unpleasant odors is independent of age. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 21(7), 615–621. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.05.006>
- Landis, B. N., Giger, R., Ricchetti, A., Leuchter, I., Hugentobler, M., Hummel, T. & Lacroix, J. S. (2003). Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 113(11), 1993–1997. <https://doi.org/10.1097/00005537-200311000-00026>
- Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R. & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical senses*, 28(8), 691–694. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>
- Landis, B. N., Konnerth, C. G. & Hummel, T. (2004). A study on the frequency of olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 114(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Landis, B. N., Stow, N. W., Lacroix, J. S., Hugentobler, M. & Hummel, T. (2009). Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology*, 47(4), 454–459. <https://doi.org/10.4193/Rhin08.174>
- Lee, W. H., Wee, J. H., Kim, D.-K., Rhee, C.-S., Lee, C. H., Ahn, S., Lee, J. H., Cho, Y.-S., Lee, K. H., Kim, K. S., Kim, S. W., Lee, A. & Kim, J.-W. (2013). Prevalence of subjective olfactory dysfunction and its risk factors: korean national health and nutrition examination survey. *PloS one*, 8(5), e62725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062725>
- Leland, E. M., Zhang, Z., K., K. M. & Ramanathan, M. (2021). Role of Environmental Air Pollution in Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 21(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01019-6>
- Lenarz, T. & Boenninghaus, H.-G. (2012). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (14., überarbeitete Auflage). *Springer-Lehrbuch*. Springer.
- Lind, H., Joergensen, G., Lange, B., Svendstrup, F. & Kjeldsen, A. D. (2016). Efficacy of ESS in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: a Danish cohort study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(4), 911–919. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3667-9>

- Litvack, J. R., Mace, J. & Smith, T. L. (2009). Does olfactory function improve after endoscopic sinus surgery? *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 140(3), 312–319. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.12.006>
- Liu, D. T., Pellegrino, R., Sabha, M., Aytug, A., Damm, M., Poletti, S. C., Croy, I., Hohner, A., Oleszkiewicz, A., Mandy, C. & Hummel, T. (2021). Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: a retrospective study including 601 participants. *Rhinology journal*, 59(1), 91–97. <https://doi.org/10.4193/Rhin20-262>
- Loftus, C. A., Soler, Z. M., Koochakzadeh, S., Desiato, V. M., Yoo, F., Nguyen, S. A. & Schlosser, R. J. (2020). Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *International forum of allergy & rhinology*, 10(2), 199–207. <https://doi.org/10.1002/alr.22487>
- Lötsch, J. & Hummel, T. (2006). The clinical significance of electrophysiological measures of olfactory function. *Behavioural brain research*, 170(1), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.02.013>
- Lund, V. J. & Mackay, I. S. (1993). Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*, 31(4), 183–184.
- Macdonald, K. I., McNally, J. D. & Massoud, E. (2009). The health and resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 119(1), 184–189. <https://doi.org/10.1002/lary.20034>
- Malnic, B., Hirono, J., Sato, T. & Buck, L. B. (1999). Combinatorial receptor codes for odors. *Cell*, 96(5), 713–723. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80581-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80581-4)
- Manzini, I., Schild, D. & Di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological reviews*, 102(1), 61–154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>
- Marin, C., Hummel, T., Liu, Z. & Mullol, J. (2022). Chronic Rhinosinusitis and COVID-19. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 10(6), 1423–1432. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.003>
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science (New York, N. Y.)*, 356(6338). <https://doi.org/10.1126/science.aam7263>
- Mignot, C., Faria, V., Hummel, T., Frost, M., M., C. M., Gossrau, G. & Haehner, A. (2023). Migraine with aura: less control over pain and fragrances? *The journal of headache and pain*, 24(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01592-3>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J. & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 127(5), 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>

- Morrot, G., Brochet, F. & Dubourdiou, D. (2001). The color of odors. *Brain and language*, 79(2), 309–320. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2493>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A. & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Ottaviano, G. & Fokkens, W. J. (2016). Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*, 71(2), 162–174. <https://doi.org/10.1111/all.12778>
- Ottaviano, G., Scadding, G. K., Coles, S. & Lund, V. (2006). Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*, 44(1), 32–35.
- Pade, J. & Hummel, T. (2008). Olfactory function following nasal surgery. *The Laryngoscope*, 118(7), 1260–1264. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318170b5cb>
- Paksoy, Z. B., Cayonu, M., Yucel, C. & Turhan, T. (2019). The treatment efficacy of nasal polyposis on olfactory functions, clinical scoring systems and inflammation markers. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(12), 3367–3372. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05619-x>
- Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S. & Klinke, R. (Hrsg.). (2023). *Physiologie* (10., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b0000000639>
- Passali, G. C., Passali, D., Cinghi, C. & Ciprandi, G. (2022). Smell impairment in patients with chronic rhinosinusitis: a real-life study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(2), 773–777. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06848-9>
- Patel, Z. M., Holbrook, E. H., Turner, J. H., Adappa, N. D., Albers, M. W., Altundag, A., Appenzeller, S., Costanzo, R. M., Croy, I., Davis, G. E., Dehgani-Mobaraki, P., Doty, R. L., Duffy, V. B., Goldstein, B. J., Gudis, D. A., Haehner, A., Higgins, T. S., Hopkins, C., Huart, C., . . . Yan, C. H. (2022). International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *International forum of allergy & rhinology*, 12(4), 327–680. <https://doi.org/10.1002/alr.22929>

- Pfaar, O., Beule, A. G., Laudien, M. & Stuck, B. A. (2023). Therapie der chronischen Rhinosinusitis mit Polyposis nasi (CRScNP) mit monoklonalen Antikörpern (Biologika): S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) [Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) with monoclonal antibodies (biologics): S2k guideline of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), and the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM)]. *HNO*, 71(4), 256–263. <https://doi.org/10.1007/s00106-023-01273-2>
- Phagoo, S. B., Watson, R. A. & Pride, N. B. (1997). Use of nasal peak flow to assess nasal patency. *Allergy*, 52(9), 901–908. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb01249.x>
- Philpott, C. M., Wolstenholme, C. R., Goodenough, P. C., Clark, A. & Murty, G. E. (2006). Comparison of subjective perception with objective measurement of olfaction. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 134(3), 488–490. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2005.10.041>
- Piccirillo, J. F., Merritt, M. G. & Richards, M. L. (2002). Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 126(1), 41–47. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121022>
- Pinto, J. M., Kern, D. W., Wroblewski, K. E., Chen, R. C., Schumm, L. P. & McClintock, M. K. (2014). Sensory function: insights from Wave 2 of the National Social Life, Health, and Aging Project. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 69 Suppl 2(Suppl 2), S144-53. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu102>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Raithel, C. U. & Gottfried, J. A. (2021). Using your nose to find your way: Ethological comparisons between human and non-human species. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 128, 766–779. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.040>
- Reiß, M. (Hrsg.). (2021). *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie* (2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Springer.

- Renner, B., Mueller, C. A., Dreier, J., Faulhaber, S., Rascher, W. & Kobal, G. (2009). The candy smell test: a new test for retronasal olfactory performance. *The Laryngoscope*, 119(3), 487–495. <https://doi.org/10.1002/lary.20123>
- Rettinger, G., Hosemann, W., Hüttenbrink, K.-B. & Werner, J. A. (2018). *HNO-Operationslehre*. Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-004-140287>
- Rombaux, P., Bertrand, B., Keller, T. & Mouraux, A. (2007). Clinical significance of olfactory event-related potentials related to orthonasal and retronasal olfactory testing. *The Laryngoscope*, 117(6), 1096–1101. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31804d1d0d>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Guerit, J. M. & Hummel, T. (2006). Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 36(2), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.03.005>
- Rozin, P. (1982). "Taste-smell confusions" and the duality of the olfactory sense. *Perception & Psychophysics*, 31(4), 397–401. <https://doi.org/10.3758/BF03202667>
- Rudmik, L., Smith, T. L., Schlosser, R. J., Hwang, P. H., Mace, J. C. & Soler, Z. M. (2014). Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 124(9), 2007–2012. <https://doi.org/10.1002/lary.24630>
- Saedi, B., Sadeghi, M., Yazdani, N. & Afshari, A. (2013). Effectiveness of FESS in Smell Improvement of Sinusitis Patients. *Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery : official publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 65(Suppl 2), 283–287. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0439-8>
- Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J. & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 130(3), 317–319. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.317>
- Saratziotis, A., Emanuelli, E., Zanotti, C., Mireas, G., Pavlidis, P., Ferfeli, M. & Hajjioannou, J. (2021). Endoscopic sinus surgery outcomes in CRS: quality of life and correlations with NOSE scale in a prospective cohort study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 278(4), 1059–1066. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06334-8>
- Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Fischer, M. E., Huang, G.-H., Klein, R., Tsai, M. Y. & Pinto, A. A. (2015). Carotid Intima Media Thickness, Atherosclerosis, and 5-Year Decline in Odor Identification: The Beaver Dam Offspring Study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 70(7), 879–884. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu158>

- Schubert, C. R., Fischer, M. E., Pinto, A. A., Klein, B. E. K., Klein, R., Tweed, T. S. & Cruickshanks, K. J. (2017). Sensory Impairments and Risk of Mortality in Older Adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(5), 710–715. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw036>
- Sela, L. & Sobel, N. (2010). Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Experimental brain research*, 205(1), 13–29. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2348-6>
- Shepherd, G. M. (2004). The human sense of smell: are we better than we think? *PLoS biology*, 2(5), E146. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020146>
- Shu, C.-H., Hummel, T., Lee, P.-L., Chiu, C.-H., Lin, S.-H. & Yuan, B.-C. (2009). The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *American journal of rhinology & allergy*, 23(4), 413–416. <https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3343>
- Simon, S. A. & Nicolelis, M. A. L. (2001). *Methods in Chemosensory Research*. CRC Press. <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781420038729/methods-chemosensory-research-sidney-simon-miguel-nicolelis> <https://doi.org/10.1201/9781420038729>
- Small, D. M. (2012). Flavor is in the brain. *Physiology & behavior*, 107(4), 540–552. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.04.011>
- Smith, K. A., Orlandi, R. R. & Rudmik, L. (2015). Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *The Laryngoscope*, 125(7), 1547–1556. <https://doi.org/10.1002/lary.25180>
- Smith, T. L., Schlosser, R. J., Mace, J. C., Alt, J. A., Beswick, D. M., DeConde, A. S., Detwiler, K. Y., Mattos, J. L. & Soler, Z. M. (2019). Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*, 9(8), 831–841. <https://doi.org/10.1002/alr.22369>
- Soler, Z. M., Jones, R., Le, P., Rudmik, L., Mattos, J. L., Nguyen, S. A. & Schlosser, R. J. (2018). Sino-Nasal outcome test-22 outcomes after sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 128(3), 581–592. <https://doi.org/10.1002/lary.27008>
- Soler, Z. M. & Smith, T. L. (2010). Quality of life outcomes after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologic clinics of North America*, 43(3), 605-12, x. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.03.001>
- Song, J., Wang, M., Wang, C. & Zhang, L. (2023). Olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis: insights into the underlying mechanisms and treatments. *Expert review*

- of clinical immunology*, 19(8), 993–1004.
<https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2235891>
- Stuck, B. A., Beule, A., Damm, M., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., Landis, B. N., Renner, B., Sommer, J. U., Uecker, F. C., Vent, J. & Hummel, T. (2014). Positionspapier "Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen" [Position paper "Chemosensory testing for expert opinion in smell disorders"]. *Laryngo- rhino- otologie*, 93(5), 327–329. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1364034>
- Stuck, B. A., Popert, U., Beule, A., Jobst, D., Klimek, L., Laudien, M., Lell, M. & Vogl, T. J. (2017). *S2k-Leitlinie: Rhinosinusitis* [AWMF-Register-Nr. 017/049 und 053-012]. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-049_und_053-012l_S2k_Rhinosinusitis_2019-04-abgelaufen.pdf
- Tan, C. J.-W., Leow, B. H. W., Tan, B. K. J., Tan, S. F. J., Teo, N. W. Y. & Charn, T. Z. (2023). Association Between Smoking and Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Laryngoscope*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1002/lary.31223>
- Taniguchi, K. & Taniguchi, K. (2014). Phylogenic studies on the olfactory system in vertebrates. *The Journal of veterinary medical science*, 76(6), 781–788. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0650>
- Tashman, K., Adams, D., Vickery, T. W., Holbrook, E. H., Gray, S. T., Bleier, B. S., Scangas, G. & Metson, R. (2023). Five-year EuroQol 5-Dimension Outcomes After Endoscopic Sinus Surgery. *The Laryngoscope*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1002/lary.31206>
- Temmel, A. F. P., Quint, C., Schickinger-Fischer, B., Klimek, L., Stoller, E. & Hummel, T. (2002). Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 128(6), 635–641. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>
- Uchida, N., Takahashi, Y. K., Tanifuji, M. & Mori, K. (2000). Odor maps in the mammalian olfactory bulb: domain organization and odorant structural features. *Nature neuroscience*, 3(10), 1035–1043. <https://doi.org/10.1038/79857>
- Uchida, S., Shimada, C., Sakuma, N., Kagitani, F., Kan, A. & Awata, S. (2022). Olfactory function and discrimination ability in the elderly: a pilot study. *The journal of physiological sciences : JPS*, 72(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s12576-022-00832-6>
- Vassar, R., Chao, S. K., Sitcheran, R., Nuñez, J. M., Vosshall, L. B. & Axel, R. (1994). Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79(6), 981–991. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90029-9)

- Vennemann, M. M., Hummel, T. & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of neurology*, 255(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>
- Walliczek-Dworschak, U. & Hummel, T. (2017). The Human Sense of Olfaction. *Facial plastic surgery : FPS*, 33(4), 396–404. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603828>
- Weber, R. K. (2015). Aktueller Stand der endonasalen Nasennebenhöhlenchirurgie [Comprehensive review on endonasal endoscopic sinus surgery]. *Laryngo- rhin- otologie*, 94 Suppl 1, S64-S142. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545353>
- Wellach, I. (2021). *Praxisbuch EEG: Grundlagen Befundung Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung* (3. überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag.
- Whitcroft, K. L., Altundag, A., Balungwe, P., Boscolo-Rizzo, P., Douglas, R., Enecilla, M. L. B., Fjaeldstad, A. W., Fornazieri, M. A., Frasnelli, J., Gane, S., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Hernandez, A. K., Holbrook, E. H., Hopkins, C., Hsieh, J. W., Huart, C., Husain, S., . . . Hummel, T. (2023). Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology journal*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.483>
- Whitcroft, K. L., Fischer, J., Han, P., Raue, C., Bensafi, M., Gudziol, V., Andrews, P. & Hummel, T. (2018). Structural Plasticity of the Primary and Secondary Olfactory cortices: Increased Gray Matter Volume Following Surgical Treatment for Chronic Rhinosinusitis. *Neuroscience*, 395, 22–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.10.011>
- Whitcroft, K. L., Noltus, J., Andrews, P. & Hummel, T. (2021). Sinonasal surgery alters brain structure and function: Neuroanatomical correlates of olfactory dysfunction. *Journal of neuroscience research*, 99(9), 2156–2171. <https://doi.org/10.1002/jnr.24897>
- Witt, M. (2020). Anatomy and Development of the Human Gustatory and Olfactory Systems. In *The Senses: A Comprehensive Reference* (S. 85–118). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.24204-1>
- Wu, S.-H., Hsu, S.-H., Liang, K.-L. & Jiang, R.-S. (2019). The effects of erythromycin towards the treatment of persistent rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: A randomized, active comparator-controlled study. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*, 82(4), 322–327. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000041>
- Xu, X., Reitsma, S., Wang, D. Y. & Fokkens, W. J. (2021). Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 76(11), 3349–3358. <https://doi.org/10.1111/all.14892>

- Yan, X., Whitcroft, K. L. & Hummel, T. (2020). Olfaction: Sensitive indicator of inflammatory burden in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope investigative otolaryngology*, 5(6), 992–1002. <https://doi.org/10.1002/lio2.485>
- Zhang, L., Hu, C., Sun, Z., Han, P., Han, X., Sun, H., Wu, D., Lv, Q., Yan, X., Yu, W., Hummel, T. & Wei, Y. (2019). Correlation of tissue eosinophil count and chemosensory functions in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(7), 1987–1994. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05413-9>
- Zhao, H., Ivic, L., Otaki, J. M., Hashimoto, M., Mikoshiba, K. & Firestein, S. (1998). Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science (New York, N.Y.)*, 279(5348), 237–242. <https://doi.org/10.1126/science.279.5348.237>