

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

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen
Universität Dresden

Untersuchung von olfaktorischen und visuellen Sinneseindrücken während der Strahlentherapie

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

Celina Aurelia Vogel
aus Glauchau

Dresden, 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Gendererklärung	VI
1 Einleitung	1
2 Theoretische Grundlagen	4
2.1 Die Nase.....	4
2.1.1 Makroskopische Anatomie der Nase	4
2.1.2 Mikroskopische Anatomie der Nase.....	5
2.1.3 Physiologie der Nase.....	6
2.2 Der Geruchssinn	7
2.2.1 Bedeutung des Geruchssinns.....	7
2.2.2 Periphere olfaktorische Verarbeitung.....	8
2.2.3 Zentrale olfaktorische Verarbeitung	9
2.2.4 Trigeminales System	10
2.3 Systematik der Riechstörungen	11
2.4 Quantitative Riechstörungen	12
2.4.1 Epidemiologie.....	12
2.4.2 Ätiologie	12
2.4.3 Diagnostik	13
2.4.4 Therapie	16
2.4.5 Prognose.....	17
2.5 Qualitative Riechstörungen	18
2.5.1 Epidemiologie.....	18
2.5.2 Ätiologie	19
2.5.3 Diagnostik	19
2.5.4 Therapie	20
2.5.5 Prognose.....	21
2.6 Riechphänomene bei Bestrahlung	21
2.7 Exkurs Phosphene bei Bestrahlung	23
2.8 Exkurs Strahlentherapie.....	24
2.8.1 Grundlagen der Strahlentherapie.....	24
2.8.2 Photonenstrahlung	26
2.8.3 Protonenstrahlung	27
3 Material und Methoden.....	30
3.1 Ethik.....	30

3.2 Studiendesign und Probanden	30
3.3 Untersuchungsablauf	32
3.3.1 Anamnesebogen	32
3.3.2 „Sniffin‘ Sticks“	33
3.3.3 Fragebogen	34
3.4 Verwendete Programme und statistische Verfahren.....	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Deskriptive Statistik.....	36
4.1.1 Charakteristika der Stichprobe und Subgruppen.....	36
4.1.2 Charakteristika der Sinnesphänomene	39
4.2 Ergebnisse „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest	41
4.3 Beeinflussende Parameter	42
4.4 Analyse von bestrahlten Arealen im Schädelbereich.....	46
4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
5 Diskussion.....	48
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	49
5.1.1 Einordnung der aufgetretenen Sinnesphänomene.....	49
5.1.2 Einordnung der beeinflussenden Parameter.....	53
5.1.3 Hypothesenabgleich	57
5.2 Diskussion der Stichprobe	59
5.2.1 Diskussion der Gesamtstichprobe	59
5.2.2 Diskussion der Subgruppen.....	61
5.3 Diskussion der Methoden.....	62
5.4 Limitationen der Arbeit	63
5.5 Ausblick	64
6 Zusammenfassung	66
7 Summary.....	68
8 Literaturverzeichnis	70
9 Anhang.....	88
9.1 Anamnesebogen.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.2 Fragebogen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.3 Ethik.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
9.4 Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
10 Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance (deutsch: Varianzanalyse)
AZ	Allgemeinzustand
COVID-19	coronavirus disease 2019 (deutsch: Coronavirus-Krankheit 2019)
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume (deutsch: klinisches Zielvolumen)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GD	Gesamtdosis
GR	Geruchsrezeptoren
Gy	Gray
GTV	gross tumor volume (deutsch: sichtbares Tumolvolumen)
HNO	Hals-Nasen-Ohren
Hrsg.	Herausgebende
k.A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
N.	Nervus (deutsch: Nerv)
Ncl.	Nucleus (deutsch: Kern)
OPs	Operationen
OR	Odds Ratio (deutsch: Chancenverhältnis)
PTV	planning target volume (deutsch: Planungszielvolumen)
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
VAS	visuelle Analogskala
VRS	verbale Rating-Skala
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Todesursachen nach Krankheitsarten 2022 in Prozent (%) in Deutschland.....	1
Abb. 2: Funktionen der Nase	7
Abb. 3: Bedeutung des Geruchssinns, modifiziert nach Stevenson, 2010	8
Abb. 4: Wege des Luftstroms zum Riechepithel	9
Abb. 5: Einteilung der Dysosmien in quantitativ und qualitativ	12
Abb. 6: Ätiologie der Dysosmien, modifiziert nach Damm et al., 2019	13
Abb. 7: Ausgewählte Methoden zur Quantifizierung des Geruchssinns	14
Abb. 8: Zielvolumina bei der Bestrahlungsplanung	25
Abb. 9: Teilchenbeschleunigung im Zyklotron.....	28
Abb. 10: Tiefendosiskurven von Elektronen, Kohlenstoff, Protonen und Photonen	28
Abb. 11: Probandenverteilung der untersuchten Gruppen in Prozent (%) und Anzahl (n)	32
Abb. 12: „Sniffin‘ Sticks“ Identifikations-test mit Antwortmöglichkeiten	34
Abb. 13: Fließschema Untersuchungsablauf	35
Abb. 14: Rate an aufgetretenen Sinnesphänomenen in den unterschiedlichen Gruppen.....	39
Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Geruchsbeschreibungen der Phantosmie	40
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Farben der Phosphene	40
Abb. 17: Durchschnittliche Ergebnisse des „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstests in den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen unter Angabe der Standardabweichung	42
Abb. 18: Durchschnittsalter der unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen in Jahren unter Angabe der Standardabweichung.....	43
Abb. 19: Bestrahlungs-Summenplan eines Probanden.....	46
Abb. 20: Auftreten von Phantosmie bzw. Phosphenen in Bezug zu ausgewählten bestrahlten Arealen mit ≥ 10 Gy Gesamtdosis im Schädelbereich	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	31
Tabelle 2: Gegenüberstellung von Charakteristika der Subgruppen	38
Tabelle 3: Gegenüberstellung von Charakteristika der Sinnesphänomene	41
Tabelle 4: Logistische Regressionsanalysen für das Auftreten von Sinnesphänomenen	44
Tabelle 5: Lineare Regressionsanalysen für Intensität und Qualität der Sinnesphänomene	45
Tabelle 6: Hypothesenabgleich	59
Tabelle 7: Statistische Analyse aller untersuchten Parameter in den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen.....	88

Gendererklärung

Bei der vorliegenden Arbeit wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Diese Personenbezeichnung bezieht, sofern nicht anders erwähnt, alle weiblich und divers gelesenen Personen mit ein.

1 Einleitung

Pro Jahr erkranken ca. 500 000 Menschen in Deutschland neu an Krebs (nicht-melanotischer Hautkrebs nicht mit einbezogen) und u. a. durch die alternde Bevölkerung ist in den kommenden Jahren mit einem weiteren Anstieg der Neuerkrankungsrate zu rechnen (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2021). Krebs ist trotz vieler Forschung und Therapiefortschritte die zweithäufigste Todesursache in Deutschland und es ist gemeinhin bekannt, dass viele Menschen Krebserkrankungen fürchten (Grigelat & Mumm, 2023; Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.), 2023).

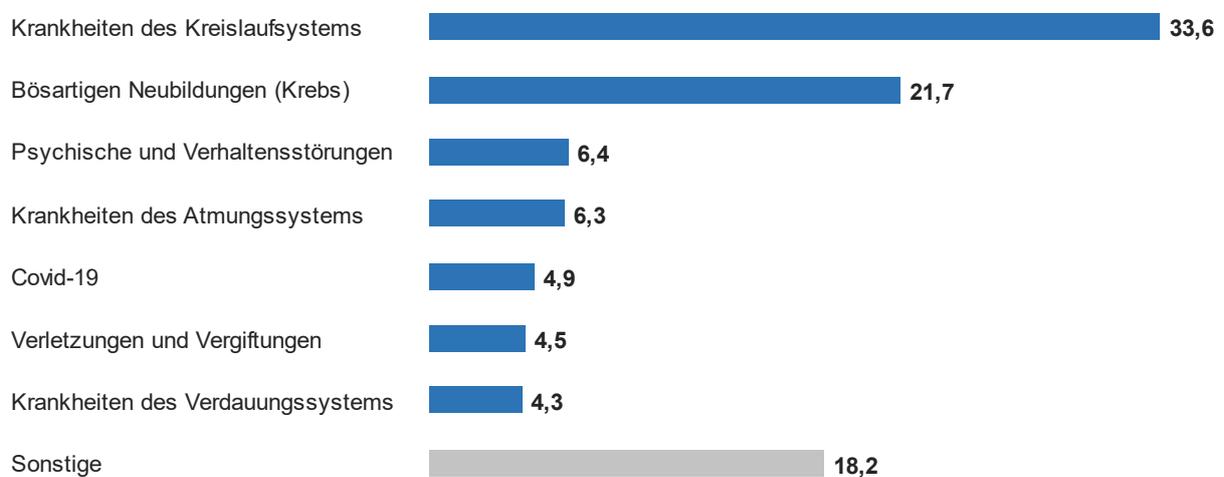


Abb. 1: Todesursachen nach Krankheitsarten 2022 in Prozent (%) in Deutschland

(Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.), 2024)

Je nach Tumorart kommen verschiedene Therapieoptionen in Betracht; u. a. ist die Strahlentherapie vielseitig einsetzbar. Diese ist an der Heilung von 50 % der heilbaren Tumore beteiligt, was ihren hohen Stellenwert in der Onkologie verdeutlicht (Wannenmacher et al., 2013). Der erste erfolgreiche Einsatz der Strahlentherapie fand 1896 durch den schwedischen Arzt Thor Stenbeck statt (Möller et al., 2003). Seitdem hat sich diese Therapie in der Tumorbehandlung etabliert und wird stetig erforscht und weiterentwickelt. Durch diese Weiterentwicklung konnten die Toxizität und damit einhergehende Nebenwirkungen der Strahlentherapie stark vermindert werden (Citrin, 2017). Eine spezielle Nebenwirkung erfuhr allerdings erst in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit: das bei der Strahlentherapie auftretende Riechphänomen, die sog. Phantasmie, wurde erstmals 1989 von Steidley et al. beschrieben (Steidley et al., 1989; zit. nach: Sasai, 2023). Seitdem wurden verschiedene Studien durchgeführt, um dieses Sinnesphänomen besser zu verstehen; 2023 wurde erstmals eine Literaturübersicht dazu veröffentlicht (Sasai, 2023). Phantasmie bei Bestrah-

lung ist schlecht vorhersagbar; sie tritt außerdem nur temporär auf und schränkt die Lebensqualität der Patienten deshalb vergleichsweise wenig ein (Mizumoto et al., 2022). Des Weiteren sind bisher keine bleibenden Schäden in Zusammenhang damit beschrieben worden. All diese Faktoren führen im Vergleich zu anderen Nebenwirkungen der Strahlentherapie zu niedrigerer klinischer Relevanz und könnten erklären, warum erst seit 1991 systematisch dazu geforscht wird (Sagar et al., 1991). Dennoch ist Phantasmie ernst zu nehmen, da sie mehrheitlich als unangenehm empfunden wird und so u. a. zu Übelkeit führen kann. Somit kann Phantasmie die Compliance einschränken und in manchen Fällen sogar therapielimitierend sein (Raghavan et al., 2020).

Die im Jahr 2023 veröffentlichte Literaturübersicht identifizierte zwölf Studien zu Phantasmie bei Bestrahlung; davon haben einzig zwei Studien dieses Sinnesphänomen prospektiv untersucht (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Gewonnene Erkenntnisse beruhen somit hauptsächlich auf Fallberichten und retrospektiven Studien, welche durch die Betrachtung einzelner Individuen bzw. die eingeschränkte Kontrolle von Störgrößen nur limitierte Aussagen zulassen. Die Ätiologie der Phantasmie bei Bestrahlung ist bis heute nicht abschließend geklärt und es existiert kein standardisiertes Therapiemanagement dafür (Rosenzweig et al., 2021; Sasai, 2023). Auch werden viele Bestrahlungspatienten nicht über diese potenzielle Nebenwirkung aufgeklärt, was zu Verunsicherung oder sogar Angst führen kann (Sagar et al., 1991). All die eben aufgeführten Faktoren haben die Autoren dieser Arbeit dazu bewogen, Phantasmie bei Bestrahlung prospektiv zu untersuchen, um eine solidere Datenlage in der Forschung zu schaffen.

Um eine gezielte Aufklärung über Phantasmie bei Bestrahlung zu ermöglichen, ist eine Identifikation prädisponierter Patienten notwendig. Deshalb lautet eine Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit: „Welche Patienten- oder Bestrahlungsparameter beeinflussen das Auftreten und die Charakteristika von Phantasmie bei Bestrahlung?“ Dabei liegt ein spezieller Fokus auf der erstmaligen Untersuchung des Geruchssinns der Bestrahlungspatienten. Viele Studien zu dieser Thematik beobachteten u. a. eine positive Korrelation von Phantasmie bei Bestrahlung und jüngerem Patientenalter. Dies wurde sehr oft mit dem sich verschlechternden Geruchssinn im Alter begründet – doch der Geruchssinn der Patienten wurde in diesen Studien nie untersucht (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2022; Sasai, 2023). Somit ergibt sich die zweite Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit: „Beeinflusst das Riechvermögen das Auftreten von Phantasmie bei Bestrahlung?“

Von einem Einfluss des Geruchssinns ausgehend, wird in der vorliegenden Arbeit vier Hypothesen nachgegangen, welche verschiedene Parameter in den Fokus nehmen. Die erste

Hypothese bezieht sich auf den durchgeführten Riechtest und lautet: „Phantosmie bei Bestrahlung tritt häufiger bei Patienten auf, welche im Riechtest ein gutes Ergebnis erzielen.“

Die zweite Hypothese bezieht sich auf das Alter und lautet: „Phantosmie bei Bestrahlung tritt bei jüngeren Menschen (< 50 Jahre) häufiger auf als bei älteren Menschen.“ Diese Korrelation wurde bereits in vorherigen Studien beobachtet und soll hier überprüft werden (Hara et al., 2021; Obinata et al., 2019). Es wird sich auf den wissenschaftlichen Konsens berufen, dass sich der Geruchssinn mit dem Älterwerden verschlechtert; dies wird auch als Presbyosmie bezeichnet (Hüttenbrink et al., 2013). Mehrere Studien ergaben eine Prävalenz der Hyp- oder Anosmie von 63 % bis über 80 % bei über 80-Jährigen (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002). Allgemein kann von einer Verschlechterung des Geruchssinns ab der fünften bis sechsten Lebensdekade ausgegangen werden (Oleszkiewicz et al., 2019; Zhang & Wang, 2017). Die Gründe dafür sind vielfältig: Neben der Kumulation von Noxen und Erkrankungen, welche zu Dysosmie führen können (z. B. Infektionen und neurodegenerative Erkrankungen), spielen Veränderungen der Anatomie und Physiologie im Alter eine Rolle. Peripher beispielsweise werden die Öffnungen (Foramina) des Siebbeins (Os ethmoidale) im Alter kleiner. Durch diese Foramina verlaufen Nervenbündel, die sog. Fila olfactoria, welche in der Geruchsverarbeitung essenziell sind (siehe 2.2 Der Geruchssinn). Durch die enger werdenden Foramina können die Fila olfactoria geschädigt werden, wodurch die Geruchsweiterleitung beeinträchtigt wird (Kalmey et al., 1998). Eine weitere Erklärung stellt die im Alter geringere Aktivierung von in der Geruchsverarbeitung beteiligten Gehirnarealen dar. Dies wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) nachgewiesen und korrelierte zusätzlich mit niedrigeren Ergebnissen im Riechtest (Suzuki et al., 2001).

Die dritte Hypothese bezieht sich auf das Geschlecht: Obwohl wissenschaftlich nicht abschließend geklärt, zeigen Studien bei der Untersuchung des Geruchssinns mehrheitlich Geschlechtsunterschiede, wobei Frauen bessere Ergebnisse erzielen als Männer (Doty & Cameron, 2009; Oleszkiewicz et al., 2019). Diese Beobachtung wurde bereits 1899 publiziert (Toulouse & Vaschide, 1899; zit. nach: Brand & Millot, 2001). Über die Gründe für den besseren Geruchssinn von Frauen wird bis heute diskutiert. Einer von vielen Erklärungsansätzen dafür ist die unterschiedliche Anatomie der Geschlechter: Die meist größeren Nasengänge der Männer beispielsweise leiten mehr Luft in die Nasennebenhöhlen, womit weniger Luft mit Geruchsstoffen zum Riechepithel gelangt als bei Frauen (Hornung & Leopold, 1999). Eine weitere, oft diskutierte Erklärung liegt im möglichen Einfluss des Menstruationszyklus auf den Geruchssinn; dies wurde in mehreren Studien untersucht (Derntl et al., 2013; Doty et al., 1981). Es wurden zwar Unterschiede bezüglich der Sensitivität des Geruchssinns im Laufe eines Menstruationszyklus festgestellt – doch diese Unterschiede traten auch bei Frauen mit oraler Kontrazeption auf, welche keinen physiologi-

schen Menstruationszyklus aufweisen (Doty et al., 1981). Des Weiteren wurde wiederholt gezeigt, dass präpubertäre Mädchen ebenso besser in Riechtests abschneiden als gleichaltrige Jungen (Doty et al., 1984; Oleszkiewicz et al., 2019). Diese Ergebnisse stellen den dominierenden Einfluss der weiblichen Sexualhormone auf den Geruchssinn infrage, weshalb bisher kein wissenschaftlicher Konsens darüber existiert (Doty & Cameron, 2009). In Anbetracht der oft reproduzierten Ergebnisse eines besseren Geruchssinns von Frauen, lautet die dritte Hypothese: „Frauen nehmen häufiger Phantasmie bei Bestrahlung wahr als Männer.“

Abschließend sei erwähnt, dass in der vorliegenden Arbeit neben Phantasmie bei Bestrahlung ebenso Lichtphänomene bei Bestrahlung, sog. Phosphene, dokumentiert und analysiert wurden. Vorherige Studien zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Phosphenen und Phantasmie bei Bestrahlung (Hara et al., 2021). Diese Korrelation soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden, weshalb die vierte Hypothese lautet: „Phantasmie bei Bestrahlung tritt häufiger auf, wenn gleichzeitig Phosphene auftreten.“

Die vier Hypothesen beziehen sich zusammengefasst auf die Parameter Riechtest, Alter, Geschlecht und Phosphene und werden nachfolgend überprüft. Das langfristige Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Bestrahlungspatienten und deren behandelnde Ärzte für Phantasmie bei Bestrahlung stärker zu sensibilisieren. So können eine gezielte Aufklärung prädisponierter Patienten sowie ein sicheres Therapiemanagement gewährleistet werden. Dies kann die Compliance der Patienten und somit den Therapieerfolg der Strahlentherapie erhöhen.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Die Nase

2.1.1 Makroskopische Anatomie der Nase

Die Nase befindet sich im horizontalen mittleren Drittel des Gesichts und variiert interindividuell in Größe und Form (Patel, 2017). Ihr Skelett besteht aus einem kranialen knöchernen Anteil, dessen äußerer Teil vom Nasenbein (Os nasale), Oberkiefer (Maxilla) und Stirnbein (Os frontale) gebildet wird, und einem größeren knorpeligen Anteil (Lenarz & Boenninghaus, 2012). Letzterer setzt sich aus mehreren Knorpeln zusammen: Die Flügelknorpel (Cartilagine alares majores und minores) formen zusammen mit Bindegewebe die Nasenflügel (Alae nasi) (Schünke et al., 2022b). Der Septumknorpel (Cartilago septi nasi) stellt den unteren Teil der Nasenscheidewand (Septum nasi) dar. Der obere Teil der Nasenscheidewand ist knöchern und wird hauptsächlich vom Siebbein (Os ethmoidale) und Pflugscharbein (Vomer) gebildet (Lenarz & Boenninghaus, 2012). Die Nasenscheidewand trennt die zwei

Nasenhöhlen (Cavitates nasi) voneinander. In jeder Nasenhöhle befinden sich an der lateralen Wand drei Nasenmuscheln (Conchae nasales superior, media und inferior), welche die drei Nasengänge (Meatus nasi superior, media und inferior) begrenzen (Schünke et al., 2022b). Durch diese zieht der Luftstrom über die hintere Nasenöffnung (Choana) in den Nasenrachen (Nasopharynx). Die Nasenschleimhaut ist mit einem submukösen Venenplexus ausgestattet, der Vasokonstriktion und -dilatation ermöglicht und so den Luftstrom regulieren kann (Hanif et al., 2000). Im Bereich der Nasenmuscheln wird der Venenplexus aufgrund seiner prominenten Ausprägung als Schwellkörper bezeichnet (Corpora cavernosa nasi) (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019a). Vasokonstriktion und -dilatation unterliegen einem zirkadianen Rhythmus und sind als „nasal cycle“ bereits 1977 beschrieben worden (Hasegawa & Kern, 1977). Über die Nasengänge ist die Nase mit den vier paarigen pneumatisierten Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales) und dem Tränen-Nasen-Gang (Ductus nasolacrimalis) verbunden (Schünke et al., 2022b). Das Riechepithel befindet sich am Nasendach (Tectum nasi) und nimmt eine Fläche von ca. 3 cm² pro Seite ein (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b).

2.1.2 Mikroskopische Anatomie der Nase

Mit Ausnahme des Nasenvorhofs (Vestibulum nasi) ist die gesamte Nasenhöhle inklusive Nasenmuscheln und Nasennebenhöhlen mit Schleimhaut ausgekleidet (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019a). Der Nasenvorhof ist von Epidermis bedeckt (Regio cutanea), welche Haare (Vibrissen), Talgdrüsen und apokrine Schweißdrüsen enthält, und gleicht somit der äußeren Nasenhaut. Die Schleimhaut des Inneren der Nase lässt sich weiter unterteilen in respiratorische Schleimhaut (Regio respiratoria), die den Großteil der Nase mitsamt den Nasennebenhöhlen ausmacht, und Riechschleimhaut (Regio olfactoria). Letztere befindet sich hauptsächlich am Nasendach und zu einem kleineren Teil an der oberen Nasenscheidewand (Draguhn, 2023). Die Übergangszone zwischen respiratorischer und Riechschleimhaut ist nicht überall klar definiert und lässt somit keine exakte Begrenzung zu. Auch finden sich im Bereich der Riechschleimhaut mehrere Areale respiratorischer Schleimhaut und umgekehrt (Morrison & Costanzo, 1990).

Die respiratorische Schleimhaut besteht aus mehrreihigem Zylinderepithel und enthält Kinozilien, welche für die Reinigung des Nasensekrets zuständig sind (mukoziliäre Reinigung). Unter dem Epithel befindet sich die Lamina propria, die seromuköse Drüsen, Zellen für die Immunabwehr, Nerven sowie den bereits erwähnten Venenplexus enthält (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019a).

Die Riechschleimhaut ist ebenfalls aus einem mehrreihigen Zylinderepithel aufgebaut. Dieses enthält vier Zelltypen: Basalzellen bzw. Stammzellen, Stützzellen, Mikrovillizellen und

ca. 20 Millionen olfaktorische Sinneszellen (Draguhn, 2023; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b). Dabei machen die Sinneszellen bis zu 80 % aller Zellen aus (Farbman, 1992, zit. nach: Ronnett & Moon, 2002). Aus den Basalzellen entstehen fortwährend neue Sinneszellen, denn diese haben einen Lebenszyklus von nur drei bis sechs Wochen (Draguhn, 2023). Da die Sinneszellen neuronalen Ursprungs sind, stellt dies ein seltenes Beispiel regenerationsfähiger Neurone dar (Draguhn, 2023). Bei den Sinneszellen handelt es sich um bipolare Neurone, d. h. sie besitzen je nur einen Dendrit und ein Axon (Morrison & Costanzo, 1990; Ronnett & Moon, 2002). Der Dendrit überragt die Epitheloberfläche. Ihm aufgelagert sind 5 bis 30 sich im Riechschleim befindliche immobile Zilien (Draguhn, 2023; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b), die wiederum Geruchsrezeptoren (GR) für die Geruchsstoffe enthalten. Die Zilien dienen der Oberflächenvergrößerung zur besseren Aufnahme der Geruchsstoffe (Breer et al., 2006). Die Axone der Sinneszellen verlaufen in Nervenbündeln zur subepithelialen Lamina propria (Morrison & Costanzo, 1990). Diese enthält Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae), welche den sog. Riechschleim produzieren. Der Riechschleim bedeckt und spült die Schleimhaut (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b). In der Lamina propria lagern sich die marklosen Axone zu größeren Nervenbündeln zusammen – den Fila olfactoria (Doty et al., 1997; Morrison & Costanzo, 1990). Diese verlaufen schließlich durch Öffnungen der Siebplatte des Siebbeins zum Riechkolben (Bulbus olfactorius).

2.1.3 Physiologie der Nase

Die gemeinhin bekannteste Funktion der Nase und ihr Alleinstellungsmerkmal ist der Geruchssinn, welcher uns eine einzigartige Interaktion mit der Umwelt ermöglicht (Saraf-oleanu et al., 2009). Weniger bekannt, aber nicht weniger wichtig, ist das trigeminale System, über das wir verschiedene Reizqualitäten wahrnehmen können. Das Nasensekret schützt die Nase vor Austrocknung und reinigt sie mithilfe der Kinozilien (mukoziliäre Reinigung) (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019a). Weiterhin erwärmt und befeuchtet die Nase u. a. über das Nasensekret die eingeatmete Luft und schafft so ideale Bedingungen für die Alveolen der Lunge zum Gasaustausch (Bettlejewski & Bettlejewski, 2008). Durch die Viskosität des Nasensekrets und die Vibrissen werden zudem Luftpartikel und Schadstoffe gefiltert. Ferner enthält das Nasensekret verschiedene Immunglobuline, Enzyme und Proteine und trägt so einen wichtigen Teil zur Immunabwehr bei (Jones, 2001). Über ihre Anatomie und den daraus folgenden Luftstrom spielt die Nase eine wichtige Rolle für die Sprachbildung (Lenarz & Boenninghaus, 2012). Nicht zuletzt besitzt sie einen formgebenden und somit ästhetischen Aspekt (Patel, 2017).

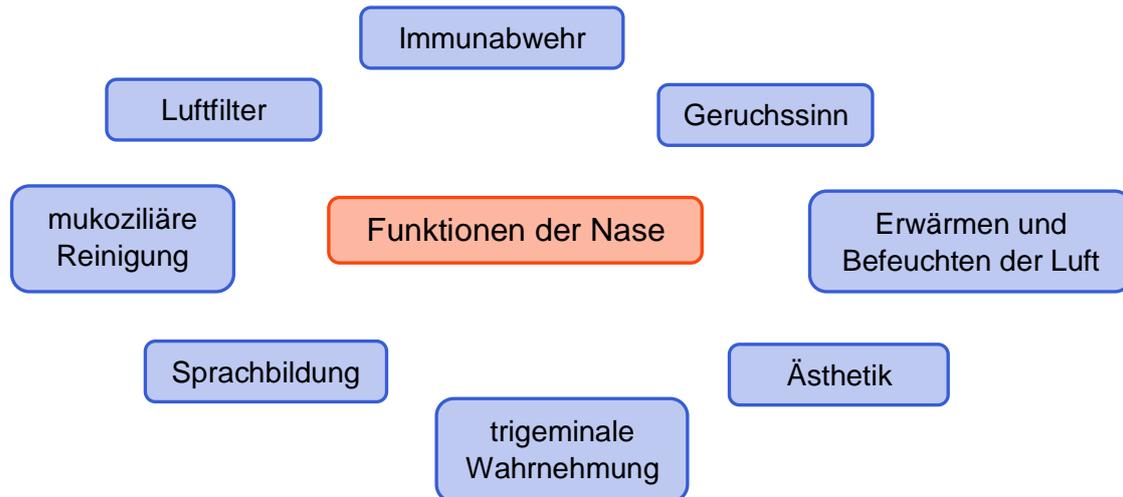


Abb. 2: Funktionen der Nase

2.2 Der Geruchssinn

Der Geruchssinn definiert zusammen mit dem trigeminalen System und dem Geschmackssinn den Begriff der „Chemosensibilität“ (Draguhn, 2023). Geruchs- und Geschmackssinn sind eng miteinander verknüpft. Im Unterschied zum Geschmackssinn als Nahsinn stellt der Geruchssinn einen sog. Fernsinn dar (Boesveldt & Parma, 2021).

2.2.1 Bedeutung des Geruchssinns

Die olfaktorische Gen-Familie ist mit einer Gesamtzahl von über 1000 GR-Genen eine der größten des menschlichen Genoms und wurde 1991 von Buck und Axel erstmals beschrieben (Buck & Axel, 1991). Im Laufe der Evolution ist die Anzahl der funktionellen GR jedoch stark zurückgegangen (Draguhn, 2023). Der Mensch besitzt über 350 aktive GR (Maresh et al., 2008) bei über 1 000 GR insgesamt – d. h. nur ungefähr ein Drittel der GR sind aktiv (Glusman et al., 2001). Die Reduktion aktiver GR beim Menschen wird u. a. mit dem abnehmenden evolutionären Selektionsdruck erklärt (Maresh et al., 2008) – der Geruchssinn war nicht mehr der entscheidende Sinn zum Überleben. Dies erklärt auch die große Heterogenität der GR – bei einem überlebenswichtigen Sinn gäbe es diese Heterogenität nicht in einem so großen Ausmaß (Draguhn, 2023).

Dennoch hat der Geruchssinn nach wie vor eine entscheidende Bedeutung in vielen Aspekten des Lebens. Das liegt u. a. daran, dass die evolutionäre Größenzunahme des Gehirns die Abnahme aktiver GR teilweise kompensiert hat: Die Verarbeitung von Geruchsreizen ist umfangreicher geworden (Sarafoleanu et al., 2009).

Für folgende drei Lebensbereiche ist der Geruchssinn nach wie vor entscheidend (Stevenson, 2010): Erstens: Nahrungsaufnahme – der Geruchssinn reguliert den Appetit und

die Verdauung. Auch bei der Detektion von Nahrung und der Entscheidung, ob etwas essbar ist oder nicht, spielt der Geruchssinn eine essenzielle Rolle (Stevenson, 2010). Feten reagieren bereits ab der ca. 30. Schwangerschaftswoche auf Geruchsstoffe der mütterlichen Nahrung, welche ins Fruchtwasser gelangen (Han et al., 2023). Dies beeinflusst maßgeblich postnatale Geruchs- und Nahrungspräferenzen (Beauchamp & Mennella, 2011; Schaal et al., 2000). Nicht zuletzt orientiert sich das Neugeborene mittels Geruchssinns beim Stillen (Doucet et al., 2012)

Zweitens: soziales Verhalten – der Geruchssinn beeinflusst die Partnerwahl sowie weitere soziale Beziehungen (Lübke & Pause, 2015). Die Wahrnehmung des kindlichen und elterlichen Körpergeruchs ist maßgeblich für die Eltern-Kind-Bindung verantwortlich (Croy et al., 2019). Auch Emotionen werden über diesen Sinn moduliert (Zald & Pardo, 1997).

Drittens: Die Detektion von und somit der Schutz vor Umweltgefahren, wie Feuer, Gift oder Verwesung. An diesen Beispielen wird wiederum die Verknüpfung von Gerüchen mit Emotionen deutlich – Ekel und Angst werden hier hervorgerufen (Stevenson, 2010).

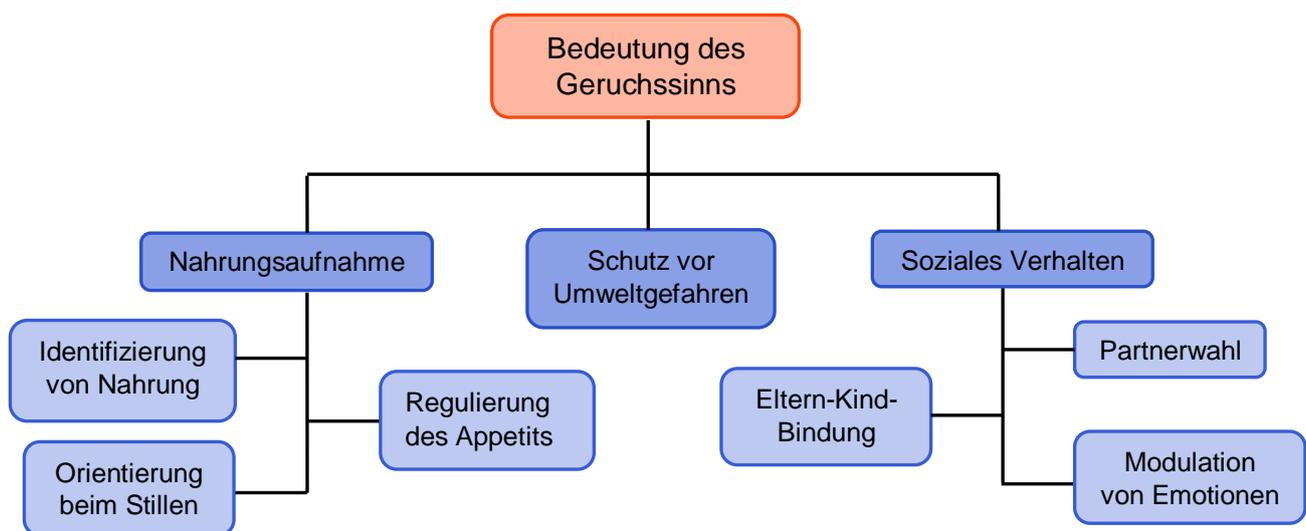


Abb. 3: Bedeutung des Geruchssinns, modifiziert nach Stevenson, 2010

2.2.2 Periphere olfaktorische Verarbeitung

Es gibt zwei Wege, wie Geruchsstoffe zum Riechepithel gelangen: orthonasal mit dem Luftstrom beim Einatmen und retronasal während der Nahrungsaufnahme über den Oro- und Nasopharynx beim Ausatmen (Small et al., 2005) (siehe Abb. 4). Letzteres erklärt die enge Verknüpfung von Riechen und Schmecken und wird deshalb auch gustatorisches Riechen genannt (Lenarz & Boenninghaus, 2012). Die Wahrnehmung und Verarbeitung von ortho- und retronasalem Riechen unterscheiden sich z.T. erheblich. So fanden sich in einer fMRT-Studie unterschiedliche aktivierte Areale bei ortho- und retronasalem Riechen (Small et al.,

2005). Im Folgenden wird auf den orthonasalen Weg eingegangen, der bei der vorliegenden Arbeit im Vordergrund steht.

Mit dem normalen Atemstrom gelangen ca. 5 % bis 15 % der eingeatmeten Luft zum Riechepithel (Kühn et al., 2016). Dieser Anteil kann aktiv durch sog. Schnüffeln gesteigert werden. Zunächst müssen sich die Geruchsstoffe im Riechschleim lösen, bevor sie verarbeitet werden können. Hierfür stehen vielen Stoffen Odorant-Bindungsproteine als Vehikel zur Verfügung (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019b). Für die Verarbeitung verantwortlich sind zunächst die Zilien, auf welchen sich G-Protein-gekoppelte GR befinden. Diese setzen über die Stimulation der Adenylylcyclase die Transduktion in Gang. Die Öffnung von Ionenkanälen durch cyclisches Adenosinmonophosphat führt zu einem depolarisierenden Rezeptorpotenzial entlang des Dendriten (Draguhn, 2023). Dieses wird nun von der Sinneszelle selbst in ein Aktionspotential umgewandelt, weswegen die olfaktorischen Sinneszellen zu den primären Sinneszellen zählen (Schünke et al., 2022a). Die Aktionspotentiale werden in den Fila olfactoria weitergeleitet.

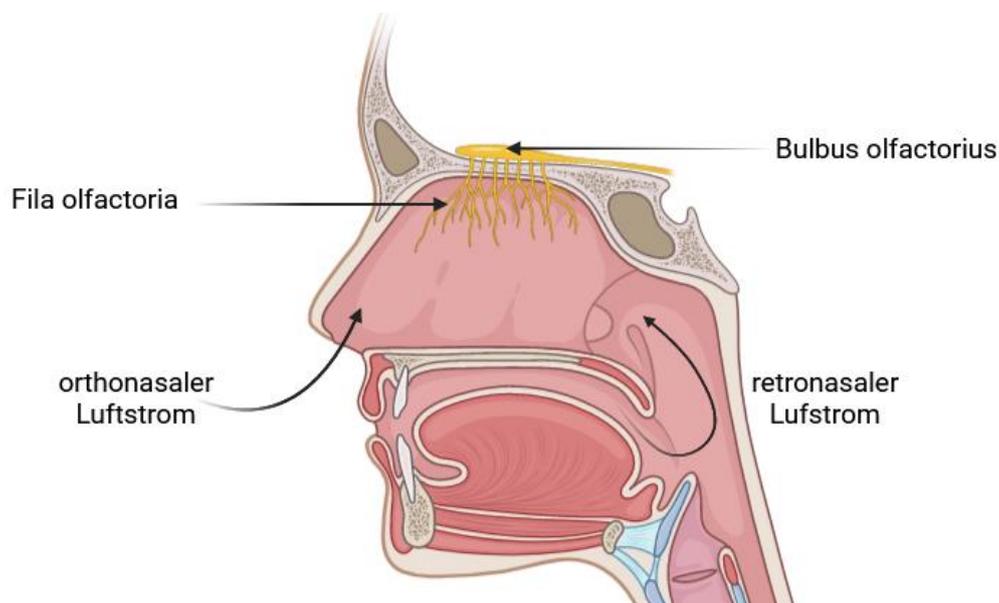


Abb. 4: Wege des Luftstroms zum Riechepithel

Bemerkung: erstellt mit BioRender.com

2.2.3 Zentrale olfaktorische Verarbeitung

Der Nervus (N.) olfactorius, der als Hirnnerv I die Summe aller Fila olfactoria beinhaltet, erreicht den Bulbus olfactorius (siehe Abb. 4). Dieser gehört zum Großhirn (Telencephalon) und ist die erste Verschaltungsstation des Zentralen Nervensystems (ZNS) (Schünke et al., 2022a). Sein Volumen korreliert positiv mit dem Geruchssinn – bei beeinträchtigtem Geruchssinn ist das Volumen vermindert (Müller et al., 2005). Im Bulbus olfactorius gibt es verschiedene Zelltypen. Dabei bilden die apikalen Dendriten der Mitral- und Büschelzellen

Synapsen mit den Axonen der olfaktorischen Sinneszellen (Draguhn, 2023). Diese Synapsenbildung wird als olfaktorischer Glomerulus bezeichnet (Schünke et al., 2022a). Über Axonkollaterale stehen die Mitral- und Büschelzellen mit den periglomerulären Zellen und den Körnerzellen in Verbindung. Diese zwei Zelltypen wiederum hemmen die Aktivität der Mitral- und Büschelzellen (Schünke et al., 2022a), was eine Kontrastverstärkung hervorruft (Doty et al., 1997).

Jeder Glomerulus erkennt ausschließlich einen speziellen GR, was die Diskrimination verschiedener Gerüche ermöglicht (Draguhn, 2023; Han et al., 2023). Es gibt über 5 500 Glomeruli in einem menschlichen Bulbus olfactorius, was einem Verhältnis von ungefähr 16 Glomeruli pro GR entspricht (Maresh et al., 2008). Diese Konvergenz erhöht die Geruchssensibilität (Sarafoleanu et al., 2009).

Nach Verschaltung der Information erfolgt deren Weitergabe über die Axone der Mitral- und Büschelzellen. Diese laufen als Riechstrang (Tractus olfactorius) hauptsächlich ipsilateral zum phylogenetisch alten, primären Riechhirn. Zu diesem gehören folgende Strukturen: der Nucleus (Ncl.) olfactorius anterior, der präpiriforme und piriforme Kortex, der Ncl. corticalis amygdalae sowie die Area entorhinalis (Doty et al., 1997). Die Beteiligung von Ncl. corticalis amygdalae und Area entorhinalis erklärt u. a. die Verknüpfung von Gerüchen mit Emotionen und Erinnerungen (Wilson et al., 2014). Diese einzigartige Verknüpfung passiert zudem sehr schnell und unbewusst, da der Thalamus nicht zwischengeschaltet ist (Han et al., 2023). Die Umgehung des Thalamus ist eine herausragende Eigenschaft des Geruchssinns, die ihn von allen anderen Sinnen unterscheidet (Schünke et al., 2022a).

Nach der Passage des primären Riechhirns nehmen die Informationen mehrere Wege: Zum einen gibt es Verknüpfungen zu subkortikalen Arealen wie dem limbischen System und dem Hypothalamus. Zum anderen werden neokortikale Areale angesteuert, wie der orbitofrontale Kortex und die Insel (Insula), weshalb Gerüche bewusst wahrgenommen und interpretiert werden können. Auch der Hirnstamm hat Verbindungen zum primären Riechhirn (Draguhn, 2023). Es ist zu betonen, dass viele Verbindungen der Riechbahn bidirektional funktionieren, sodass ständig Feedback zwischen den Arealen gegeben wird (Wilson et al., 2014).

2.2.4 Trigeminales System

Neben dem Geruchssinn gibt es ein zweites essenzielles System zur Wahrnehmung von Reizstoffen – das intranasale trigeminale System. Der N. trigeminus als Hirnnerv V versorgt die Nase sensibel (Lenarz & Boenninghaus, 2012). Dabei ist der N. ophthalmicus (V1) für den vorderen Teil der Nasenhöhle zuständig und der N. maxillaris (V2) für deren hinteren Teil (Hummel & Livermore, 2002). Die Afferenzen leiten somatosensible Informationen zum Ganglion trigeminale (Doty et al., 1997). Von dort werden folgende Hirnnervenkerne des

N. trigeminus angesteuert: der Ncl. mesencephalicus, Ncl. principalis und Ncl. spinalis (Doty et al., 1997). Als Tractus trigeminothalamicus ziehen die Axone schließlich zum Ncl. ventralis posteromedialis des Thalamus mit nachfolgender Weiterleitung zum Gyrus postcentralis, dem somatosensiblen Kortex (Schünke et al., 2022c).

Zu den wahrgenommenen Qualitäten zählen die Schmerzwahrnehmung (Nozizeption), Berührung sowie Temperaturwahrnehmung (Thermozeption) (Doty et al., 1997). Hieraus wird deutlich, welche wichtige Funktion dem trigeminalen System zukommt: die Wahrnehmung von Umweltgefahren und gefährlichen Substanzen mit nachfolgender Auslösung von Schutzreflexen (Hummel & Livermore, 2002).

Das olfaktorische und das trigeminale System sind eng miteinander verbunden (Hummel & Livermore, 2002). Beispielsweise kann der piriforme Kortex als Teil des primären Riechhirns durch trigeminale Reizstoffe aktiviert werden (Hummel et al., 2009). Zu diesen Reizstoffen gehören u. a. Kohlenstoffdioxid und Capsaicin (Doty et al., 1997). Die meisten Geruchsstoffe wiederum aktivieren neben den olfaktorischen Sinneszellen auch die freien Nervenendigungen des N. trigeminus (Doty et al., 1978). Die Interaktion zwischen beiden Systemen beeinflusst die Wahrnehmung von Geruch- und Reizstoffen erheblich (Hummel & Livermore, 2002).

2.3 Systematik der Riechstörungen

Ein physiologischer Geruchssinn wird als Normosmie, Riechstörungen allgemein als Dysosmie bezeichnet (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023). Die Prävalenz allgemeiner Dysosmien von ungefähr 20 % zeigt, wie relevant diese Erkrankungen für die Bevölkerung und das Gesundheitssystem sind (Brämerson et al., 2004; Landis et al., 2004). Die Patienten beklagen oft eine verminderte Lebensqualität durch Einschränkungen beim Kochen, Essen, dem Wahrnehmen von schlecht gewordenen Lebensmitteln oder ihrem Körpergeruch (Miwa et al., 2001; Temmel et al., 2002). Patienten mit Dysosmie leiden zudem häufiger an Depressionen als die Allgemeinbevölkerung (Deems et al., 1991; zit. nach: Frasnelli & Hummel, 2005).

Eine bewährte Systematik stellt die Einteilung in quantitative und qualitative Dysosmien dar (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023):

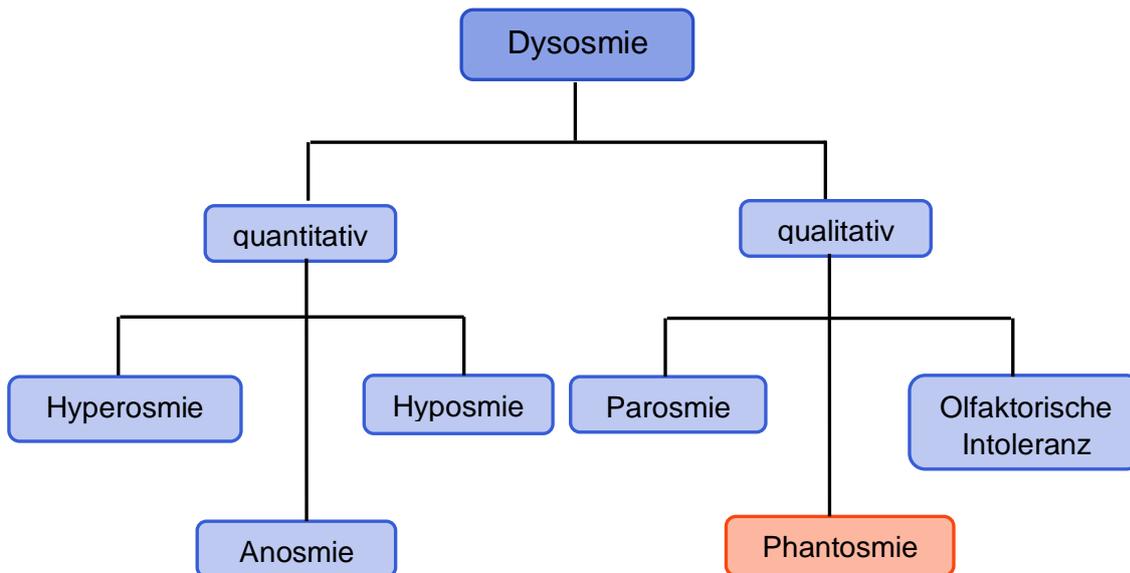


Abb. 5: Einteilung der Dysosmien in quantitativ und qualitativ

Bemerkungen: „Phantosmie“ ist als die hier untersuchte Dysosmie farblich hervorgehoben.

2.4 Quantitative Riechstörungen

Quantitative Dysosmie umfasst in den meisten Fällen einen abgeschwächten bis nicht mehr vorhandenen Geruchssinn. Hyposmie bezeichnet dabei einen verminderten Geruchssinn, während Anosmie einen Verlust bzw. eine starke Einschränkung des Geruchssinns definiert (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Des Weiteren gibt es die sog. spezifische Anosmie; dabei können ausschließlich spezielle Geruchsstoffe nicht wahrgenommen werden, bei ansonsten normalem Geruchssinn (Amoore, 1967). In seltenen Fällen führt eine Hyperosmie zu einer verstärkten Empfindlichkeit gegenüber Geruchsstoffen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023).

2.4.1 Epidemiologie

Die Prävalenz für Hyposmie liegt je nach Studie bei 13 % bis 18 % und die Prävalenz für Anosmie bei 4 % bis 6 % (Brämerson et al., 2004; Vennemann et al., 2008). Ältere Menschen über 80 Jahre weisen diesbezüglich weitaus höhere Prävalenzen auf (63 % bis über 80 %) (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002).

2.4.2 Ätiologie

Die Ursachen für quantitative Dysosmien sind vielfältig und werden zunächst in sinusal und nicht-sinusal unterteilt (Damm et al., 2004). Die sinusalen Ursachen stellen mit einem Anteil von 67 % die mit Abstand größte Gruppe dar (Damm et al., 2019). Dazu

gehören neben Entzündungen der Nase und Nasennebenhöhlen auch respiratorische Ursachen wie z. B. die Septumdeviation. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung verschiedener Ursachen. Dabei ist zu beachten, dass weitere Studien teilweise eine andere Häufigkeitsverteilung beobachteten; es dominierte z. B. die postinfektiöse Dysosmie mit 45 % bzw. 39 % als häufigste Ursache, gefolgt von traumatischen Ursachen mit 20 % (Reden et al., 2006; Temmel et al., 2002). Zudem treten durch die Coronavirus-Krankheit-2019-(COVID-19)-Pandemie postinfektiöse Ursachen zunehmend in den Vordergrund, da diese Infektion in mindestens 47 % der Fälle zu Hyposmie führt (Borsetto et al., 2020; Karamali et al., 2022).

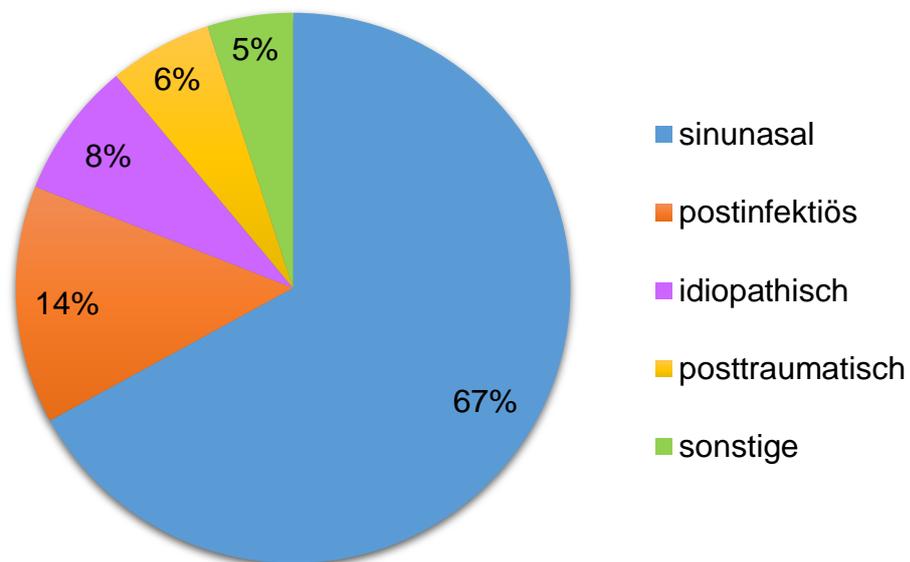


Abb. 6: Ätiologie der Dysosmien, modifiziert nach Damm et al., 2019
 Bemerkungen: sonstige Ursachen – iatrogen, toxisch, kongenital

2.4.3 Diagnostik

Grundsätzlich gehören zu jeder Diagnostik eine strukturierte Anamnese sowie eine körperliche Untersuchung. Es sollte explizit der Frage nach Parosmie und/oder Phantosmie nachgegangen werden, da diese Dysosmien häufiger zusammen mit Hyp- bzw. Anosmie auftreten (Pellegrino et al., 2021). Die starre Nasenspiegelung (Rhinoskopie) ist ebenfalls unverzichtbar. Diese soll sowohl vor als auch nach der Gabe abschwellender Nasentropfen durchgeführt werden (Kühn et al., 2016). Dadurch können oft bereits sinunasale von nicht-sinusalen Ursachen unterschieden werden. Wichtig ist außerdem die Abklärung neurologischer, insbesondere neurodegenerativer Krankheiten, da Hyp- bzw. Anosmie häufige Frühsymptome dieser Krankheiten darstellen (Marin et al., 2018). Die bekanntesten

Krankheiten diesbezüglich sind der Morbus Alzheimer und der Morbus Parkinson (Mesholam et al., 1998).

Es gibt viele verschiedene Methoden zur Quantifizierung des Geruchssinns (siehe Abb. 7). Im Folgenden wird auf ausgewählte Methoden für das orthonasale Riechvermögen eingegangen.

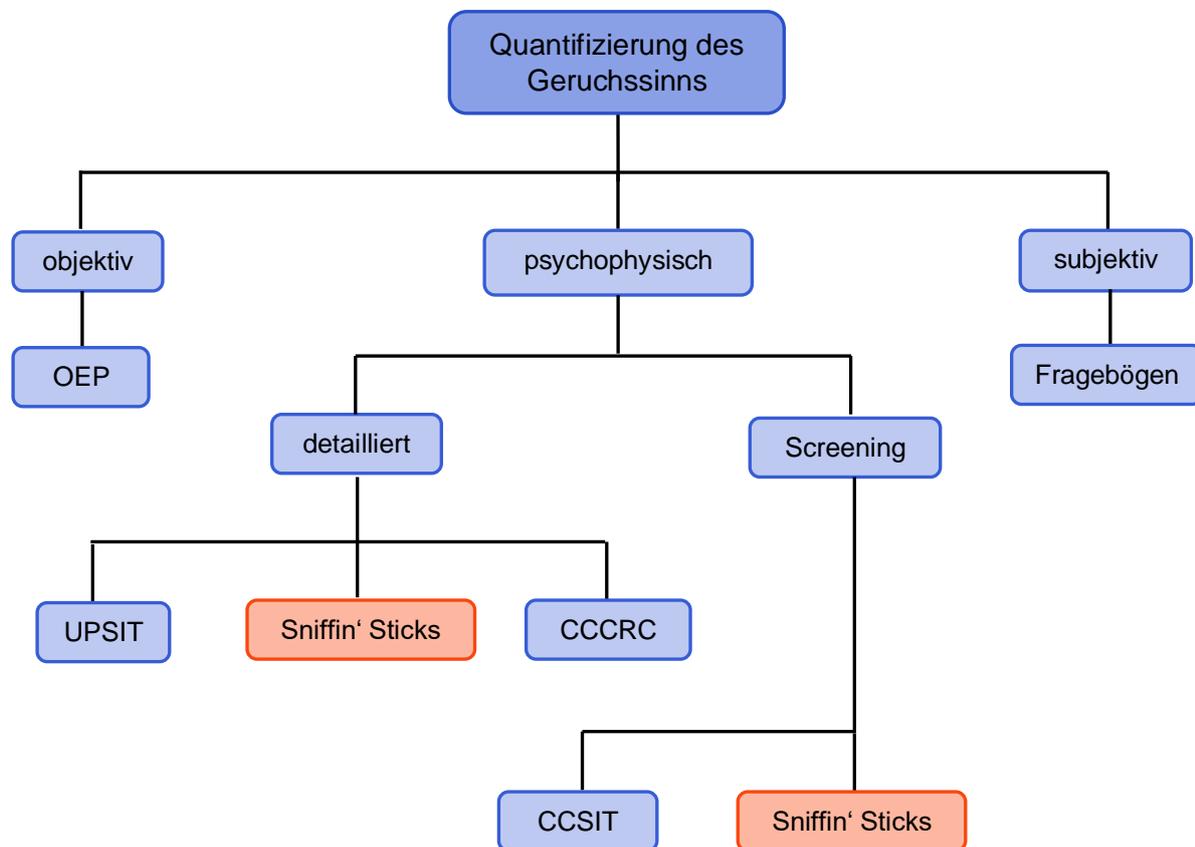


Abb. 7: Ausgewählte Methoden zur Quantifizierung des Geruchssinns

Bemerkungen: CCCRC – Test of Connecticut Chemosensory Clinical Research Center, CCSIT – Cross-Cultural Smell Identification Test, OEP – olfaktorisch evozierte Potenziale, UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test.

“Sniffin’ Sticks” sind als das hier verwendete Verfahren farblich hervorgehoben.

Im Klinikalltag niederschwellig ist die Anwendung subjektiver Methoden, bei der Patienten standardisierte Fragebögen oder Skalen in Bezug auf ihr Empfinden der Dysosmie ausfüllen (Hummel et al., 2017). Diese Methoden allein sind allerdings unzuverlässig und sollten nur in Kombination mit weiteren Verfahren angewandt werden (Hummel et al., 2017; Landis, 2003). Objektive Methoden sind wiederum unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Hier hat sich in der Praxis die Untersuchung olfaktorisch evozierter Potentiale etabliert (Hummel et al., 2000). Da diese Untersuchung jedoch aufwendig ist und spezielle Geräte, sog. Olfaktometer, benötigt, wird sie nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Weitere objektive Methoden, wie das Elektro-Olfaktogramm oder das fMRT

nach olfaktorischer Reizung, sind in der Klinik nicht etabliert und werden hauptsächlich experimentell eingesetzt (Kühn et al., 2016).

Weitaus verbreiteter in der Praxis sind psychophysische Methoden, welche die Mitarbeit des Patienten erfordern. Der Aufbau und die Materialien dieser Tests sind im Vergleich zu den objektiven Methoden simpler, sodass eine standardmäßige Durchführung in vielen Kliniken gewährleistet werden kann. Mittels Screening-Verfahren kann eine Anosmie ausgeschlossen werden (Gudziol & Förster, 2002). Im deutschsprachigen Raum hat sich dafür eine Variante der „Sniffin‘ Sticks“ etabliert. Dieser Test wurde erstmals 1996 vorgestellt (Kobal et al., 1996). Dieses Screening-Verfahren basiert auf der Identifikation, also der richtigen Benennung von Gerüchen anhand vorgegebener Begriffe. Hiermit erfolgt der Ausschluss einer Anosmie, bevor in detaillierteren Tests der Geruchssinn genauer untersucht wird. Es ist zu beachten, dass die Benennung von Gerüchen sowohl von sprachlichen als auch von kognitiven und kulturellen Aspekten abhängt. Dies muss bei der Untersuchung berücksichtigt werden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a).

Detaillierte Testverfahren sind beispielsweise der v.a. in den USA angewandte UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) (Doty et al., 1984) und der CCRC (Test of Connecticut Chemosensory Clinical Research Center) (Hummel et al., 1997). In Deutschland bzw. Europa haben sich die „Sniffin‘ Sticks“ etabliert, so dass nachfolgend näher auf sie eingegangen wird.

Der „Sniffin‘ Sticks“ Test besteht aus drei Subtests: die Schwellentestung, die Diskrimination und die Identifikation (Hummel et al., 1997). Mit diesen Subtests werden unterschiedliche Bereiche der olfaktorischen Verarbeitung untersucht. Diskrimination und Identifikation korrelieren mit den kognitiven Fähigkeiten des Patienten, während die Schwellentestung davon weitgehend unabhängig ist (Hedner et al., 2010). Dies kann so interpretiert werden, dass Diskrimination und Identifikation vorrangig die zentrale olfaktorische Verarbeitung prüfen, während sich die Schwellentestung auf die periphere olfaktorische Verarbeitung fokussiert. Für die Schwellentestung stehen 48 „Sniffin‘ Sticks“ zur Verfügung. Diese ähneln Filzstiften, deren Tamponade mit flüssigen Geruchsstoffen getränkt ist (Hummel et al., 2007). Im Fall des Schwellentests wird der Geruchsstoff n-Butanol oder Phenylethylalkohol in einer in 16 Schritten aufsteigenden Konzentration dargeboten; die höchste Konzentration liegt bei 4 % (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Für jede Konzentration werden dem verblindeten Patienten drei Stifte in zufälliger Reihenfolge angeboten. Dabei enthält nur einer der drei Stifte den Geruchsstoff, welchen der Patient identifizieren muss. Um ein zufällig richtiges Ergebnis unwahrscheinlicher zu machen, werden die drei Stifte der gleichen Konzentration zweimal hintereinander angeboten. Liegt der Patient mit seiner Wahl falsch, werden die drei Stifte mit der nächst-höheren Konzentration dargeboten. Liegt der Patient mit seiner Wahl

zweimal richtig, ist der erste Umkehrpunkt erreicht. Nun werden erneut die drei Stifte mit der niedrigeren Konzentration angeboten. Dieser Test wird durchgeführt, bis sieben Umkehrpunkte erreicht sind und aus den letzten vier Umkehrpunkten das arithmetische Mittel berechnet werden kann. Das arithmetische Mittel stellt die Riechschwelle des Patienten dar (Hummel et al., 1997). Die Riechschwelle ist allgemein definiert als die Geruchskonzentration, welche in 50 % der Fälle erkannt wird (Hummel et al., 2017).

Der Diskriminationstest prüft, wie gut der Patient Gerüche voneinander unterscheiden kann. Hierfür bekommt er verblindet je drei „Sniffin‘ Sticks“ in zufälliger Reihenfolge vorgehalten. Davon beinhalten zwei Stifte den gleichen Geruch und der dritte Stift einen anderen. Letzteren muss der Patient erkennen. Alle Gerüche sind überschwellig konzentriert, sodass bei physiologischer Riechschwelle eine bewusste Geruchswahrnehmung gewährleistet wird (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Der Subtest wird mit 16 Sets à drei Stiften durchgeführt. Für jedes richtige Ergebnis gibt es einen Punkt, sodass maximal 16 Punkte erreicht werden können.

Der Identifikationstest prüft die Fähigkeit des Patienten, Gerüche anhand vorgegebener Begriffe richtig zu benennen. Hierfür stehen 16 unterschiedlich riechende Stifte à vier Begriffe zur Verfügung. Auch in diesem Subtest sind die Gerüche überschwellig konzentriert. Es gibt für jedes richtige Ergebnis einen Punkt mit einer maximal erreichbaren Punktzahl von 16.

Aus den Ergebnissen der drei Subtests ergibt sich durch Addition der „Schwelle + Diskrimination + Identifikation-Wert“ (SDI-Wert), welcher eine Einordnung des Geruchssinns in „Normosmie“, „Hyposmie“ oder „Anosmie“ ermöglicht (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Hyposmie ist dabei definiert ab einem Gesamtergebnis von unter 30,75 Punkten (Oleszkiewicz et al., 2019). Es ist zu beachten, dass der gesamte Test auf dem Forced-Choice-Prinzip beruht (Hummel et al., 1997) – der Patient muss sich für ein Ergebnis entscheiden, selbst wenn er der Meinung ist, nichts gerochen zu haben. So wird die unter-schwellige Wahrnehmung von Gerüchen besser berücksichtigt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a).

2.4.4 Therapie

Die Therapie von quantitativer Dysosmie umfasst verschiedene Ansätze und richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache. Nachfolgend wird auf ausgewählte, häufig eingesetzte Verfahren eingegangen.

Eine in den letzten Jahren immer häufiger angewandte Therapie ist das Riechtraining (Damm et al., 2019; Hummel et al., 2009). Dieses folgt einem festen Schema mit definierten Gerüchen. Zweimal täglich – morgens und abends – wird für je 10 s an folgenden vier Düften

gerochen: Nelke, Rose, Eukalyptus und Zitrone (Hummel et al., 2009). Je länger das Riechtraining erfolgt, desto mehr verbessert sich insbesondere die Geruchsidentifikation (Sorokowska et al., 2017). Riechtraining ist mittlerweile besonders für postinfektiöse und posttraumatische Dysosmie evidenzbasiert etabliert und hat im Vergleich zu medikamentösen und operativen Therapien ein sehr geringes Nebenwirkungsprofil (Sorokowska et al., 2017).

Medikamentös werden oft Glucocorticoide, sowohl lokal als auch systemisch, angewandt. Für sinunasale Ursachen ist ihr Einsatz evidenzbasiert etabliert (Banglawala et al., 2014) und auch für postinfektiöse Ursachen kann ihr Einsatz erwogen werden (Addison et al., 2021). Aufgrund erheblicher Nebenwirkungen bei längerfristiger Anwendung sind Glucocorticoide für eine Langzeittherapie allerdings nicht geeignet (Dilber et al., 2023; Hummel et al., 2017). Weiterhin ist Zink bzw. Zinkgluconat und -sulfat ein in vielen Studien untersuchtes Pharmakon. Dieses wird evidenzbasiert in Kombinationstherapie mit Prednisolon oder als Monotherapie bei posttraumatischer Dysosmie empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023; Jiang et al., 2015). Bei postinfektiösen Ursachen hingegen scheint Zink keinen signifikant positiven Effekt zu haben (Addison et al., 2021). Die Datenlage zu den oft eingesetzten Antibiotika, wie z. B. Makrolide oder Minocyclin, ist widersprüchlich, ihre Evidenz ist nicht gesichert (Damm et al., 2019; Videler et al., 2011). Ein neuer, vielversprechender medikamentöser Therapieansatz stellen hingegen monoklonale Antikörper dar: Diese zeigten in mehreren Studien signifikante Therapieerfolge bei sinunasalen Dysosmien (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023).

Operationen (OPs) wie die Septumplastik und die Konchotomie, bei der die Nasenmuscheln verkleinert werden, sind bei sinunasalen Ursachen der Dysosmie ebenfalls eine Option. Durch diese OPs wird die Nasenatmung erleichtert, womit mehr Geruchsstoffe zum Riechepithel gelangen. Gleichwohl der Großteil der Patienten von einer OP profitiert, muss das Risiko einer iatrogenen Verschlechterung des Geruchssinns gegen den Nutzen sorgfältig abgewogen werden (Damm et al., 2003). Aufgrund dieses Risikos werden in der aktuellen S2k-Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen operative Therapien nicht empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023).

2.4.5 Prognose

Allgemein gilt: Je schneller eine Therapie der Dysosmie eingeleitet wird, desto besser ist die Prognose. Für postinfektiöse und posttraumatische Dysosmie beispielsweise sollte die Therapie vorzugsweise innerhalb des ersten Jahres begonnen werden (Deutsche Gesell-

schaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023). Postinfektiöse Dysosmie weist außerdem eine spontane Besserung in ungefähr ein Drittel der Fälle innerhalb eines Jahres auf. Posttraumatische Dysosmie kann sich ebenfalls spontan bessern, deren Häufigkeit ist jedoch mit 10 % der Fälle innerhalb eines Jahres geringer als bei der postinfektiösen Dysosmie (Reden, et al., 2006). Abschließend ist zu erwähnen, dass Hyposmie insbesondere bei Älteren mit einer erhöhten Langzeit-Mortalität assoziiert ist, welche sich nicht ausschließlich durch neurodegenerative Krankheiten erklären lässt (Liu et al., 2019). Dies hebt die Wichtigkeit der Diagnose von Dysosmie und deren Therapie hervor.

2.5 Qualitative Riechstörungen

Zur Gruppe der qualitativen Dysosmie zählen die in dieser Arbeit untersuchte Phantosmie, die Parosmie sowie die olfaktorische Intoleranz. Bei Parosmie handelt es sich um eine veränderte Geruchswahrnehmung in Anwesenheit eines Geruchsstoffes. Dieser riecht plötzlich anders, meistens unangenehmer als vorher. Phantosmie hingegen beschreibt die Wahrnehmung eines Geruchs in Abwesenheit eines Geruchsstoffes – ein Geruchsphantom (Leopold, 2002). In manchen Quellen erfolgt diesbezüglich eine genauere Unterteilung: „Phantosmie“ beschreibt dann ausschließlich Geruchsphantome, „die länger als ein paar Sekunden anhalten“. Wenn der Geruch „nur ein paar Sekunden anhält“, wird von „Geruchshalluzination“ gesprochen (Leopold, 2002). Da diese Unterteilung in der Literatur nicht einheitlich ist, werden diese zwei Begriffe zur Vereinfachung nachfolgend als „Phantosmie“ zusammengefasst. Zuletzt beschreibt die olfaktorische Intoleranz eine „[ü]bersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler oder sogar verminderter olfaktorischer Sensitivität“ (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023).

2.5.1 Epidemiologie

Je nach Studie beträgt die Prävalenz von Parosmie in der Allgemeinbevölkerung zwischen 2 % und 4 % (Landis et al., 2004; Nordin et al., 2007). Die Prävalenz von Phantosmie allgemein liegt bei ca. 1 %, wobei Menschen über 60 Jahre mit 5 % etwas häufiger betroffen sind (Landis et al., 2004; Sjölund et al., 2017). Es ist zu beachten, dass die Prävalenzen in Anwesenheit von Hyp- und Anosmie weitaus höher liegen: über 40 % der Betroffenen erleben Parosmie und/oder Phantosmie (Pellegrino et al., 2021; Reden et al., 2006). Weiterhin tritt Parosmie bei vorhandener quantitativer Dysosmie häufiger auf als Phantosmie: Verschiedene Studien ergaben eine Spannbreite der Prävalenz von 10 % bis 60 % für Parosmie, im Gegensatz zu 3 % bis 16 % für Phantosmie (Pellegrino et al., 2021). Das weibliche

Geschlecht, jüngeres Alter sowie postinfektiöse Dysosmie begünstigen das Auftreten von Parosmie (Pellegrino et al., 2021; Zilstorff, 1966). Für Phantosmie wurde ebenfalls eine positive Korrelation mit jüngeren Alter gezeigt (Bainbridge et al., 2018; Pellegrino et al., 2021). Allerdings wurde die beobachtete Assoziation von Phantosmie mit dem weiblichen Geschlecht (Bainbridge et al., 2018; Sjölund et al., 2017) in neueren Studien infrage gestellt (Pellegrino et al., 2021).

2.5.2 Ätiologie

Qualitative Dysosmien treten häufiger in Zusammenhang mit quantitativen Dysosmien auf. Hauptursächlich sind hierbei postinfektiöse Ursachen, gefolgt von sinusalen und traumatischen Ursachen (Pellegrino et al., 2021; Reden et al., 2006). Pathophysiologisch wurden sowohl periphere als auch zentrale Läsionen identifiziert. Obwohl nicht abschließend geklärt, werden vorrangig periphere Läsionen für Parosmien verantwortlich gemacht (Pellegrino et al., 2021). Durch z. B. Virusinfektionen kommt es zu einem Verlust von einigen olfaktorischen Sinneszellen (Yamagishi et al., 1994). Es wird vermutet, dass dadurch ein Teil der Geruchsstoffe nicht mehr korrekt verarbeitet wird, sodass stattdessen andere Gerüche wahrgenommen werden (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Zentrale Läsionen betreffen u. a. das Volumen des Bulbus olfactorius: Dieses ist bei hyposmischen Patienten mit Parosmie geringer als bei hyposmischen Patienten ohne Parosmie (Müller et al., 2005).

Die pathophysiologischen Mechanismen der Phantosmie sind Gegenstand aktueller Forschung; bisher gibt es dafür keinen Konsens (Pellegrino et al., 2021). Es finden sich ebenfalls periphere Läsionen: die Nervenbündel enthalten weniger Axone als die Nervenbündel bei normosmischen Patienten und weisen Fibrosierungen auf (Holbrook et al., 2005). Periphere Ursachen könnten weiterhin hyperaktive GR-Neuronen oder inaktive inhibitorische Neurone sein (Leopold et al., 1991; zit. nach: Frasnelli et al., 2004). Hinweise auf eine zentrale Beteiligung sind z. B. olfaktorische Auren bei epileptischen Anfällen, Migräne oder anderen neurologischen Krankheiten (Leopold, 2002). Auch kann Phantosmie bei Patienten mit fokaler Epilepsie durch gezielte Stimulation des Bulbus olfactorius und des orbitofrontalen Kortex hervorgerufen werden (Bérard et al., 2021; Penfield & Jasper, 1954, zit. nach: Bérard et al., 2021). Diese Beobachtungen deuten auf eine Beteiligung von hyperaktiven Neuronen im Gehirn hin (Frasnelli et al., 2004).

2.5.3 Diagnostik

Wie auch bei quantitativer Dysosmie sollten eine strukturierte Anamnese sowie klinische Untersuchung durchgeführt werden, gefolgt von Rhinoskopie und den bereits beschriebenen Riechtestungen (Leopold, 2002). In der Anamnese ist es wichtig, die Dysosmie genauer zu

charakterisieren: die Beschreibung des Geruchs, dessen Intensität, die Auftretenshäufigkeit und eventuell damit assoziierte Orte sollten erfasst werden. Dies kann dabei helfen, eine auslösende Situation oder auslösende Gerüche zu identifizieren (Hong et al., 2012). Sowohl bei Parosmie als auch bei Phantosmie dominieren typischerweise unangenehm empfundene Gerüche; häufige Beschreibungen sind „faulig“, „verbrannt“ und „verdorben“ (Leopold, 2002; Zilstorff, 1966). Außerdem sollte für die Therapie evaluiert werden, ob eine periphere oder zentrale Ursache vorliegt (Morrissey et al., 2016). Dies kann z. B. mithilfe von Nasentropfen oder topischem Kokain erfolgen. Wenn sich die Dysosmie mit diesen diagnostischen Mitteln verbessert, deutet das eher auf eine periphere Ursache hin, die anderer Behandlung bedarf (Leopold, 2002).

Weiterhin sollten neben den häufigen Ursachen auch neuropsychiatrische Krankheiten als Auslöser in Betracht gezogen und ggf. abgeklärt werden, wie beispielsweise Epilepsie, Schizophrenie und Depression (Leopold, 2002; Zilstorff, 1966). Die Lebensqualität der Patienten mit Parosmie ist zudem eingeschränkter als bei ausschließlich quantitativer Dysosmie (Frasnelli & Hummel, 2005; Pellegrino et al., 2021), sodass auch sekundär auf Anzeichen von Depressionen, Angststörungen, Suizidgedanken u. a. zu achten ist (Leopold, 2002).

2.5.4 Therapie

Bisher gibt es keinen Konsens über das optimale Management, insbesondere der Phantosmie, da die Datenlage diesbezüglich unzureichend ist (Saltagi et al., 2018). Dennoch gibt es verschiedene Therapieansätze für periphere und zentrale Ursachen.

In manchen Fällen ist das Konzept des „watchful waiting“, bei dem sich der Patient regelmäßigen Kontrollen ohne weiteren Interventionen unterzieht, eine vertretbare Option, da ein Großteil der Patienten mit der Zeit eine Abnahme der Dysosmie bemerkt (Leopold, 2002). So wird eine Übertherapie vermieden. Falls die Lebensqualität des Patienten durch die Dysosmie sehr beeinträchtigt ist und „watchful waiting“ abgelehnt wird, gibt es medikamentöse und operative Behandlungsmöglichkeiten.

Nasentropfen wirken über eine mechanische Blockade in der Nase, sodass der Luftstrom nicht mehr das Riechepithel erreicht und somit die Wahrnehmung eines Geruchs verhindert wird. Dies wirkt zwar nicht immer, stellt aber bei Erfolg eine nebenwirkungsarme, symptomatische Therapie bei peripheren Ursachen dar. Verwendet werden kochsalzhaltige oder Oxymetazolin-Hydrochlorid-Nasentropfen (Leopold, 2002). Auch die Anwendung von topischem Kokain stellt eine Behandlungsmöglichkeit bei peripheren Ursachen dar (Zilstorff, 1966). Kokain als Lokalanästhetikum und Vasokonstriktor betäubt die Neurone, sodass keine Verarbeitung und Weiterleitung von Geruchsinformationen erfolgt. Diese Therapie kann aber

mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sein; u. a. das Auftreten von dauerhafter Phantasmie oder Anosmie (Leopold, 2002). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass topisches Kokain langfristig keine signifikante Verbesserung bei Phantasmie bringt (Leopold & Hornung, 2013). Je nach zentraler Ursache können außerdem Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antipsychotika hilfreich sein (Saltagi et al., 2018)

Eine OP soll erst bei ausgeschöpften konservativen Behandlungsmöglichkeiten in Erwägung gezogen werden (Saltagi et al., 2018). Bei einseitiger peripherer Phantasmie kommt die endoskopische intranasale Exzision des Riechepithels infrage. Diese erstmals von Leopold im Jahre 1991 durchgeführte OP führte bei der ersten Patientin nicht nur zur vollständigen Remission der Phantasmie; die Patientin erlangte zusätzlich ihr Riechvermögen wieder (Leopold et al., 1991). Trotzdem sollte insbesondere das Risiko einer permanenten Anosmie abgewogen werden.

Eine OP, welche in die zentrale olfaktorische Verarbeitung eingreift, ist die bifrontale Kraniotomie mit Exzision des Bulbus olfactorius (Markert et al., 1993). Daraus resultiert natürlicherweise eine permanente Anosmie, die bei der Indikationsstellung abgewogen werden sollte.

2.5.5 Prognose

Wie bereits erwähnt, gibt es Spontanremissionen: 29 % der Patienten mit Parosmie und 53 % der Patienten mit Phantasmie geben eine vollständige Remission nach einem Jahr an. Eine Erklärung dafür ist die Gewöhnung an Gerüche bei deren permanentem Auftreten (Reden et al., 2006). Eine viel diskutierte Hypothese ist zudem die prognostische Bedeutung der Parosmie bei Hyp- und Anosmie: Verbessert sich der Geruchssinn häufiger, wenn begleitend eine Parosmie besteht (Doty, 1979; Reden et al., 2006)? Aktuelle Daten sprechen für eine Bestätigung der Hypothese – zumindest wenn die Patienten ein Riechtraining erhalten (Liu et al., 2021).

2.6 Riechphänomene bei Bestrahlung

Bei einigen Patienten scheint die Strahlentherapie Gerüche auszulösen. Zum ersten Mal wurde dieses Phänomen 1989 beschrieben (Steidley et al., 1989) und zwei Jahre später fand zum ersten Mal eine systematische Betrachtung diesbezüglich statt (Sagar et al., 1991). Häufige Beschreibungen des Geruchs sind „verbranntes Plastik“, „chemisch“, „Gummi“ und „Chlor“ (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Jüngerer Alter und das Auftreten von Lichtphänomenen, sog. Phosphenen, korrelieren positiv mit dem Auftreten von Riechphänomenen während der Bestrahlung (Hara et al., 2021).

Bis heute ist die Ätiologie nicht abschließend geklärt (Sasai, 2023); es gibt vorrangig zwei diskutierte Theorien: erstens Ozon und zweitens Phantosmie (Obinata et al., 2019). Erstere Theorie beschreibt die Entstehung von Ozon durch die Strahlung selbst (Sagar et al., 1991). Da hierbei tatsächlich Geruchsstoffe entstehen und wahrgenommen werden, handelt es sich nicht um Phantosmie. Ozon hat einen verbrannten, stechenden Geruch, den auch viele Patienten beschreiben (Mizumoto et al., 2022; Sagar et al., 1991). Diese Theorie wird jedoch angezweifelt, da die Ozon-Konzentration in mehrfachen Messungen unterhalb der Riechschwelle lag (Costello et al., 1992; Hara et al., 2022). Diese Messungen bezogen sich allerdings nicht auf das kleine Areal der Riechschleimhaut, womit kein direkter Vergleich möglich ist. Des Weiteren ist Ozon ein flüchtiges, instabiles Molekül, was eine Messung zusätzlich erschwert. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ozon-Konzentration an der Riechschleimhaut womöglich doch oberhalb der Riechschwelle liegt (Hara et al., 2022). Die Flüchtigkeit und Instabilität von Ozon kann ferner die kurze Geruchsdauer (Median 3 s) erklären (Mizumoto et al., 2022). Die Ozon-Theorie erklärt jedoch nicht, warum Patienten ohne Riechschleimhaut ebenfalls Riechphänomene bei Bestrahlung aufweisen (Kosugi et al., 2022). Ein weiteres Gegenargument ist ein bei manchen Patienten längeres Anhalten des Geruchs über die Bestrahlungssitzung hinaus (Yang et al., 2013).

Hier erscheint die zweite Theorie logischer: dass das ZNS die Bestrahlung wahrnimmt und so Phantosmie generiert wird. Auch eine periphere Phantosmie kann Ursache sein, in dem die Bestrahlung GR-Neurone überaktiviert (Yang et al., 2013). Aus dieser zweiten Theorie lässt sich schließen, dass nur Patienten, die im Kopf-Hals-Bereich bestrahlt werden, Phantosmie erfahren. In der Tat korrelieren die kraniospinale Bestrahlung – insbesondere die Bestrahlung der Nasenhöhle und des Riechepithels – positiv mit Riechphänomenen (Mizumoto et al., 2022; Rosenzweig et al., 2021). In prospektiven Studien lag die Rate hierfür bei 34 % (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Allerdings gibt es auch Patienten mit Bestrahlung in anderen Körperregionen, welche diese Riechphänomene erfahren (Mizumoto et al., 2022). Dies stellt einen Schwachpunkt der Phantosmie-Theorie dar. Keine der beiden Theorien kann dieses Sinnesphänomen vollständig erklären (Sasai, 2023); weitere Forschung diesbezüglich bleibt abzuwarten.

Die Auswirkungen der Riechphänomene bei Bestrahlung auf den Patienten und die Therapie sind vielfältig. Mehrheitlich ist es für Patienten zwar unangenehm und kann u. a. zu Übelkeit führen (Sagar et al., 1991), doch muss in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Strahlentherapie erfolgen (Rosenzweig et al., 2021; Sagar et al., 1991). Zur Linderung des Geruchs werden bei Bedarf z. B. Kaugummi, ätherische Öle oder Antiemetika verabreicht (Rosenzweig et al., 2021). Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, welche die Bestrahlung nur in Narkose fortsetzen konnten (Raghavan et al., 2020; Yang et al., 2013). Bisher gibt es

kein standardisiertes Therapieschema für diese Nebenwirkung der Strahlentherapie (Rosenzweig et al., 2021).

2.7 Exkurs Phosphene bei Bestrahlung

Riechphänomene bei Bestrahlung treten häufiger auf, wenn der Patient Phosphene wahrnimmt (Hara et al., 2021). Aufgrund dieses Zusammenhangs wird im Folgenden näher auf diese Lichtphänomene eingegangen.

Als Phosphene werden Lichtphänomene bezeichnet, die nicht durch Umgebungslicht hervorgerufen werden und somit nicht dem typischen Verarbeitungsprozess des Sehsystems unterliegen (Mathis et al., 2017). Dass dieses Phänomen bei Röntgenstrahlen auftritt, ist seit 1896 bekannt (Brandes & Dorn, 1897). Prospektive Studien ergaben eine Inzidenz von 68 % bzw. 72 % für Phosphene bei Patienten, die Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich erhielten. Patienten nehmen dieses Phänomen mehrheitlich als sich bewegende blaue oder weiße Lichtblitze wahr (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2021). Dabei kommt es häufiger zu Phosphenen bzw. Lichtblitzen bei einer höheren Dosis und dunklerem Umgebungslicht (de Kruijf et al., 2019). Der zweitgenannte beeinflussende Parameter kann durch die Dunkeladaptation und der damit einhergehenden erhöhten Lichtempfindlichkeit erklärt werden (Narici et al., 2020). Auch die Bestrahlung der Retina ist signifikant mit dem Auftreten von Phosphenen assoziiert (Mizumoto et al., 2021).

Bezüglich der Ätiologie gibt es verschiedene Theorien; auf drei häufig diskutierte wird im Folgenden eingegangen. Ein vielfach untersuchtes und mittlerweile auch nachgewiesenes Phänomen ist die sog. Tscherenkow-Strahlung, welche nach dem russischen Physiker Tscherenkow benannt ist (Tendler et al., 2020). Tscherenkow-Strahlung entsteht, wenn sich ein Teilchen im Medium schneller fortbewegt als Licht – bei der Bestrahlung ist dies beim Übergang von Luft zum Glaskörper des Auges (Corpus vitreum) der Fall (Mathis et al., 2017). Licht wird beim Eintritt in den Corpus vitreum sofort langsamer, da die Elektronen im neuen Medium durch ihr eigenes elektrisches Feld die maximal mögliche Lichtgeschwindigkeit herabsetzen. Da aber das einfallende geladene Teilchen – im Fall der Photonenbestrahlung z. B. ein Elektron – Trägheit besitzt, wird es im Gegensatz zu Licht nicht sofort abgebremst, sondern bewegt sich im Corpus vitreum mit seinem bereits vorhandenen Impuls weiter fort. Dies bewirkt eine höhere Geschwindigkeit des Elektrons als die relative Lichtgeschwindigkeit im Corpus vitreum. Das Elektron polarisiert beim Durchqueren des Corpus vitreum in der Nähe befindliche Moleküle. Beim Übergang zurück in ihren Grundzustand emittieren diese Moleküle blaues Licht – die Tscherenkow-Strahlung (Mathis et al., 2017). Dieser physikalische Mechanismus gilt als dominierender in der Entstehung von Phosphenen bei Photonentherapie (Newman et al., 2008; Steidley et al., 1989; Tendler et al., 2020).

Bei Protonentherapie erreicht die Strahlung selbst nicht die nötige Energie, um Tscherenkow-Strahlung direkt zu generieren (Helo et al., 2014). Allerdings können sekundäre Mechanismen indirekt zur Entstehung von Tscherenkow-Strahlung beitragen, u. a. durch radioaktiven Zerfall (Chuard et al., 2016; Helo et al., 2014).

Ein weiterer Mechanismus in der Entstehung von Phosphenen bei Bestrahlung ist die direkte Aktivierung von Photorezeptoren in der Retina (de Kruijf et al., 2019). Schardt et al. demonstrierten, dass es durch geladene Teilchen zur Energieablagerung in der Retina kommt und somit Phosphene generiert werden (Schardt et al., 2013). Hierbei wurde allerdings die Schwerionentherapie betrachtet, womit sich keine direkten Ableitungen zur Protonentherapie ergeben.

Ein anderer Ansatz wurde von Wilhelm-Buchstab et al. untersucht: Da Patienten auch ohne direkte Bestrahlung der Retina Phosphene wahrnehmen können, wurde die Hypothese für einen extraretinalen Ursprung für Phosphene aufgestellt. Die Ergebnisse der Studie stützten diese Hypothese – die höchste Wahrscheinlichkeit für Phosphene gab es bei der Bestrahlung zentraler Strukturen der Sehbahn, wie die Nervi optici und das Chiasma opticum. Eine erhöhte Aktivität von Neuronen oder durch die Strahlung entstehende freie Radikale werden als Ursache in Betracht gezogen (Wilhelm-Buchstab et al., 2015).

Wenn der Patient unter Phosphenen leidet, kann versucht werden, die Strahlendosis am Auge zu reduzieren oder der Dunkeladaptation entgegenzuwirken, indem die Helligkeit im Raum erhöht wird oder die Augen geöffnet bleiben (de Kruijf et al., 2019).

2.8 Exkurs Strahlentherapie

Das gemeinsame Merkmal aller Probanden in dieser Stichprobe ist deren Behandlung mittels ionisierender Strahlung. Grundzüge dieser etablierten Therapie bei Tumoren werden nachfolgend dargestellt inklusive der Physik der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Strahlungsarten.

2.8.1 Grundlagen der Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt einen wichtigen Therapieansatz in der Onkologie dar, weshalb in diesem Zusammenhang von „Radioonkologie“ gesprochen wird. In der kurativen Versorgung ist sie bei manchen Tumoren eine gleichwertige Behandlungsalternative zu operativen Therapien (Combs, 2020; Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 2021). Neoadjuvant und adjuvant verringert die Strahlentherapie weiterhin maßgeblich die Radikalität von OPs und hat z. B. bei Mammakarzinomen ein brusterhaltendes Vorgehen ermöglicht (Combs, 2020). Auch in der palliativen Versorgung spielt die Strahlentherapie eine wichtige Rolle bei der

Symptomkontrolle (Dilalla et al., 2020). Sie kann weiterhin bei nicht-malignen Erkrankungen eingesetzt werden, z. B. bei der endokrinen Orbitopathie zur Verbesserung der Sehkraft (Wannenmacher et al., 2013).

Prinzipiell wird zwischen der Bestrahlung von außen durch die Haut, perkutane Strahlentherapie genannt, und der Bestrahlung innerhalb des Körpers aus sehr kurzer Distanz, Brachytherapie genannt, unterschieden (Wannenmacher et al., 2013). Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten mit perkutaner Strahlentherapie untersucht wurden, wird nachfolgend auf diese Therapieform näher eingegangen.

Zur detaillierten Planung einer Strahlentherapie sind genaue Kenntnisse zur Strahlungsempfindlichkeit des Tumors sowie seiner Ausbreitung bzw. Lokalisation unabdingbar. Grundlage für die Ermittlung dieser dreidimensionalen Lokalisation ist die sog. Planungs-Computertomographie (Planungs-CT) (Combs, 2020). In der Bestrahlungsplanung der perkutanen Strahlentherapie wird zwischen verschiedenen Zielvolumina unterschieden: das „gross tumor volume“ (GTV, deutsch: sichtbares Tumolvolumen) definiert den makroskopisch abgrenzbaren Tumor. Beim „clinical target volume“ (CTV, deutsch: klinisches Zielvolumen) wird zusätzlich die mögliche mikroskopische Tumorausdehnung berücksichtigt. Das „planning target volume“ (PTV, deutsch: Planungszielvolumen) bezieht schließlich Lageungenauigkeiten und Veränderungen des Tumors während der Therapie mit ein und ist letztendlich das Zielvolumen, das bestrahlt wird (Combs, 2020). Bei der Applikation der Dosis ist stets auf die korrekte Lagerung des Patienten zu achten; Lagerungshilfen sollen dies erleichtern (Combs, 2020).

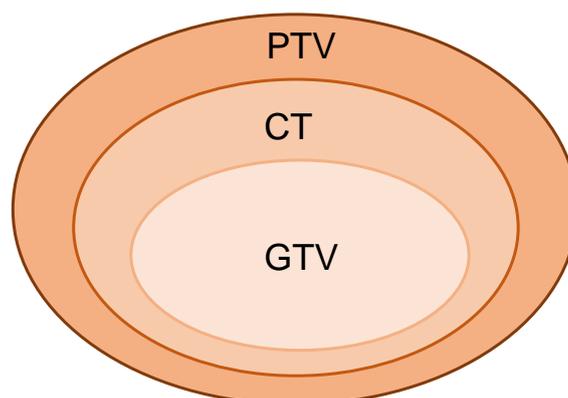


Abb. 8: Zielvolumina bei der Bestrahlungsplanung

Bemerkungen: GTV – gross tumor volume (deutsch: sichtbares Tumolvolumen), CTV – clinical target volume (deutsch: klinisches Zielvolumen), PTV – planning target volume (deutsch: Planungszielvolumen)

Die geplante Gesamtdosis (GD) wird entweder einzeitig oder protrahiert bzw. fraktioniert appliziert (Krieger, 2019a). Protrahierung bezeichnet eine Reduktion der Dosisleistung,

während mit Fraktionierung die Aufteilung der GD in kleinere Einzeldosen pro Tag gemeint ist (Wannenmacher et al., 2013). Durch diese Aufteilung der GD werden die unterschiedlichen Wirkungen der Bestrahlung auf Tumor- und Normalgewebe deutlicher. Dies führt infolgedessen zu einer besseren Regeneration des Normalgewebes bei gleichzeitig starker Schädigung des Tumorgewebes (Citrin, 2017).

Strahlungsbedingte Nebenwirkungen der perkutanen Strahlentherapie werden nach ihrem zeitlichen Verlauf in früh und spät unterteilt (Bentzen, 2006). Frühe Nebenwirkungen treten innerhalb von Wochen nach der Strahlentherapie auf. Sie sind meist reversibel und betreffen v.a. schnell proliferierende Gewebe wie die Haut und Schleimhäute, denn durch die schnelle Proliferation bleibt den Zellen weniger Zeit für die Reparaturen von Schäden (Krieger, 2019a). Beispiele für frühe Nebenwirkungen, welche durchaus dosislimitierend sein können, sind Dermatitis, radiogene Mukositis und Diarrhoe (Bentzen, 2006; Combs, 2020). Späte Nebenwirkungen hingegen sind oft irreversibel. Hierzu zählen u. a. die Hyper- oder Hypopigmentierung der Haut und Fibrosierungen verschiedener Organe wie des Ösophagus oder der Lunge (Combs, 2020; Wannenmacher et al., 2013). Nicht zu unterschätzen sind außerdem sehr späte Folgen der Strahlentherapie wie das Entstehen von Sekundärmalignomen, welche das Mortalitätsrisiko erhöhen können (Armstrong et al., 2009).

2.8.2 Photonenstrahlung

Die Energie bei Photonenstrahlung wird über elektromagnetische Wellen fortgeleitet, deren einzelne Wellenzüge als Photonen bezeichnet werden (Krieger, 2019b; Lewis, 1926). In der Strahlentherapie werden für diese Art der Strahlung Elektronenlinearbeschleuniger eingesetzt (Wannenmacher et al., 2013). Der Aufbau des Linearbeschleunigers ist sehr komplex und wird im Folgenden vereinfacht dargestellt: Im hinteren Teil des Beschleunigerarms werden in der Elektronenkanone freie Elektronen erzeugt. Die Elektronen werden anschließend im horizontalen Beschleunigerrohr durch Mikrowellen beschleunigt. Im vorderen Teil des Beschleunigerarms liegt der Strahlerkopf mit dem Umlenkmagnet. Dieser leitet die horizontal emittierte Elektronenstrahlung um 270° um, damit der Strahl in Richtung des Bestrahlungstisches ausgerichtet wird (Wannenmacher et al., 2013). Neben der Umlenkung wird der Elektronenstrahl im Strahlerkopf durch weitere Prozesse wie die Fokussierung aufbereitet, um für die Therapie einsatzbereit zu sein (Krieger, 2018). Es ist bei der Nutzung eines Linearbeschleunigers möglich, sowohl mit Elektronen als auch mit Photonen zu bestrahlen. Für Ersteres benötigt man nach der Umlenkung eine aus Schwermetall bestehende Streufole, welche den Elektronenstrahl divergiert (Wannenmacher et al., 2013). Dieser Prozess wird „Homogenisierung“ genannt (Krieger, 2018). Da Elektronen einen steilen Dosisabfall im Gewebe aufweisen, wird diese Strahlenart v.a. bei oberflächlichen

Tumoren z. B. der Haut eingesetzt (Combs, 2020). Für die Nutzung von Photonen wird der Elektronenstrahl nach der Umlenkung auf einem Schwermetall-Radiator abgebremst (Krieger, 2018). Dadurch entsteht ultraharte Röntgenstrahlung oder anders genannt: Photonenstrahlung. Da Photonen durch die Entstehung von Sekundärelektronen einen Aufbau-effekt im Gewebe aufweisen (siehe Abb. 10) und somit die Haut schonen, wird Photonenstrahlung bei tiefer liegenden Tumore angewandt (Wannenmacher et al., 2013).

Photonenstrahlung führt hauptsächlich über indirekte Ionisation zum Zelltod, indem sekundär Energie auf Elektronen übertragen wird (Krieger, 2019a). Diese ionisieren wiederum das Medium und führen so zur Bildung freier Radikale (Wannenmacher et al., 2013). Die freien Radikale schädigen schließlich über Strangbrüche der Desoxyribonukleinsäure (DNA) die Zelle. Tumorzellen haben eine defiziente Reparatur und sterben daher eher ab als umliegendes Normalgewebe (Krieger, 2019a).

2.8.3 Protonenstrahlung

Eine andere Physik und Technik liegt der Protonenstrahlung zugrunde. Hierbei handelt es sich um sog. Korpuskularstrahlung, die auch zu den ionisierenden Strahlungen gehört. Bei dieser Strahlungsart werden Teilchen (sog. Korpuskel) transportiert, z. B. Kohlenstoff-Ionen oder, wie im Fall der vorliegenden Arbeit, Protonen (Krieger, 2019b). Den erstmaligen Vorschlag, Protonen in der Strahlentherapie einzusetzen, machte der US-amerikanische Physiker Wilson (R. R. Wilson, 1946). Für diese Strahlungsart werden Ringbeschleuniger verwendet, zu denen Synchrotrone und Zyklotrone zählen. Da in der vorliegenden Arbeit ein Zyklotron als technisches Gerät eingesetzt wurde, wird nachfolgend vereinfacht auf dessen Aufbau eingegangen.

Um Teilchen stark beschleunigen zu können, befinden sich im Zyklotron zwei von einem Magnetfeld umgebene Elektroden. Diese werden als „Duanten“ oder gemäß ihrer „D“-Form als „DEEs“ bezeichnet. Mittig zwischen den Duanten befindet sich eine Quelle, welche Teilchen erzeugt. Bei Anlegen einer Wechselspannung wird das Teilchen im Spalt durch das entstehende elektrische Hochfrequenzfeld beschleunigt (Krieger, 2022). Das Teilchen verläuft durch die Beschleunigung auf immer größer werdenden Kreisbahnen zwischen den beiden Duanten, bis es schließlich bei Erreichen der maximalen Energie die Apparatur verlässt (Grau et al., 2020; Krieger, 2022).

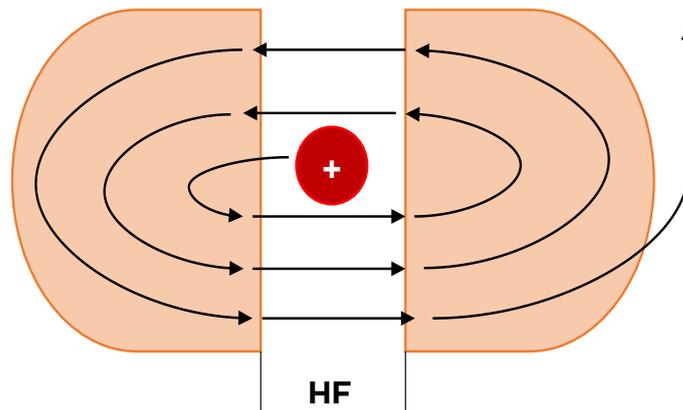


Abb. 9: Teilchenbeschleunigung im Zyklotron

Bemerkungen: Modifiziert nach Krieger, 2022. + – Proton; HF – Hochfrequenz; orangefarbene Flächen – Duanten.

Vor dem Erreichen des Patienten müssen die Protonen auf die gewünschte Energie abgebremst und aufbereitet werden. Das Abbremsen wird „Degradation“ genannt und geschieht mithilfe sog. Degradier aus Kohlenstoff (Krieger, 2022). Durch die Degradation wird die gewünschte Eindringtiefe definiert (Grau et al., 2020). Da so die Streuung und Energieunschärfe der Protonen erhöht wird, sind weitere Apparaturen wie Magnete nötig, um die Protonen aufzubereiten (Krieger, 2022).

Protonenstrahlung führt vorrangig über direkte Ionisation zum Zelltod, da durch Ionisation direkt freie Radikale entstehen, welche wiederum mit der DNA der Zelle interagieren und sie somit schädigen (Krieger, 2019a). Die Tiefendosiskurve der Protonen unterscheidet sich sehr von denen der Photonen und Elektronen (siehe Abb. 10). Protonen werden in der Gewebetiefe immer stärker abgebremst, sodass sie erst am Ende ihrer Reichweite den größten Teil ihrer Energie abgeben. Dies ist durch einen steilen Kurvenanstieg, den sog. Bragg-Peak, charakterisiert (Spautz & Stützer, 2020).

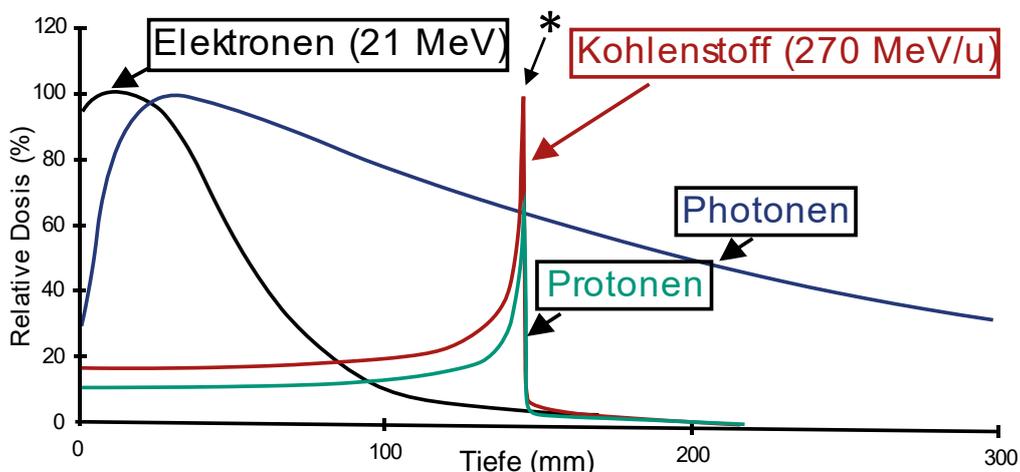


Abb. 10: Tiefendosiskurven von Elektronen, Kohlenstoff, Protonen und Photonen

Bemerkungen: Diagramm modifiziert von (Tas, 2018). * - Bragg-Peak; MeV – Megaelektronenvolt; u – Atomare Masseneinheit

Um die Bestrahlung des kompletten Zielvolumens zu erreichen, werden Protonenstrahlen verschiedener Energien überlagert, sodass Bragg-Peaks in verschiedenen Gewebetiefen generiert werden (sog. Spread-Out Bragg-Peak) (Spautz & Stützer, 2020). Aufgrund des Bragg-Peaks ist eine bessere Schonung von um den Tumor lokalisierten Risikoorganen möglich, was strahlungsbedingte Nebenwirkungen reduziert. Mehrere Studien konnten außerdem ein niedrigeres Risiko für Sekundärmalignome im Vergleich zu Photonentherapie zeigen (Eaton et al., 2015). Weiterhin kann durch die bessere Schonung der Risikoorgane u.U. eine höhere Dosis appliziert werden als bei der Photonentherapie, was zu einer verbesserten Tumorkontrolle führen kann (Langendijk et al., 2013). Die Abgabe der Energiedosis in einer definierten Tiefe bedeutet aber auch Herausforderungen: Protonenstrahlen werden bezüglich ihrer Dosisverteilung stärker von Abweichungen beeinflusst als Photonenstrahlung. Dies betrifft sowohl die Patientenlagerung als auch die variable Patienten-anatomie. Deshalb ist eine präzise Lagerung unerlässlich, welche z. B. mit Röntgen-aufnahmen kontrolliert wird (Combs, 2020; Spautz & Stützer, 2020).

Tumorarten mit gesicherter Indikation für die Protonentherapie sind u. a. Aderhaut- und Iris-melanome, für die eine Brachytherapie nicht infrage kommt, Chordome, Chondrosarkome sowie Tumore in komplizierter Lage, deren indizierte Strahlendosis unter Berücksichtigung der Risikoorgane nicht mit einer Photonentherapie vereinbar ist (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (Hrsg.), 2019). Abschließend muss erwähnt werden, dass Protonen-therapie teurer ist als Photonentherapie und weitere Forschung erforderlich ist, um deren Nutzen zu rechtfertigen (Lievens & Pijls-Johannesma, 2013; Wu & Fan, 2022).

3 Material und Methoden

3.1 Ethik

Die vorliegende Arbeit wurde gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes durchgeführt. Der dazugehörige Ethikantrag wurde vor Studienbeginn durch die Ethikkommission an der Technischen Universität Dresden begutachtet und genehmigt (Nummer: BO-EK-121032020).

3.2 Studiendesign und Probanden

Durchgeführt wurde eine prospektive Längsschnittstudie, deren Rekrutierungszeitraum bei 14 Monaten lag: von November 2020 bis Januar 2022. Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie waren eine perkutane Strahlentherapie mit lokal ablativer Dosis aufgrund eines Tumors sowie die mündliche und schriftliche Einwilligung. Da vorherige Studien über Phantosmie bei Bestrahlung nahezu ausschließlich Probanden mit perkutaner Strahlentherapie untersuchten, wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls einzig Probanden mit dieser Therapieform ausgewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den vorherigen Studien herzustellen. Es wurden sowohl Behandlungen mit Protonen- als auch mit Photonenstrahlung eingeschlossen, um eventuelle Unterschiede zwischen den beiden Bestrahlungstechniken zu untersuchen. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Volljährigkeit der Probanden, da der organisatorische Aufwand bezüglich der Rekrutierung und Untersuchung Volljähriger im Vergleich zu Minderjährigen deutlich geringer ist. Ein adäquater Allgemeinzustand (AZ), welcher durch verständliche Kommunikation und kognitive Bewältigung des „Sniffin' Sticks“ Tests eruiert wurde, war ebenso ein wichtiges Einschlusskriterium.

Ein mit dem AZ zusammenhängendes Ausschlusskriterium war die Sedierung oder Narkose während der Bestrahlung. Eine aufmerksame Wahrnehmung der Umgebung ist essenziell, um eventuelle Sinnesphänomene während der Bestrahlung registrieren zu können – bei Sedierung und Narkose ist diese zuverlässige Registrierung verhindert. Da mangelhafte deutsche Sprachkenntnisse durch Kommunikations- und Verständnisprobleme die Fehlerquote in den verwendeten Methoden erhöhen, waren diese ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Des Weiteren wurden Patienten mit palliativen Behandlungskonzepten aus der Studie ausgeschlossen, da diese nicht mit Protonen bestrahlt werden und i. d. R. einen viel kürzeren Behandlungszeitraum haben als Patienten mit kurativen Behandlungskonzepten. Um den zeitlichen Verlauf und die Reproduzierbarkeit der Sinnesphänomene zu untersuchen, wurden einzig mehrwöchige kurative Behandlungskonzepte in die Studie eingeschlossen. Das finale Ausschlusskriterium bezog sich auf die simultane Teilnahme an

anderen Interventionsstudien, deren Verfahren mit der vorliegenden Arbeit im Widerspruch stehen und somit die Ergebnisse verfälschen könnten.

Alle Ein- und Ausschlusskriterien sind abschließend in Tabelle 1 aufgelistet:

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • perkutane Strahlentherapie mit lokal ablativer Dosis, GD \geq 30 Gy • Volljährigkeit (\geq 18 Jahre) • mündliche und schriftliche Einwilligung • adäquater AZ 	<ul style="list-style-type: none"> • mangelhafte deutsche Sprachkenntnisse • palliatives Behandlungskonzept • Teilnahme an Interventionsstudie, deren Verfahren im Widerspruch zu der vorliegenden Arbeit stehen • Durchführung der Bestrahlung in Sedierung oder Narkose

Bemerkungen: GD – Gesamtdosis, Gy – Gray, AZ – Allgemeinzustand

Initial rekrutiert wurden 123 Probanden, wovon 17 Probanden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen wurden. Folglich ergibt sich eine Drop-Out-Rate von 14 %. Die häufigsten Gründe für einen nachträglichen Ausschluss von der Studie waren eine fehlerhafte Rekrutierung durch z. B. palliative Behandlungskonzepte (n = 5) und eine Inanspruchnahme des Widerrufsrechts (n = 5). Weitere Gründe für einen Ausschluss waren eine nachträgliche Änderung des Therapieplans (n = 3), ein fehlender Rücklauf an Fragebögen (n = 3) sowie eine zu niedrige GD trotz kurativer Bestrahlung (n = 1). Final in die Studie eingeschlossen wurden somit 106 Probanden.

Im Fokus stand die Protonentherapie der Gehirn- und HNO-Region. Mit dieser Gruppe wurden zwei Kontrollgruppen verglichen, die sich entweder in der Bestrahlungstechnik oder in den bestrahlten Körperregionen von der ersten Gruppe unterschieden:

1. Gruppe Protonen: Protonenbestrahlung der Gehirn- und HNO-Region
2. Kontrollgruppe Photonen: Photonenbestrahlung der Gehirn- und HNO-Region
3. Kontrollgruppe Protonen: Protonenbestrahlung aller weiteren Körperregionen

Die Probandenverteilung ist in Abbildung 11 dargestellt:

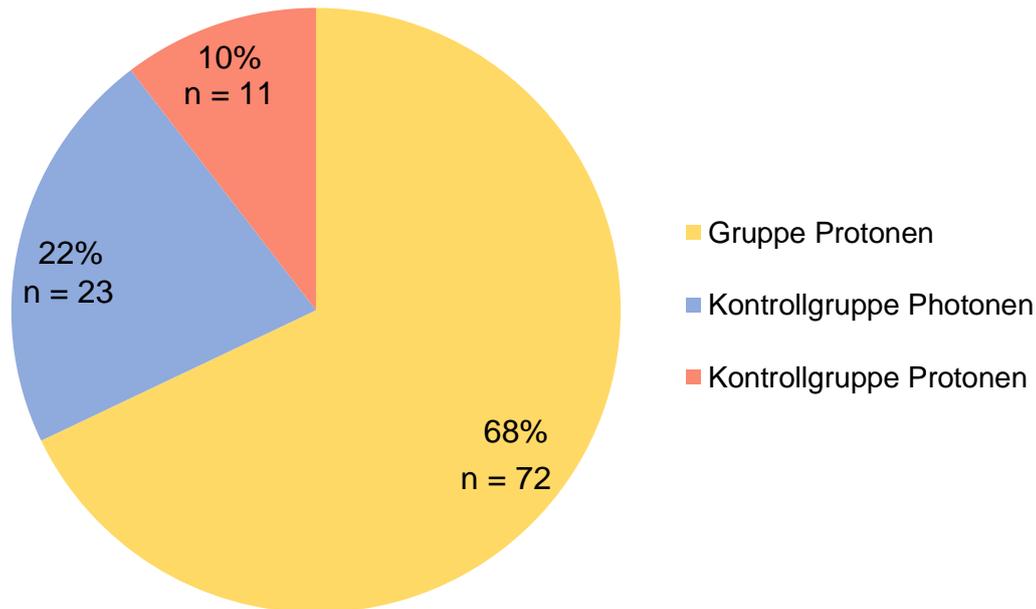


Abb. 11: Probandenverteilung der untersuchten Gruppen in Prozent (%) und Anzahl (n)

3.3 Untersuchungsablauf

Alle Probanden wurden von einem Arzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden vor Studienbeginn über die Studie inklusive der Datenschutzbestimmungen und dem Widerrufsrecht aufgeklärt. Nach der schriftlichen Einwilligungserklärung erfolgte die Pseudonymisierung der Probandendaten in der elektronischen Datenbank RadPlanBio (RadiationDosePlan-Image/Biomarker-Outcome-Platform, Version 1.0.0.14, DKTK Core Center Heidelberg, Heidelberg). Diese Datenbank ist ausschließlich für Mitglieder der Studiengruppe zugänglich. Die Probandendaten waren zu keinem Zeitpunkt für Dritte einsehbar; der Datenschutz wurde stets gewährleistet. Nach der Pseudonymisierung erfolgte die Kontaktaufnahme mit den Probanden über die Studienambulanz der Strahlenklinik. Es fanden zeitnah die Anamnese und Untersuchung statt, idealerweise vor Beginn der Strahlentherapie. Vor Beginn der Anamnese wurde nochmals mündlich über den Studienablauf inklusive Widerrufsrecht und Datenschutz aufgeklärt und ggf. wurden Fragen beantwortet. Schutzmaßnahmen bezüglich der COVID-19-Pandemie, wie das Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes, wurden jederzeit eingehalten.

3.3.1 Anamnesebogen

Der verwendete Anamnesebogen erfolgte in Anlehnung an einen für Riechstörungen konstruierten Anamnesebogen nach Hummel et al. (Hummel & Welge-Lüssen, 2009b) und

wurde in Zusammenarbeit mit Fachärzten für HNO und Strahlentherapie erstellt. Somit wurden fokussiert Patienten- und Bestrahlungsparameter erhoben, welche den Geruchssinn beeinflussen können.

Zu Beginn wurden demografische Daten wie Alter, Geschlecht und Beruf dokumentiert. Anschließend wurde auf eventuelle Vorerkrankungen samt Medikation eingegangen inklusive neurologischer und psychischer Erkrankungen, denn z. B. der bereits erwähnte Morbus Parkinson, aber auch Depressionen, sind mit Dysosmien assoziiert (Kohli et al., 2016). Allergien wurden ebenfalls erfragt, da z. B. eine Rhinitis allergica den Geruchssinn durch Sekretbildung in der Nase beeinträchtigen kann. Auch die Exposition gegenüber verschiedenen Noxen, wie Alkohol und Tabak, wurde erfasst, weil insbesondere das Rauchen mit Dysosmien assoziiert ist (Ajmani et al., 2017; Vennemann et al., 2008). Im Besonderen wurden Krankheiten, Verletzungen und OPs der Augen und Nase erfragt, inklusive eventueller vorheriger Phantosmie, um mögliche iatrogene oder traumatische Ursachen für Dysosmien zu eruieren. Zum Abschluss der Anamnese wurde auf die aktuelle Tumorerkrankung eingegangen, inklusive bisheriger und aktueller Therapien sowie momentaner Beschwerden. Hintergrund der Erhebung dieser Parameter ist, dass sowohl Tumorerkrankungen selbst als auch Tumortherapien wie die Chemotherapie mit Dysosmien assoziiert sein können (Amézaga et al., 2018; Uí Dhuibhir et al., 2020). Details des Bestrahlungsplans wie das Zielvolumen, die Gesamtdosis und Fraktionen wurden dem Patientenmanagementsystem MOSAIQ® Plaza (Version 2.83, Elekta, Stockholm, SE) entnommen, um mögliche Zusammenhänge eines Auftretens von Sinnesphänomenen mit Bestrahlungsparametern herstellen zu können. Der vollständige Anamnesebogen ist in Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zu finden.

3.3.2 „Sniffin’ Sticks“

Das Riechvermögen aller Probanden wurde mithilfe der „Sniffin’ Sticks“ (Burghart Messtechnik GmbH, Holm) quantifiziert. Es wurde einzig der Subtest „Identifikation“ als Screening-Test angewandt, um eine An- oder Hyposmie zu erfassen. Die Feststellung eines verminderten Geruchssinns im Test führte dabei nicht zu einem Ausschluss aus der Studie – denn eine eventuelle Beobachtung von Riechphänomenen trotz vorliegender An- oder Hyposmie könnte neue Rückschlüsse auf die Ätiologie dieses Sinnesphänomens geben. Die Testdurchführung erfolgte direkt im Anschluss an das Anamnesegespräch und idealerweise vor Beginn der Strahlentherapie, um eventuelle Einflüsse dieser Therapie auf das Riechvermögen zu vermeiden. In Kapitel 2.4.3 Diagnostik ist das Prinzip des gesamten „Sniffin’ Sticks“-Tests ausführlich erklärt. Nachfolgend wird ergänzend auf den Untersuchungsablauf des verwendeten Subtests „Identifikation“ eingegangen:

Wie bereits erwähnt, ist das Ziel dieses Subtests das korrekte Erkennen von Gerüchen anhand vorgegebener Antwortmöglichkeiten. Dafür werden jedem Proband 16 unterschiedlich riechende Stifte mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten präsentiert. Es handelt sich demnach um einen verbalen Multiple-Choice Test. Nach dem Forced-Choice-Prinzip muss sich der Proband für eine Antwortmöglichkeit entscheiden, auch wenn er oder sie den Geruch nicht zuordnen kann. So wird eine unterschwellige Geruchserkennung besser berücksichtigt. Für jedes richtige Ergebnis gibt es einen Punkt, sodass insgesamt maximal 16 Punkte zu erreichen sind.

Die „Sniffin‘ Sticks“ ähneln in ihrem Aufbau Filzstiften (siehe Abb. 12). Sie sind 14 cm lang und haben einen Innendurchmesser von 1,3 cm. Die Tamponade im Inneren der Stifte ist mit 4 ml flüssiger Geruchsstoffe getränkt (Hummel et al., 1997). Der Identifikationstest wurde in einem geruchsarmen, vorher belüfteten Raum durchgeführt; dabei nahmen die Probanden den Mund-Nasen-Schutz ab. Der Versuchsleiter präsentierte jeden Stift nach Abnahme der Kappe entsprechend vorangegangenen Studien für 3 s. Dabei wurde der Stift 2 cm vor beide Nasenlöcher des Probanden gehalten und leicht nach rechts und links geschwenkt (Hummel et al., 1997). Das Intervall zwischen der Darbietung von zwei Stiften betrug 20 bis 30 s (Hummel et al., 2007).



Abb. 12: „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest mit Antwortmöglichkeiten

3.3.3 Fragebogen

Allen Probanden wurde zu Beginn ihrer Strahlentherapie bis zu deren Ende einmal pro Woche ein standardisierter Fragebogen ausgehändigt (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**), den sie im Anschluss ihrer Bestrahlungssitzung ausfüllten und nachfolgend in der Studienambulanz der Strahlenklinik abgaben. Zunächst wurden der AZ, mögliche Einschränkungen in Bezug auf das Seh- und Riechvermögen sowie aktuelle strahlungsbedingte Nebenwirkungen erfragt. Hierfür wurden visuelle Analogskalen (VAS) von 0 („sehr schlecht“) bis 10 („sehr gut“) verwendet; außerdem kamen verbale Rating-Skalen (VRS), offene Fragen und Fragen mit Mehrfachauswahl zum Einsatz. Alle Skalen wurden manuell ausgewertet. Im zweiten Teil des Fragebogens erfolgte die detaillierte Erfassung von Phantasmie und Phosphenen bei Bestrahlung. Es wurden die Geruchsbeschreibung

bzw. die Farbe des Lichts, die Intensität, die Qualität und die Dauer der Sinnesphänomene dokumentiert. Dabei wurde die Intensität mithilfe einer VAS von 0 („fast gar nicht bemerkt“) bis 10 („sehr intensiv“) erfasst. Die Hedonik bzw. Qualität wurde mithilfe einer fünfstufigen VRS von „sehr unangenehm“ bis „sehr angenehm“ dokumentiert. Diese Skala wurde mit Zahlen-Äquivalenten von -2 bis +2 ausgewertet. Für Beschreibungen der Sinnesphänomene sowie deren Dauer wurden offene Fragen verwendet. Um eine Veränderung der Sinnesphänomene im zeitlichen Verlauf über mehrere Wochen festzustellen, wurden die intraindividuellen Fragebögen miteinander verglichen und eventuelle Änderungen bezüglich des Auftretens und der Charakteristika der Sinnesphänomene dokumentiert. Bei fehlenden bzw. nicht nachvollziehbaren Angaben in der Auswertung erfolgten telefonische Nachfragen. Jeder Proband füllte im Durchschnitt sechs Fragebögen aus (jede Woche ein Fragebogen, insgesamt sechs aufeinanderfolgende Wochen). Damit wurde der Bestrahlungszeitraum der meisten Probanden vollständig abgedeckt. Im Zeitraum einer Therapieunterbrechung oder bei einem vorzeitigen Therapieabbruch erfolgte kein Aushändigen der Fragebögen.

Nachfolgend ist der gesamte Untersuchungsablauf schematisch dargestellt:



Abb. 13: Fließschema Untersuchungsablauf

3.4 Verwendete Programme und statistische Verfahren

Für die Datenerhebung kamen die bereits genannten Programme RadPlanBio (Radiation DosePlan-Image/Biomarker-Outcome-Plattform, Version 1.0.0.14, DKTK Core Center Heidelberg, Heidelberg) sowie MOSAIQ® Plaza (Version 2.83, Elekta, Stockholm, SE) zum Einsatz. Der Text der vorliegenden Arbeit inklusive Abbildungen und Tabellen wurde, wenn nicht anders erwähnt, mithilfe des Textverarbeitungsprogramms Microsoft® Word (Version 2407, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) verfasst. Als weitere Designsoftware wurde BioRender (Toronto, ON, Canada) für manche Abbildungen verwendet; dies wurde stets gekennzeichnet. Für das Literaturverzeichnis und Zitationen im laufenden Text wurde das Literaturverwaltungsprogramm Zotero (Version 6.0.26, Corporation for Digital Scholarship, Vienna, VA, USA) genutzt.

Alle Daten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft® Excel (Version 2407, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und des Statistikprogramms SPSS Statistics (Version 27.0.0, International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA) ausgewertet. Zunächst wurde zur Charakterisierung der Stichprobe und zur Erfassung der Sinnesphänomene in den unterschiedlichen Gruppen eine deskriptive Analyse vorgenommen. Dabei ist bezüglich des Bestrahlungsparameters „Dosis pro Fraktion“ zu beachten, dass 40 % (n = 42) der Probanden mit simultan integrierten Boosts therapiert wurden. Das heißt, sie erhielten eine höhere Dosis pro Fraktion auf das Hochrisikogebiet des Zielvolumens, woraus zwei verschiedene Dosen pro Fraktion resultierten. Für die durchschnittliche Dosis pro Fraktion wurden alle dokumentierten Dosen inklusive des simultan integrierten Boosts separat gezählt.

Für die weitere Analyse der erhobenen qualitativen Variablen wurde der Chi² (χ^2)-Test unter Angabe der Häufigkeit in Prozent (%) angewandt. Quantitative Variablen mit Normalverteilung wurden mittels einfaktorieller Varianzanalyse (englisch: one-way analysis of variance (ANOVA)) unter Angabe des arithmetischen Mittels \pm Standardabweichung analysiert; für quantitative Variablen ohne Normalverteilung kam der Kruskal-Wallis-H-Test unter Angabe des arithmetischen Mittels \pm Quartilabstand zum Einsatz. Auf Normalverteilung wurde mittels Schiefe und Wölbung geprüft und das Signifikanzniveau auf $\alpha = 5\%$ festgelegt. Zum Vergleich der Signifikanz verschiedener Parameter wurde die Bonferroni-Korrektur als Post-Hoc-Test herangezogen. Es ist zu betonen, dass Stichproben mit $n < 10$ ausschließlich deskriptiv analysiert wurden, da weitere statistische Analysen aufgrund der geringen Anzahl zu fehleranfällig sind. Des Weiteren wurden logistische Regressionsanalysen zur Identifikation von beeinflussenden Parametern bezüglich des Auftretens der Sinnesphänomene durchgeführt. Beeinflussende Parameter bezüglich Intensität und Qualität der Sinnesphänomene wurden mittels linearer Regressionsanalysen identifiziert.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Charakteristika der Stichprobe und Subgruppen

Von den 106 eingeschlossenen Probanden waren 65 % Männer (n = 69) und 35 % Frauen (n = 37). Das Alter lag zwischen 21 und 78 Jahren mit einem mittleren Alter von $54,4 \pm 13,4$ Jahren. Die 17 nachträglich aus der Studie ausgeschlossenen Probanden unterschieden sich bezüglich Alter und Geschlecht nicht nennenswert von der untersuchten Stichprobe (mittleres Alter $58,2 \pm 9,7$ Jahren, 65 % Männer (n = 11)).

Die drei untersuchten Gruppen wiederum unterschieden sich bezüglich des durchschnittlichen Alters voneinander: die Gruppe Protonen mit Bestrahlung der Gehirn- und HNO-Region war ca. 10 Jahre jünger als die Kontrollgruppe Protonen. Außerdem war die Rate an Männern in der Kontrollgruppe Protonen um über 15 % höher als in den anderen beiden Gruppen. Die Gruppe Protonen und die Kontrollgruppe Photonen, welche beide in der Gehirn- bzw. HNO-Region bestrahlt wurden, unterschieden sich dennoch in den bestrahlten Körperregionen: Während in der Gruppe Protonen die Mehrheit der Probanden im Gehirn bestrahlt wurde (63 %), dominierte bei der Kontrollgruppe Photonen die HNO-Bestrahlung (70 %).

Der durchschnittliche Bestrahlungszeitraum insgesamt lag bei 43 ± 5 Tagen mit einer Spanne zwischen 22 und 55 Tagen. Die GD betrug im Durchschnitt $62,7 \pm 7,9$ Gray (Gy) mit einer durchschnittlichen Dosis pro Fraktion von $1,9 \pm 0,2$ Gy. Die Kontrollgruppe Protonen hatte im Vergleich zum Gesamtdurchschnitt einen 5 Tage längeren Bestrahlungszeitraum mit einer ca. 9 Gy höheren GD.

Die Charakteristika und Unterschiede zwischen den Gruppen sind in Tabelle 2 gegenübergestellt:

Tabelle 2: Gegenüberstellung von Charakteristika der Subgruppen

	alle Probanden	Gruppe Protonen	Kontrollgruppe Photonen	Kontrollgruppe Protonen
mittleres Alter (Jahre) ± Standard- abweichung	54,4 ± 13,4	51,8 ± 13,3	59,1 ± 13,6	62,3 ± 7,2
Geschlechter- verteilung	35 % Frauen (n = 37) 65 % Männer (n = 69)	39 % Frauen (n = 28) 61 % Männer (n = 44)	30 % Frauen (n = 7) 70 % Männer (n = 16)	18 % Frauen (n = 2) 82 % Männer (n = 9)
Gehirn- vs. HNO-Tumore	k.A.	62,5 % Gehirn (n = 45) 37,5 % HNO (n = 27)	30 % Gehirn (n = 7) 70 % HNO (n = 16)	k.A.
drei häufigste Tumorarten	Plattenepithel- karzinom* (n = 25) Glioblastom (n = 19) Astrozytom (n = 10)	Glioblastom (n = 14) Plattenepithel- karzinom* (n = 11) Astrozytom (n = 9)	Plattenepithel- karzinom* (n = 14) Glioblastom (n = 5) Sonstige (n = 4)	Prostatakarzinom (n = 8) Lungenkarzinom (n = 2) Pankreas- karzinom (n = 1)
Bestrahlungs- zeitraum (Tage)	43 ± 5	43 ± 5	41 ± 5	48 ± 7
Gesamtdosis (Gy)	62,7 ± 7,9	61,4 ± 7,3	62,3 ± 7,8	71,5 ± 7,0
Dosis pro Fraktion (Gy)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,1 ± 0,3

Bemerkungen: HNO – Hals-Nasen-Ohren, vs. – versus, k.A. – keine Angabe, n – Anzahl der Probanden, Gy – Gray. * – alle Plattenepithelkarzinome befanden sich im HNO-Bereich

4.1.2 Charakteristika der Sinnesphänomene

In Abbildung 14 ist die Rate an aufgetretenen Sinnesphänomenen in den untersuchten Gruppen dargestellt:

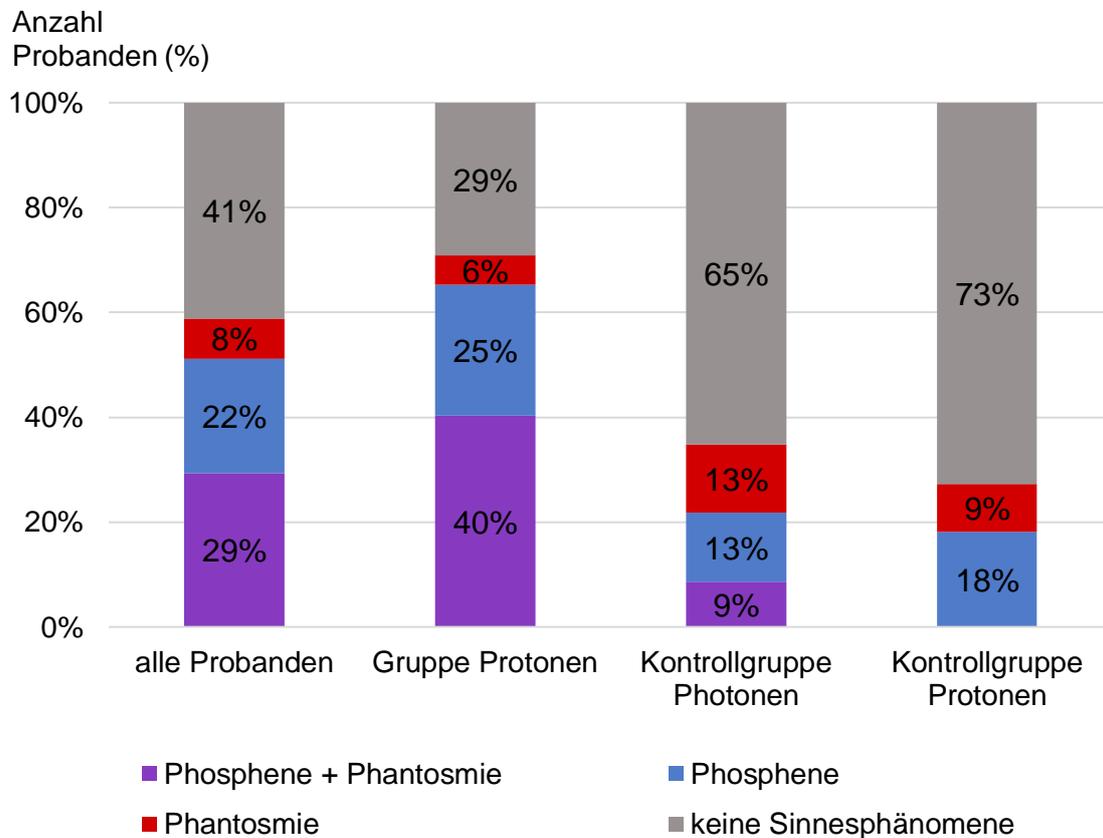


Abb. 14: Rate an aufgetretenen Sinnesphänomenen in den unterschiedlichen Gruppen

Bemerkungen: „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung,
 „Phantasmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung.

In der Gruppe Protonen und der Kontrollgruppe Photonen wurden die Gehirn- und/oder HNO-Region bestrahlt. In der Kontrollgruppe Protonen wurden alle anderen Körperregionen bestrahlt.

Von allen 106 Probanden erlebten insgesamt 59 % (n = 62) mindestens eines der beiden Sinnesphänomene. Vergleicht man die unterschiedlichen Gruppen miteinander, ist diese Rate in der Gruppe Protonen am höchsten (71 %, n = 51) und in der Kontrollgruppe Protonen am niedrigsten (27 %, n = 3). Insgesamt waren Phosphene (51 %, n = 54) häufiger vertreten als Phantasmie (37 %, n = 39). Ausschließlich Phosphene erlebten 22 % (n = 23), während 8 % (n = 8) von ausschließlich Phantasmie berichteten. Die Mehrheit dieser Probanden erlebte allerdings beide Sinnesphänomene zugleich (29 %, n = 31). Dieses letzte Ergebnis ist insbesondere für die hier untersuchte Hypothese: „Phantasmie bei Bestrahlung tritt häufiger auf, wenn gleichzeitig Phosphene auftreten.“ von Bedeutung und wird in Kapitel 5.1.3 Hypothesenabgleich erörtert.

Die Intensität der Phantasmie lag im Durchschnitt bei $5,5 \pm 1,9$ ($t_{\text{[vergleichen mit 0]}} = 17,60$, $p < 0,01$), was einer mittelhohen Intensität entspricht. Der Durchschnittswert der Hedonik der Phantasmie lag bei $-0,5 \pm 0,7$ ($t_{\text{[vergleichen mit 0]}} = 4,69$, $p < 0,01$), was „leicht unangenehm“ entspricht. Die drei häufigsten Geruchsbeschreibungen waren absteigend „chemisch“ (41 %, $n = 16$), „metallisch“ (23 %, $n = 9$) und „verbrannt“ (18 %, $n = 7$) (siehe Abb. 15).

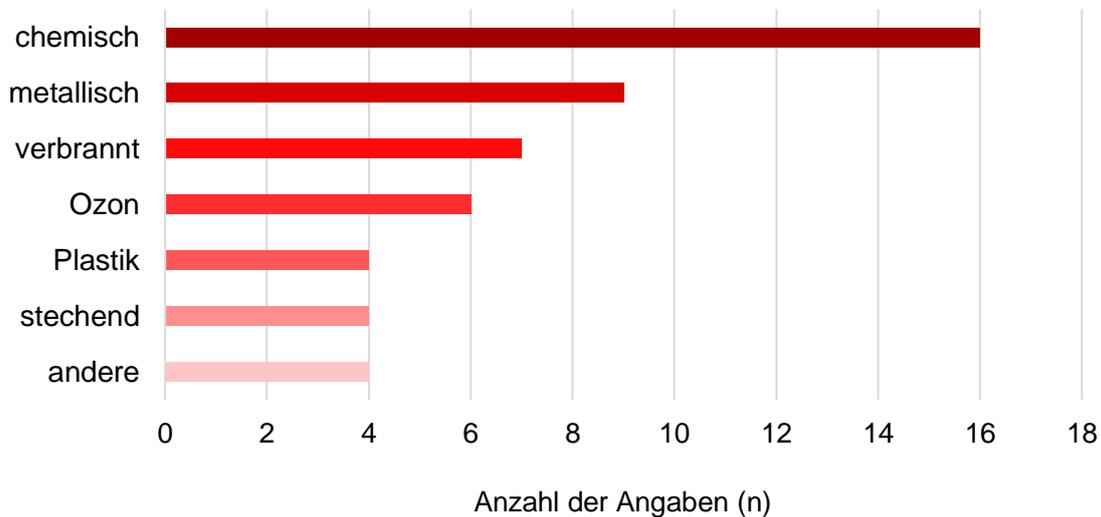


Abb. 15: Häufigkeitsverteilung der Geruchsbeschreibungen der Phantasmie

Phosphene hatten im Durchschnitt eine, im Vergleich zur Phantasmie, etwas höhere Intensität von $6,0 \pm 2,0$ ($t_{\text{[vergleichen mit 0]}} = 21,20$, $p < 0,01$). Die Qualität der Phosphene wurde im Vergleich zur Phantasmie generell als angenehmer eingestuft und lag im Durchschnitt bei $0,0 \pm 0,4$ ($t_{\text{[vergleichen mit 0]}} = 0,56$, $p = 0,58$), was als „neutral“ einzustufen ist. Bei Phosphenen wurde des Weiteren unterschieden in Lichtblitze und Dauerlicht – 93 % ($n = 50$) der Probanden gaben Lichtblitze an. Bei 69 % ($n = 37$) waren beide Augen von Phosphenen betroffen. Die drei häufigsten wahrgenommenen Farben der Phosphene waren absteigend Blau (56 %, $n = 30$), Weiß (39 %, $n = 21$) und Lila (19 %, $n = 10$) (siehe Abb. 16).

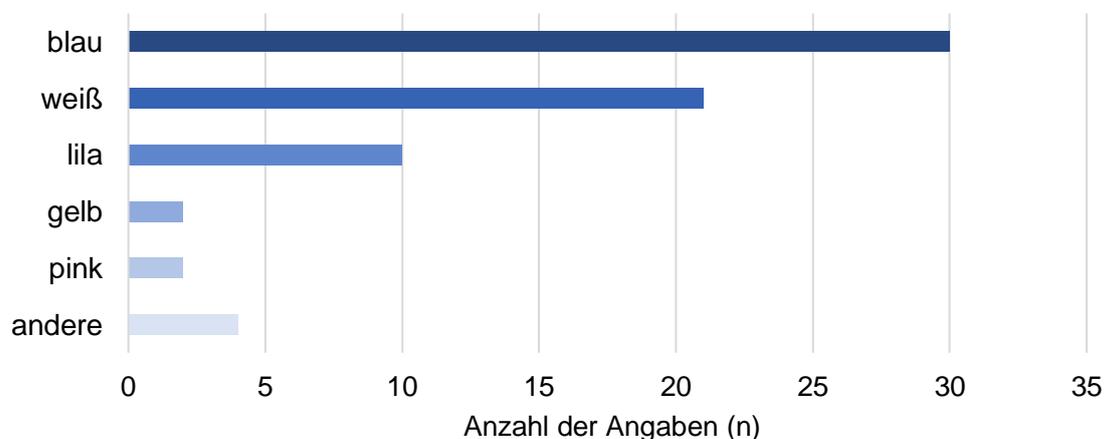


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Farben der Phosphene

Die große Mehrheit der Probanden dokumentierte im Therapieverlauf eine Veränderung der Sinnesphänomene (siehe Tabelle 3). Dies betraf vorrangig die Intensität (sowohl Zunahme als auch Abnahme), aber auch die Qualität sowie das Auftreten von Phosphenen oder Phantasmie selbst. Diese Veränderungen waren in den meisten Fällen unabhängig von Änderungen im Bestrahlungsplan.

Abschließend sind in Tabelle 3 die Charakteristika der Sinnesphänomene gegenübergestellt:

Tabelle 3: Gegenüberstellung von Charakteristika der Sinnesphänomene

	Phantasmie (n = 39)	Phosphene (n = 54)
Intensität (0 bis 10)	5,5 ± 1,9	6,0 ± 2,0
Qualität (- 2 bis + 2)	-0,5 ± 0,7	0,0 ± 0,4
Veränderung über die Zeit	87 % (n = 34)	78 % (n = 42)

Bemerkungen: n – Anzahl der Probanden. „Veränderung über die Zeit“ beinhaltet alle angegebenen Änderungen: Beschreibung, Intensität, Qualität, Auftretenshäufigkeit

4.2 Ergebnisse „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Riechtests separat aufgeführt, da sich eine zentrale Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit mit dem Einfluss des Riechvermögens auf das Auftreten von Phantasmie bei Bestrahlung beschäftigt. Dies wird mit folgender Hypothese spezifiziert: „Phantasmie bei Bestrahlung tritt häufiger bei Patienten auf, welche im Riechtest ein gutes Ergebnis erzielen.“

Wie bereits erwähnt, konnten im „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest maximal 16 Punkte erreicht werden. Im Gesamtdurchschnitt wurden 11,6 ± 2,4 Punkte erzielt. Vergleicht man die unterschiedlichen Gruppen je nach Erleben von Sinnesphänomenen untereinander, rangierten die durchschnittlichen Testergebnisse zwischen 11,4 und 11,8 Punkten (siehe Abb. 17). Es gab keinen signifikanten Unterschied im Testergebnis zwischen den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen (ANOVA mit $F = 0,16$, $p = 0,92$).

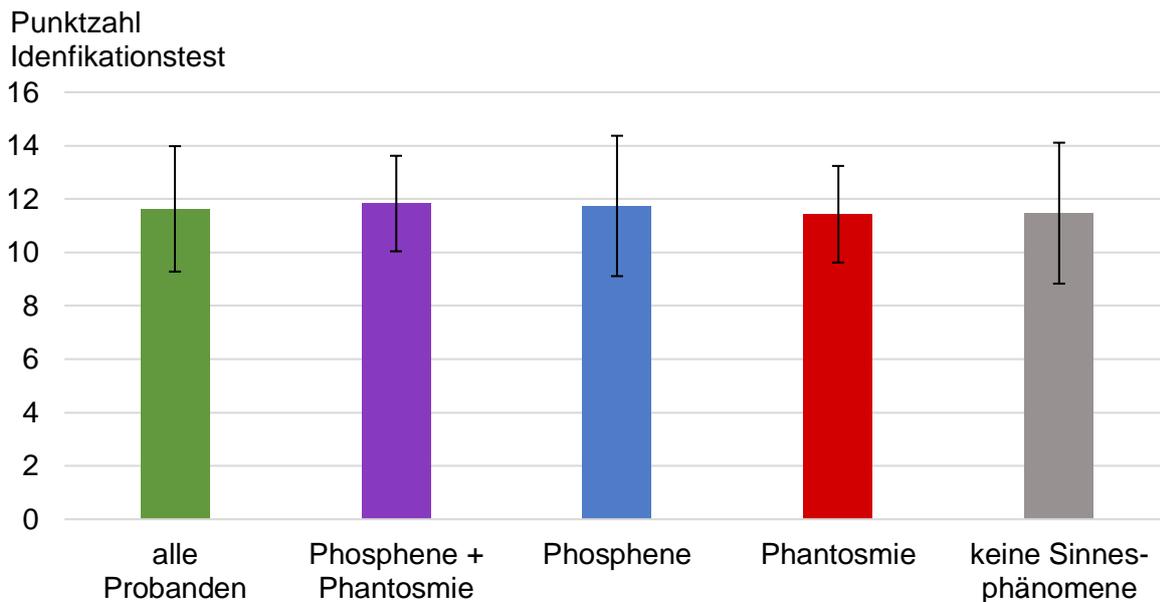


Abb. 17: Durchschnittliche Ergebnisse des „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstests in den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen unter Angabe der Standardabweichung

Bemerkungen: „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung,
 „Phantasmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung.

4.3 Beeinflussende Parameter

Um der Forschungsfrage „Welche Patienten- oder Bestrahlungsparameter beeinflussen das Auftreten und die Charakteristika von Phantasmie bei Bestrahlung?“ nachzugehen, sind im Folgenden alle beeinflussenden Parameter aufgeführt. In Tabelle 7 sind alle erhobenen Parameter inklusive statistischer Auswertung zu finden.

Eine der hier untersuchten Hypothesen bezieht sich auf das Patientenalter („Phantasmie bei Bestrahlung tritt bei jüngeren Menschen (< 50 Jahre) häufiger auf als bei älteren Menschen.“). Tatsächlich wurde dieser Parameter in der vorliegenden Arbeit als statistisch signifikant zwischen den unterschiedlichen Gruppen eingestuft (ANOVA mit $F = 7,81$, $p < 0,01$): Probanden, welche beide Sinnesphänomene erlebten, waren signifikant jünger ($45,9 \pm 13,1$ Jahre) als Probanden ohne Sinnesphänomene ($57,9 \pm 11,7$ Jahre) (Bonferroni-Korrektur mit 95 % Konfidenzintervall (KI) [4,22; 19,68], $p < 0,01$) und Probanden mit ausschließlich Phosphenen ($60,0 \pm 10,5$ Jahre) (Bonferroni-Korrektur mit 95 % KI [4,95; 23,09], $p < 0,01$). Das Durchschnittsalter der unterschiedlichen Gruppen ist in Abbildung 18 dargestellt:

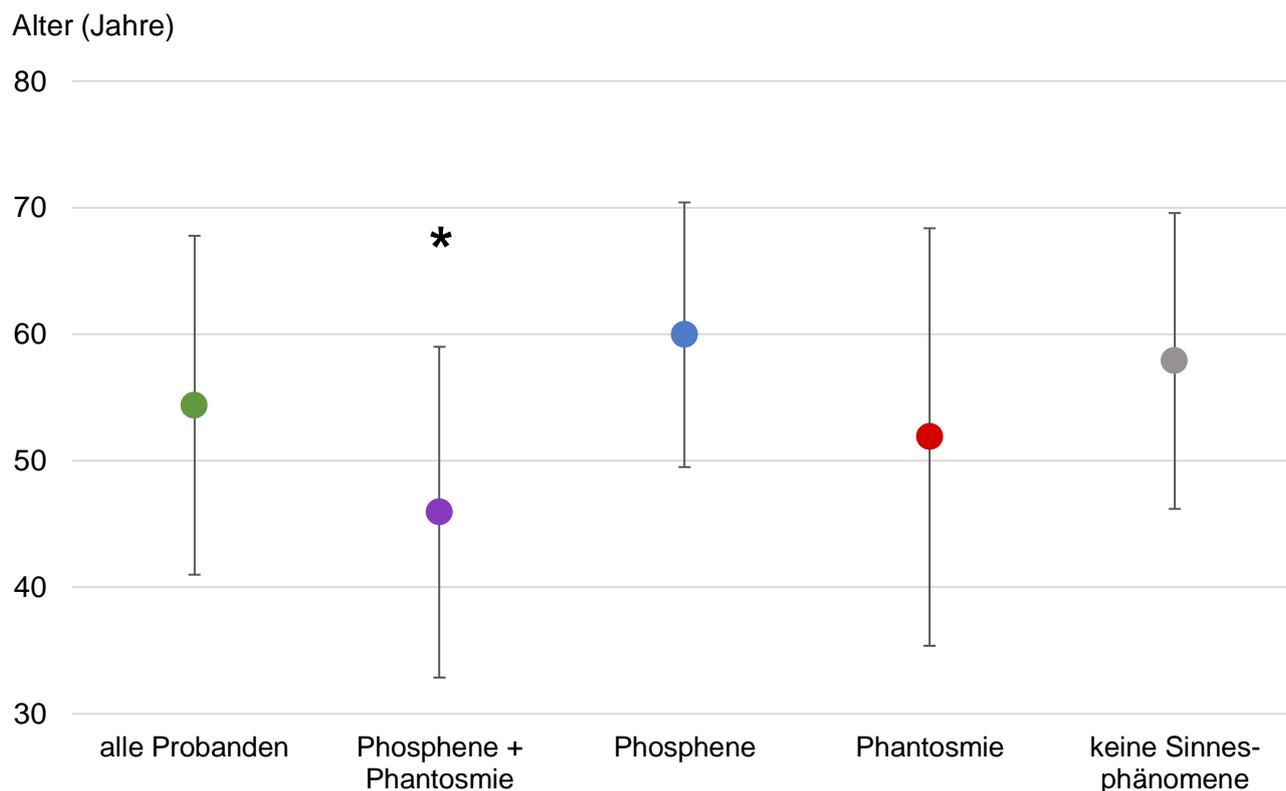


Abb. 18: Durchschnittsalter der unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen in Jahren unter Angabe der Standardabweichung

Bemerkungen: * – statistisch signifikant jüngeres Durchschnittsalter in der Gruppe „Phosphene + Phantasmie“.

„Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung, „Phantasmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung.

Weitere mit dem Auftreten von Sinnesphänomenen korrelierende Parameter waren die bestrahlten Körperregionen ($\chi^2 = 14,05$, $p = 0,02$), die Bestrahlungstechnik ($\chi^2 = 10,57$, $p = 0,01$) sowie vorbestehende Geschmacksprobleme (Dysgeusie) ($\chi^2 = 10,28$, $p = 0,01$). Bei den bestrahlten Körperregionen ergab die Gehirnbestrahlung im Vergleich zur Bestrahlung anderer Körperregionen ein signifikant häufigeres Erleben von Sinnesphänomenen: 74 % zu 27 % ($p < 0,05$) erlebten Sinnesphänomene allgemein sowie 40 % zu 0 % ($p < 0,05$) erlebten beide Sinnesphänomene zugleich. Bei der Bestrahlungstechnik begünstigte Protonenstrahlung das Erleben von Sinnesphänomenen allgemein (65 % zu 35 %, $p < 0,05$) und das Erleben beider Sinnesphänomene zugleich (35 % zu 9 %, $p < 0,05$) im Vergleich zu Photonenstrahlung. Die Abwesenheit von vorbestehender Dysgeusie korrelierte ebenfalls positiv mit dem Auftreten von Sinnesphänomenen allgemein (65 % zu 33 %, $p < 0,05$) sowie dem Erleben beider Sinnesphänomene zugleich (35 % zu 5 %, $p < 0,05$).

Die logistische Regressionsanalyse ergab in Modellen mit der Referenz „keine Sinnesphänomene“ ebenfalls verschiedene beeinflussende Parameter für das Auftreten von

Sinnesphänomenen (siehe Tabelle 4): Zunehmendes Alter verringerte die Wahrscheinlichkeit für Phantasmie (Odds Ratio (OR) = 0,94, $p < 0,01$). Probanden mit Protonenstrahlung erlebten siebenmal häufiger Phosphene (OR = 6,54, $p < 0,01$) und neunmal häufiger beide Sinnesphänomene zugleich (OR = 8,67, $p = 0,02$) als Probanden mit Photonenstrahlung. Im Vergleich zu Probanden, welche außerhalb der Gehirn- und HNO-Region bestrahlt wurden, erlebten Probanden mit Gehirnbestrahlung zehnmal häufiger Phosphene (OR = 10,36, $p < 0,01$) und Probanden mit HNO-Bestrahlung achtmal häufiger Phosphene (OR = 7,58, $p = 0,03$). Als weiterer beeinflussender Parameter verringerte vorbestehende Dysgeusie die Wahrscheinlichkeit für Phantasmie (OR = 0,17, $p = 0,03$) und für beide Sinnesphänomene zugleich (OR = 0,08, $p = 0,03$).

Tabelle 4: Logistische Regressionsanalysen für das Auftreten von Sinnesphänomenen

	B	SE	Wald	p	Exp(B)	95 % KI	
						LB	UB
Modell 1: Phantasmie vs. keine Phantasmie							
Dysgeusie = ja	-1,73	0,81	4,52	0,03	0,17	0,04	0,87
Dysgeusie = nein	Referenz						
Alter	-0,07	0,02	11,92	< 0,01	0,94	0,90	0,97
Modell 2: Phosphene vs. keine Phosphene							
Bestrahlungstechnik = Proton	1,88	0,60	9,90	< 0,01	6,54	2,03	21,06
Bestrahlungstechnik = Photon	Referenz						
bestrahlte Körperregion = Gehirn	2,34	0,85	7,55	< 0,01	10,36	1,95	54,92
bestrahlte Körperregion = HNO	2,03	0,90	5,05	0,03	7,58	1,30	44,31
bestrahlte Körperregion = außerhalb Gehirn und HNO	Referenz						
Modell 3: beide vs. keine Sinnesphänomene							
Bestrahlungstechnik = Proton	2,16	0,93	5,35	0,02	8,67	1,39	54,10
Bestrahlungstechnik = Photon	Referenz						
Dysgeusie = ja	-2,48	1,15	4,69	0,03	0,08	0,01	0,79
Dysgeusie = nein	Referenz						

Bemerkungen: vs. – versus, KI – Konfidenzintervall, B – β -Koeffizient, SE – standard error (= Standardfehler) von B, Wald – Waldstatistik, p – Signifikanzlevel bei festgelegtem $\alpha = 0,05$, Exp(B) – geschätzte Odds Ratio (OR), LB – lower bound (= untere Grenze des 95 % KI), UB – upper bound (= obere Grenze des 95 % KI). „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung, „Phantasmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung. Zur Ermittlung der wichtigsten beeinflussenden Parameter für Riech- und Lichtphänomene wurde die schrittweise Selektion genutzt.

Um beeinflussende Parameter für die Charakteristika Intensität und Qualität der Sinnesphänomene zu identifizieren, wurde eine lineare Regressionsanalyse mit folgenden Ergebnissen durchgeführt: Die regelmäßige Exposition gegenüber Stäuben oder Chemikalien korrelierte mit einer geringeren Intensität ($B = -1,52$, $t = -2,50$, $p = 0,02$) und einer angenehmeren Qualität für Phantosmie ($B = 0,49$, $t = 2,30$, $p = 0,03$). Für Phosphene korrelierten eine längere Tumordauer ($B = 0,11$, $t = 3,15$, $p < 0,01$) sowie eine vorbestehende Nahrungsmittelallergie ($B = 2,77$, $t = 3,21$, $p < 0,01$) mit einer höheren Intensität, während eine vorbestehende Epilepsie bzw. vorangegangene epileptische Anfälle mit einer niedrigeren Intensität korrelierten ($B = -1,50$, $t = -2,39$, $p = 0,02$). Die Einnahme von Analgetika korrelierte mit einer angenehmeren Qualität für Phosphene ($B = 0,47$, $t = -2,84$, $p < 0,01$). Alle Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen sind in Tabelle 5 abgebildet:

Tabelle 5: Lineare Regressionsanalysen für Intensität und Qualität der Sinnesphänomene

	B	SE	t	p	95 % KI	
					LB	UB
Modell 1: Phantosmie Intensität						
regelmäßige Exposition Stäube / Chemikalien = ja	-1,52	0,61	-2,50	0,02	-2,75	-0,29
Modell 2: Phantosmie Hedonik (Qualität)						
regelmäßige Exposition Stäube / Chemikalien = ja	0,49	0,21	2,30	0,03	0,06	0,93
Modell 3: Phosphene Intensität						
Zeitraum seit Tumordiagnose (Monate)	0,11	0,04	3,15	< 0,01	0,04	0,18
Nahrungsmittelallergie = ja	2,77	0,86	3,21	< 0,01	1,04	4,50
Epilepsie / vorangegangene epileptische Anfälle = ja	-1,50	0,63	-2,39	0,02	-2,76	-0,24
Modell 4: Phosphene Qualität						
Analgetika = ja	0,47	0,17	-2,84	< 0,01	0,14	0,81

Bemerkungen: KI – Konfidenzintervall, B – β -Koeffizient, SE – standard error (= Standardfehler) von B, t – statistischer Test zur Bestimmung der Signifikanz von B, p – Signifikanzlevel bei festgelegtem $\alpha = 0,05$, LB – lower bound (= untere Grenze des 95 % KI), UB – upper bound (= obere Grenze des 95 % KI). „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung, „Phantosmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung. Zur Ermittlung der wichtigsten prädiktierenden Parameter für Riech- und Lichtphänomene wurde die schrittweise Selektion genutzt.

4.4 Analyse von bestrahlten Arealen im Schädelbereich

Ein beeinflussender Parameter für das Auftreten von Sinnesphänomenen war die bestrahlte Körperregion. Wie bereits erwähnt, erlebten Probanden mit Bestrahlung im Gehirnbereich signifikant häufiger Sinnesphänomene als Probanden mit Bestrahlung in anderen Körperregionen. Um dieses Ergebnis detaillierter zu kategorisieren, wurden beispielhaft sechs Areale, welche in der Geruchs- oder Sehverarbeitung eine Rolle spielen, analysiert. Zu den untersuchten Geruchsarealen zählen das Riechepithel, welches als erste Station in der Geruchsverarbeitung die Geruchsstoffe wahrnimmt und weiterleitet, sowie der orbitofrontale und der mediotemporale Kortex. Letztere beiden Areale spielen eine Rolle in der bewussten Geruchserkennung und -unterscheidung (Doty et al., 1997). Zu den untersuchten Seharealen gehören die Netzhaut (Retina), welche die erste Station in der Lichtverarbeitung darstellt, die Sehnerven (Nervi optici) inklusive der Sehnervenkreuzung (Chiasma opticum), welche als zentrale Bestandteile der Sehbahn die Informationen der Retina weiterleiten, sowie die primäre Sehrinde (primärer visueller Kortex). Letzteres Areal befindet sich im Okzipitallappen des Gehirns und ist für die bewusste Wahrnehmung der Lichteindrücke verantwortlich (Schünke et al., 2022d). Vier der sechs Areale zählen somit zu der zentralen Sinnesverarbeitung, während Retina und Riechepithel der peripheren Sinnesverarbeitung zugeordnet werden.

Zur Analyse wurden die Bestrahlungs-Summenpläne inkl. Dosis-Volumen-Histogramme der Probanden herangezogen; diese basieren auf der oben genannten Planungs-CT (siehe 2.8.1 Grundlagen der Strahlentherapie). In den Bestrahlungs-Summenplänen sind alle Teilserien, welche verschiedene Therapieabschnitte mit verschiedenen GD in Gy enthalten, zusammengefasst (Beispiel siehe Abbildung 19). Wenn die untersuchten Areale nicht vorkonturiert waren, wurden in der Analyse Näherungen genutzt, wie z. B. die Augenlinse statt der Retina. Areale mit einer GD ≥ 10 Gy wurden als „überdurchschnittlich hohe Dosen“ gewertet und gingen somit in die deskriptive Analyse ein.

Von allen 106 Bestrahlungsplänen wurden 98 (92,5 %) analysiert. Es wurden die Auftretenshäufigkeiten von Phantosmie und Phosphenen in Bezug zu den untersuchten bestrahlten Arealen gesetzt. In Abbildung 20 sind die Ergebnisse dargestellt:

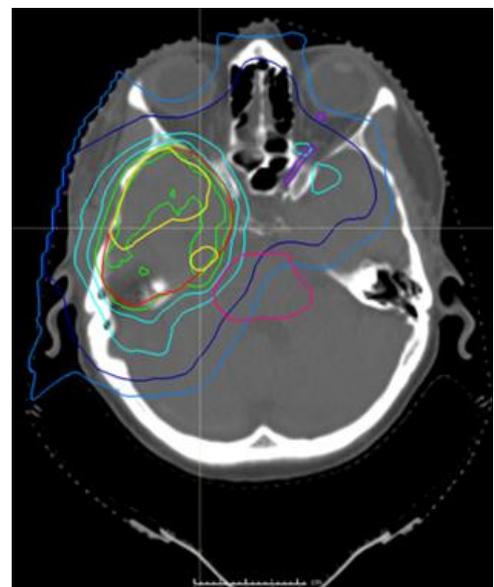


Abb. 19: Bestrahlungs-Summenplan eines Probanden

Bemerkungen: craniale CT in Transversalebene. Unterschiedlichen Farben der Konturen = unterschiedlich hohe Strahlendosen.

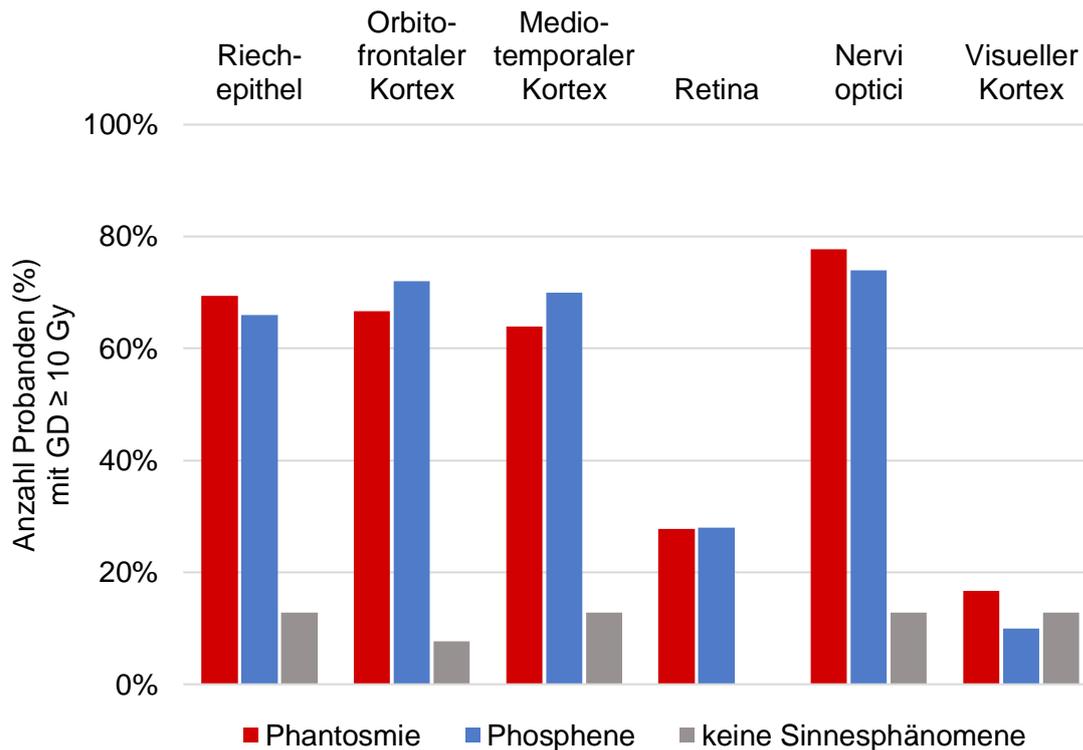


Abb. 20: Auftreten von Phantasmie bzw. Phosphenen in Bezug zu ausgewählten bestrahlten Arealen mit ≥ 10 Gy Gesamtdosis im Schädelbereich

Bemerkungen: GD – Gesamtdosis, Gy – Gray, „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung, „Phantasmie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung.

Aus Abbildung 20 ist ersichtlich, dass Probanden ohne Sinnesphänomene zu unter 20 % eine GD von ≥ 10 Gy in den untersuchten Arealen aufwiesen. Probanden mit Phantasmie bzw. Phosphenen wiesen hingegen in vier der sechs Areale zu über 60 % eine GD von ≥ 10 Gy auf. Doch diese Korrelation – höhere GD führen häufiger zu Sinnesphänomenen – ließ sich nicht bestimmten Arealen zuordnen, da sich die Häufigkeiten von Phantasmie und Phosphenen nicht wesentlich unterscheiden. Eine Bestrahlung typischer Geruchsareale führte ähnlich häufig zu Phosphenen wie zu Phantasmie. Ebenso führte eine Bestrahlung typischer Sehareale ähnlich häufig zu Phantasmie wie zu Phosphenen. Auffallend ist außerdem, dass in jedem untersuchten Areal, peripher wie zentral, Sinnesphänomene registriert wurden.

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nachfolgend sind die wesentlichen Ergebnisse noch einmal wiedergegeben: Von allen Probanden erlebten 59 % mindestens eines der beiden erfassten Sinnesphänomene bei Bestrahlung; in der Gruppe Protonen lag die Rate hierfür sogar bei 71 %. Die niedrigste Rate an aufgetretenen Sinnesphänomenen fand sich in der Kontrollgruppe Protonen, welche eine

Bestrahlung außerhalb der Gehirn- und HNO-Region erhielt, und lag bei 27 %. Insgesamt traten Phosphene (51 %) häufiger auf als Phantasmie (37 %) und die Mehrzahl dieser Probanden nahm beide Sinnesphänomene zugleich wahr (29 %).

Für Phantasmie bei Bestrahlung wurde im Durchschnitt eine mittelhohe Intensität mit leicht unangenehmer Hedonik bzw. Qualität mit den häufigsten Beschreibungen „chemisch“, „metallisch“ und „verbrannt“ ermittelt. Phosphene hatten im Durchschnitt eine im Vergleich zur Phantasmie etwas höhere Intensität mit neutraler Qualität. Die häufigsten wahrgenommenen Farben der Phosphene waren Blau, Weiß und Lila. 93 % der Probanden, die Phosphene bei Bestrahlung erlebten, beschrieben diese als Lichtblitze.

Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstests zwischen den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen gefunden. Weitere statistische Analysen ergaben ein häufigeres Auftreten von Sinnesphänomenen bei jüngerem Alter, bei der Bestrahlung des Gehirns, bei Protonenstrahlung und bei der Abwesenheit von vorbestehender Dysgeusie. Eine regelmäßige Exposition gegenüber Stäuben oder Chemikalien war mit einer verminderten Intensität und angenehmeren Qualität der Phantasmie assoziiert. In Bezug auf Phosphene zeigten sich mehrere beeinflussende Parameter: Eine längere Tumordauer und vorbestehende Nahrungsmittelallergien korrelierten mit einer höheren Intensität, wohingegen eine vorbestehende Epilepsie bzw. vorangegangene epileptische Anfälle mit einer verminderten Intensität korrelierten. Die Einnahme von Analgetika war mit einer angenehmeren Qualität der Phosphene assoziiert.

Zuletzt erhielten Probanden, welche Phantasmie bzw. Phosphene wahrnahmen, häufiger höhere GD im Schädelbereich als Probanden ohne Sinnesphänomene. Allerdings ließ sich die Auftretenshäufigkeit der beiden Sinnesphänomene nicht bestimmten bestrahlten Arealen zuordnen.

5 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven Längsschnittstudie wurden Riech- und Lichtphänomene – sog. Phantasmie und Phosphene – bei Bestrahlung inklusive möglicher beeinflussender Parameter untersucht. Dafür wurden Tumorpatienten rekrutiert, die mittels perkutaner Strahlentherapie (Protonen oder Photonen) behandelt wurden. Zu Beginn der Strahlentherapie wurde außerdem einmalig der Geruchssinn der Probanden mittels „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest quantifiziert. Über die Hälfte der Probanden berichtete von mindestens einem der beiden Sinnesphänomene bei Bestrahlung; dabei traten Phosphene häufiger auf als Phantasmie. Es wurden verschiedene beeinflussende Parameter für das Auftreten und die Charakteristika der Sinnesphänomene identifiziert (siehe 4.3 Beeinflussende Parameter).

Nachfolgend werden sowohl die Ergebnisse als auch die Stichprobe und die verwendeten Methoden in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Einordnung der aufgetretenen Sinnesphänomene

Die Häufigkeit von Phantosmie bei Bestrahlung variiert stark in der Literatur und liegt bei Tumoren im Bereich des Schädels zwischen 4 % und 34 % (Hara et al., 2021; Obinata et al., 2019). Bei Ganzkörperbestrahlungen wurde sogar eine Rate von 44 % ermittelt (Mizumoto et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit trat Phantosmie bei 40 % der Probanden mit Tumoren der Gehirn- und HNO-Region auf. Somit liegt die Häufigkeit des Auftretens etwas höher als der Maximalwert bei Schädelbestrahlungen in der Literatur. Diese vergleichsweise hohe Rate kann u. a. durch den Informationsbias begünstigt sein: Dieser systematische Fehler entsteht z. B. durch unvollständig ausgefüllte Fragebögen oder veränderte Beobachtung der Probanden (Weiß, 2019). Die explizite Aufklärung über Phantosmie bei Bestrahlung sowie der wöchentliche Fragebogen können eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Probanden diesbezüglich hervorrufen. Dadurch kann das Auftreten der Phantosmie überschätzt werden. Die hohe Rate kann des Weiteren durch die Erwartungshaltung der Autoren bei der Auswertung der nicht anonymisierten Fragebögen bzw. eine unbewusst suggestive Aufklärung der Probanden begünstigt sein. Trotzdem ist zu betonen, dass die Mehrheit der vorhandenen Studien zu dieser Thematik retrospektiv ist. Bei den dort ermittelten – vergleichsweise niedrigen – Häufigkeiten ist demzufolge mit einer relevanten Dunkelziffer zu rechnen, u. a. aufgrund des Recall Bias (deutsch: Erinnerungsverzerrung). Dieser Dunkelziffer wird mit dem hier verwendeten prospektiven Studiendesign entgegengewirkt.

Bezüglich der Charakteristika von Phantosmie bei Bestrahlung wurden in der vorliegenden Arbeit als häufigste Geruchsbeschreibungen „chemisch“, „metallisch“ und „verbrannt“ genannt (siehe Abb. 15). Insgesamt gab es eine große interindividuelle Variabilität der Beschreibungen. Die Qualität (Hedonik) wurde im Durchschnitt als „leicht unangenehm“ und die Intensität als „mittelhoch“ eingestuft (siehe Tabelle 3). Dass diese Ergebnisse im mittleren Skalenbereich lagen, kann u. a. durch die sog. „Tendenz zur Mitte“ bedingt sein. Um diesem systematischen Fehler entgegenzuwirken, können in zukünftigen Arbeiten geradzahlige Skalen verwendet werden.

Die Geruchsbeschreibungen von Phantosmie bei Bestrahlung in der Literatur sind sehr vielfältig. Dies ist u. a. darauf zurückzuführen, dass in Bezug auf Geruchsbeschreibungen keine einheitliche Terminologie existiert (Buck, 1949; zit. nach: Iatropoulos et al., 2018; San Roque et al., 2015). Dennoch tauchen manche Beschreibungen diesbezüglich häufiger auf als

andere; dazu gehören u. a. „verbrannt“, „Chlor“ und „chemisch“ (Mizumoto et al., 2022; Rosenzweig et al., 2021). Die meisten von Phantasmie betroffenen Patienten eint das unangenehme Empfinden des Geruchs, welches in manchen Fällen eine Linderung, durch z. B. Kaugummi kauen oder das Riechen an ätherischen Ölen, nötig macht (Obinata et al., 2019; Rosenzweig et al., 2021; Sagar et al., 1991). Allerdings wurde die Hedonik in keiner weiteren Studie näher charakterisiert.

Die Intensität wurde in drei Studien genauer beschrieben und als „schwach“, „mild“ und „mittel“ bewertet (Mizumoto et al., 2022; Mizumoto et al., 2022; Rosenzweig et al., 2021). In diese Bewertung ging u. a. auch der Wunsch nach Linderung der Phantasmie ein. Ob Interventionen diesbezüglich gewünscht waren, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht ermittelt. Um die klinische Relevanz dieses Sinnesphänomens besser einschätzen zu können, ist bei einer Fortsetzung der Arbeit eine aktive Erfragung von gewünschten Interventionen sowie deren Umsetzung denkbar.

Die hier ermittelten Charakteristika von Phantasmie bei Bestrahlung zeigen insgesamt große Überschneidungen mit den Ergebnissen vorhandener Literatur, was deren Plausibilität stützt. Erwähnenswert ist weiterhin, dass sich die Charakteristika von Phantasmie bei Bestrahlung und Phantasmie allgemein, z. B. postviral oder posttraumatisch, nicht wesentlich unterscheiden. In den meisten Fällen, unabhängig von der Ätiologie, wird Phantasmie als „unangenehm“ beschrieben. Dabei werden ähnliche Adjektiven, die auch die hier untersuchten Probanden verwendeten, wie z. B. „verbrannt“ oder „faulig“, benutzt (Leopold, 2002; Sekine et al., 2024). Ein deutlicher Unterschied liegt allerdings in der Dauer der Phantasmie: post-virale oder posttraumatische Phantasmie tritt sehr oft intermittierend ohne Auslöser auf (Pellegrino et al., 2021). Phantasmie bei Bestrahlung hingegen hat die Strahlentherapie als speziellen Auslöser und ist in den meisten Fällen auf den Zeitraum dieser Therapie begrenzt (Mizumoto, Oshiro, Sumiya, et al., 2022; Yang et al., 2013).

Die Häufigkeitsangaben von Phosphenen bei Bestrahlung in der vorhandenen Literatur sind ebenfalls sehr variabel, was u. a. an den verschiedenen Lokalisationen der Tumore liegt: allgemein wurden Raten von 8 % bis 44 % erhoben (Mizumoto et al., 2022; Mizumoto et al., 2022). Diese Rate liegt bei Tumoren der Gehirn- und HNO-Region mit 68 % bzw. 72 % deutlich höher (Hara et al., 2021; Mizumoto et al., 2021). In der vorliegenden Arbeit wurden Häufigkeitsraten von 51 % insgesamt und 55 % bei Probanden mit Tumoren der Gehirn- und HNO-Region ermittelt. Somit ist die allgemeine Rate der gesamten Stichprobe höher als in den Literaturangaben. Dies lässt sich damit erklären, dass 90 % der hier untersuchten Probanden Tumore der Gehirn- und HNO-Region aufwiesen. Durch dieses Ungleichgewicht in der Stichprobe ist die Häufigkeit von Phosphenen bei Bestrahlung höher, weshalb die hier ermittelte Gesamtrate für eine Einschätzung von Krebspatienten allgemein nicht repräsen-

tativ ist. Die Häufigkeitsrate bei Tumoren der Gehirn- und HNO-Region wiederum ist in der vorliegenden Arbeit niedriger als in der vorhandenen Literatur. Dabei sind die Angaben nur bedingt vergleichbar, da in den zitierten Studien entweder ausschließlich oder mehrheitlich Photonenstrahlung untersucht wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden allerdings 78 % der Probanden mit Protonenstrahlung therapiert.

Die häufigsten Farben der hier erhobenen Phosphene waren Blau, Weiß und Lila (siehe Abb. 16). Die Qualität wurde durchschnittlich als „neutral“ und die Intensität als „mittelhoch“ eingestuft, wobei letztgenannter Parameter höher liegt als die Intensität der Phantasmie (siehe Tabelle 3). Außerdem beschrieben 93 % der Probanden die Phosphene als Lichtblitze – die verbleibenden 7 % gaben ein Dauerlicht an.

Insgesamt variieren die Beschreibungen der Phosphene in der vorhandenen Literatur nicht so stark wie bei Phantasmie: Blau, Weiß, Lila sowie Gelb sind dort die häufigsten Farben. „Blau“ ist hierbei mit Abstand am häufigsten genannt (Mizumoto et al., 2021; Steidley et al., 1989). Dies kann u. a. durch die Entstehung der blauen Tscherenkow-Strahlung erklärt werden, welche bewiesenermaßen einen Anteil an Phosphenen bei Bestrahlung hat (siehe 2.7 Exkurs Phosphene bei Bestrahlung) (Tendler et al., 2020). Daran anschließend wurde in mehreren Studien die Hypothese aufgestellt, dass je nach Entstehungsmechanismus bzw. Höhe der Strahlendosis die Phosphene unterschiedliche Farben aufweisen. Beispielsweise unterschieden sich die Farben je nach Bestrahlungsregion: Patienten mit Ganzkörperbestrahlung bzw. Bestrahlung außerhalb der Gehirn- und HNO-Region sahen am häufigsten die Farbe Gelb, wohingegen bei Patienten mit Bestrahlung der Gehirn- und HNO-Region Blau und Lila dominierten. Die Autoren der Studie schlussfolgerten, dass niedrigere Strahlendosen an der Retina zu gelben und höhere Strahlendosen zu blauen bzw. lila Phosphenen führen (Mizumoto et al., 2022). In einer anderen Studie eruierten die Autoren, dass „nicht-blaue“ Phosphene häufiger auftraten, wenn die Strahlendosis an der Sehnervpapille (Papilla nervi optici) höher war, blaue Phosphene hingegen waren davon unabhängig. Dies wurde als Beweis für unterschiedliche Farben von Phosphenen bei unterschiedlichen Entstehungsmechanismen angeführt: Der bereits erwähnten Tscherenkow-Strahlung wurden blaue Phosphene zugeschrieben, wohingegen der direkten Erregung der Sehnervpapille „nicht-blaue“ Phosphene zugeordnet wurde (Chuard et al., 2016).

Bezüglich der Qualität der Phosphene lassen sich in der vorhandenen Literatur keine Vergleichswerte finden. In Zusammenschau mit der hier erhobenen durchschnittlich „neutralen“ Qualität kann von einer für die Patienten geringen klinischen Relevanz ausgegangen werden. Diese Schlussfolgerung wurde auch in anderen Studien gezogen (Blumenthal et al., 2015). Ein Grund für die neutrale Bewertung der Phosphene, besonders im Vergleich zu Phantasmie, findet sich in der unterschiedlichen zentralen Verarbeitung von

Gerüchen und Seheindrücken. Die Geruchsverarbeitung ist u. a. durch die Beteiligung der Amygdala bei gleichzeitiger Umgehung des Thalamus vor Erreichen der Kortexareale eng an Emotionen geknüpft – der Mensch bewertet Gerüche bereits, bevor er sich dessen bewusst ist (Wilson et al., 2014). Diese enge emotionale Verknüpfung fehlt in der Verarbeitung von Seheindrücken.

Die Intensität von Phosphenen wurde in weiteren Studien als durchschnittlich „mittelhoch“ eingestuft (Mizumoto et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Abschließend ist zu erwähnen, dass der Begriff „Phosphene“ bei Strahlentherapie teilweise synonym zu „Lichtblitze“ verwendet wird (Thariat et al., 2016). Diese Terminologie hat sich durch die vielfach reproduzierten Berichte und Untersuchungen von Patienten etabliert, in denen mehrheitlich „Lichtblitze“ als Beschreibung genutzt wurden (Mizumoto et al., 2021; Schardt et al., 2013).

Auch die hier erhobenen Charakteristika der Phosphene stimmen mit der vorhandenen Literatur überein und unterstützen so die Daten in ihrer Plausibilität. Dies ist umso beeindruckender, da es sich um subjektive Erfahrungen von Patienten handelt, welche allgemein eine große interindividuelle Variabilität zulassen. Hinsichtlich der oben beschriebenen Hypothese über die unterschiedlichen Farben von Phosphenen je nach Entstehungsmechanismus bzw. Bestrahlungsregion kann die vorliegende Arbeit keine neuen Ergebnisse beitragen: Es erlebten nur zwei Probanden mit Bestrahlung außerhalb der Gehirn- und HNO-Region Phosphene, davon ein Proband nur einmalig. Dies lässt keine repräsentativen Ergebnisse im Vergleich mit den anderen Subgruppen zu.

Abschließend ist hervorzuheben, dass in der vorliegenden Arbeit die Mehrheit der Probanden mit Sinnesphänomenen beide Arten zugleich wahrnahm – sowohl Phosphene als auch Phantasmien. Die gleiche Beobachtung wurde bereits in anderen Studien gemacht und kann u. a. durch die eng benachbarte Lokalisation der visuellen und olfaktorischen Gehirnareale erklärt werden (Hara et al., 2021; Narici et al., 2020). Dies unterstützt des Weiteren die Theorie von gemeinsamen Entstehungsmechanismen dieser beiden Sinnesphänomene.

Auch die hier erhobene Beobachtung des häufigeren Auftretens von Phosphenen im Vergleich zu Phantasmie deckt sich mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Mizumoto et al., 2021; Mizumoto et al., 2022; Narici et al., 2020). Ein Erklärungsansatz dafür ist die Dauer der Sinnesphänomene: Mizumoto et al. erhoben eine Medianzeit von 10 s für Phosphene, wohingegen Phantasmie mit einer Medianzeit von 3 s weniger als ein Drittel dieser Zeit anhielt (Mizumoto et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Es ist somit plausibel, dass Patienten eher Phosphene registrieren bzw. sich besser an Phosphene erinnern als an Phantasmie. Außer den Arbeiten von Mizumoto et al. wurde keine weitere Studie identifiziert, welche die genaue Dauer von Phosphenen und Phantasmie bei Bestrahlung erhob. In der vorliegenden Arbeit wurden diesbezüglich offene Fragen gestellt. Dies führte zu heterogenen Probanden-

antworten, welche einen interindividuellen Vergleich nicht ermöglichten. Um eindeutige Ergebnisse darüber zu generieren, könnte diese Fragestellung in zukünftigen Arbeiten präzisiert werden.

5.1.2 Einordnung der beeinflussenden Parameter

Nachfolgend wird die Forschungsfrage „Welche Patienten- oder Bestrahlungsparameter beeinflussen das Auftreten und die Charakteristika von Phantosmie bei Bestrahlung?“ beantwortet und wissenschaftlich eingeordnet. Dabei werden sowohl beeinflussende Parameter für das Auftreten von Sinnesphänomenen bei Bestrahlung als auch für deren Charakteristik identifiziert.

Bezüglich des Auftretens der Sinnesphänomene war das Alter der Probanden ein signifikanter Parameter: Probanden, welche sowohl Phosphene als auch Phantosmie wahrnahmen, waren hier signifikant jünger als Probanden ohne Sinnesphänomene und Probanden mit ausschließlich Phosphenen (siehe Abb. 18). Ferner verringerte zunehmendes Alter die Wahrscheinlichkeit von Phantosmie (siehe Tabelle 4).

Vorherige Studien fanden ebenfalls eine positive Korrelation zwischen jüngerem Alter und dem Auftreten von Phantosmie – sowohl allgemein als auch bei Bestrahlung (Hara et al., 2021; Obinata et al., 2019; Pellegrino et al., 2021). Die Autoren dieser Studien führten den sich verschlechternden Geruchssinn in Verbindung mit sich verschlechternden kognitiven Fähigkeiten im Alter als Erklärung dafür an (Doty et al., 1984; Larsson & Bäckman, 1993). Somit wird indirekt die Annahme gestützt, dass der Geruchssinn das Auftreten von Phantosmie beeinflusst. Doch auch die unterschiedlichen Tumorarten selbst werden als möglicher Einfluss auf Phantosmie diskutiert: Je nach Tumor und dessen Lokalisation unterscheiden sich z. B. die Epidemiologie, die therapeutischen Strategien und das Zielvolumen bei Bestrahlung (Obinata et al., 2019). So können beispielsweise vorherige Tumor-OPs und Chemotherapien zu Dysosmie führen (Müller et al., 2006; Ribas & Duffau, 2012; Riga et al., 2015). Insbesondere sind Patienten über 50 Jahre generell anfälliger für eine Verschlechterung des Geruchssinns durch Chemotherapie (Riga et al., 2015). So ist es schlussendlich schwierig, das Alter als alleinigen beeinflussenden Faktor ausfindig zu machen.

Als weiterer beeinflussender Parameter wurde die bestrahlte Körperregion identifiziert: Probanden mit Gehirnbestrahlung erlebten signifikant häufiger Sinnesphänomene als Probanden mit Bestrahlung in anderen Körperregionen. Auch nahmen Probanden mit Gehirnbestrahlung zehnmal häufiger Phosphene wahr als Probanden mit Bestrahlung außerhalb der Gehirn- und HNO-Region (siehe Tabelle 4).

Diese Ergebnisse unterstützen die Theorie der zentralen Entstehung von Phantosmie und Phosphenen bei Bestrahlung, bei der u. a. Neurone im Gehirn überaktiviert werden. Um

diese Beobachtung näher zu untersuchen, wurden hier beispielhaft sechs Areale im Schädelbereich, die in der Geruchs- bzw. Sehverarbeitung involviert sind, bezüglich der Strahlendosis analysiert (siehe 4.4 Analyse von bestrahlten Arealen im Schädelbereich). Insgesamt wiesen die Gruppen mit Sinnesphänomenen viel häufiger höhere GD in diesen Arealen auf als die Gruppe ohne Sinnesphänomene. Jedoch führten hohe Strahlendosen nicht immer zuverlässig zu Sinnesphänomenen (siehe Abb. 20).

Eine positive Korrelation von Phantasmie mit kraniospinaler Bestrahlung wurde bereits in vorherigen Studien festgestellt (Mizumoto et al., 2022; Rosenzweig et al., 2021). In weiteren Studien wurde dieser Zusammenhang detaillierter untersucht: Die Autoren konturierten ausgewählte Areale in den Bestrahlungsplänen (z. B. Riechepithel, Retina und N. opticus) und verglichen die Höhe der dortigen Strahlendosis mit dem Auftreten von Sinnesphänomenen. Mehrmals wurden dabei keine signifikanten Unterschiede gefunden (Hara et al., 2021; Leyrer et al., 2014; Obinata et al., 2019). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Oshiro et al.: Die Bestrahlung des Chiasma opticum und der Hypophyse waren positiv mit Phosphenen assoziiert; die Bestrahlung der Retina war allerdings kein signifikanter Parameter dafür. Für Phantasmie war die Bestrahlung der Nasenhöhle bzw. des Bulbus olfactorius ein positiv beeinflussender Parameter (Oshiro et al., 2023). In der vorliegenden Arbeit hingegen war die Bestrahlung der HNO-Region zwar ein positiv beeinflussender Parameter für Phosphene, nicht aber für Phantasmie.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Ergebnisse hält der wissenschaftliche Diskurs über den Einfluss der Strahlendosis auf das Entstehen von Sinnesphänomenen weiter an (Sasai, 2023). In der vorliegenden Arbeit legen die großen Unterschiede zwischen den Strahlendosen der Gruppen mit und ohne Sinnesphänomene einen Zusammenhang nahe. Einschränkung muss gesagt werden, dass es sich hier um eine rein deskriptive Analyse ausgewählter Areale ohne zusätzliche Konturierung handelt. Ob andere Gehirnstrukturen eine tragende Rolle in der Entstehung der Sinnesphänomene spielen, bleibt offen. Dies könnte eine Erklärung sein, weshalb hohe Strahlendosen in den typischen Gehirnarealen allein nicht immer zu Sinnesphänomenen führen. Eine detailliertere Konturierung in zukünftigen Arbeiten könnte darüber Klarheit schaffen. Wichtig zu erwähnen ist außerdem, dass in vorherigen Studien mehrheitlich Probanden mit Photonenstrahlung vertreten waren (Mizumoto et al., 2022; Obinata et al., 2019). Im Gegensatz dazu dominierte in der vorliegenden Arbeit Protonenstrahlung, welche eine andere Tiefendosiskurve aufweist (siehe Abb. 10). So sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar, insbesondere, da die Bestrahlungstechnik als weiterer beeinflussender Parameter identifiziert wurde:

Probanden mit Protonenstrahlung erlebten signifikant häufiger Sinnesphänomene allgemein und beide untersuchten Sinnesphänomene zugleich als Probanden mit Photonenstrahlung.

In der logistischen Regressionsanalyse wurde des Weiteren ein häufigeres Erleben von Phosphenen unter Protonenstrahlung nachgewiesen als unter Photonenstrahlung.

Dieser beeinflussende Parameter unterscheidet sich diametral von den Ergebnissen vorheriger Studien: Mizumoto et. al. beispielsweise schlossen Photonen- und Protonenstrahlung in ihren Untersuchungen mit folgenden Ergebnissen ein: 84 % bzw. 83 % der Probanden, welche Phantasmie bzw. Phosphene angaben, wurden mit Photonen bestrahlt (Mizumoto et al., 2021; Mizumoto et al., 2022). Die Autoren begründeten dies mit der theoretisch geringeren Entstehung von Ozon bei Protonenstrahlung: Je größer die Strahlenleistung und deren Absorption in der bestrahlten Luft sind, desto mehr Ozon entsteht (Cleland & Galloway, 2015). Bei Protonenstrahlung wird der Hauptteil der Energie allerdings erst am Ende der Strahlenreichweite abgegeben (siehe Abb. 10). Ergo gibt es viel weniger Strahlung, welche mit der Luft direkt interagieren kann, wodurch theoretisch weniger Ozon entsteht.

Allerdings ist nicht abschließend geklärt, welche Rolle Ozon in der Entstehung von Phantasmie bei Bestrahlung spielt (siehe 2.6 Riechphänomene bei Bestrahlung). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können mit einer anderen Theorie begründet werden: Die Freisetzung der Energie bei Protonenstrahlung findet hauptsächlich im Zielvolumen statt und kann so zu einer stärkeren Aktivierung von Neuronen führen (Yang et al., 2013). Eine andere, naheliegende Erklärung liegt in der Stichprobe selbst: Das Gehirn wurde bei 63 % der Probanden in der Gruppe Protonen bestrahlt, aber nur bei 30 % der Probanden in der Kontrollgruppe Photonen (siehe Tabelle 2). Wie im vorherigen Absatz beschrieben, wurde die Gehirnbestrahlung selbst als positiv beeinflussender Parameter identifiziert. Somit lässt sich nicht abschließend herausfinden, inwieweit sich diese beiden Parameter in der Analyse gegenseitig beeinflusst haben.

Zuletzt wurde als beeinflussender Parameter für das Auftreten von Sinnesphänomenen bei Bestrahlung eine vorbestehende Dysgeusie identifiziert: Diese korrelierte negativ mit dem Auftreten von Sinnesphänomenen allgemein sowie beiden Sinnesphänomenen zugleich. Auch wurde dadurch die Wahrscheinlichkeit für Phantasmie verringert.

Der Prozess des Schmeckens ist ein enges Zusammenspiel aus Geschmackssinn, (retro-nasalem) Geruchssinn sowie Somatosensorik (Draguhn, 2023). Allgemein sind Dys- bzw. Hyposmie viel häufigere Ursachen für Dysgeusie als Pathologien des Geschmackssinns selbst (Deems et al., 1991). Weiterhin korrelieren bestrahlungsbedingte Dysgeusie und Dysosmie ebenfalls positiv miteinander (Leyrer et al., 2014). In der vorliegenden Arbeit zeigten sich im Durchschnitt niedrigere Riechtest-Ergebnisse bei Probanden mit vorbestehender Dysgeusie im Vergleich zu Probanden ohne Dysgeusie (11 vs. 12 von 16 Punkten). Diese dokumentierte Hyposmie wiederum könnte die Wahrnehmung von Phantasmie bei Bestrah-

lung einschränken. Der beeinflussende Parameter „Dysgeusie“ kann somit ebenfalls indirekt die Annahme stützen, dass der Geruchssinn das Auftreten von Phantosmie beeinflusst.

Ferner muss betont werden, dass 60 % der Probanden ohne Dysgeusie (n = 49) im Gehirn bestrahlt wurden. Die Gehirnbestrahlung stellt, wie bereits erwähnt, einen positiv beeinflussenden Parameter für das Auftreten von Sinnesphänomenen dar. Es kann somit nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit sich die beiden Parameter – bestrahlte Körperregion und Dysgeusie – gegenseitig beeinflusst haben.

Die folgenden beeinflussenden Parameter beziehen sich auf die Charakteristika Intensität und Qualität der Sinnesphänomene. Für Phantosmie bei Bestrahlung wurde diesbezüglich ein Parameter identifiziert: Eine regelmäßige Staub- und/oder Chemikalien-Exposition korrelierte mit einer verminderten Intensität und einer angenehmeren Hedonik. In der hier untersuchten Stichprobe war eine arbeitsbedingte Exposition von Stäuben, Abgasen und Farbstoffen vorrangig. Da die Dendriten der olfaktorischen Sinneszellen das Epithel überschreiten, stehen sie in direktem Kontakt mit Stoffen aus der Atemluft und sind so besonders angreifbar für Noxen. Das wiederum kann zu einer Verschlechterung des Geruchssinns führen (Genter & Doty, 2019). Toxische Ursachen sind allgemein für 1 % bis 2 % der Dysosmien verantwortlich (Damm et al., 2004, 2019). Es ist allerdings mit einer relevanten Dunkelziffer zu rechnen, da die Beeinträchtigung des Geruchssinns durch Noxen oft subklinisch ist. Dies ist u. a. auf eine Teilreversibilität der Dysosmie zurückzuführen, sobald die Exposition endet (Gobba, 2003; Sandmark et al., 1989). Somit unterstützt dieser beeinflussende Parameter ebenfalls indirekt die Annahme, dass der Geruchssinn das Auftreten von Phantosmie beeinflusst.

Eine weitere Erklärung dieses Parameters sind die physiologischen Prozesse der Habituation und Adaptation. Habituation beschreibt allgemein eine verminderte Verhaltensreaktion bei wiederholter Reizung ohne sensorische und/oder motorische Erschöpfung (Rankin et al., 2009). Im Gegensatz dazu beschreibt Adaptation ebendiese sensorische und/oder motorische Erschöpfung durch periphere und/oder zentrale neuronale Prozesse (Pellegrino et al., 2017). Durch die regelmäßige Exposition gegenüber Noxen wird der Geruchssinn dauerhaft stimuliert, in dessen Folge die Wahrnehmung und Verarbeitung von Gerüchen beeinträchtigt werden kann. Dies wiederum vermindert die Intensität und Hedonik von Gerüchen.

Für die Charakteristika der Phosphene wurden mehrere beeinflussende Parameter gefunden. So waren eine längere Tumordauer und vorbestehende Nahrungsmittelallergien mit einer höheren Intensität der Phosphene assoziiert. Des Weiteren zeigte sich eine Korrelation zwischen der Einnahme von Analgetika und einer angenehmeren Qualität. Es konnten allerdings keine weiteren Studien mit diesen Assoziationen identifiziert werden. Ob diese Ergeb-

nisse klinisch relevant sind, ist fraglich; dafür ist eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in zukünftigen Studien abzuwarten.

Vorangegangene epileptische Anfälle bzw. Epilepsie sagten eine niedrigere Intensität der Phosphene voraus. Die Pathophysiologie epileptischer Anfälle ist komplex: Allgemein werden kortikale Neurone stark erregt mit anschließender synchroner Entladung (Berlit, 2014). Dabei können visuelle Reize einen epileptischen Anfall provozieren (sog. photogene Epilepsie). Weiterhin gibt es sensorische Prodromi wie Phantasmie oder Phosphene, die epileptischen Anfällen als sog. Aura vorangehen können (Berlit, 2014; Sarnat & Flores-Sarnat, 2016). Phantasmie kann bei Patienten mit fokaler Epilepsie sogar durch gezielte Stimulation des Bulbus olfactorius und des orbitofrontalen Kortex hervorgerufen werden (Bérard et al., 2021; Penfield & Jasper, 1954, zit. nach: Bérard et al., 2021). Aufgrund dieser Zusammenhänge ist es denkbar, dass sich vorangegangene epileptische Anfälle und Sinnesphänomene bei Bestrahlung ebenfalls gegenseitig beeinflussen. Diesem Gedanken sind Rosenzweig et al. nachgegangen: Sie nahmen den gleichen pathophysiologischen Mechanismus an für Phantasmie bei Bestrahlung und fokalen epileptischen Anfällen und stellten die Hypothese auf, dass Antikonvulsiva folglich zu weniger Phantasmie bei Bestrahlung führen (Rosenzweig et al., 2021). Diese Hypothese wurde zwar nicht bestätigt, aber das hier erzielte Ergebnis zeigt eine Korrelation auf, die weitere Forschung sinnvoll erscheinen lässt.

5.1.3 Hypothesenabgleich

Zum Abschluss der Diskussion der Ergebnisse wird auf die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit eingegangen. Die theoretischen Grundlagen zu den vier Hypothesen sind in Kapitel 1 Einleitung zu finden.

Die erste der vier Hypothesen lautete: „Phantasmie bei Bestrahlung tritt häufiger bei Patienten auf, welche im Riechtest ein gutes Ergebnis erzielen.“ Demnach hätten die Sinnesphänomen-Gruppen „Phantasmie“ und „Phosphene + Phantasmie“ signifikant bessere Ergebnisse im „Sniffin' Sticks“ Identifikationstest erzielen müssen als die Gruppen ohne dokumentierte Phantasmie. Dies ließ sich in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen (siehe Abb. 17). Dieses Ergebnis kann durch die selektive Nutzung eines Subtests der „Sniffin' Sticks“ bedingt sein. Ein Einsatz des kompletten Tests – Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest – gibt ein umfassenderes Bild über den Geruchssinn, was wiederum zu anderen Ergebnissen führen könnte (siehe 5.3 Diskussion der Methoden). Deshalb erscheint es sinnvoll, in zukünftigen Arbeiten den kompletten „Sniffin' Sticks“-Test zu verwenden. Denn trotz der hier erzielten Ergebnisse erscheint es plausibel, dass Menschen mit besserem Geruchssinn eher Phantasmie bei Bestrahlung wahrnehmen. Dies wird indirekt durch mehre-

re, bereits beschriebene Parameter unterstützt: zum einen durch die positive Korrelation von jüngerem Alter mit dem Auftreten von Phantosmie, zum anderen durch die negative Korrelation von Dysgeusie mit dem Auftreten von Phantosmie und dem Einfluss regelmäßiger Noxen-Exposition auf die Charakteristika der Phantosmie (siehe 5.1.2 Einordnung der beeinflussenden Parameter).

Die zweite der vier zu überprüfenden Hypothesen lautete: „Phantosmie bei Bestrahlung tritt bei jüngeren Menschen (< 50 Jahre) häufiger auf als bei älteren Menschen.“ Dies wurde hier bestätigt und bereits beschrieben (siehe Abb. 18). Damit wurden die Ergebnisse vorheriger Studien reproduziert, was deren Plausibilität stützt.

Zu der dritten Hypothese „Frauen nehmen häufiger Phantosmie bei Bestrahlung wahr als Männer.“ wurden hier keine signifikanten Ergebnisse erzielt. Auch vorherige Studien, sowohl zu Phantosmie allgemein als auch zu Phantosmie bei Bestrahlung, fanden keine Geschlechtsunterschiede (Hara et al., 2021; Pellegrino et al., 2021; Sasai, 2023). Eine Erklärung dafür kann die Theorie der zentralen Entstehung von Phantosmie sein, bei der keine Geruchsstoffe aus der Luft involviert sind. Der Geruchssinn würde somit anders aktiviert, was die Geschlechtsunterschiede aufheben könnte. Die Falsifizierung dieser Hypothese schwächt allerdings indirekt die Annahme ab, dass Menschen mit besserem Geruchssinn häufiger Phantosmie bei Bestrahlung wahrnehmen, denn Frauen weisen allgemein einen besseren Geruchssinn auf als Männer (Doty & Cameron, 2009; Oleszkiewicz et al., 2019). In der hier untersuchten Stichprobe gab es hingegen keine Geschlechtsunterschiede in den Ergebnissen des Riechtests. In zukünftigen Studien mit einem erweiterten Riechtest ist deshalb eine erneute Betrachtung eventueller Geschlechtsunterschiede sinnvoll.

Die vierte Hypothese „Phantosmie bei Bestrahlung tritt häufiger auf, wenn gleichzeitig Phosphene auftreten.“ wurde bestätigt und bereits in Kapitel 5.1.1 Einordnung der aufgetretenen Sinnesphänomene dargelegt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen vorheriger Studien (Hara et al., 2021; Narici et al., 2020) und unterstreicht die enge – anatomische und klinische – Verknüpfung dieser beiden Sinnesphänomene.

Tabelle 6: Hypothesenabgleich

Hypothese	Bewertung des Ergebnisses
Phantomie bei Bestrahlung tritt häufiger bei Patienten auf, welche im Riechtest ein gutes Ergebnis erzielen.	nicht bestätigt
Phantomie bei Bestrahlung tritt bei jüngeren Menschen (< 50 Jahre) häufiger auf als bei älteren Menschen.	bestätigt
Frauen nehmen häufiger Phantomie bei Bestrahlung wahr als Männer.	nicht bestätigt
Phantomie bei Bestrahlung tritt häufiger auf, wenn gleichzeitig Phosphene auftreten.	bestätigt

Insgesamt kann mit den hier erzielten Ergebnissen die Forschungsfrage „Beeinflusst das Riechvermögen das Auftreten von Phantomie bei Bestrahlung?“ nicht eindeutig beantwortet werden. Es gibt einige Parameter, die dafürsprechen, wie z. B. das jüngere Alter oder der Einfluss der Noxenexposition. Andere Parameter wiederum sprechen dagegen, am prominentesten ist hier das nicht-signifikante Ergebnis des Riechtests. Um Klarheit über diese Frage zu erlangen, ist eine weitere Erforschung dieses Themas sinnvoll.

5.2 Diskussion der Stichprobe

5.2.1 Diskussion der Gesamtstichprobe

Die vorliegende Arbeit präsentiert mit 106 Probanden die erste und somit bisher größte Stichprobe zur Untersuchung von Phantomie bei Bestrahlung mit einer zusätzlichen Quantifizierung des Geruchssinns.

Das durchschnittliche Alter aller untersuchten Probanden war $54,4 \pm 13,4$ Jahre und liegt somit ca. 15 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter von Krebs insgesamt in Deutschland (70 Jahre für Männer bzw. 69 Jahre für Frauen). In der untersuchten Stichprobe waren mit 38 % (n = 40) überdurchschnittlich häufig Probanden mit malignen Tumoren des ZNS vertreten, deren durchschnittliches Alter bei $47,7 \pm 13,8$ Jahren lag. Zum Vergleich: In der Allgemeinbevölkerung machen maligne Tumore des ZNS ca. 1 % aller Krebsneuerkrankungen in Deutschland pro Jahr mit einem mittleren Erkrankungsalter von 63 Jahren für Männer bzw. 65 Jahre für Frauen aus (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2021). Aber auch bei der isolierten Betrachtung dieser dominierenden Subgruppe ist hier das durchschnittliche Alter ca. 15 Jahre geringer.

Der jüngere Altersdurchschnitt der Stichprobe kann u. a. durch das Einschlusskriterium „adäquater AZ“ erklärt werden. Ein Score zur Beurteilung des AZ von Tumorpatienten ist der Karnofsky-Index, in dem Alltagseinschränkungen der Patienten durch ihre Krankheit bewertet werden (Péus et al., 2013). Studien zeigten eine negative Korrelation zwischen Alter und Karnofsky-Index, d. h. höheres Alter ist mit einem niedrigerem Karnofsky-Index assoziiert (Frappaz et al., 2021). Ein niedriger Index ist dabei gleichzusetzen mit einem niedrigem AZ (Karnofsky & Burchenal, 1949; zit. nach: Péus et al., 2013). Folglich haben ältere Menschen häufiger einen niedrigen AZ, was deren Ausschluss aus dieser Stichprobe begünstigt. Des Weiteren ergab eine Datenerhebung von 2013 ein durchschnittliches Alter von $63,1 \pm 14,3$ Jahren der palliativ versorgten Patienten in Deutschland (Basedow-Rajwich et al., 2018). Ergo begünstigt das Ausschlusskriterium „palliatives Behandlungskonzept“ ebenfalls den vermehrten Ausschluss von älteren Patienten.

In Bezug auf das Geschlecht wurde keine homogene Verteilung erzielt: Männer waren hier mit 65 % viel häufiger vertreten als Frauen. Betrachtet man die Krebsneuerkrankungen pro Jahr in Deutschland, sind Männer sowohl von Krebs insgesamt als auch von malignen Tumoren des ZNS häufiger betroffen (53 % bzw. 57 %) (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2021). In dieser Stichprobe liegt der Anteil an Männern im Vergleich um ca. 10 % höher und ist deshalb nicht für einen repräsentativen Abgleich mit der an Krebs erkrankten Bevölkerung geeignet.

Die drei untersuchten Gruppen erreichten ebenfalls keine homogene Verteilung bezüglich der Probandenanzahl: Die Gruppe Protonen mit Bestrahlung der Gehirn- und HNO-Region war mit 68 % überdurchschnittlich stark vertreten (siehe Abb. 11). Dies führte des Weiteren zu einer inhomogenen Verteilung der beiden untersuchten Strahlungsarten: 78 % der Probanden insgesamt bekamen Protonentherapie. Zwar lag der Fokus der vorliegenden Arbeit auf der Protonenstrahlung, dennoch erschwert die unausgeglichene Verteilung die abschließende Evaluation der Ergebnisse, insbesondere der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Gruppen und der Vergleich der beiden untersuchten Bestrahlungstechniken. Die unausgeglichene Gruppenverteilung kam u. a. dadurch zustande, dass die Rekrutierung der Probanden von Ärzten erfolgte, welche nicht am weiteren Verlauf der Studie beteiligt waren und somit keinen Zugriff auf die Studiendaten hatten. Es wurde seitens der Studienautoren nur wenig Einfluss auf den Rekrutierungsprozess ausgeübt. Dennoch ist hervorzuheben, dass die Protonentherapie bisher selten in Studien zu Phantasmie bei Bestrahlung untersucht wurde, da im Vergleich zur Photonentherapie wenige dafür zugelassene Zentren existieren. Das Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, an dem die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, ist eines von fünf Zentren in Deutschland für die Protonentherapie

(Stand: April 2023). Es ist folglich eine Stärke der Arbeit, diese Wissenslücke durch den Fokus auf die Protonentherapie verkleinert zu haben.

Um eine höhere externe Validität und somit eine höhere praktische Relevanz der hier untersuchten Forschungsfragen zu erzielen, ist eine Fortsetzung bzw. eine erneute Durchführung der Studie mit einer homogenen Verteilung der Geschlechter sowie ähnlich großen Subgruppen sinnvoll. Dazu ist eine engmaschigere Kommunikation zwischen rekrutierenden Ärzten und Studienautoren erforderlich.

5.2.2 Diskussion der Subgruppen

Insgesamt ist die Kontrollgruppe Protonen mit einer Bestrahlung außerhalb der Gehirn- und HNO-Region am schlechtesten vergleichbar mit den anderen beiden Gruppen (siehe Tabelle 2). Sowohl demographische Daten (mehr Männer, höheres mittleres Alter) als auch Bestrahlungsparameter (längerer Bestrahlungszeitraum, höhere Einzel- und Gesamtdosen) unterscheiden sich deutlich von den anderen beiden Gruppen und erschweren eine abschließende Evaluation der Ergebnisse. Die Charakteristika der Kontrollgruppe Protonen wurden durch den dominierenden Einschluss von Probanden mit Prostatakarzinomen maßgeblich beeinflusst: Mit 73 % ($n = 8$) stellt diese Tumorart den größten Anteil der Subgruppe. So werden der überdurchschnittlich große Anteil an Männern und das höhere mittlere Alter erklärt, denn das mittlere Erkrankungsalter für Prostatakarzinome in Deutschland liegt bei 71 Jahren (Robert Koch-Institut (Hrsg.) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.), 2021). Auch die höhere GD der Subgruppe kann durch den großen Anteil an Prostatakarzinomen erklärt werden, denn die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt eine erhöhte GD von mindestens 74 Gy (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., 2021; Viani et al., 2009). Abschließend ist die Kontrollgruppe Protonen mit 11 Probanden sehr klein und sollte in zukünftigen Arbeiten stärker vertreten werden, um repräsentativere Ergebnisse zu erzielen.

Sowohl die Gruppe Protonen als auch die Kontrollgruppe Photonen schlossen Probanden mit Bestrahlung der Gehirn- und HNO-Region ein und sind gut vergleichbar in Bezug auf die Geschlechterverteilung und Bestrahlungsparameter. Gehirn- und HNO-Bestrahlung wurden allerdings nicht getrennt voneinander rekrutiert, was zu einer ungleichen Verteilung führte, wie bereits in Kapitel 4.1.1 Charakteristika der Stichprobe und Subgruppen angesprochen: In der Gruppe Protonen war die Gehirnbestrahlung mit 63 % vertreten, während in der Kontrollgruppe Photonen die Gehirnbestrahlung nur einen Anteil von 30 % ausmachte. Dieser Unterschied macht die zwei Gruppen bezüglich des Auftretens von Sinnesphänomenen nicht direkt vergleichbar, insbesondere weil die statistische Analyse die Gehirnbestrahlung als beeinflussenden Parameter identifiziert hat (siehe 4.3 Beeinflussende Parameter). Wichtig zu

erwähnen ist weiterhin, dass in der Gruppe Protonen über dreimal mehr Probanden vertreten waren als in der Kontrollgruppe Photonen (72 vs. 23 Probanden), womit eine direkte Vergleichbarkeit der zwei Gruppen nochmals erschwert wird.

5.3 Diskussion der Methoden

Das longitudinale Studiendesign der vorliegenden Arbeit gewährleistet eine Überprüfung und Bestätigung der Reproduzierbarkeit von Sinnesphänomenen bei Bestrahlung. So kann deren klinische Relevanz untermauert werden. Das Studiendesign stellt folglich eine Stärke der vorliegenden Arbeit dar.

Die vollständige, standardisierte Anamnese erfolgte im Gespräch mit einem der Studienautoren. Eventuelle Verständnisprobleme wurden sofort geklärt, womit das Auftreten von Fehlern in dieser Methode so niedrig wie möglich gehalten wurde.

Im Anschluss an die Anamnese wurde der „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest durchgeführt. Die „Sniffin‘ Sticks“ sind in der Klinik und Forschung im deutschsprachigen Raum weit verbreitet und bei der Untersuchung des Geruchssinns als bevorzugte Methode zu verwenden (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.), 2023). Zum vollständigen „Sniffin‘ Sticks“ Test gehören zusätzlich der Schwellen- und der Diskriminationstest, deren Abläufe in Kapitel 2.4.3 Diagnostik dargelegt sind. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die unterschiedlichen Subtests der „Sniffin‘ Sticks“ unterschiedliche Stationen der Geruchsverarbeitung abbilden: Während Diskrimination und Identifikation vorrangig positiv mit kognitiven Fähigkeiten korrelieren, ist die Schwellentestung davon weitgehend unabhängig (Hedner et al., 2010; Larsson et al., 2000). Daraus wurde abgeleitet, dass die Schwellentestung hauptsächlich die periphere olfaktorische Verarbeitung prüft, wohingegen Diskrimination und Identifikation vorrangig die zentrale olfaktorische Verarbeitung abbilden. Dies erklärt, warum verschiedene Krankheiten, je nach Ätiologie, die Subtests unterschiedlich beeinflussen können, und rechtfertigt den Einsatz des gesamten „Sniffin‘ Sticks“ Tests in der Diagnostik. In der vorliegenden Arbeit wurde einzig der Identifikationstest zur Detektion einer An- oder Hyposmie verwendet. Es handelt sich somit um einen Screeningtest, der keine detaillierte Auskunft über den Geruchssinn der Probanden geben kann. Da die Ätiologie der Phantasmie bei Bestrahlung nicht abschließend geklärt ist, empfiehlt sich bei einer erneuten Studie der zusätzliche Einsatz des Schwellentests, um die periphere olfaktorische Verarbeitung besser zu erfassen. So können zukünftig Korrelationen der Phantasmie bei Bestrahlung mit der peripheren und zentralen olfaktorischen Verarbeitung detaillierter untersucht werden. Es ist dennoch hervorzuheben, dass sich vergangene prospektive Studien einzig auf Phantasmie bei Bestrahlung fokussierten, ohne den Geruchssinn der Probanden zu untersuchen (Hara et al., 2021; Mizumoto et al.,

2022). Die Verwendung der „Sniffin‘ Sticks“ gibt einen neuen Einblick bezüglich der Ätiologie und beeinflussender Parameter der Phantasmie bei Bestrahlung und ist somit eine weitere Stärke der vorliegenden Arbeit.

Der wöchentlich ausgefüllte Fragebogen bestand aus VAS, VRS, Fragen mit Mehrfachauswahl und offenen Fragen. Dies stellte zum einen durch die unterschiedlichen Antwortformate, zum anderen durch die unbeaufsichtigte Bearbeitung seitens der Probanden eine Methode mit höherer Fehleranfälligkeit dar. Zwar wurde der Fragebogen im Vorfeld mit den Patienten besprochen, doch konnten neu entstandene Fragen beim Ausfüllen nicht geklärt werden, sodass hier gehäuft Fragen fehlerhaft bzw. unvollständig beantwortet wurden: Bei 15 % (n = 16) der Probanden waren die Angaben auf den Fragebögen so inkonsistent oder unvollständig, dass telefonisch oder persönlich nachgefragt werden musste. Um in zukünftigen Studien das vollständige und richtige Ausfüllen der Fragebögen zu fördern, ist eine Änderung der Antwortformate denkbar; beispielsweise könnte nur ein Antwortformat bzw. nur eine Skalenart eingesetzt werden. Ein weiterer Ansatz diesbezüglich sind Folgetreffen mit den Probanden zur Zwischenevaluierung der eventuell registrierten Sinnesphänomene und Klärung neu aufgekommener Fragen sowohl seitens der Studienautoren als auch der Probanden.

5.4 Limitationen der Arbeit

Es folgt eine Zusammenfassung von Limitationen der vorliegenden Arbeit, welche bereits in den vorherigen Kapiteln teilweise angesprochen wurden:

Die Subgruppen der Stichprobe waren in Bezug auf Geschlecht und Bestrahlungstechnik nicht homogen verteilt, sodass Vergleiche diesbezüglich erschwert möglich waren (siehe 5.2 Diskussion der Stichprobe). Es wurde zudem nicht der komplette „Sniffin‘ Sticks“ Test eingesetzt, weshalb kein umfängliches Bild des Geruchssinns erhoben wurde. Da die Ergebnisse des Identifikationstests nicht signifikant waren, sollte in zukünftigen Arbeiten zu dieser Thematik bei einer Quantifizierung des Geruchssinns der komplette „Sniffin‘ Sticks“ Test verwendet werden. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass Gehirnareale nicht zusätzlich konturiert wurden und deren deskriptive Analyse im Bestrahlungsplan eine Annäherung ist, die weiterer Forschung bedarf. Mithilfe von detaillierten Konturierungen sowie Dosis-Volumen-Histogrammen könnten neue Erkenntnisse zu den Entstehungsmechanismen von Phosphenen und Phantasmie bei Bestrahlung gewonnen werden – denn hier hält der wissenschaftliche Diskurs weiterhin an. Zuletzt ist zu betonen, dass die Studie im gleichen Zeitraum wie die COVID-19-Pandemie stattfand. Wie bereits 2020 festgestellt wurde, führt eine COVID-19-Infektion in mindestens 47 % der Fälle zu Dys- bzw. Hyposmie, wobei mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen ist (Borsetto et al., 2020; Karamali et al., 2022). Die

höchste Inzidenz im Studienzeitraum betrug in Deutschland 1 177 auf 100 000 Einwohner (Januar 2022) (Robert-Koch-Institut (Hrsg.), 2022). Da der COVID-19-Status der Probanden hier nicht standardisiert erhoben wurde und es sich um ein longitudinales Studiendesign handelte, ist eine COVID-19-Infektion in diesem Zeitraum nicht auszuschließen. Durch diese Infektion könnten sowohl die Riechtest-Ergebnisse als auch das Auftreten bzw. das Registrieren der Phantasmie bei Bestrahlung beeinflusst worden sein.

5.5 Ausblick

Mit der Quantifizierung des Geruchssinns wird mit der vorliegenden Arbeit eine Datenlücke geschlossen: Die Autoren sind erstmals der Forschungsfrage nachgegangen, ob das Riechvermögen mit der Entstehung von Phantasmie bei Bestrahlung assoziiert ist. Die Riechtest-Ergebnisse waren zwar nicht signifikant – doch handelte es sich hierbei um einen Screening-Test. Mehrere bereits angesprochene Parameter weisen indirekt auf einen Einfluss des Geruchssinns hin, weshalb der Einsatz eines erweiterten Riechtests in zukünftigen Studien sinnvoll erscheint. Weiterhin unterstützt die Korrelation der Sinnesphänomene mit der Gehirnbestrahlung die Theorie von zentralen Entstehungsmechanismen.

Der hier beobachtete Einfluss von Protonenstrahlung auf Sinnesphänomene ist ebenfalls eine neue Erkenntnis. Da Protonenstrahlung nur in wenigen spezialisierten Zentren angewandt wird, konzentrierten sich vorherige Studien zu Phantasmie bei Bestrahlung hauptsächlich auf Photonenstrahlung, welche ebenfalls als beeinflussender Parameter identifiziert wurde. Diese diametralen Ergebnisse bezüglich der Bestrahlungstechnik sollten in Zukunft weiter erforscht werden, um einen wissenschaftlichen Konsens zu erreichen. Hilfreich können dabei detailliertere Analysen von Bestrahlungsplänen inklusive zusätzlichen Konturierungen von Gehirnarealen sein.

Insgesamt verdeutlicht die vorliegende Arbeit die klinische Relevanz von Phantasmien und Phosphenen bei Bestrahlung: 59 % der Probanden erlebten hier mindestens eines der beiden Sinnesphänomene. Dabei waren jüngere Probanden, deren Gehirn mit Protonen bestrahlt wurden, am häufigsten betroffen. Eine ärztliche Aufklärung über diese Nebenwirkungen ist somit bei diesen prädisponierten Patienten nicht zu vernachlässigen. Weiterhin ist das Aufzeigen von Therapieoptionen, insbesondere für Phantasmie, wichtig, da diese im Durchschnitt als unangenehm empfunden wird und so die Compliance bei Strahlentherapie vermindern kann. In zukünftigen Studien ist u. a. ein Fokus auf Therapieoptionen bei Phantasmie wichtig, denn bisher gibt es hierfür kein standardisiertes Therapieschema. Mit neuen Erkenntnissen bezüglich der Entstehungsmechanismen und Therapien kann ein evidenzbasiertes, adäquates Management von Phantasmie bei Bestrahlung ausgearbeitet werden. Dadurch wird die Compliance der Patienten bei Strahlentherapie gefördert, was

maßgeblich zum Behandlungserfolg beitragen kann. In Anbetracht der steigenden Inzidenzen von Tumorerkrankungen und dem hohen Stellenwert der Strahlentherapie in deren Behandlung ist die Förderung dieser Compliance von großer Bedeutung.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Riechphänomene bei Bestrahlung, die sog. Phantasmie, sind im Vergleich zu anderen strahlungsbedingten Nebenwirkungen wenig erforscht, obwohl diesbezüglich Prävalenzen von über 40 % beobachtet wurden. Phantasmie wird mehrheitlich als unangenehm wahrgenommen und kann im Zuge dessen die Therapieadhärenz schmälern. Trotzdem gibt es bisher keine gezielte Aufklärung über diese Nebenwirkung. In vorherigen Studien wurde u. a. eine Korrelation von Phantasmie mit jüngerem Alter beobachtet. Dies wurde mit dem besseren Geruchssinn bei jüngeren Patienten begründet – doch der Geruchssinn wurde in keiner dieser Studien in die Analysen mit einbezogen.

Forschungsfragen: Zur Identifikation prädisponierter Patienten für Phantasmie bei Bestrahlung wurden viele patienten- und bestrahlungsbezogene Parameter analysiert. Ein besonderer Fokus lag hier auf dem Riechvermögen, dem Alter und dem Geschlecht. Des Weiteren wurden Lichtblitze bei Bestrahlung, sog. Phosphene, untersucht, da in vorherigen Studien diesbezüglich eine Korrelation zu Phantasmie beobachtet wurde.

Methoden: Die vorliegende Arbeit präsentiert die erste und größte Stichprobe, die Phantasmie bei Bestrahlung prospektiv longitudinal mit einer Quantifizierung des Geruchssinns untersuchte. Der Studienzeitraum betrug 14 Monate. Alle Probanden wurden mittels perkutaner Strahlentherapie – Photonen- oder Protonenstrahlung – behandelt und hinsichtlich bestrahlter Körperregion und Bestrahlungstechnik in drei Gruppen unterteilt. Dabei lag der Fokus auf der Protonenstrahlung, denn diese ist bezüglich Phantasmie weniger erforscht als Photonenstrahlung. Es erfolgten eine standardisierte Anamnese sowie eine wöchentliche Befragung der Probanden mittels Fragebögen bezüglich Phantasmie und Phosphenen während des Bestrahlungszeitraums. Die Quantifizierung des Geruchssinns erfolgte einmalig vor Beginn der Strahlentherapie mittels „Sniffin‘ Sticks“ Identifikationstest.

Ergebnisse: Die Stichprobe schloss 106 Tumorpatienten (davon 65 % Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von $54,4 \pm 13,4$ Jahren ein. Insgesamt erlebten 59 % aller Probanden Phantasmie und/oder Phosphene. Probanden mit Protonentherapie in der Gehirn- und HNO-Region hatten diesbezüglich mit 71 % die höchste Rate. Phosphene traten häufiger auf als Phantasmie (51 % vs. 37 %) und die Mehrzahl dieser Probanden nahm beide Sinnesphänomene zugleich wahr (29 %). Phantasmie wurde im Durchschnitt als leicht unangenehm mit einer mittelhohen Intensität eingestuft und am häufigsten als „chemisch“, „metallisch“ und „verbrannt“ beschrieben. Phosphene wiesen im Durchschnitt eine höhere Intensität als Phantasmie mit einer neutralen Qualität und den häufigsten Farben Blau, Weiß und Lila auf. Beeinflussende Parameter bezüglich des Auftretens der Sinnesphänomene waren jüngeres Alter ($F = 7,81, p < 0,01$), Gehirnbestrahlung ($\chi^2 = 14,05, p = 0,02$), Proto-

nenstrahlung ($\chi^2 = 10,57$, $p = 0,01$) und die Abwesenheit von Dysgeusie ($\chi^2 = 10,28$, $p = 0,01$). Eine regelmäßige Staub- bzw. Chemikalienexposition korrelierte mit einer verminderten Intensität ($B = -1,52$, $p = 0,02$) und angenehmeren Qualität der Phantosmie ($B = 0,49$, $p = 0,03$). Eine längere Tumordauer ($B = 0,11$, $p < 0,01$) und vorbestehende Nahrungsmittelallergien ($B = 2,77$, $p < 0,01$) waren mit einer gesteigerten Intensität der Phosphene assoziiert; eine Epilepsie wiederum mit einer verminderten Intensität ($B = -1,50$, $p = 0,02$). Die Einnahme von Analgetika korrelierte positiv mit einer angenehmeren Qualität der Phosphene ($B = 0,47$, $p < 0,01$).

Fazit: Die hier beobachtete Prävalenz der Phantosmie von 37 % verdeutlicht die klinische Relevanz dieser strahlungsbedingten Nebenwirkung. Jüngere Patienten, deren Gehirn mit Protonen bestrahlt wurden, waren dafür besonders prädisponiert. Die positive Korrelation mit der Gehirnbestrahlung unterstützt die Theorie der zentralen Entstehungsmechanismen von Phantosmie und Phosphenen. Da die Ergebnisse des Riechtests nicht signifikant waren, kann der Einfluss des Geruchssinns nicht abschließend geklärt werden. Allerdings weisen die Korrelation mit dem jüngeren Alter sowie der Einfluss der Noxen-Exposition indirekt auf einen Einfluss des Geruchssinns hin. Für zukünftige Forschung diesbezüglich ist eine Erweiterung des Riechtests auf die gesamten „Sniffin‘ Sticks“ inklusive Schwellen- und Diskriminationstest sinnvoll, um ein umfänglicheres Bild über den Geruchssinn zu erhalten.

7 Summary

Background: Olfactory sensations associated with radiotherapy, so-called phantosmia, have been little researched in comparison to other radiation-related side effects, although prevalence rates of over 40 % have been observed. Phantosmia is generally perceived as unpleasant and can therefore reduce adherence to treatment. On the other hand, this aversion may be reduced by educating patients better on this side effect. In previous studies, a correlation of phantosmia with younger age was observed. This was justified with the better sense of smell in younger patients – but the sense of smell was not included in the analyses in any of these studies.

Research questions: To identify patients predisposed to phantosmia during radiotherapy, many patient- and radiotherapy-related parameters were analysed. A particular focus was placed on the ability of smell as well as age and sex. Furthermore, light flashes during radiation-therapy, so-called phosphenes, were analysed, as a correlation to phantosmia was observed in previous studies.

Methods: This study presents the first and largest sample to prospectively and longitudinally investigate phantosmia during radiotherapy with an olfactory function testing. The study period has covered 14 months. All subjects underwent percutaneous radiotherapy – photon or proton radiation – because of a tumour, and were divided into three groups according to the irradiated body region and irradiation technique. The focus here was on proton radiation, as this has been less researched than photon radiation with regard to phantosmia. A standardised medical history was taken and weekly self-report questionnaires were completed by the subjects regarding phantosmia and phosphenes during the irradiation period. The sense of smell was measured once before the start of radiotherapy using the ‘Sniffin’ Sticks’ identification test.

Results: The sample included 106 subjects (65% of whom were men) with an average age of 54.4 ± 13.4 years. Overall, 59% of all subjects experienced phantosmia and/or phosphenes. Subjects with proton therapy in the brain and ENT-region had the highest rate at 71%. Phosphenes occurred more frequently than phantosmia (51% vs. 37%) and the majority of these subjects experienced both sensations simultaneously (29%). Phantosmia was typically perceived as slightly unpleasant with a medium-high intensity and was most frequently described as ‘chemical’, ‘metallic’ and ‘burnt’. Phosphenes, on the other hand, had a higher intensity than phantosmia with a neutral quality and the most common colours blue, white and purple. Influencing parameters regarding the occurrence of the sensations were younger age ($F = 7.81, p < 0.01$), brain irradiation ($\chi^2 = 14.05, p = 0.02$), proton radiation ($\chi^2 = 10.57, p = 0.01$) and the absence of dysgeusia ($\chi^2 = 10.28, p = 0.01$). Regular exposure to

dust or chemicals predicted reduced intensity ($B = -1.52, p = 0.02$) and higher pleasantness of phantasmia ($B = 0.49, p = 0.03$). A longer tumour duration ($B = 0.11, p < 0.01$) and pre-existing food allergies ($B = 2.77, p < 0.01$) were associated with an increased intensity of phosphenes; epilepsy in turn was associated with a reduced intensity ($B = -1.50, p = 0.02$). The intake of analgesics correlated positively with a higher pleasantness of the phosphenes ($B = 0.47, p < 0.01$).

Conclusions: The prevalence of phantasmia of 37% in this study demonstrates the clinical relevance of this radiation-related side effect. Younger patients, whose brains were irradiated with protons, were particularly at risk. The positive correlation with brain irradiation supports the theory of central mechanisms of origins regarding phantasmia and phosphenes. As the results of the olfactory test were not significant, the influence of the sense of smell cannot be conclusively clarified. However, the correlation with younger age and the influence of exposure to noxious substances indirectly indicate an influence of the sense of smell. For future research in this regard, an extension of the olfactory function test to the entire 'Sniffin' Sticks', including the threshold and discrimination test, would be useful to obtain a more extensive picture of the sense of smell.

8 Literaturverzeichnis

- Addison, A. B., Wong, B., Ahmed, T., Macchi, A., Konstantinidis, I., Huart, C., Frasnelli, J., Fjaeldstad, A. W., Ramakrishnan, V. R., Rombaux, P., Whitcroft, K. L., Holbrook, E. H., Poletti, S. C., Hsieh, J. W., Landis, B. N., Boardman, J., Welge-Lüssen, A., Maru, D., Hummel, T., & Philpott, C. M. (2021). Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *147*(5), 1704–1719. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.641>
- Ajmani, G. S., Suh, H. H., Wroblewski, K. E., & Pinto, J. M. (2017). Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis: Review of Smoking and Olfaction. *The Laryngoscope*, *127*(8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1002/lary.26558>
- Amézaga, J., Alfaro, B., Ríos, Y., Larraioz, A., Ugartemendia, G., Urruticoechea, A., & Tueros, I. (2018). Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Supportive Care in Cancer*, *26*(12), 4077–4086. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4277-z>
- Amoore, J. E. (1967). Specific Anosmia: A Clue to the Olfactory Code. *Nature*, *214*(5093), 1095–1098. <https://doi.org/10.1038/2141095a0>
- Armstrong, G. T., Liu, Q., Yasui, Y., Neglia, J. P., Leisenring, W., Robison, L. L., & Mertens, A. C. (2009). Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1425>
- Bainbridge, K. E., Byrd-Clark, D., & Leopold, D. (2018). Factors Associated With Phantom Odor Perception Among US Adults. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, *144*(9), 807–814. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.1446>
- Banglawala, S. M., Oyer, S. L., Lohia, S., Psaltis, A. J., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2014). Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: A systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *4*(12), 986–994. <https://doi.org/10.1002/alr.21373>
- Basedow-Rajwich, B., Montag, T., Duckert, A., Schulz, C., Rajwich, G., Kleiter, I., Koehler, J., & Lindena, G. (2018). Mobile Palliative Care Consultation Service (PCCS): Overview of Hospice and Palliative Care Evaluation (HOPE) Data on In-Patients With End-Stage Cancer, Multiple Sclerosis, and Noncancer, Nonneurological Disease From 4 PCCS Centers in Germany in 2013. *Palliative Care: Research and Treatment*, *11*, 117822421878513. <https://doi.org/10.1177/1178224218785139>

- Beauchamp, G. K., & Mennella, J. A. (2011). Flavor Perception in Human Infants: Development and Functional Significance. *Digestion*, 83(Suppl. 1), 1–6.
<https://doi.org/10.1159/000323397>
- Bentzen, S. M. (2006). Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nature Reviews Cancer*, 6(9), 702–713.
<https://doi.org/10.1038/nrc1950>
- Bérard, N., Landis, B. N., Legrand, L., Tyrand, R., Grouiller, F., Vulliémoz, S., Momjian, S., & Boëx, C. (2021). Electrical stimulation of the medial orbitofrontal cortex in humans elicits pleasant olfactory perceptions. *Epilepsy & Behavior*, 114, 107559.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107559>
- Berlit, P. (2014). Epilepsien. In P. Berlit, *Basiswissen Neurologie* (S. 291–307). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-37784-6_16
- Betlejewski, S., & Betlejewski, A. (2008). The influence of nasal flow aerodynamics on the nasal physiology. *Otolaryngologia Polska = The Polish Otolaryngology*, 62(3), 321–325. [https://doi.org/10.1016/S0030-6657\(08\)70263-4](https://doi.org/10.1016/S0030-6657(08)70263-4)
- Blumenthal, D. T., Corn, B. W., & Shtraus, N. (2015). Flashes of light-radiation therapy to the brain. *Radiotherapy and Oncology*, 116(2), 331–333.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.034>
- Boesveldt, S., & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 559–567. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03367-7>
- Borsetto, D., Hopkins, C., Philips, V., Obholzer, R., Tirelli, G., Polesel, J., & Boscolo-Rizzo, P. (2020). Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*, 58(5), 430–436. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.185>
- Brämerson, A., Johansson, L., Ek, L., Nordin, S., & Bende, M. (2004). Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope*, 114(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026>
- Brand, G., & Millot, J.-L. (2001). Sex differences in human olfaction: Between evidence and enigma. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology B*, 54(3), 259–270.
<https://doi.org/10.1080/02724990143000045>
- Brandes, G., & Dorn, E. (1897). Ueber die Sichtbarkeit der Röntgenstrahlen. *Annalen Der Physik*, 296(3), 478–490. <https://doi.org/10.1002/andp.18972960306>
- Breer, H., Fleischer, J., & Strotmann, J. (2006). Signaling in the Chemosensory Systems: The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 63(13), 1465–1475. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6108-5>

- Buck, C. D. (1949). *A Dictionary of Selected Synonyms in the Principal Indo-European Languages*. University of Chicago Press.
- Buck, L., & Axel, R. (1991). *A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition*. 13. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90418-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90418-X)
- Chuard, D., Anthonipillai, V., Dendale, R., Nauraye, C., Khan, E., Mabit, C., De Marzi, L., & Narici, L. (2016). Mechanisms of phosphene generation in ocular proton therapy as related to space radiation exposure. *Life Sciences in Space Research*, 10, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2016.06.002>
- Citrin, D. E. (2017). Recent Developments in Radiotherapy. *New England Journal of Medicine*, 377(11), 1065–1075. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608986>
- Cleland, M. R., & Galloway, R. A. (2015). Ozone Generation in Air during Electron Beam Processing. *Physics Procedia*, 66, 586–594. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2015.05.078>
- Combs, S. E. (2020). Perkutane Radiotherapie in der Tumorbehandlung. In H.-J. Schmoll, K. Höffken, & K. Possinger (Hrsg.), *Kompendium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie* (S. 1–6). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46764-0_168-1
- Costello, S. A., Wynne, C. J., Faid, A., & Gray, M. J. (1992). High energy photon irradiation of the olfactory mucosa in humans. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 23(2), 477. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90772-a](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90772-a)
- Croy, I., Mohr, T., Weidner, K., Hummel, T., & Junge-Hoffmeister, J. (2019). Mother-child bonding is associated with the maternal perception of the child's body odor. *Physiology & Behavior*, 198, 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.09.014>
- Damm, M., Jungehülsing, M., Eckel, H. E., & Hummel, T. (2003). Olfactory Changes at Threshold and Suprathreshold Levels following Septoplasty with Partial Inferior Turbinectomy. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 112(1), 91–97. <https://doi.org/10.1177/000348940311200117>
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C. A., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*, 67(4), 274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klusmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*, 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- de Kruijf, W., Timmers, A., Dekker, J., Böing-Messing, F., & Rozema, T. (2019). Occurrence and mechanism of visual phosphenes in external photon beam radiation therapy and

- how to influence them. *Radiotherapy and Oncology*, 132, 109–113.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.11.010>
- Deems, D. A., Doty, R. L., Settle, R. G., Moore-Gillon, V., Shaman, P., Mester, A. F., Kimmelmann, 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>
- Derntl, B., Schöpf, V., Kollndorfer, K., & Lanzenberger, R. (2013). Menstrual Cycle Phase and Duration of Oral Contraception Intake Affect Olfactory Perception. *Chemical Senses*, 38(1), 67–75. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs084>
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (Hrsg.). (2023). *S2k-Leitlinie Riech- und Schmeckstörungen. Version 5.1*. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-050>. Zugriff am 28.05.2024
- Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (Hrsg.). (2019). *Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland*. Verfügbar unter: <https://www.degro.org/aktualisierung-stellungnahme-protonentherapie/>. Zugriff am 16.06.2024
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (2021). *S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 6.2*. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-022OL>. Zugriff am 30.08.2023
- Dilalla, V., Chaput, G., Williams, T., & Sultanem, K. (2020). Radiotherapy Side Effects: Integrating a Survivorship Clinical Lens to Better Serve Patients. *Current Oncology*, 27(2), 107–112. <https://doi.org/10.3747/co.27.6233>
- Dilber, M., Cingi, C., & Passali, D. (2023). Hyposmia and Anosmia: Causes and Treatment. In C. Cingi, A. Yorgancioğlu, N. Bayar Muluk, & A. A. Cruz (Hrsg.), *Airway diseases* (S. 1–9). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-031-22483-6_20-1
- Doty, R. L. (1979). A review of olfactory dysfunctions in man. *American Journal of Otolaryngology*, 1(1), 57–79. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(79\)80010-1](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(79)80010-1)
- Doty, R. L., Bromley, S. M., Moberg, P. J., & Hummel, T. (1997). Laterality in Human Nasal Chemoreception. In *Advances in Psychology* (Bd. 123, S. 497–542). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(97\)80081-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(97)80081-7)
- 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., & Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & Behavior*, *97*(2), 213–228.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984a). Smell Identification Ability: Changes with Age. *Science*, *226*(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984b). Smell identification ability: Changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, *226*(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Doty, R. L., Shaman, P., Kimmelman, C. P., & Dann, M. S. (1984). University of pennsylvania smell identification test: A rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *The Laryngoscope*, *94*(2), 176–178. <https://doi.org/10.1288/00005537-198402000-00004>
- Doty, R. L., Snyder, P. J., Huggins, G. R., & Lowry, L. D. (1981). Endocrine, cardiovascular, and psychological correlated of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *95*(1), 45–60.
<https://doi.org/10.1037/h0077755>
- Doucet, S., Soussignan, R., Sagot, P., & Schaal, B. (2012). An overlooked aspect of the human breast: Areolar glands in relation with breastfeeding pattern, neonatal weight gain, and the dynamics of lactation. *Early Human Development*, *88*(2), 119–128.
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.07.020>
- Draguhn, A. (2023). Geschmack und Geruch. In H.-C. Pape, A. Kurtz, & S. Silbernagl (Hrsg.), *Physiologie* (10., vollständig überarbeitete Auflage, S. 859–875). Thieme.
<https://doi.org/10.1055/b000000639>
- Eaton, B. R., MacDonald, S. M., Yock, T. I., & Tarbell, N. J. (2015). Secondary Malignancy Risk Following Proton Radiation Therapy. *Frontiers in Oncology*, *5*.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00261>
- Frappaz, D., Bonneville-Levard, A., Ricard, D., Carrie, S., Schiffler, C., Xuan, K. H., & Weller, M. (2021). Assessment of Karnofsky (KPS) and WHO (WHO-PS) performance scores in brain tumour patients: The role of clinician bias. *Supportive Care in Cancer*, *29*(4), 1883–1891. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05663-y>
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *262*(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Frasnelli, J., Landis, B. N., Heilmann, S., Hauswald, B., Hüttenbrink, K. B., Lacroix, J. S., Leopold, D. A., & Hummel, T. (2004). Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *261*(7).
<https://doi.org/10.1007/s00405-003-0703-y>

- Genter, M. B., & Doty, R. L. (2019). Chapter 22—Toxic exposures and the senses of taste and smell. In R. L. Doty (Hrsg.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 389–408). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00022-8>
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research*, *11*(5), 685–702. <https://doi.org/10.1101/gr.171001>
- Gobba, F. (2003). Occupational Exposure to Chemicals and Sensory Organs: A Neglected Research Field. *NeuroToxicology*, *24*(4–5), 675–691. [https://doi.org/10.1016/S0161-813X\(03\)00038-X](https://doi.org/10.1016/S0161-813X(03)00038-X)
- Grau, C., Durante, M., Georg, D., Langendijk, J. A., & Weber, D. C. (2020). Particle therapy in Europe. *Molecular Oncology*, *14*(7), 1492–1499. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12677>
- Grigelat, A., & Mumm, F. (2023). Krebsmedizin im Wandel – Wo steht die Psychoonkologie? Neue Herausforderungen für Krebspatienten und Behandler. *Die Innere Medizin*, *64*(1), 34–39. <https://doi.org/10.1007/s00108-022-01454-1>
- Gudziol, H., & Förster, G. (2002). Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngo-Rhino-Otologie*, *81*(8), 586–590. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33360>
- Han, S. A., Kim, J. K., Cho, D.-Y., Patel, Z. M., & Rhee, C.-S. (2023). The Olfactory System: Basic Anatomy and Physiology for General Otorhinolaryngologists. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, *16*(4), 308–316. <https://doi.org/10.21053/ceo.2023.00185>
- Hanif, J., Jawad, S. s. m., & Eccles, R. (2000). The nasal cycle in health and disease. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, *25*(6), 461–467. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2000.00432.x>
- Hara, N., Isobe, A., Yamada, K., Kosugi, Y., Oshima, M., Kawamoto, T., Shikama, N., & Sasai, K. (2021). Unusual visual and olfactory perceptions during radiotherapy sessions: An investigation of the organs responsible. *Journal of Radiation Research*, *62*(4), 718–725. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab033>
- Hara, N., Oobuchi, J., Isobe, A., Sugimoto, S., Takatsu, J., & Sasai, K. (2022). Generation of ozone during irradiation using medical linear accelerators: An experimental study. *Radiation Oncology (London, England)*, *17*, 39. <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02005-6>
- Hasegawa, M., & Kern, E. B. (1977). The human nasal cycle. *Mayo Clinic Proceedings*, *52*(1), 28–34.
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Gesualdo, M. Z., & Hummel, T. (2010, Dezember). *Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks*. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>

- Helo, Y., Kacperek, A., Rosenberg, I., Royle, G., & Gibson, A. P. (2014). The physics of Cerenkov light production during proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, *59*(23), 7107–7123. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7107>
- Holbrook, E. H., Leopold, D. A., & Schwob, J. E. (2005). Abnormalities of Axon Growth in Human Olfactory Mucosa. *The Laryngoscope*, *115*(12), 2144–2154. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000181493.83661.CE>
- Hong, S.-C., Holbrook, E. H., Leopold, D., & Hummel, T. (2012). Distorted olfactory perception: A systematic review. *Acta Oto-Laryngologica*, *132* Suppl 1:S27-31. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.659759>
- Hornung, D. E., & Leopold, D. A. (1999). Relationship Between Uninasal Anatomy and Uninasal Olfactory Ability. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *125*(1), 53–58. <https://doi.org/10.1001/archotol.125.1.53>
- Hummel, T., Iannilli, E., Frasnelli, J., Boyle, J., & Gerber, J. (2009). Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1170*(1), 190–195. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03910.x>
- Hummel, T., Klimek, L., Welge-Lüssen, A., Wolfensberger, G., Gudziol, H., Renner, B., & Kobal, G. (2000). Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *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*, *264*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, *75*(5), 305–313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, *119*(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- 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. 14.
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009a). Erfassung des Riech- und Schmeckvermögens. In *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 44–54). Thieme.

- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009b). Praktisches Vorgehen bei Patienten mit Riechstörungen. In *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze* (S. 4–8). Thieme.
- 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., Horning, 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>
- Hüttenbrink, K.-B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hähner, A. (2013). *Riechstörungen—Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen*. Deutsches Ärzteblatt. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/133861/Riechstoeerungen>. Zugriff am 12.09.2023
- Iatropoulos, G., Herman, P., Lansner, A., Karlgren, J., Larsson, M., & Olofsson, J. K. (2018). The language of smell: Connecting linguistic and psychophysical properties of odor descriptors. *Cognition*, *178*, 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.05.007>
- Jiang, R., Twu, C., & Liang, K. (2015). *Medical Treatment of Traumatic Anosmia*. <https://doi.org/10.1177/0194599815571272>
- Jones, N. (2001). The nose and paranasal sinuses physiology and anatomy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *51*(1–3), 5–19. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(01\)00172-7](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00172-7)
- Kalmey, J. K., Thewissen, J. G. M., & Dluzen, D. E. (1998). Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *The Anatomical Record*, *251*(3), 326–329. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199807\)251:3<326::AID-AR7>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199807)251:3<326::AID-AR7>3.0.CO;2-T)
- Karamali, K., Elliott, M., & Hopkins, C. (2022). COVID-19 related olfactory dysfunction. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*, *30*(1), 19–25. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000783>
- Karnofsky, D., & Burchenal, J. (1949). *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. <https://www.semanticscholar.org/paper/The-clinical-evaluation-of-chemotherapeutic-agents-Karnofsky/ee9f2644a4ef6a7b18f787b5d46a32b131791d66>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ Sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, *34*(4), 222–226.
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses*, *41*(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Kosugi, Y., Hara, N., Isobe, A., Matsumoto, F., & Sasai, K. (2022). Detection of ionising radiation by the CNS: A case report. *The Lancet Neurology*, *21*(4), 311–312. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00076-X)

- Krieger, H. (2018). Medizinische Elektronenlinearbeschleuniger. In H. Krieger (Hrsg.), *Strahlungsquellen für Technik und Medizin* (S. 195–263). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-55827-0_9
- Krieger, H. (2019a). Grundlagen zur Strahlenbiologie der Zelle. In H. Krieger (Hrsg.), *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes* (S. 391–475). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-60584-4_14
- Krieger, H. (2019b). Strahlungsarten und Strahlungsfelder. In H. Krieger (Hrsg.), *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes* (S. 17–51). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-60584-4_1
- Krieger, H. (2022). Ringbeschleuniger. In H. Krieger (Hrsg.), *Strahlungsquellen für Physik, Technik und Medizin* (S. 283–332). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66746-0_10
- Kühn, M., Abolmaali, N., Smitka, M., Podlesek, D., & Hummel, T. (2016). Riechstörungen: Update zur Diagnostik und Therapie. *HNO*, *64*(7), 517–529.
<https://doi.org/10.1007/s00106-016-0175-1>
- Landis, B. N. (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>
- Langendijk, J. A., Lambin, P., De Ruyscher, D., Widder, J., Bos, M., & Verheij, M. (2013). Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. *Radiotherapy and Oncology*, *107*(3), 267–273.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.007>
- Larsson, M., & Bäckman, L. (1993). Semantic activation and episodic odor recognition in young and older adults. *Psychology and Aging*, *8*(4), 582–588.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.8.4.582>
- Larsson, M., Finkel, D., & Pedersen, N. L. (2000). Odor Identification: Influences of Age, Gender, Cognition, and Personality. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*(5), P304–P310.
<https://doi.org/10.1093/geronb/55.5.P304>
- Lenarz, T., & Boenninghaus, H.-G. (2012). Anatomie und Physiologie. In T. Lenarz & H.-G. Boenninghaus, *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (S. 139–148). Springer.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-21131-7_7
- Leopold, D. (2002). Distortion of Olfactory Perception: Diagnosis and Treatment. *Chemical Senses*, *27*(7), 611–615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611>

- Leopold, D. A., & Hornung, D. E. (2013). Olfactory Cocainization is Not an Effective Long-Term Treatment for Phantosmia. *Chemical Senses*, 38(9), 803–806. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt047>
- Leopold, D. A., Schwob, J. E., Youngentob, S. L., Hornung, D. E., Wright, H. N., & Mozell, M. M. (1991). Successful treatment of phantosmia with preservation of olfaction. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 117(12), 1402–1406. <https://doi.org/10.1001/archotol.1991.01870240094016>
- Lewis, G. N. (1926). The Conservation of Photons. *Nature*, 118(2981), Article 2981. <https://doi.org/10.1038/118874a0>
- Leyrer, C. M., Chan, M. D., Peiffer, A. M., Horne, E., Harmon, M., Carter, A. F., Hinson, W. H., Mirlohi, S., Duncan, S. E., Dietrich, A. M., & Lesser, G. J. (2014). Taste and smell disturbances after brain irradiation: A dose–volume histogram analysis of a prospective observational study. *Practical Radiation Oncology*, 4(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2013.06.003>
- Lievens, Y., & Pijls-Johannesma, M. (2013). Health Economic Controversy and Cost-Effectiveness of Proton Therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 23(2), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.11.005>
- Liu, B., Luo, Z., Pinto, J. M., Shiroma, E. J., Tranah, G. J., Wirdefeldt, K., Fang, F., Harris, T. B., & Chen, H. (2019). Relationship Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults. *Annals of Internal Medicine*, 170(10), 673–681. <https://doi.org/10.7326/M18-0775>
- Liu, D. T., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope*, 131(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>
- Lübke, K. T., & Pause, B. M. (2015). Always follow your nose: The functional significance of social chemosignals in human reproduction and survival. *Hormones and Behavior*, 68, 134–144. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.10.001>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019a). Atmungsorgane. In *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 408–414). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019b). Geruchs- und Geschmacksorgane. In *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 671–673). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Maresh, A., Rodriguez Gil, D., Whitman, M. C., & Greer, C. A. (2008). Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. *PLoS ONE*, 3(7), e2640. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002640>

- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Hähner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8), 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Markert, J. M., Hartshorn, D. O., & Farhat, S. M. (1993). Paroxysmal bilateral dysosmia treated by resection of the olfactory bulbs. *Surgical Neurology*, 40(2), 160–163. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(93\)90129-O](https://doi.org/10.1016/0090-3019(93)90129-O)
- Mathis, T., Vignot, S., Leal, C., Caujolle, J.-P., Maschi, C., Mauget-Faÿsse, M., Kodjikian, L., Baillif, S., Herault, J., & Thariat, J. (2017). Mechanisms of phosphenes in irradiated patients. *Oncotarget*, 8(38), 64579–64590. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18719>
- Meshulam, R. I., Moberg, P. J., Mahr, R. N., & Doty, R. L. (1998). Olfaction in neurodegenerative disease: A meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 55(1), 84–90. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.1.84>
- 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>
- Mizumoto, M., Oshiro, Y., Miyamoto, T., Sumiya, T., Baba, K., Murakami, M., Shimizu, S., Iizumi, T., Saito, T., Makishima, H., Numajiri, H., Nakai, K., Okumura, T., Maruo, K., Sakae, T., & Sakurai, H. (2022). Light flash and odor during proton beam therapy for pediatric patients: A prospective observational study. *Frontiers in Oncology*, 12, 863260. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.863260>
- Mizumoto, M., Oshiro, Y., Miyamoto, T., Sumiya, T., Murakami, M., Baba, K., Shimizu, S., Iizumi, T., Numajiri, H., Nakai, K., Okumura, T., Maruo, K., Sakae, T., & Sakurai, H. (2021). Light flashes during proton and photon radiotherapy: A multicenter prospective observational study. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*, 20, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2021.11.003>
- Mizumoto, M., Oshiro, Y., Miyamoto, T., Sumiya, T., Shimizu, S., Iizumi, T., Saito, T., Makishima, H., Numajiri, H., Nakai, K., Okumura, T., Sakae, T., Maruo, K., & Sakurai, H. (2022). Abnormal sensation during total body irradiation: A prospective observational study. *Journal of Radiation Research*, rac042. <https://doi.org/10.1093/jrr/rac042>
- Mizumoto, M., Oshiro, Y., Sumiya, T., Miyamoto, T., Baba, K., Murakami, M., Shimizu, S., Iizumi, T., Saito, T., Makishima, H., Numajiri, H., Nakai, K., Okumura, T., Maruo, K., Sakae, T., & Sakurai, H. (2022). Olfactory Sensations During Proton and Photon Radiotherapy: A Multicenter Prospective Observational Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.22964>

- Möller, T. R., Einhorn, N., Lindholm, C., Ringborg, U., & Svensson, H. (2003). Radiotherapy and Cancer Care in Sweden. *Acta Oncologica*, *42*(5–6), 366–375.
<https://doi.org/10.1080/02841860310010817>
- Morrison, E. E., & Costanzo, R. M. (1990). Morphology of the human olfactory epithelium. *Journal of Comparative Neurology*, *297*(1), 1–13.
<https://doi.org/10.1002/cne.902970102>
- Morrissey, D. K., Pratap, U., Brown, C., & Wormald, P.-J. (2016). The role of surgery in the management of phantasmia. *The Laryngoscope*, *126*(3), 575–578.
<https://doi.org/10.1002/lary.25647>
- Müller, A., Landis, B. N., Platzbecker, U., Holthoff, V., Frasnelli, J., & Hummel, T. (2006). *Severe Chemotherapy-Induced Parosmia*. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2876>
- Müller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction: *NeuroReport*, *16*(5), 475–478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Narici, L., Titova, E., Obenaus, A., Wroe, A., Loreda, L., Schulte, R., Slater, J. D., & Nelson, G. A. (2020). Multiple sensory illusions are evoked during the course of proton therapy. *Life Sciences in Space Research*, *26*, 140–148.
<https://doi.org/10.1016/j.lssr.2020.04.006>
- Newman, F., Asadi-Zeydabadi, M., Durairaj, V. D., Ding, M., Stuhr, K., & Kavanagh, B. (2008). Visual sensations during megavoltage radiotherapy to the orbit attributable to Cherenkov radiation. *Medical Physics*, *35*(1), 77–80.
<https://doi.org/10.1118/1.2815358>
- Nordin, S., Brämerson, A., Millqvist, E., & Bende, M. (2007). Prevalence of parosmia: The Skövde population-based studies. *Rhinology*, *45*(1), 50–53.
- Obinata, M., Yamada, K., & Sasai, K. (2019). Unusual olfactory perception during radiation sessions for primary brain tumors: A retrospective study. *Journal of Radiation Research*, *60*(6), 812–817. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrz060>
- 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*, *276*(3), 719–728.
<https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oshiro, Y., Mizumoto, M., Miyamoto, T., Sumiya, T., Fujioka, D., Shirataki, H., Nakamura, M., Ishida, T., Iizumi, T., Saito, T., Numajiri, H., Makishima, H., Nakai, K., Maruo, K., Sa-

- kae, T., & Sakurai, H. (2023). Retrospective Analysis of the Areas Responsible for Light Flash and Odor During Proton Beam Therapy and Photon Therapy. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.44790>
- Patel, R. (2017). Nasal Anatomy and Function. *Facial Plastic Surgery*, 33(01), 003–008. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597950>
- Pellegrino, R., Mainland, J. D., Kelly, C. E., Parker, J. K., & Hummel, T. (2021). Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chemical Senses*, 46, bjab046. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab046>
- Pellegrino, R., Sinding, C., De Wijk, R. A., & Hummel, T. (2017). Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiology & Behavior*, 177, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.04.006>
- Penfield, W., & Jasper, H. (1954). Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. *Neurology*, 4(6), 483–483. <https://doi.org/10.1212/WNL.4.6.483>
- Péus, D., Newcomb, N., & Hofer, S. (2013). Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-72>
- Raghavan, K. C., Camfield, A. S., Lucas, J., Ismael, Y., Rossi, M. G., & Angheliescu, D. L. (2020). Propofol Total Intravenous Anesthesia as an Intervention for Severe Radiation-Induced Phantosmia in an Adolescent with Ependymoma. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology*. <https://doi.org/10.1089/jayao.2019.0103>
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., Coppola, G., Geyer, M. A., Glanzman, D. L., Marsland, S., McSweeney, F. K., Wilson, D. A., Wu, C.-F., & Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92(2), 135–138. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.09.012>
- Reden, J., Maroldt, H., Fritz, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(2), 139–144. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0157-0>
- Reden, J., Müller, A., Müller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 132(3), 265–269. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>
- Ribas, E. S. C., & Duffau, H. (2012). Permanent anosmia and ageusia after resection of a left temporoinsular low-grade glioma: Anatomofunctional considerations. *Journal of Neurosurgery*, 116(5), 1007–1013. <https://doi.org/10.3171/2012.2.JNS111982>

- Riga, M., Chelis, L., Papazi, T., Danielides, V., Katotomichelakis, M., & Kakolyris, S. (2015). Hyposmia: An underestimated and frequent adverse effect of chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 23(10), 3053–3058. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2675-z>
- Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). (2021). *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe*. <https://doi.org/10.25646/8353>
- Robert-Koch-Institut (Hrsg.). (2022). *Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19)*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Ja_n_2022/2022-01-31-de.html. Zugriff am 15.04.2024
- Ronnett, G. V., & Moon, C. (2002). G Proteins and Olfactory Signal Transduction. *Annual Review of Physiology*, 64(1), 189–222. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.082701.102219>
- Rosenzweig, S. J., Lazarev, S., Hasan, S., Fox, J., Choi, J. I., Simone II, C. B., & Wolden, S. L. (2021). Phantosmia Among Pediatric, Adolescent, and Young Adult Patients Receiving Proton Beam Therapy. *Advances in Radiation Oncology*, 9. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100881>
- Sagar, S. M., Thomas, R. J., Loverock, L. T., & Spittle, M. F. (1991). Olfactory sensations produced by high-energy photon irradiation of the olfactory receptor mucosa in humans. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 20(4), 771–776. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90021-U](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90021-U)
- Saltagi, M. Z., Rabbani, C. C., Ting, J. Y., & Higgins, T. S. (2018). *Management of long-lasting phantosmia: A systematic review*. 8(7), 7. <https://doi.org/10.1002/alr.22108>
- San Roque, L., Kendrick, K. H., Norcliffe, E., Brown, P., Defina, R., Dingemanse, M., Dirksmeyer, T., Enfield, N., Floyd, S., Hammond, J., Rossi, G., Tufvesson, S., Van Putten, S., & Majid, A. (2015). Vision verbs dominate in conversation across cultures, but the ranking of non-visual verbs varies. *Cognitive Linguistics*, 26(1), 31–60. <https://doi.org/10.1515/cog-2014-0089>
- Sandmark, B., Broms, I., Löfgren, L., & Ohlson, C. G. (1989). Olfactory function in painters exposed to organic solvents. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 15(1), 60–63. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1881>
- Sarafoleanu, C., Mella, C., Georgescu, M., & Perederco, C. (2009). The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution. *Journal of Medicine and Life*, 2(2), 196–198.

- Sarnat, H. B., & Flores-Sarnat, L. (2016). Might the olfactory bulb be an origin of olfactory auras in focal epilepsy? *Epileptic Disorders*, *18*(4), 344–355.
<https://doi.org/10.1684/epd.2016.0869>
- Sasai, K. (2023). Olfactory Sensations During Radiation Sessions: A Review. *Advances in Radiation Oncology*, *8*(2), 101119. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.101119>
- Schaal, B., Marlier, L., & Soussignan, R. (2000). Human Foetuses Learn Odours from their Pregnant Mother's Diet. *Chemical Senses*, *25*(6), 729–737.
<https://doi.org/10.1093/chemse/25.6.729>
- Schardt, D., Kavatsyuk, O., Krämer, M., & Durante, M. (2013). Light Flashes in Cancer Patients Treated with Heavy Ions. *Brain Stimulation*, *6*(3), 416–417.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.003>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (Hrsg.). (2022a). Geruchssinn. In *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 490–491). Georg Thieme Verlag.
<https://doi.org/10.1055/000000615>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (Hrsg.). (2022b). Nase. In *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 40–42). Thieme. <https://doi.org/10.1055/000000615>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (Hrsg.). (2022c). Sensible Trigemusbahn. In *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 512–513). Thieme.
<https://doi.org/10.1055/000000615>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2022d). Visuelles System. In *Prometheus LernAtlas—Kopf, Hals und Neuroanatomie* (6., vollständig überarbeitete Auflage, S. 476–477). Thieme. <https://doi.org/10.1055/000000615>
- Sekine, R., Hernandez, A. K., Overbeck, C., Hofer, M. K., Mori, E., Hähner, A., & Hummel, T. (2024). Comparison of Patient Characteristics and Olfactory Sensitivity for Trigger Odorants in Parosmia and Phantosmia. *The Laryngoscope*, *134*(7), 3277–3285.
<https://doi.org/10.1002/lary.31379>
- Sjölund, S., Larsson, M., Olofsson, J. K., Seubert, J., & Laukka, E. J. (2017). Phantom Smells: Prevalence and Correlates in a Population-Based Sample of Older Adults. *Chemical Senses*, *42*(4), 309–318. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx006>
- Small, D. M., Gerber, J. C., Mak, Y. E., & Hummel, T. (2005). Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans. *Neuron*, *47*(4), 593–605. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.07.022>

- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, *55*(1), 17–26.
<https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Spautz, S., & Stützer, K. (2020). Protonen als Alternative zur konventionellen Strahlentherapie: Unterschiede und Herausforderungen. *best practice onkologie*, *15*(11), 470–478.
<https://doi.org/10.1007/s11654-020-00257-w>
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (Hrsg.). (2024). *Todesursachen*. Statistisches Bundesamt. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Zugriff am 31.05.2024
- Steidley, K. D., Eastman, R. M., & Stabile, R. J. (1989). Observations of visual sensations produced by Cerenkov radiation from high-energy electrons. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, *17*(3), 685–690. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90125-9](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90125-9)
- Stevenson, R. J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, *35*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Suzuki, Y., Critchley, H. D., Suckling, J., Fukuda, R., Williams, S. C. R., Andrew, C., Howard, R., Ouldred, E., Bryant, C., Swift, C. G., & Jackson, S. H. D. (2001). Functional Magnetic Resonance Imaging of Odor Identification: The Effect of Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *56*(12), M756–M760. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.12.M756>
- Tas, B. (2018). Advanced Radiation Treatment Planning of Prostate Cancer. In C. Onal (Hrsg.), *Prostate Cancer*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76184>
- 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>
- Tendler, I. I., Hartford, A., Jermyn, M., LaRoche, E., Cao, X., Borza, V., Alexander, D., Bruza, P., Hoopes, J., Moodie, K., Marr, B. P., Williams, B. B., Pogue, B. W., Gladstone, D. J., & Jarvis, L. A. (2020). Experimentally Observed Cherenkov Light Generation in the Eye During Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, *106*(2), 422–429. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.031>
- Thariat, J., Leal, C., d'Ascoli, A., Jardel, P., Caujolle, J. P., Herault, J., Baillif, S., Maschi, C., & Loreti, G. (2016). Phosphenes in patients receiving radiotherapy. *The Lancet Oncology*, *17*(7), 869–871. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30034-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30034-1)
- Toulouse, E., & Vaschide, N. (1899). *Mesure de l'odorat chez l'homme et chez la femme*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Mesure%20del%E2%80%99odorat%20chez%20l%E2%80%99homme%20et%20chez%20la%20femme&journal=Comp

- %20Rend%20Soc%20Biol&volume=51&pages=381-383&publication_year=1899&author=Toulouse%2CE.&author=Vaschide%2CN.
- Uí Dhuibhir, P., Barrett, M., O'Donoghue, N., Gillham, C., El Beltagi, N., & Walsh, D. (2020). Self-reported and objective taste and smell evaluation in treatment-naive solid tumour patients. *Supportive Care in Cancer*, *28*(5), 2389–2396. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05017-3>
- 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>
- Viani, G. A., Stefano, E. J., & Afonso, S. L. (2009). Higher-Than-Conventional Radiation Doses in Localized Prostate Cancer Treatment: A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *74*(5), 1405–1418. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.091>
- Videler, W. J., Badia, L., Harvey, R. J., Gane, S., Georgalas, C., van der Meulen, F. W., Menger, D. J., Lehtonen, M. T., Toppila-Salmi, S. K., Vento, S. I., Hytönen, M., Hellings, P. W., Kalogjera, L., Lund, V. J., Scadding, G., Mullol, J., & Fokkens, W. J. (2011). Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Allergy*, *66*(11), 1457–1468. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02693.x>
- Wannenmacher, M., Wenz, F., & Debus, J. (Hrsg.). (2013). *Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-88305-0>
- Weiß, C. (2019). Grundlagen. In *Basiswissen medizinische Statistik* (7., vollständige und überarbeitete Auflage, S. 201–219). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56588-9>
- Wilhelm-Buchstab, T., Buchstab, B. M., Leitzen, C., Garbe, S., Müdder, T., Oberste-Beulmann, S., Sprinkart, A. M., Simon, B., Nelles, M., Block, W., Schoroth, F., Schild, H. H., & Schüller, H. (2015). Extraretinal Induced Visual Sensations during IMRT of the Brain. *PLOS ONE*, *10*(4), e0123440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123440>
- Wilson, D. A., Xu, W., Sadrian, B., Courtiol, E., Cohen, Y., & Barnes, D. C. (2014). Cortical Odor Processing in Health and Disease. *Progress in brain research*, *208*, 275–305. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63350-7.00011-5>
- Wilson, R. R. (1946). Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- Wu, Y.-Y., & Fan, K.-H. (2022). Proton therapy for prostate cancer: Current state and future perspectives. *The British Journal of Radiology*, *95*(1131), 20210670. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210670>

- Yamagishi, M., Fujiwara, M., & Nakamura, H. (1994). Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3), 113–118.
- Yang, J. C., Khakoo, Y., Lightner, D. D., & Wolden, S. L. (2013). Phantosmia During Radiation Therapy: A Report of 2 Cases. *Journal of Child Neurology*, 28(6), 791–794.
<https://doi.org/10.1177/0883073812450616>
- Zald, D. H., & Pardo, J. V. (1997). Emotion, olfaction, and the human amygdala: Amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(8), 4119–4124.
- Zhang, C., & Wang, X. (2017). Initiation of the age-related decline of odor identification in humans: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 40, 45–50.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.08.004>
- Zilstorff, K. (1966). Parosmia. *The Journal of Laryngology & Otology*, 80(11), 1102–1104.
<https://doi.org/10.1017/S0022215100066457>

9 Anhang

Tabelle 7: Statistische Analyse aller untersuchten Parameter in den unterschiedlichen Sinnesphänomen-Gruppen

	keine Sinnesphänomene (n = 44)	Phosphene (n = 23)	Phantasmie (n = 8)	Phosphene + Phantasmie (n = 31)	alle Probanden (n = 106)	χ^2 / F	p
Alter	57,9 ± 11,7	60,0 ± 10,5	51,9 ± 16,5	45,9 ± 13,1	54,4 ± 13,4	7,81^a	< 0,01
Geschlecht							
Frauen	13 (35 %)	10 (27 %)	1 (3 %)	13 (35 %)	37	3,58	0,31
Männer	31 (45 %)	13 (19 %)	7 (10 %)	18 (26 %)	69		
bestrahlte Körperregionen							
Gehirn	14 (26 %)	14 (26 %)	4 (8 %)	21 (40 %)	53	14,05^b	0,02
HNO & Auge	22 (52 %)	7 (17 %)	3 (7 %)	10 (24 %)	42		
Andere Körperregionen	8 (73 %)	2 (18 %)	1 (9 %)	0	11		
Bestrahlungstechnik							
Proton	29 (35 %)	20 (24 %)	5 (6 %)	29 (35 %)	83	10,57^c	0,01
Photon	15 (65 %)	3 (13 %)	3 (13 %)	2 (9 %)	23		
Bestrahlungszeitraum (Tage)	43,6 ± 5,6	43,5 ± 5,0	40,6 ± 8,6	43,4 ± 5,5	43,3 ± 5,5	0,66	0,58
Dosis pro Fraktion (Gy)	2,0 ± 0,1	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,0	1,9 ± 0,1	2,0 ± 0,1	5,17	0,13
Gesamtdosis (Gy)	63,6 ± 8,0	62,5 ± 6,7	59,3 ± 12,7	62,3 ± 7,1	62,7 ± 7,9	0,75	0,53
„Sniffin‘ Sticks“ Testergebnis	11,5 ± 2,6	11,7 ± 2,6	11,4 ± 1,8	11,8 ± 1,8	11,6 ± 2,4	0,16	0,92
Nasen-OP							
ja	7 (26 %)	5 (19 %)	3 (11 %)	12 (44 %)	27	5,81	0,11
nein	37 (47 %)	18 (23 %)	5 (6 %)	19 (24 %)	79		
Nasenpolypen							
ja	2 (40 %)	0	0	3 (60 %)	5	k.A.	k.A.

nein	42 (42 %)	23 (23 %)	8 (8 %)	28 (28 %)	101		
Rhinitis allergica							
ja	10 (45 %)	4 (18 %)	1 (5 %)	7 (32 %)	22	0,53	0,95
nein	34 (41 %)	19 (23 %)	7 (8 %)	24 (29 %)	84		
Rhinosinusitis allergica							
ja	4 (36 %)	2 (18 %)	1 (9 %)	4 (36 %)	11	0,78	0,96
nein	40 (42 %)	21 (22 %)	7 (7 %)	27 (28 %)	95		
vorherige Phantasmie							
ja	1 (50 %)	0	0	1 (50 %)	2	k.A.	k.A.
nein	43 (41 %)	23 (22 %)	8 (8 %)	30 (29 %)	104		
regelmäßige Einnahme Nasenspray							
ja	3 (30 %)	3 (30 %)	2 (20 %)	2 (20 %)	10	3,39	0,32
nein	41 (43 %)	20 (21 %)	6 (6 %)	29 (30 %)	96		
vorbestehende Dysgeusie							
ja	14 (67 %)	5 (24 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	21	10,28^d	0,01
nein	30 (35 %)	18 (21 %)	7 (8 %)	30 (35 %)	85		
Augen-OP							
ja	4 (27 %)	5 (33 %)	2 (13 %)	4 (27 %)	15	3,21	0,33
nein	41 (44 %)	18 (20 %)	6 (7 %)	27 (30 %)	91		
Myopie							
ja	23 (36 %)	16 (25 %)	4 (6 %)	21 (33 %)	64	3,09	0,38
nein	21 (50 %)	7 (17 %)	4 (10 %)	10 (24 %)	42		
Hyperopie							
ja	31 (49 %)	14 (22 %)	4 (6 %)	14 (22 %)	63	5,19	0,15
nein	13 (30 %)	9 (21 %)	4 (9 %)	17 (40 %)	43		
Katarakt							
ja	2 (40 %)	2 (40 %)	0	1 (20 %)	5	k.A.	k.A.

nein	42 (42 %)	21 (21 %)	8 (8 %)	30 (30 %)	101		
Glaukom							
ja	4 (57 %)	1 (14 %)	1 (14 %)	1 (14 %)	7	k.A.	k.A.
nein	40 (40 %)	22 (22 %)	7 (7 %)	30 (30 %)	99		
regelmäßige Exposition Stäube / Chemikalien							
ja	20 (48 %)	8 (19 %)	4 (10 %)	10 (24 %)	42	1,97	0,61
nein	24 (38 %)	15 (23 %)	4 (6 %)	21 (33 %)	64		
Alkohol							
nie	5 (33 %)	5 (33 %)	1 (7 %)	4 (27 %)	15	7,43	0,26
gelegentlich	19 (38 %)	8 (16 %)	3 (6 %)	20 (40 %)	50		
mehrmals pro Woche	20 (49 %)	10 (24 %)	4 (10 %)	7 (17 %)	41		
Tabak							
ja	31 (44 %)	17 (24 %)	3 (4 %)	19 (27 %)	70	4,06	0,26
nein	13 (36 %)	6 (17 %)	5 (14 %)	12 (33 %)	36		
Zeitraum seit Tumordiagnose (Monate)	24,7 ± 17,1	19,5 ± 3,4	19,4 ± 3,5	23,7 ± 7,5	22,9 ± 12,0	1,22	0,31
vorherige Tumor-OP							
ja	26 (35 %)	17 (23 %)	7 (9 %)	25 (33 %)	75	5,09	0,16
nein	18 (58 %)	6 (19 %)	1 (3 %)	6 (19 %)	31		
vorherige Chemotherapie							
ja	3 (38 %)	1 (13 %)	0	4 (50 %)	8	k.A.	k.A.
nein	40 (42 %)	21 (22 %)	8 (8 %)	27 (28 %)	96		
simultan Chemo- und Radiotherapie							
ja	20 (39 %)	14 (27 %)	4 (8 %)	14 (27 %)	52	1,51	0,66
nein	24 (45 %)	8 (15 %)	4 (8 %)	17 (32 %)	53		
Metastasen							
ja	14 (67 %)	3 (14 %)	0	4 (19 %)	21	6,34	0,08

nein	30 (36 %)	19 (23 %)	8 (10 %)	27 (32 %)	84		
Schädel-Hirn-Trauma							
ja	2 (100 %)	0	0	0	2	k.A.	k.A.
nein	42 (40 %)	23 (22 %)	8 (8 %)	31 (30 %)	104		
arterielle Hypertonie							
ja	23 (46 %)	9 (18 %)	4 (8 %)	14 (28 %)	50	1,2	0,79
nein	21 (38 %)	14 (25 %)	4 (7 %)	17 (30 %)	56		
Diabetes mellitus Typ 2							
ja	4 (57 %)	2 (29 %)	0	1 (14 %)	7	k.A.	k.A.
nein	40 (40 %)	21 (21 %)	8 (8 %)	30 (30 %)	99		
Asthma bronchiale							
ja	5 (42 %)	2 (17 %)	0	5 (42 %)	12	1,32	0,80
nein	39 (42 %)	21 (22 %)	8 (9 %)	26 (28 %)	94		
Adipositas (BMI > 30 kg/m²)							
ja	3 (30 %)	3 (30 %)	2 (20 %)	2 (20 %)	10	3,39	0,32
nein	41 (43 %)	20 (21 %)	6 (6 %)	29 (30 %)	96		
Nahrungsmittelallergie							
ja	4 (40 %)	2 (20 %)	2 (20 %)	2 (20 %)	10	2,63	0,46
nein	40 (42 %)	21 (22 %)	6 (6 %)	29 (30 %)	96		
Medikamentenallergie							
ja	6 (38 %)	1 (6 %)	2 (13 %)	7 (44 %)	16	4,34	0,20
nein	38 (42 %)	22 (24 %)	6 (7 %)	24 (27 %)	90		
Depression							
ja	5 (31 %)	4 (25 %)	3 (19 %)	4 (25 %)	16	3,65	0,26
nein	39 (43.3 %)	19 (21.1 %)	5 (5.6 %)	27 (30.0 %)	90		
Epilepsie / vorangegangene epileptische Anfälle							
ja	7 (41 %)	4 (24 %)	1 (6 %)	5 (29 %)	17	0,22	0,99

nein	37 (42 %)	19 (21 %)	7 (8 %)	26 (29 %)	89		
Antihypertensiva							
ja	22 (50 %)	8 (18 %)	4 (9 %)	10 (23 %)	44	3,08	0,40
nein	22 (36 %)	15 (24 %)	4 (7 %)	21 (34 %)	62		
Antikoagulantien							
ja	9 (56 %)	3 (19 %)	2 (13 %)	2 (13 %)	16	3,72	0,25
nein	35 (39 %)	20 (22 %)	6 (7 %)	29 (32 %)	90		
Analgetika							
ja	7 (54 %)	1 (8 %)	1 (8 %)	4 (31 %)	13	1,96	0,59
nein	37 (40 %)	22 (24 %)	7 (8 %)	26 (28 %)	92		
Protonenpumpeninhibitoren							
ja	8 (50 %)	2 (13 %)	1 (6 %)	5 (31 %)	16	1,17	0,84
nein	35 (40 %)	21 (24 %)	7 (8 %)	25 (28 %)	88		
Antidepressiva / Antipsychotika / Antikonvulsiva							
ja	9 (33 %)	7 (26 %)	3 (11 %)	8 (30 %)	27	1,63	0,66
nein	34 (44 %)	16 (21 %)	5 (6 %)	23 (30 %)	78		

Bemerkungen: „Phosphene“ – Lichtphänomene bei Bestrahlung, „Phantomie“ – Riechphänomene bei Bestrahlung, n – Anzahl der Probanden, k.A. – keine Angabe, BMI – Body-Mass-Index, χ^2 – Chi-Quadrat-Test, F – ANOVA, p – Signifikanzlevel bei festgelegtem $\alpha = 0,05$.

Stichproben $n < 10$ wurden ausschließlich deskriptiv ausgewertet; da weitere statistische Analysen aufgrund der kleinen Anzahl zu fehleranfällig sind. a = signifikanter Unterschied zwischen beiden und keinen Sinnesphänomenen bzw. zwischen beiden Sinnesphänomenen und ausschließlich Lichtphänomenen. b = signifikanter Unterschied zwischen Gehirnbestrahlung und Bestrahlung anderer Körperregionen bei beiden und keinen Sinnesphänomenen. c = signifikanter Unterschied zwischen vorbestehender Dysgeusie und keiner Dysgeusie bei beiden und keinen Sinnesphänomenen. d = signifikanter Unterschied zwischen Protonen- und Photonenstrahlung bei beiden und keinen Sinnesphänomenen.