

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

**Verlaufsuntersuchungen mithilfe psychophysischer und
bildgebender Verfahren bei Patienten mit
posttraumatischer Riechstörung**

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 Nicole

Reither aus

Marienberg

Dresden 2014

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
TABELLENVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 VORWORT	1
1.2 DER GERUCHSSINN	2
1.2.1 <i>Anatomie und Physiologie</i>	2
1.2.2 <i>Neurogenese und Bulbusplastizität</i>	4
1.3 RIECHSTÖRUNGEN IM ÜBERBLICK	6
1.3.1 <i>Quantitative und qualitative Riechstörungen</i>	6
1.3.2 <i>Ätiologie</i>	7
1.4 DIE POSTTRAUMATISCHE RIECHSTÖRUNG	7
1.4.1 <i>Definition und Pathomechanismen</i>	7
1.4.2 <i>Inzidenz</i>	8
1.4.3 <i>Symptome</i>	8
1.4.4 <i>Diagnostisches Vorgehen</i>	9
1.4.5 <i>Therapeutische Ansätze</i>	11
2 FRAGESTELLUNG	13
3 PATIENTENGUT UND METHODEN	14
3.1 STUDIENDESIGN	14
3.1.1 <i>Patientenkollektiv und – rekrutierung</i>	14
3.1.2 <i>Einschlusskriterien</i>	16
3.1.3 <i>Ausschlusskriterien</i>	16
3.1.4 <i>Risiken</i>	17
3.2 PSYCHOPHYSISCHE METHODEN - DIE SNIFFIN STICKS	18
3.3 BILDGEBENDE METHODEN - MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE	20
3.3.1 <i>Funktionelles MRT</i>	22
3.3.2 <i>Bulbus olfactorius Aufnahmen</i>	24
3.4 STATISTISCHE ANALYSE	26
3.4.1 <i>Statistical Parametric Mapping- SPM8</i>	26
3.4.2 <i>SPSS</i>	28
3.5 DAS RIECHTRAINING	29

4	ERGEBNISSE	30
4.1	DER SDI-TEST	30
4.1.1	<i>Vergleich der Ergebnisse vor und nach Riechtraining</i>	32
4.2	ERGEBNISSE DER FUNKTIONELLEN MRT-UNTERSUCHUNG	34
4.2.1	<i>One-sample-t-Test</i>	34
4.2.2	<i>Paired-t-Test</i>	36
4.2.3	<i>Multifaktorielles Design</i>	37
4.2.4	<i>Bewertung der Düfte im MRT</i>	41
4.3	BULBUSVOLUMETRIE	45
4.4	DAUER DER RIECHSTÖRUNG	46
4.5	DAS RIECHTRAINING	47
4.5.1	<i>Dauer der Anwendung des Riechtrainings</i>	47
4.5.2	<i>Angaben der Patienten</i>	48
4.6	BETRACHTUNG DER PATIENTEN MIT VERBESSERUNG IM SDI	49
4.7	KORRELATION ZWISCHEN AUSGANGSWERTEN UND THERAPIEEFFEKT	49
5	DISKUSSION	50
5.1	BEEINFLUSSUNG DER RIECHLEISTUNG	50
5.2	FUNKTIONELLES MRT	53
5.2.1	<i>Aktivitäten innerhalb der Gruppen</i>	53
5.2.2	<i>Aktivitätsvergleich vor und nach Anwendung der Therapie</i>	55
5.2.3	<i>Vergleich der Aktivierungen zwischen den Gruppen</i>	56
5.2.4	<i>Beurteilung der Düfte</i>	57
5.3	BULBUSVOLUMETRIE	58
5.4	DAUER DER RIECHSTÖRUNG	60
5.5	PROGNOSTISCHE FAKTOREN	60
5.6	KRITIKPUNKTE	61
5.7	FAZIT	62
5.8	AUSBLICK	63
6	ZUSAMMENFASSUNG	64
7	SUMMARY	66
8	LITERATURVERZEICHNIS	VII
9	ANHANG	XIII
9.1	HÄNDIGKEIT FRAGEBOGEN	XIII
9.2	ANAMNESEBOGEN	XIV
9.3	FRAGEBOGEN-MRT	XVI

Verzeichnisse

9.4	FRAGEBOGEN ZUM RIECHTRAINING BEI POSTTRAUMATISCHER RIECHSTÖRUNG -----	XVII
9.5	TABELLEN -----	XVIII
10	ERKLÄRUNG ÜBER DIE EIGENSTÄNDIGKEIT -----	XXV
11	EINHALTUNG DER GESETZLICHEN VORGABEN -----	XXVI
12	DANKSAGUNG-----	XXVII

Abkürzungsverzeichnis

BO	Bulbus olfactorius
CT	Computertomografie
D-Wert	Diskriminations-Wert
Epi	Echo-Planar-Imaging
fMRT	funktionelle Magnetische Resonanz Tomografie
I-Wert	Identifikations-Wert
MRT	Magnetische Resonanz Tomografie
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
MNI	Montreal Neurological Institute
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Phenylethylalkohol
SDI-Test	Sniffin Sticks Test; Schwelle-Diskrimination-Identifikation
SD	Standartabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SPM8	Statistical Parametric Mapping 8
S-Wert	Schwellen-Wert
SVZ	Subventrikuläre Zone
Var	Varianz
Vs	Versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: periphere Riechwahrnehmung.....	3
Abbildung 2: Sniffin Sticks	18
Abbildung 3: Olfaktometer und funktionelles MRT	22
Abbildung 4: Vermessung des Bulbus olfactorius	25
Abbildung 5: Grafiken des Preprocessings.....	26
Abbildung 6: Darstellung der Voxelcluster im Glashirn und standardisierten Hirn	28
Abbildung 7: Riechtraining.....	29
Abbildung 8: SDI-Mittelwerte vor und nach Riechtraining	31
Abbildung 9: Mittelwerte der Untertests vor und nach Riechtraining	32
Abbildung 10: Veränderung der Riechleistung	33
Abbildung 11: Aktivierungen der Gruppe Normosmie, On versus Off	35
Abbildung 12: Vergleich nach zu vor Riechtraining in der Gruppe Hyposmie, Glashirn.....	36
Abbildung 13: Vergleich nach zu vor Riechtraining der Hyposmiker	37
Abbildung 14: Normosmie versus Hyposmie, Standardhirn	38
Abbildung 15: Normosmie versus Hyposmie, Glashirn	38
Abbildung 16: Normosmie versus Anosmie, Glashirn	39
Abbildung 17: Hyposmie versus Anosmie, Glashirn.....	40
Abbildung 18: Identifikation von Kaffee- und Pfirsichduft	42
Abbildung 19: Bewertung der Intensitäten.....	43
Abbildung 20: Bewertung der Hedonik für Kaffeeduft.....	44
Abbildung 21: Mittelwerte der Bulbusvolumina.....	45
Abbildung 22: Dauer der Riechstörung.....	46
Abbildung 23: Dauer der Anwendung des Riechtrainings	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersadaptierte Diagnosen der SDI Werte nach Kobal et al 2000	19
Tabelle 2: Geräteeinstellungen am Scanner	21
Tabelle 3: Alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte des Bulbus olfactorius	25
Tabelle 4: Aktivierungen der Gruppe Normosmie, On versus Off	34
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Dauer der Anwendung des Riechtrainings	47
Tabelle 6: Verbesserungsraten.....	51
Tabelle 7: Deskriptive Statistik des SDI-Tests vor Riechtraining	XVIII
Tabelle 8: Deskriptive Statistik des SDI-Tests nach Riechtraining	XIX
Tabelle 9: Aktivierungen der Gruppe Hyposmie, On versus Off	XX
Tabelle 10: Aktivierungen der Gruppe Anosmie, On versus Off	XX
Tabelle 11: Hyposmie nach versus vor Riechtraining.....	XX
Tabelle 12: Normosmie versus Hyposmie	XXI
Tabelle 13: Normosmie versus Anosmie	XXI
Tabelle 14: Hyposmie versus Anosmie	XXI
Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Bewertung von Intensität und Hedonik.....	XXII
Tabelle 16: Deskriptive Statistik der Bulbusvolumetrie	XXIII
Tabelle 17: Daten der Patienten, die sich im SDI- Test verbessern konnten	XXIV

1 Einleitung

1.1 Vorwort

Die Verschlechterung oder gar der Verlust einer der fünf Sinne führt in jedem Falle zu Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben und kann die Lebensqualität drastisch verändern. Folgen eines Seh- oder Hörverlustes lassen sich leicht erahnen, doch die Bedeutung des Geruchssinnes wird dabei häufig unterschätzt. So wirken sich auch Minderungen der Riechleistung auf verschiedenste Lebensbereiche negativ aus. In einer Studie von Temmel et al. (2002) gaben Patienten mit einer Riechstörung im Durchschnitt einen 20 prozentigen Verlust an Lebensqualität in Zusammenhang mit der Erkrankung an. Insbesondere wurden Probleme bei der Lebensmittelzubereitung und Nahrungsaufnahme beklagt. Geschmack setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, dazu gehört auch die Wahrnehmung von Aromen über den Geruchssinn. Ein Funktionsverlust geht also mit einer empfundenen Geschmacklosigkeit einher. Die Folgen sind Appetitlosigkeit und Gewichtsveränderungen (Hummel und Nordin, 2005, Aschenbrenner et al., 2008). Außerdem bestehen begründete Ängste vor dem Verzehr verdorbener Speisen. Der Verlust des Riechvermögens birgt weitere Gefahren. So kommt es zum Beispiel zu Wahrnehmungsschwierigkeiten von Rauch und Gasgeruch, was Patienten in lebensgefährliche Situationen versetzen kann. Auch zwischenmenschliche Beziehungen können beeinträchtigt sein. Sorgen um die persönliche Hygiene können in den Vordergrund treten, da der eigene Körpergeruch sowie Parfum- und Deodorantgebrauch nicht mehr beurteilt werden können, was letztendlich zu einem sozialen Rückzug führen könnte. Und schließlich gibt es zahlreiche Berufe, deren Ausübung ohne Geruchssinn eingeschränkt bis gar nicht mehr möglich ist. Zu nennen sind unter anderem die Arbeit als Koch, Feuerwehrmann und Chemiker. Diese Beispiele der Einschränkungen in den unterschiedlichsten Bereichen verdeutlichen die Notwendigkeit der Erforschung hilfreicher Therapien (Temmel et al., 2002, Landis et al., 2004, Frasnelli und Hummel, 2005, Hummel und Nordin, 2005, Costanzo und Miwa, 2006, Aschenbrenner et al., 2008, Nordin und Bramerson, 2008, Landis et al., 2009, Neuland et al., 2011).

1.2 Der Geruchssinn

1.2.1 Anatomie und Physiologie

Riechschleimhaut

In der Riechspalte im Dach des oberen Nasenganges, befindet sich die ca. 500 mm² umfassende Riechschleimhaut. Duftmoleküle, die mit der Atmung über die Nase orthonasal oder die beim Kauen von Nahrungsmitteln über den Rachen retronasal an die Schleimhaut gelangen, können hier an entsprechende Rezeptoren binden. Diese Rezeptorproteine sind Teil der Afferenzen der bipolaren olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN), den Riechzellen, die das erste Neuron der Riechbahn darstellen. Es wird vermutet, dass jedes ORN lediglich einen Rezeptortypen exprimiert, der wiederum in der Lage ist, verschiedene Duftstoffe zu binden. Da Duftmoleküle häufig sehr komplex aufgebaut sind, können diese sich mit ihren Anteilen an verschiedene Rezeptoren lagern und so ein charakteristisches Aktivierungsmuster hervorrufen. Man geht davon aus, dass der Mensch ca. 350 verschiedene Typen von Rezeptorproteinen besitzt (Hatt, 2004). Neben den ORN sind auch die Basalzellen in der Riechschleimhaut von besonderer Geltung. Diese Zellen sind teilungsfähig und können daher kontinuierlich neue Riechzellen bereitstellen und diese ersetzen. Bei einer Lebenszeit der ORN von etwa 30-60 Tagen wird die Bedeutung der Regenerationsfähigkeit und des Einwanderns neuer Zellen in den Bulbus olfactorius (BO) deutlich (Landis et al., 2005, Witt und Hansen, 2009).

Bulbus olfactorius

Die Efferenzen der ORN gelangen gebündelt als Fila olfactoria, dem sogenannten N. olfactorius, durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale zum BO. In den Glomeruli befinden sich die Synapsen zwischen den ORN und den zweiten Neuronen der Riechbahn, den Mitralzellen. ORN mit den gleichen Rezeptortypen konvergieren hierbei auf einen Glomerulus (Hatt, 2004) (siehe Abbildung 1, S. 3). Hemmende Interneurone von Körnerzellen und periglomerulären Zellen reduzieren die zu verarbeitenden Informationen und tragen zur Entstehung des Riecheindrucks bei. Schließlich entsteht für jeden Duft ein individuelles Muster aktivierter Mitralzellen, das in den nachgeschalteten Hirnarealen entschlüsselt wird (Witt und Hansen, 2009).

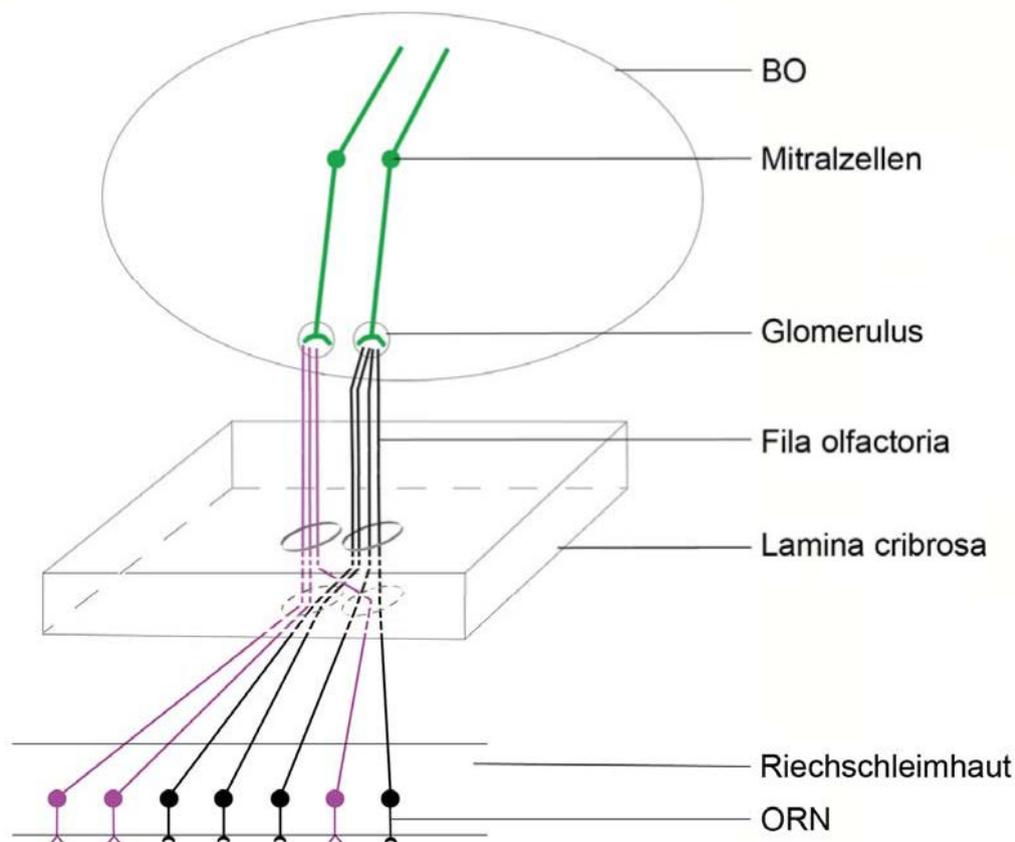


Abbildung 1: periphere Riechwahrnehmung

Dargestellt sind die peripheren Anteile der Riechverarbeitung. Duftmoleküle binden in der Riechschleimhaut an die Rezeptoren der ORN. Die Efferenzen bilden die Fila olfactoria. In den Glomeruli im BO erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron der Riehbahn, die Afferenzen der Mitralzellen, wobei viele gleichartige ORN auf eine Mitralzelle konvergieren. Von hieraus erfolgt der Informationsfluss nach zentral, wobei jeder Duft ein spezielles Aktivierungsmuster an Mitralzellen hervorruft.

Zentrale Riechverarbeitung

Die Axone der Mitralzellen verlaufen im Sulcus olfactorius, der unter dem Frontallappen gelegen ist und bilden den Tractus olfactorius. Dieser projiziert auf den ipsilateralen olfaktorischen Kortex, zu dem die sekundär olfaktorischen Strukturen gehören: der Ncl. olfactorius anterior, der piriforme Kortex, der Ncl. corticalis der Amygdala, das ventrale Striatum (mit Anteilen des Ncl. caudatus und Putamen) sowie der enthorinale Kortex. Von hieraus bestehen unter anderem Verbindungen zur Inselrinde, Hippocampus und dem orbitofrontalen Kortex, den tertiären Strukturen (Witt und Hansen, 2009). Über die Commissura anterior erfolgt möglicherweise die Informationsübertragung zur kontralateralen Seite (Savic, 2002). Die Funktionen einzelner Areale konnten vor allem mithilfe von funktionellen MRT- Aufnahmen eruiert werden. Der piriforme Kortex erhält

den größten Anteil der Projektionen vom BO. Gottfried et al., (2006) zeigten, dass dorsale Anteile die Qualität der Düfte und ventrale Anteile die Struktur der Moleküle kodieren. Die Fähigkeit Gerüche wiederzuerkennen und im Gedächtnis zu behalten, ist im Hippocampus lokalisiert, während in den Amygdala emotionale Eindrücke entstehen (Yousem et al., 1996). Die Inselrinde ist in die Verarbeitung der wahrgenommenen Duftigenschaften involviert. Sie fungiert als Integrationszentrum und zeigt starke Aktivitäten bei Diskriminationsaufgaben (Plailly et al., 2007). Der orbitofrontale Kortex ist an der Identifikation und der Bewertung von Gerüchen beteiligt (Rolls, 2004).

1.2.2 Neurogenese und Bulbusplastizität

Das Prinzip der Neurogenese und Plastizität, also der Veränderbarkeit und Anpassungsfähigkeit des Riechsystems und insbesondere des BO, beruht auf der Fähigkeit der Proliferation von Stammzellen, der anschließenden Einwanderung der Vorläuferzellen in den BO und der dortigen Differenzierung zu funktionstüchtigen neuronalen Zellen.

Es gibt nur zwei Regionen im menschlichen Hirn, in denen lebenslang kontinuierlich neugebildete Neurone aufgenommen und integriert werden. Neben dem Gyrus dentatus des Hippocampus zählt auch der BO dazu. In der subventrikulären Zone (SVZ), die sich zwischen Striatum und Seitenventrikel befindet, entstehen vermutlich aus teilungsfähigen neuronalen Stammzellen Vorläuferzellen. Entlang einer tubulären Verlängerung der Seitenventrikel erfolgt dann die tangentielle Migration der Zellen über den Tractus olfactorius bis in den BO. Dieser Pfad wird auch als „rostral migratory stream“ bezeichnet (Curtis et al., 2007). Im BO differenzieren sich die Vorläuferzellen zu 95 % in Körner- und zu einem geringeren Anteil in periglomerulären Zellen (Lazarini und Lledo, 2011). Diese neuen Zellen nehmen Kontakt zu den Mitralzellen auf und wirken als inhibitorische Interneurone (Lledo et al., 2006). Junge, neue Körnerzellen scheinen bei der Darbietung unbekannter Düfte stärker zu reagieren, als reife bereits vorhandene Zellen (Chow et al., 2012). Für die Theorie des „rostral migratory stream“ gibt es zahlreiche Hinweise, ob sie jedoch komplett auf den Menschen übertragen werden kann, wird aktuell noch diskutiert.

Bereits nach 15-45 Tagen nach der Migration sterben etwa 50% der neugebildeten Neurone ab. Die verbleibenden Zellen können bis zu einem Jahr bestehen bleiben (Whitman und Greer, 2009). Das bedeutet, dass die meisten der neu entstandenen Neurone nie vollständig ausreifen und so nur eine untergeordnete Rolle im Vergleich zu den bereits bestehenden Neuronen einnehmen (Gheusi und Lledo, 2007).

Vorangegangene Studien zeigten aber auch Überlebenszeiten der postnatal gebildeten Neurone von bis zu 50 Jahren (Bergmann et al., 2012).

Eine wichtige Bedeutung bei der Entscheidung zwischen Apoptose oder Überleben dieser Neurone scheint deren Aktivitätsgrad und Beanspruchung durch Duftreize zu haben (Chow et al., 2012). Tierexperimentelle Studien zeigten, dass die Überlebensdauer der Vorläuferzellen bei Mäusen, die in duftangereicherter Umgebung gehalten wurden, signifikant höher war, als bei Vergleichstieren. Zudem wirkte sich die dauerhafte Reizdarbietung verstärkend auf das Geruchsgedächtnis aus. Diese Ergebnisse legen die Überlegung nahe, dass sensorisches Training einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Neurone haben könnte (Rochefort et al., 2002). Reizentzug hingegen führte bei Ratten zu einer 20-prozentigen Reduktion des BO Volumens. Und bereits nach 40 tägiger normaler Stimulation konnten wiederum steigende Volumina registriert werden (Cummings et al., 1997). Können sich also veränderte Umwelteinflüsse direkt auf den BO auswirken? Daneben zeigten sich auch Veränderung auf struktureller Ebene sowohl durch Stimulation als auch Entzug von Reizen. So konnten Modifikationen von Rezeptordichte und -verteilung im noradrenergen System im BO von Ratten nachgewiesen werden (Gómez et al., 2006).

Neben der Stimulation der ORN gibt es viele andere Faktoren, die ebenso Einfluss auf die Produktion, den Transport, die Entwicklung und die Lebensdauer der Neurone nehmen. Dazu zählen unter anderem Transmitter, Hormone und Wachstumsfaktoren.

Das Vermögen der lebenslangen Umgestaltung olfaktorischer Kreisläufe durch das Ersetzen und Erneuern von Neuronen gewährleistet die Anpassung von Strukturen und Funktionen an die Ansprüche verschiedener Lebenslagen und ermöglicht ein fortwährendes Lernen, ohne dabei bereits bestehende Muster und Prozesse zu zerstören (Lledo et al., 2006, Whitman und Greer, 2009).

Vor allem in Hinblick auf traumatisch bedingte Schäden des zentralen Riechsystems könnte die Neurogenese das entscheidende Potential für die Regeneration des Riechvermögens bieten.

1.3 Riechstörungen im Überblick

Riechstörungen im Sinne einer funktionellen Anosmie kommen mit einer Häufigkeit von 1-5 % in der Bevölkerung vor (Landis et al., 2004). 79000 Behandlungen erfolgen jährlich in deutschen HNO-Kliniken in Zusammenhang mit den sogenannten Dysosmien (Fachgesellschaften, 2007). Diese Fallzahl verdeutlicht die Relevanz dieser Erkrankung. Die folgenden Punkte sollen einen kurzen Überblick über die wichtigsten Arten von Riechstörungen geben.

1.3.1 Quantitative und qualitative Riechstörungen

Quantitative Riechstörungen beschreiben den Schweregrad einer Dysosmie. Dazu zählen die Hyper-, Norm-, Hypo- und Anosmie. Eine Normosmie ist ein normales Riechvermögen, das mit einem unbeeinträchtigtem Empfinden gegenüber Geruchsstoffen gleichzusetzen ist. Die Hyperosmie entspricht demnach einer Überempfindlichkeit und eine Hyposmie einer verminderten Empfindlichkeit in der Wahrnehmung von Riechreizen. Anosmie bedeutet einen kompletten Verlust des Riechvermögens. Als funktionell wird eine Anosmie definiert, wenn noch geringe Restwahrnehmungen bestehen, diese aber keinerlei Bedeutung im Alltag haben. Die Partielle oder spezifische Anosmie stellt eine Sonderform dar, bei der lediglich die Wahrnehmung eines bestimmten Duftstoffes gestört ist.

Davon abzugrenzen sind qualitative Riechstörungen, die Veränderungen in der Wahrnehmung von Düften beschreiben. Werden Gerüche bei tatsächlich vorhandener Reizquelle falsch wahrgenommen, also zum Beispiel Rosenduft als Eukalyptus interpretiert, nennt man dies Parosmie. Kommt es jedoch zu einem Geruchseindruck ohne vorhandene Reizquelle, spricht man von Phantosmie. Im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen können Pseudosmien auftreten, bei denen Gerüche fantasievoll umgedeutet werden. Letztendlich ist noch die Olfaktorische Intoleranz, bei der trotz Normosmie Düfte subjektiv verstärkt wahrgenommen werden, anzuführen (Fachgesellschaften, 2007).

1.3.2 Ätiologie

Am häufigsten werden Riechstörungen durch Entzündungen von Nase und Nasennebenhöhlen sowie respiratorische Infekte verursacht. Diese Krankheitsbilder bilden die Gruppe der sinunasalen Ursachen. Auch anatomische Veränderungen, wie beispielsweise eine Septumdeviation, werden in diese Gruppe eingeschlossen.

Demgegenüber stehen die nicht sinunasal begründeten Dysosmien. Der Häufigkeit nach seien hier postvirale, idiopathische, posttraumatische, iatrogene, toxische und angeborene Ursachen genannt (Fachgesellschaften, 2007). Diese Arbeit beschäftigt sich mit Patienten, die unter einer posttraumatisch bedingten Riechstörung litten. Speziell auf dieses Krankheitsbild soll im Weiteren näher eingegangen werden.

1.4 Die Posttraumatische Riechstörung

1.4.1 Definition und Pathomechanismen

Ist eine Anosmie oder Hyposmie posttraumatisch bedingt, so sollte ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten der Symptome und einem Trauma bestehen (Fachgesellschaften, 2007). Es werden drei Pathomechanismen unterschieden:

1. Verletzungen der Nase und des Gesichtsschädels können zu einer Schädigung des olfaktorischen Epithels führen.
2. Ebenso können Verletzungen des BO oder der Fila olfactoria auftreten. Dazu zählen Zerrungen bzw. ein partieller oder kompletter Abriss der Fila olfactoria durch Coup-contre-Coup Mechanismen während eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT). Außerdem kann direkter Druck durch ein Ödem oder eine Blutung den Nerv vorübergehend oder dauerhaft beeinträchtigen (Sumner, 1964, Yousem et al., 1996, Tomii, 2012).
3. Schädigungen zentraler Strukturen, die an der Riechverarbeitung beteiligt sind, können zu irreversiblen Malazien, entspricht einer Art Vernarbung, führen (Kern et al., 2000, Welge-Lüssen und Hummel, 2009).

1.4.2 Inzidenz

Die Häufigkeit des Auftretens einer posttraumatischen Riechstörung ist zum einen eng mit der Schwere und zum anderen mit dem Mechanismus des Traumas assoziiert.

So leiden 24-30 % der Patienten nach einem schweren SHT unter einer Anosmie. Nach mittelschweren SHTs sind es noch 15-19 % und nach milden 0-16 % (Zusho, 1982, Yousem et al., 1996). Das bedeutet, je ernsthafter die Verletzung war, umso häufiger treten Beeinträchtigungen des Geruchssinnes auf (Sumner, 1964).

In Relation gesehen, kommen bei den insgesamt selteneren occipitalen Traumen häufiger Riechstörungen vor, als bei frontalen Verletzungen (Sumner, 1964).

Auch die Dauer der Bewusstlosigkeit steht in Zusammenhang mit der Inzidenz. Waren Patienten länger als eine Stunde nicht bei Bewusstsein, nimmt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Anosmie zu (Zusho, 1982). Gleiches gilt für die Korrelation mit der Dauer einer Amnesie nach einem SHT (Sumner, 1964).

1.4.3 Symptome

Da der Riechverlust abrupt eintritt, wird er nach leichten Traumen, wie z.B. Synkopen mit Sturz auf den Kopf, sofort bemerkt. Schwere Hirntraumen hingegen, versetzen Patienten in lebensbedrohliche Zustände, in denen der Geruchssinn in den Hintergrund tritt. In diesen Fällen wird ein Geruchsverlust häufig erst in der Phase der Rehabilitation bemerkt. Eine nur geringgradig ausgeprägte Hyposmie kann komplett unbeachtet bleiben (Yousem et al., 1996).

Posttraumatisch bedingt treten am häufigsten Anosmie, Hyposmie und Parosmie auf. Diese können u.a. von folgenden Symptomen begleitet werden (Nordin und Bramerson, 2008):

Veränderungen des Geschmackserlebens:

- Veränderter Appetit und andersartiges Ernährungsverhalten
- Gewichtszu- oder -abnahme

Psychische Beeinträchtigungen:

- Reduzierte Stimmung bis Depression
- Sorgen um eigene Hygiene und Sicherheit (Nichtwahrnehmen von verdorbener Nahrung, Gasgeruch, etc.)
- Eingeschränkte soziale Interaktionen

1.4.4 Diagnostisches Vorgehen

Einen entscheidenden Punkt in der Differentialdiagnostik von Riechstörungen stellt eine ausführliche Anamnese dar. So sollten Faktoren, die der Erkrankung vorausgegangen sind, wie z.B. Unfälle oder sinunasale Infekte, erfragt werden. Ebenso wichtig für die Einordnung der Riechstörung sind Informationen über die zeitliche Entwicklung der Riechminderung. Schließlich sollten Angaben über Medikamenteneinnahme, Operationen, Einwirkung von Noxen, insbesondere im Beruf und Vorerkrankungen erhoben werden (Fachgesellschaften, 2007).

Bezüglich der quantitativen Beurteilung hat sich in Deutschland der Sniffin Stick-Test durchgesetzt. Hierbei werden mittels Riechstiften Riechschwelle, Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit bestimmt (siehe 3.2 Psychophysische Methoden - die Sniffin Sticks, S. 18). Standardmäßig sollte auch eine Endoskopie der Nase erfolgen, um differentialdiagnostisch z.B. Polypen, Verwachsungen und Septumdeviationen zu erkennen. Zur Darstellung von Hirnkontusionen oder –hämatomen, speziell bei posttraumatischen Patienten, dienen kraniale CT oder MRT-Aufnahmen. Eine objektive Untersuchung, die insbesondere bzgl. gutachterlicher Fragestellungen Verwendung findet, ist die Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale mithilfe eines Olfaktometers (Costanzo und Miwa, 2006, Welge-Lüssen und Hummel, 2009).

Im Fokus dieser Arbeit stehen sowohl die Bulbusvolumetrie als auch die fMRT (siehe 3.3 Bildgebende Methoden - Magnetresonanztomografie, S. 20). Beide Verfahren sind aktuell noch nicht in der klinischen Routine etabliert, stehen aufgrund ihres Potentials jedoch derzeit im wissenschaftlichen Interesse zahlreicher Arbeiten.

Bulbusvolumetrie

Buschhuter et al., (2008) konnten mittels Vermessung der Bulbusvolumina von gesunden Probanden zeigen, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen Bulbusgröße und Riechleistung gibt und dass zudem geschlechtliche und altersbedingte Größenunterschiede bestehen. Auch Yousem et al. (1998) wiesen eine Korrelation zwischen BO-Volumen und Alter nach. Diese Arbeiten legten dar, dass der Bulbus mit zunehmendem Alter kleiner wird und dass Männer im Schnitt größere Bulbi als Frauen besitzen.

Ferner fanden sich Unterschiede zwischen den Volumina bei Riechgesunden im Vergleich zu Menschen mit einer Riechstörung (Rombaux et al., 2010), insbesondere zu posttraumatischen Patienten (Doty et al., 1997, Yousem et al., 1999, Mueller et al., 2005). Außerdem wurden kleinere Bulbi bei ausgeprägteren Riechminderungen, also bei Anosmien im Vergleich zu Hyposmien, gemessen (Rombaux et al., 2006b, Rombaux et al., 2009a).

In einer weiteren Studie an einem hyposmischen Kollektiv zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 13-19 Monaten eine Korrelation zwischen steigenden BO – Volumina und verbesserter Riechschwelle (Haehner et al., 2008).

Anhand der Daten von postviralen und posttraumatischen Patienten mit einer Nachuntersuchung nach mindestens 15 Monaten wurde zudem postuliert, dass das BO-Volumen eine Aussage über die Prognose zulässt. So fand sich keine Verbesserung bei Volumina von kleiner als 40 mm³ (Rombaux et al., 2012).

Funktionelles MRT

Mittels fMRT gelang es v.a. die dem Geruchssinn zugehörigen Hirnareale zu identifizieren (Savic, 2002). Eine Beschreibung der Funktionen der einzelnen geruchsverarbeitenden Zentren ist Punkt 1.2.1 Anatomie und Physiologie, S. 2 zu entnehmen. Es fand sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied bei der Darstellung der Geruchszentren (Levy et al., 1997). Jedoch konnte ein Zusammenhang der Dysfunktionen in Riecharealen mit posttraumatischen Anosmien dargestellt werden (Roberts et al., 2010).

1.4.5 Therapeutische Ansätze

Bei einem Anteil der posttraumatischen Patienten regeneriert sich der Geruchssinn spontan. Die Angaben diesbezüglich variieren in der Literatur. So konnten Verbesserungsraten von 10 %, 25 % und 27-36 % in Zeiträumen von 14, 15 Monaten und bis zu 6 Jahren beobachtet werden (Doty et al., 1997, Reden et al., 2006, Rombaux et al., 2012, Welge-Lüssen et al., 2012), wobei der Großteil der Spontanerholungen innerhalb der ersten Wochen nach dem Trauma auftreten (Sumner, 1964). Späterholungen noch nach Jahren sind jedoch nicht ausgeschlossen, so berichten Mueller und Hummel (2009) über eine Regeneration noch 9 Jahre nach dem Auftreten einer Riechstörung ohne therapeutische Behandlung.

Diese Angaben verdeutlichen die Dringlichkeit einer effektiven Therapie. Bisher gibt es allerdings noch keine anerkannten und in ihrem Nutzen nachgewiesenen Heilmethoden bei genanntem Patientenkollektiv. Umso wichtiger ist es, betroffenen Patienten hilfreiche Bewältigungsstrategien, wie das datieren von Nahrungsmitteln oder Anbringen von Rauchmeldern zu empfehlen (Costanzo und Miwa, 2006, Nordin und Bramerson, 2008).

Im Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses standen bisher v.a. Therapien mittels Kortikoiden in verschiedenen Darreichungsformen, in erster Linie topisch oder per Os. Jedoch ließ sich die Wirkung bis jetzt nicht gegenüber der Spontanerholung abgrenzen (Ikeda et al., 1995, Fujii et al., 2002, Jiang et al., 2010). Auch bei der systemischen Anwendung von Vitamin A konnte kein positiver Effekt nachgewiesen werden (Reden et al., 2012). Gleiches gilt u.a. für die Anwendung von Zink (Aiba T. et al., 1998), um nur einige Beispiele zu nennen.

Demgegenüber scheint die Therapie mithilfe eines Riechtrainings vielversprechend zu sein. Es wird angenommen, dass man auf diesem Weg die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems nutzen könne (Hummel und Welge-Lüssen, 2009). Bereits unter Punkt 1.2.2 Neurogenese und Bulbusplastizität, S. 4 wurde dargelegt, dass tierexperimentell die Darbietung von Duftstoffen einen Einfluss auf die BO-Größe und die Überlebenszeit von Vorläuferzellen hat (Cummings et al., 1997, Rochefort et al., 2002).

Auch beim Menschen konnte eine Wirkung durch Training des Geruchssinnes nachgewiesen werden. Wysocki et al. (1989) untersuchten Patienten mit einer partiellen Anosmie gegenüber Androstendion. 80 % der Getesteten nahmen den Duftstoff nach einem täglichen Geruchstraining mit Androstendion über 6 Wochen wahr.

Hummel et al. (2009) therapierten Patienten mit postviraler, posttraumatischer und ideopathischer Riechstörung über 12 Wochen mit einem Riechtraining, bestehend aus Eukalyptus-, Zitronen-, Rosen- und Nelkenduft. Bei insgesamt 28 % der Patienten kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens. Jenes Riechtraining bildet das Zentrum dieser Arbeit, mit dem Ziel, Patienten mit einer posttraumatischen Riechminderung eine nachgewiesene erfolgsversprechende Therapieoption anbieten zu können.

2 Fragestellung

In dieser Studie wurden posttraumatische Patienten und ein gesundes Vergleichskollektiv mittels Riechtest, fMRT und Bulbusvolumetrie untersucht, sowohl vor als auch nach Anwendung eines Riechtrainings. Bisher wurden noch keine Daten speziell posttraumatisch bedingter Riechstörungen in einem solchen Umfang erhoben. Es gilt also zu prüfen, ob es unterschiedliche Aktivierungsmuster im fMRT zwischen Patienten und Riechgesunden gibt, bzw. Unterschiede zwischen An- und Hyposmikern. Gleiches betrifft das Bulbusvolumen. Bestehen hier Differenzen der Volumina zwischen den genannten Gruppen?

In Anbetracht der Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems, stellt sich weiterhin die Frage, ob ein Riechtraining sich positiv auf posttraumatische Dysosmien auswirken kann, sowohl im Bereich der Riechleistung, als auch im Sinne von Veränderungen der Hirnaktivitäten und der Bulbusvolumina. Entscheidend ist, ob anhand der Befunde das Riechtraining als eine wirksame Therapie bei posttraumatischen Riechstörungen eingeschätzt werden kann und wenn ja, ob es Bedingungen bzw. prognostische Faktoren gibt, welche damit in Zusammenhang stehen. Letztendlich sollen fMRT und Bulbusvolumetrie in ihrer Relevanz für die Diagnosefindung und Prognoseabschätzung im klinischen Alltag beurteilt werden.

3 Patientengut und Methoden

3.1 Studiendesign

In dieser klinisch prospektiven Studie wurden Verlaufsuntersuchungen mithilfe psychophysischer und bildgebender Verfahren bei Patienten mit posttraumatischer Riechstörung durchgeführt. Ein Antrag wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden vorgelegt und dort mit einem positiven Votum bewertet (EK287092010). Die Untersuchungen erfolgten nach den ethischen Grundsätzen der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki.

Im Weiteren soll genauer auf den Studienablauf sowie die Teilnehmenden eingegangen werden.

3.1.1 Patientenkollektiv und – rekrutierung

An dieser Untersuchung nahmen 70 Personen teil. In die Auswertung flossen 67 Datensätze ein. Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen aufgeteilt: Anosmie, Hyposmie und Normosmie. Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte durch die Einordnung der individuellen Ergebnisse der Sniffin Sticks Untersuchung (siehe 3.2 Psychophysische Methoden - die Sniffin Sticks, S. 18). Die Riechgesunden wurden über Aushänge rekrutiert und erhielten eine Entschädigung von 12 Euro pro Stunde. Die Personen mit einer Riechstörung wurden über die Riech- und Schmeck-Sprechstunde der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikums Dresden in die Studie aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte fortlaufend über eine Dauer von zwei Jahren. Die Patienten bekamen keine finanzielle Vergütung. Die Riechstörung war in allen Fällen posttraumatisch verursacht. In einer ersten Sitzung wurden die Studienteilnehmer ausführlich über den Ablauf der Studie sowie deren Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Zudem erfolgte der Test mit den Sniffin Sticks sowie die Beantwortung mehrere Fragebögen, um Ein- und Ausschlusskriterien prüfen zu können. In einer zweiten Sitzung wurden die MRT- Untersuchungen, bestehend aus einer strukturellen und einer funktionellen Aufnahme sowie der Darstellung des Bulbus olfactorius, durchgeführt. Zwischen erster und zweiter Sitzung vergingen maximal drei Monate. Nur die Patienten mit einer Anosmie bzw. Hyposmie bekamen direkt im Anschluss an die MRT- Untersuchung, nach mündlicher Anleitung zur Anwendung, ein Riechtraining (siehe 3.5 Das Riechtraining, S. 29) übergeben. Nach mindestens

sechsmonatigem Gebrauch wurden diese Patienten zu einer dritten Sitzung einbestellt. Erneut erhielten die Studienteilnehmer unmittelbar nacheinander eine MRT-Untersuchung, dieses Mal nur aus funktionellen und BO Aufnahmen bestehend sowie einen SDI-Test. Im Anschluss wurden die Patienten zu einem Abschlussgespräch mit Professor Dr. med. T. Hummel gebeten.

Gruppe - Anosmie

An der ersten Sitzung nahmen 25 Personen teil, darunter 16 Männer und 9 Frauen. Alle waren im Alter von 23 bis 72 Jahren, im Durchschnitt 51,4 Jahre alt. Eine Patientin war Linkshänderin und wurde deshalb von den funktionellen Aufnahmen ausgeschlossen. Alle Studienteilnehmer dieser Gruppe erhielten ein Riechtraining. Zu den Untersuchungen nach Therapie erschienen 22 Personen, wovon wiederum bei zwei Patienten auf die MRT-Aufnahmen verzichtet werden musste. Ursächlich war, dass MRT-Termine nur am Wochenende möglich waren und diese zeitlich nicht wahrgenommen werden konnten. Drei Patienten konnten nach Anwendung der Therapie nicht mehr untersucht werden. Gründe dafür waren zum einen ebenso Probleme bei der Terminvereinbarung bei einer Anreise von über 700 km, fehlende Motivation nach subjektivem Ausbleiben einer Verbesserung und in einem Fall die neu gestellte Diagnose eines Pankreas Karzinoms.

Gruppe - Hyposmie

In dieser Gruppe konnten zu Beginn 22 Patienten eingeschlossen werden, darunter 10 Männer und 12 Frauen. Alle waren im Alter von 29 bis 74 Jahren, im Durchschnitt 52,4 Jahre alt. Eine Frau und zwei Männer waren Linkshänder, weshalb ebenfalls auf funktionelle Aufnahmen verzichtet wurde. In dieser Gruppe bekamen, bis auf einen Patienten, alle anderen ein Riechtraining übergeben. Zu den abschließenden Untersuchungen erschienen 18 Patienten erneut. Vier Patienten nahmen kein weiteres Mal an der Studie teil. Davon ein Patient, der von vornherein die Anwendung des Riechtrainings ablehnte, aufgrund des für ihn zu hohen Aufwandes im Verhältnis zu einer subjektiv zu geringen Beeinträchtigung. Eine Patientin wurde wegen eines aufgetretenen Schlaganfalls ausgeschlossen und bei zwei weiteren misslang die Kontaktaufnahme.

Gruppe - Normosmie

Ursprünglich wurden in die Gruppe 23 Riechgesunde aufgenommen. Um den Altersdurchschnitt der beiden Patienten-Gruppen anzugleichen, wurden die drei jüngsten Probanden von der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Im weiteren Verlauf wird nur noch von den verbleibenden 20 Normosmikern ausgegangen. Alle befanden sich im Alter von 29 bis 72 Jahren, im Durchschnitt 47,8 Jahren. Es waren 15 Männer und 5 Frauen. Die Studienteilnehmer dieser Gruppe erhielten kein Riechtraining.

3.1.2 Einschlusskriterien

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten folgende Bedingungen erfüllt sein:

Die Personen sollten das 18. Lebensjahr vollendet haben.

Weiterhin wurden die Teilnehmer mittels eines Fragebogens (siehe 9.1 Händigkeit Fragebogen, S. XIII) auf ihre Händigkeit geprüft. Dieser war eine übersetzte Version des Edinburgh Inventory (Hummel et al., 1998). Die Patienten sollten zu 10 bestimmten Tätigkeiten angeben, welche Hand sie zur Durchführung präferieren. Es konnten Werte von -20 (Linkshänder) bis +20 Punkten (Rechtshänder) erreicht werden. Die Studienteilnehmer mussten mindestens +9 Punkte erreichen, um als Rechtshänder eingestuft zu werden. Ursprünglich wurden nur Rechtshänder in die Studie aufgenommen. Um die Fallzahl der Patientengruppen zu steigern, nahmen später auch Linkshänder an der Studie teil, jedoch wurden bei diesen keine funktionellen Aufnahmen durchgeführt.

Personen, die über die Aushänge rekrutiert wurden, mussten riechgesund sein. Bei den Patienten sollte die Riechstörung posttraumatisch verursacht sein.

Aufgrund der posttraumatischen Genese wurde zusätzlich ein Mini-Mental-Status-Test erhoben, um eventuelle kognitive Defizite zu erkennen.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen waren Personen mit relevanten Vor- und Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf das Riechvermögen haben könnten. Dazu zählen zum Beispiel die Niereninsuffizienz und neurologische Erkrankungen wie M. Parkinson und M. Alzheimer. Ebenso Personen, die die Einnahme von Medikamenten angaben, die die Riechleistung beeinträchtigen können, wie z.B. Zytostatika. Weiterhin

sollten keine akuten Erkrankungen von Nase und Nasennebenhöhlen vorgelegen haben. Auch eine Schwangerschaft stellte eine Kontraindikation dar.

Zusätzliche spezifische Ausschlusskriterien in Bezug auf die MRT-Untersuchung waren das Vorhandensein einer Klaustrophobie, Erkrankungen, die das ruhige Liegen während der Untersuchung beeinträchtigen können (z.B. Motorische Störungen) und nicht vom Körper entfernbare Metallteile. Dazu zählen unter anderem Tätowierungen, Implantate, Gefäßklips und die Spirale. Derartige Metallteile könnten durch Wirkung des Magnetfeldes in ihrer Lage verändert werden oder durch Erhitzen zu Verbrennungen und anderen Verletzungen führen (Sauer et al., 2001). Das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Cochlea-Implantates galt ebenso als strenge Kontraindikation.

In einem Anamnesebogen (siehe 9.2 Anamnesebogen, S. XIV) wurden relevante Krankheitsbilder, Verletzungen, operative Eingriffe sowie Alkohol- und Nikotinkonsum erfragt und somit als Ausschlusskriterien erfasst.

3.1.4 Risiken

Die gewählten Methoden waren risikoarm. Das Riechen an den Sniffin Sticks, dem Riechtraining und den im MRT verwendeten Düften, ist mit keinem erhöhten Risiko gegenüber dem alltäglichen Riechen verbunden gewesen. Durch Beachten der Ausschlusskriterien war nur mit geringen Nebenwirkungen der MRT- Untersuchung zu rechnen. Leichte Kopfschmerzen, die Erstmanifestation einer Klaustrophobie oder ein kurzzeitiger Tinnitus hätten in sehr seltenen Fällen auftreten können. Keine dieser Wirkungen wurde während der Studie beobachtet.

3.2 Psychophysische Methoden - die Sniffin Sticks

Zur Beurteilung des Riechvermögens wurde der sogenannte Sniffin Sticks Test benötigt, welcher 1996 von Kobal und seinen Mitarbeitern in Europa etabliert werden konnte. Es ist ein validiertes reproduzierbares Verfahren, in dem die Riechschwelle, die Diskriminationsfähigkeit und die Identifikationsfähigkeiten eingeschätzt wurden. Er ist auch unter dem Namen SDI-Test bekannt. Die Düfte wurden mithilfe der Riechstifte dargeboten (siehe Abbildung 2: Sniffin Sticks). Gefüllt sind diese mit Duftstoffen oder mit in Propylenglykol gelösten Duftstoffen. Eine Verschlusskappe schützt die Stifte vor Austrocknung und verhindert die olfaktorische Kontamination der Umgebung. Wird die Kappe entfernt, werden die Düfte in einer konstanten Konzentration abgegeben. Die Stifte wurden dem Patienten für circa 3 Sekunden in einem Abstand von 2 cm vor die Nase gehalten (Hummel et al., 1997, Kobal et al., 2000).



Abbildung 2: Sniffin Sticks

Abgebildet ist der komplette Sniffin Sticks Test. Von hinten nach vorn sieht man die Sets für die Bestimmung der Schwelle, der Diskrimination und der Identifikation.

1. Schwellentestung

Das Set zur Bestimmung der Riechschwelle besteht aus 16 Triplets von Stiften. Ein Stift jedes Triplets enthält Phenylethylalkohol (PEA, Rose) als Geruchsstoff, die beiden anderen nur das geruchlose Lösungsmittel. Die 16 Triplets entsprechen 16 Konzentrationsstufen des PEA mit einem Verdünnungsverhältnis von 1:2 zur nächsten Stufe. Die Aufgabe des Probanden war es, den riechenden Stift eines jeden präsentierten Triplets zu benennen. Der Studienteilnehmer musste sich nach jedem Triplett immer entscheiden („forced Choice“). Zur Ausschaltung äußerer Reize wurden die Probanden mit einer Maske verblendet. Beginnend mit der geringsten Konzentration wurden je drei

Sniffin Sticks in randomisierter Reihenfolge den Studienteilnehmern offeriert. Dergleichen erfolgte so lang, bis ein Triplet zweimal richtig erkannt wurde. Diese Verdünnungsstufe stellte den ersten Wendepunkt dar. Nun wurden die nächst geringeren Stufen angeboten, bis sich der Proband das erste Mal irrte. Der nächste Wendepunkt war erreicht. Fortlaufend erfolgte in der beschriebenen Art die Darbietung stärkerer und schwächerer Konzentrationen bis insgesamt 7 Wendepunkte zu verzeichnen waren. Der Durchschnitt der letzten vier Werte entsprach der Riechschwelle.

2. Diskriminationstest

Um die Diskriminationsfähigkeit der Probanden zu prüfen, erfolgte ebenfalls die Präsentation von 16 Triplets nach dem Prinzip der forced Choice. Die Testperson trug weiterhin die Maske. Alle Stifte des Sets enthielten Duftstoffe in gleichen Intensitäten. Die Aufgabe war es, aus drei randomisiert dargebotener Sniffin Sticks den anders riechenden zu erkennen.

3. Identifikationstest

Dem Probanden wurden 16 Einzelstifte präsentiert. Dabei handelte es sich um geläufige Düfte. Zur Entscheidung erhielt der Proband jeweils vier Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Eine mehrmalige Darbietung war möglich.

Der SDI-Wert wird aus den einzelnen Werten der drei beschriebenen Tests gebildet. In jedem Untertest konnten maximal 16 Punkte erreicht werden. Folglich betrug der Gesamtwert bis zu 48 Punkte. Die Zuordnung der Diagnosen und damit zur Studiengruppe erfolgte mittels unten dargestellter Tabelle. Dabei galten unterschiedliche Grenzwerte in vier Altersklassen. Diese wurden in einer multizentrischen Studie von 1999 an insgesamt 1036 Probanden erhoben. Wobei sich eine abnehmende Riechleistung mit zunehmendem Alter gezeigt hatte (Hummel et al., 1997, Kobal et al., 2000, Hummel et al., 2007).

Tabelle 1: Altersadaptierte Diagnosen der SDI Werte nach Kobal et al. 2000

Alter in Jahren	<16	16-35	36-53	>53
Normosmie	>25	>32	>29	>28
Hyposmie	16-25	16-32	16-29	16-28
Anosmie	<16	<16	<16	<16

Die Tabelle stellt die altersadaptierte Diagnosezuordnung zu den Gruppen Normosmie, Hyposmie und Anosmie in Abhängigkeit vom SDI-Wert dar.

3.3 Bildgebende Methoden - Magnetresonanztomografie

Für die Untersuchungen wurde der 1,5 Tesla Scanner „Sonata“ (Siemens; Erlangen, Deutschland) der Radiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden genutzt.

Auf das Grundprinzip des Verfahrens wird im Folgenden kurz eingegangen:

Atome mit einer ungeraden Anzahl an Protonen, wie z.B. Wasserstoff, besitzen die Eigenschaft eines Spins, d.h. sie rotieren um die eigene Achse. Der Drehimpuls verursacht wiederum ein Magnetfeld. Im menschlichen Körper kommt Wasserstoff in Form von Wasser und Fettsäuren besonders häufig vor und ist daher hervorragend geeignet. Im Normalzustand liegen diese vielen kleinen Magnete ungeordnet vor. Das Magnetfeld des Scanners führt zu einer Ausrichtung der Atome entlang der Achse des Hauptmagnetfeldes. Außerdem kreisen die Atome nun mit der sogenannten Präzessionsfrequenz wie ein taumelnder Kreisel um diese Achse. Der Anregungswinkel beschreibt den Winkel zwischen der ursprünglichen Spinachse der Atome und der Neuausrichtung im Magnetfeld. Durch Hochfrequenzimpulse, die der Präzessionsfrequenz entsprechen, kommt es zu einer Anregung der Atome, d.h. einer Synchronisierung aller Atome auf der Kreisbahn (=Resonanz). Am Ende eines jeden Impulses nehmen die Atome wieder ihre Ausgangsposition im Magnetfeld ein und geben dabei Energie in Form von elektromagnetischen Wellen ab. Dies entspricht der Relaxation. Die abgegebenen Wellen werden gemessen und in Bilder umgewandelt. Die einzelnen Gewebe können aufgrund verschiedener Relaxationszeiten und einem unterschiedlichen Gehalt an Wasserstoff-Atomen voneinander abgegrenzt werden. Je nachdem welches Gewebe abgebildet werden soll, nutzt man verschiedene Sequenzen. Diese unterscheiden sich durch abweichende Parameter. Dazu zählt die Repetitionszeit, diese entspricht dem Zeitabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenzimpulsen. Die Echozeit steht für den Zeitabstand zwischen dem Hochfrequenzimpuls bis zur Mitte der Auslese des Echos. Beide Zeiten werden so gewählt, dass optimale Kontraste, der jeweiligen Fragestellung entsprechend, entstehen (Sauer et al., 2001, Reiser et al., 2011).

Die Einstellungen am Gerät der einzelnen Sequenzen sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 2: Geräteeinstellungen am Scanner

	funktionelles MRT	strukturelles MRT	Bulbus olfactorius Aufnahmen
Sequenz	Epi	T1	T2
Schichtdicke	3 mm	1 mm	2 mm
Repetitionszeit	2500 ms	2180 ms	4800 ms
Echozeit	40 ms	3,93 ms	125 ms
Anregungswinkel	90°	15°	30°
Matrix	64x64	384x384	256x256
Schichten	33	192	30

Die Tabelle zeigt die jeweiligen Scanner-Einstellungen, die für die funktionellen, strukturellen und Bulbus olfactorius Aufnahmen verwendet wurden.

Die T1 gewichtete Sequenz kam bei den strukturellen Aufnahmen zur Anwendung. Sie ist durch kurze Repetitions- und Echozeiten gekennzeichnet.

T2 gewichtete Sequenzen wurden für die BO Aufnahmen verwendet. Charakteristisch sind längere Repetitions- und Echozeiten.

Eine Sonderform stellt das Echo-Planar-Imaging (Epi-Sequenz) dar. Eine Single-shot-Bildgebung ermöglicht die Aufnahme von Bildern unter 100 ms. Dadurch werden funktionelle Aufnahmen möglich, mithilfe derer man Hirnaktivitäten registrieren kann. Das Prinzip der Detektion dieser Aktivitäten beruht auf einer Modifikation im Signal durch Veränderung der Bluteigenschaften. So verursacht eine erhöhte neuronale Aktivität im entsprechenden Areal einen verstärkten Blutfluss und die Zunahme des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Blut. Die Oxygenierungsformen des Hämoglobins weisen im MRT unterschiedliche Eigenschaften auf, z.B. die Relaxationszeit, was wiederum zu einer Änderung des empfangenen Signals führt. Um letztendlich Rückschlüsse auf die durch den Studienaufbau (Riechen) verursachten Aktivitäten treffen zu können, fertigte man die Aufnahmen nach einem sogenannten „Block Design“ an (siehe 3.3.1 Funktionelles MRT, S. 22). Das bedeutet, Kontroll-/Ruheaufnahmen sollten mit Funktionsaufnahmen verglichen werden. Mit dem Programm SPM (siehe 3.4.1 Statistical Parametric Mapping, S. 26) konnten dann statistisch signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden (Cabeza und Kingstone, 2001, Abolmaali et al., 2009, Poldrack et al., 2011, Reiser et al., 2011) .

Die genaue Durchführung des funktionellen MRT im Rahmen dieser Studie wird nachfolgend erklärt.

3.3.1 Funktionelles MRT

Nach dem Shimming, d.h. der genauen Einstellung des Gerätes auf den Probanden, begann jeder Versuchsablauf mit den funktionellen Aufnahmen.

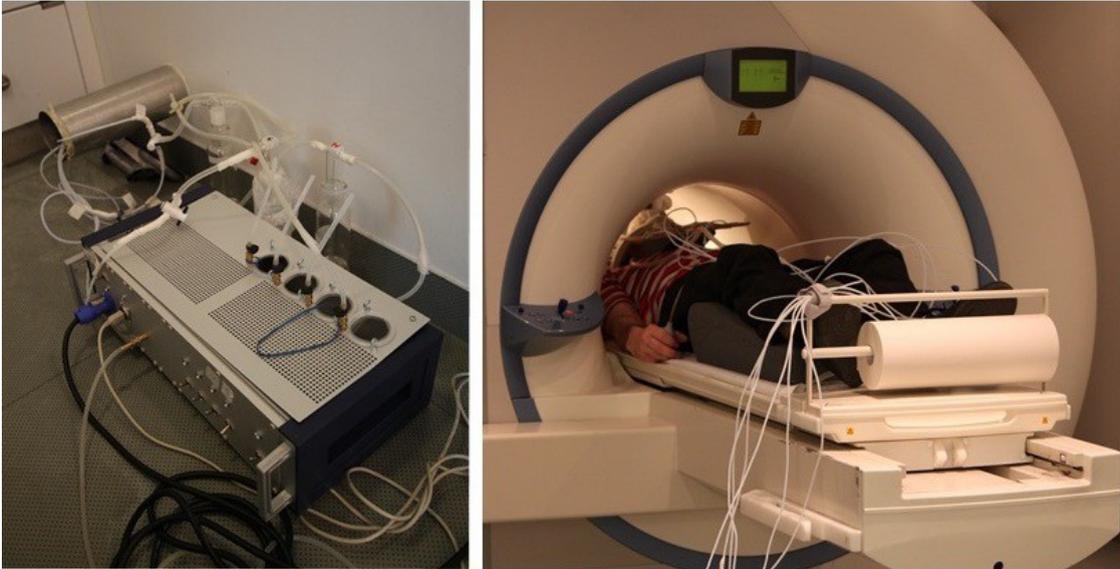


Abbildung 3: Olfaktometer und funktionelles MRT

Dargestellt ist links im Bild das tragbare Olfaktometer. Im Hintergrund befinden sich die drei mit Duft und Wasser gefüllten Glasflaschen. Durch ein Rohr in der Wand gelangten die Teflonschläuche in den Scannerraum. Rechts im Bild ist ein im Scanner gelagerter Studienteilnehmer zu erkennen.

Um das Riechvermögen nicht zu beeinflussen, bat man die Probanden eine Stunde vorher nicht mehr zu essen und zu rauchen. Ebenso sollte auf geschmackhaltige Getränke verzichtet werden. Während der Untersuchung hielt man die Patienten an, die Augen geschlossen zu halten, um zusätzliche visuelle Aktivierungen zu vermeiden. Den Teilnehmern wurden in insgesamt vier randomisierten Durchläufen Kaffee- (Typ Espresso) und Pfirsichduft je über das rechte und linke Nasenloch angeboten (Aromen der FREY + LAU GmbH Henstedt-Ulzburg). Diese Aromen wurden gewählt, da sie geläufig sind und keine trigeminale Komponente haben. Die Darbietung erfolgte mittels eines kleinen mobilen Olfaktometers (siehe Abbildung 3). Mit einer Flussgeschwindigkeit von 2 ml/min wurde dem Gerät über einen üblichen Wand-Auslass gefilterte Luft zugeführt. Computergesteuert leitete das Olfaktometer die Luft in die entsprechenden Duftflaschen weiter. Zwei Flaschen waren mit den entsprechenden flüssigen Aromen gefüllt, eine weitere als Kontrolle mit Wasser. Durch die Luftinsufflation entstanden in den Flüssigkeiten Bläschen, die die Aromen an das fortführende System abgaben. Über lange Teflonschläuche gelangten die Düfte bis zum Probanden in den Scanner Raum. Dort wurden die Schläuche der einzelnen Flaschen zu einem Y-förmigen Nasenstück vereint.

Auf diesem Wege konnte die Luft intranasal appliziert werden. Über zwischengeschaltete Ventile konnten Duftart und angesteuertes Nasenloch gewählt werden. Die Präsentation der Gerüche erfolgte nach einem klassischen Block-Design. Im Wechsel liefen 6 Off- und 6 On-Blöcke. Jeder Block dauerte 20 Sekunden, ein Durchgang pro Duft also insgesamt 4 Minuten. Gestartet wurde immer mit einem Off-Block. Dabei wird dem Patienten kontinuierlich die geruchlose, durch Wasser geleitete Luft, präsentiert. Während der On-Phasen fand die impulsartige Darbietung des ausgewählten Duftes je für 1 Sekunde im Wechsel mit der geruchlosen Luft für je 2 Sekunden statt. Eine Habituation an den Geruch sollte durch dieses Design verhindert werden. Eine Änderung des Luftstroms zwischen den Blöcken, als auch zwischen Duft und Kontrolle, war für die Studienteilnehmer nicht spürbar. So konnte eine zusätzlich signifikante trigeminale Stimulation ausgeschlossen werden (Burke et al., 2012, Sommer et al., 2012).

Jeweils 8 MRT-Bilder entstanden während jedes Blockes, d.h. pro Duft und Nasenseite insgesamt 96 Bilder. Während der statistischen Auswertung konnten so die Bildnummern den einzelnen On und Off Phasen zugeordnet werden. So entsprachen Bild 1-8 immer dem ersten Off-Block, Bild 9-16 dem ersten On-Block, usw..

Nach jedem Durchgang wurden die Patienten hinsichtlich Intensität (0 bis 10), dem Duft und der Hedonik (-5 bis +5) befragt (siehe 9.3 Fragebogen-MRT, S. XVI).

Statistisch ausgewertet wurden die funktionellen Aufnahmen mithilfe von Statistical Parametric Mapping 8 (siehe 3.4.1, S. 26). Hierfür waren anatomische Daten nötig. Deshalb fertigte man in einem nächsten Schritt T1 gewichtete strukturelle Aufnahmen an. Diese wurden in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Dresden hinsichtlich anatomischer Auffälligkeiten beurteilt.

3.3.2 Bulbus olfactorius Aufnahmen

Abschließend erfolgte die Darstellung des BO. Abgebildet wurden dabei insbesondere der vordere und mittlere Abschnitt der Schädelbasis (Buschhuter et al., 2008). Kleinste Bewegungen konnten durch die relativ lange Repetition Time Artefakte verursachen. Um dies zu vermeiden, bat man die Patienten ein weiteres Mal die Augen geschlossen zu halten.

Auf die Volumetrie soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

3.3.2.1 Darstellung mittels Amira

Das Volumen des BO wurde mit dem 3D Visualisierungs- und Vermessungsprogramm Amira 5.3.3 (Visage Imaging, Carlsbad, USA) bestimmt. Nach Aufsuchen der Bulbusstruktur wurde dessen Oberfläche in jeder Koronarebene sowohl links als auch rechts markiert. Die vordere Grenze war definiert durch die erste Schicht, in der der BO erscheint. Der Übergang in den Tractus olfactorius kann plötzlich und gut zu erkennen sein oder allmählich geschehen. Im zuletzt genannten Fall ist die erste Schicht des Tractus olfactorius diejenige, in der sich das Verhältnis des vertikalen zum horizontalen Durchmesser umkehrt. Automatisch wurden die gekennzeichneten Flächen addiert und aufgrund der Schichtdicke von 2 mm mit dem Faktor 2 multipliziert. Ein Gesamtvolumen wurde in mm³ angegeben. Die MRT-Aufnahmen erfolgten mit einem Distanzfaktor von 20 %. Das heißt, 20 % der Schichtdicke (=0,4 mm) zwischen den Schichten wurden nicht aufgezeichnet. Dies entspricht dem sogenannten Gap, dem Volumenverlust. Um diesen auszugleichen, wurde das von Amira errechnete Volumen mit dem Faktor 1,2 multipliziert, um das exakte Ergebnis zu erhalten (siehe Abbildung 4, S. 25). Die Messungen aller BO erfolgten stets mindestens zweimal, immer durch den gleichen Untersucher. Der Mittelwert des Messpaares entsprach dem endgültigen Volumen. Unterschieden sich die Volumina des Paares um mehr als 10 %, fand eine dritte Messung statt, deren Ergebnis in die Berechnung des Mittelwertes mit einfluss (Rombaux et al., 2009a, Rombaux et al., 2009b, Rombaux et al., 2010, Schriever et al., 2012).

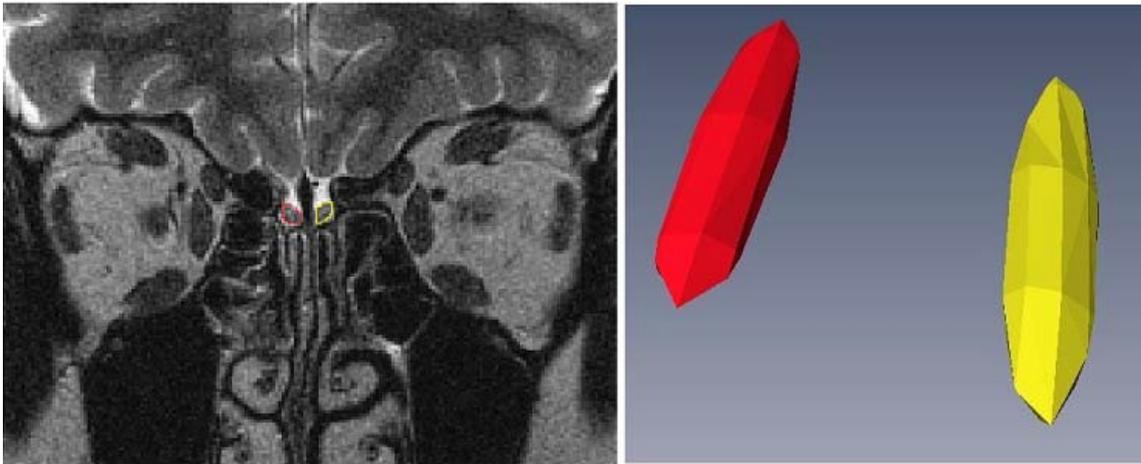


Abbildung 4: Vermessung des Bulbus olfactorius

In der Abbildung wird links die Manuelle Markierung der Bulbus Oberflächen gezeigt. Rechts sieht man die beiden Bulbi in 3D-Visualisierung. Der rechte Bulbus ist rot und der linke gelb dargestellt.

In einer Studie von 2008 wurden Bulbusvolumina von 125 Probanden auf selbige Art bestimmt. Anhand der Daten wurden alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte beschrieben (siehe Tabelle 3), (Buschhuter et al., 2008).

Tabelle 3: Alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte des Bulbus olfactorius

Alter in Jahren	<45	>45
Männlich	>59 mm ³	>52 mm ³
Weiblich	>54 mm ³	>43 mm ³

Die Tabelle zeigt die Normwerte des Bulbus olfactorius für über und unter 45 jährige Männer und Frauen (Buschhuter et al., 2008).

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS Statistics (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

3.4 Statistische Analyse

3.4.1 Statistical Parametric Mapping- SPM8

Zur statistischen Analyse der funktionellen Daten wurde das Programm SPM8 (v4010) (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) verwendet. Als Plattform diente MATLAB R2007b (The MathWorks, Inc., Houston, Texas, USA).

Nach der Umwandlung der MRT-Daten in das von SPM8 lesbare NIFTI-Format, folgte die räumliche Vorverarbeitung, das Preprocessing. Zuerst wurde eine Nullpunktkorrektur durchgeführt. Die Commissura anterior entsprach hierbei dem gewählten Nullpunkt. Im nächsten Schritt wurden durch das Realignment Artefakte durch Kopfbewegungen entlang der X-, Y- und Z- Achse sowie Rotationen um jene Achsen über die Untersuchungszeit ausgeglichen. Im Anschluss wurden die strukturellen mit den funktionellen Daten der einzelnen Probanden räumlich überlagert. Dieser Vorgang wird als Coregistrierung bezeichnet. Als Voraussetzung für einen weiteren Schritt wurden die strukturellen Bilder während der Segmentierung in die graue und weiße Substanz zerlegt. Danach erfolgte die Normalisierung. Die Daten wurden dem global verwendeten Koordinatensystem MNI (Montreal Neurological Institute) angepasst. Somit war die Grundlage eines Vergleichs der Bilder der einzelnen Studienteilnehmer und Gruppen untereinander geschaffen. Im letzten Schritt des Preprocessings wurden die Daten geglättet (Smoothing). Diese Vorverarbeitung der Bilder ermöglichte die weitere statistische Auswertung, siehe Abbildung 5 (Friston et al., 2007, Hummel, 2012).

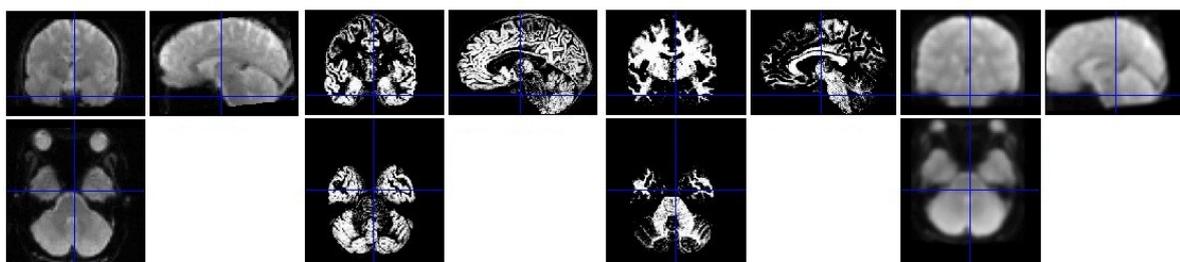


Abbildung 5: Grafiken des Preprocessings

Die Abbildungen zeigen von links nach rechts: Die unverarbeiteten Daten, die weiße Hirnsubstanz nach Coregistrierung sowie darauf folgend die graue Substanz und rechts die Daten nach erfolgtem Smoothing.

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte zunächst die Berechnung der Einzelstatistiken der Probanden. Dabei konnten sogenannte Kontraste herausgearbeitet werden, die die On-Bedingungen im Vergleich zu den Off-Bedingungen, generalisiert für Duft und Nasenseite, darstellten. Diese Kontraste waren die Voraussetzung für den Gruppenvergleich.

Gruppenstatistik

1. Gruppeninterner Test / One-sample-t-Test: Mittels eines Einstichproben-t-Tests wurden On- versus Off- Bedingungen gegenübergestellt. Herausgearbeitet werden sollte dabei der Effekt der Geruchsdarbietung innerhalb einer Gruppe.
2. Gruppeninterner Test / Paired-t-Test: Zum Vergleich innerhalb der Gruppen Anosmie und Hyposmie bezüglich der Bedingung „Riechtraining“ kam der abhängige t-Test zur Anwendung. Aktivitäten sollten in den Gruppen Anosmie vor vs. nach Anwendung des Riechtrainings und Gleiches für die Hyposmiker dargestellt werden.
3. Multifaktorielles Design der drei Gruppen: Hierbei konnten die Gruppen untereinander vor Anwendung des Riechtrainings durch t-Tests miteinander verglichen werden. Die Gruppen wurden dabei als unabhängige Faktoren betrachtet. Besonderes Augenmerk wurde auf die Vergleiche von Normosmie vs. Hyposmie; Normosmie vs. Anosmie und Hyposmie vs. Anosmie gelegt.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen ergaben Voxelcluster (Ansammlungen von Voxel), die eine vermehrte Aktivität in den Hirnarealen anzeigten. Dargestellt wurden diese im Glashirn. Dabei blickt man auf das Hirn und sieht sämtliche errechneten Cluster, unabhängig von den Hirnstrukturen. Für eine genauere visuelle Darstellung wurden die Daten des Glashirns mit einer standardisierten T1-gewichteten Sequenz des Hirns übereinander gelegt (siehe Abbildung 6, S. 28).

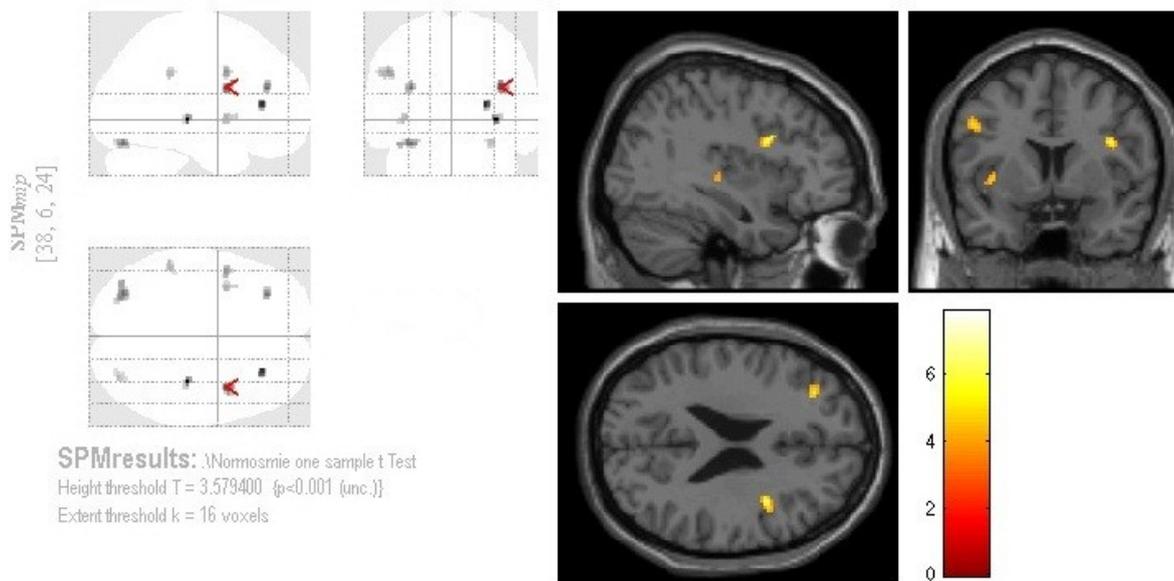


Abbildung 6: Darstellung der Voxelcluster im Glashirn und standardisierten Hirn Links im Bild ist das Glashirn abgebildet. Zu erkennen sind alle berechneten Voxel. Rechts im Bild sieht man die Voxel im standardisierten Hirn. Durch die Farbe ist der entsprechende *t*-Wert kodiert, welcher der farbigen Skala zu entnehmen ist.

Mithilfe der SPM Anatomy Toolbox (Version 1.7, Simon Eickhoff, Institute for Medicine, Research Center Jülich, Deutschland) konnten die Cluster den anatomischen Strukturen namentlich zugeordnet werden. Besonderes Interesse galt dabei den sekundären (piriformer Kortex, enthorinaler Kortex, Amygdala und Striatum mit Ncl. caudatus und Putamen) und tertiären (Inselrinde, Hippocampus, orbitofrontaler Kortex) olfaktorischen Strukturen sowie dem vorderen Cingulum (Savic, 2002, Witt und Hansen, 2009, Seubert et al., 2012). Eine Kontrolle der zugeordneten Regionen wurde manuell mit dem Atlas of the Human Brain durchgeführt (Mai et al., 2004).

3.4.2 SPSS

Die deskriptive Statistik sowie die Daten der Bulbusvolumetrie und Sniffin Sticks Testung wurden mittels IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) analysiert. Zum Einsatz kamen der Chi-Quadrat Test, T-Tests sowie die Spearman und Pearson Korrelation.

3.5 Das Riechtraining

Direkt im Anschluss an die erste MRT-Untersuchung erhielten alle Patienten mit einer Riechstörung ein Riechtraining ausgehändigt. Dieses wurde eine Woche vorher vorbereitet. Je 4 ml der Duftstofflösung wurden in kleine braune Gläschen, die einen Wattebausch enthielten, abgefüllt. Es handelte sich dabei um die Substanzen Phenylethanol (Rosenduft), Citronellal (Zitronenduft), Cineole (Eukalyptusduft) und Eugenol (Gewürznelkenduft), (siehe Abbildung 7). Die Gerüche wurden in Anlehnung an das Geruchsprisma Model nach Henning gewählt. Darin beschrieb er 6 Grundduftarten: blumig (Rose), fruchtig (Zitrone), würzig (Gewürznelke) und harzig (Eukalyptus), außerdem faulig und brenzlich. Die Gläschen wurden mit der jeweiligen Duftbezeichnung in Form von Etiketten versehen.



Abbildung 7: Riechtraining

Die Abbildung zeigt ein vollständiges Riechtraining, bestehen aus den Düften Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke.

Die Patienten wurden gebeten, das Riechtraining für die nächsten sechs Monate zweimal täglich anzuwenden, morgens und abends. Dabei sollten sie nacheinander an jedem Gläschen für circa 10 Sekunden schnüffeln (Hummel et al., 2009). Die Aromen können nach einer gewissen Zeit verderben. Bei Patienten mit Riechminderung muss davon ausgegangen werden, dass dies von ihnen unbemerkt bleibt. Deshalb erfolgte alle drei Monate die Zusendung frischer Fläschchen. Zum abschließenden Termin beantworteten die Patienten einen weiteren Fragebogen. Darin schätzten die Patienten ihre aktuelle Riechleistung und den persönlichen Nutzen ein. Außerdem machten sie Angaben zur Regelmäßigkeit der Anwendung und parallel angewandten Therapien (siehe 9.4 Fragebogen zum Riechtraining bei posttraumatischer Riechstörung, S. XVII).

4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Riechtestung, der Fragebögen sowie der einzelnen MRT-Untersuchungen sollen im Folgenden dargelegt werden. Angaben über das Probandenkollektiv finden sich unter 3.1.1 Patientenkollektiv und – rekrutierung, S. 14.

4.1 Der SDI-Test

Bei allen Studienteilnehmern wurde der Sniffin Sticks Test zu Beginn der Studie durchgeführt. Dieser bestand immer aus den Teilen Schwellen, Diskriminations- und Identifikationstestung. Anhand der Ergebnisse konnten die Teilnehmer den Gruppen Anosmie, Hyposmie und Normosmie zugeordnet werden (siehe Tabelle 1, S. 19). Wiederholt wurde der Test in den Patientengruppen nach mindestens einem halben Jahr therapeutischer Anwendung des Riechtrainings.

Ergebnisse der ersten Testung:

Im Durchschnitt erreichten die Patienten mit einer Anosmie einen SDI-Wert von 11,3 ($\pm 2,6$ SD). Alle Gesamtwerte lagen zwischen 6 und 15,5 Punkten. In der Schwellentestung erlangten die Studienteilnehmer im Mittel 1,1 Punkte ($\pm 0,3$ SD), in der Diskriminationstestung 6,4 Punkte ($\pm 2,3$ SD) und in der Identifikationstestung 3,8 Punkte ($\pm 1,6$ SD).

Entsprechend der Diagnosekriterien wurden Patienten mit einem gesamt SDI-Wert ≥ 16 der Gruppe Hyposmie zugeordnet. In dieser Gruppe betrug das Maximum 30,5 und der Durchschnitts-SDI-Wert 22 Punkte ($\pm 4,1$ SD). Die Studienteilnehmer erzielten hier im Mittel einen S-Wert von 3,5 ($\pm 2,3$ SD), einen D-Wert von 10 ($\pm 1,9$ SD) und einen I-Wert von 8,4 ($\pm 2,5$ SD).

Die Normosmiker erreichten Werte von 28,75 bis 37,5 Punkten und im Durchschnitt 33,1 Punkte ($\pm 2,9$ SD) für die gesamte Riechleistung. In den Untertests wurden Mittelwerte von 7,7 ($\pm 2,4$ SD) für die Riechschwelle, 12,2 ($\pm 1,5$ SD) für die Diskriminationsfähigkeit und 13,6 ($\pm 1,2$ SD) Punkten für die Identifikationsfähigkeit vergeben.

Ergebnisse der zweiten Testung:

Nach Anwendung des Riechtrainings lag der Mittelwert der Anosmiker bei 15,3 Punkten ($\pm 6,5$ SD). Die Patienten erreichten Gesamtwerte von 5 bis 28,5 Punkten. Das entspricht einer Zunahme des Durchschnittswertes um 4 Punkte bei einer größeren Spannweite der individuellen Ergebnisse. In den Untertests wurden im Mittel für den S-Wert 2,5 ($\pm 3,2$ SD), für den D-Wert 7,6 ($\pm 2,9$ SD) und für den I-Wert 5,2 (± 3 SD) Punkte verteilt.

In der Gruppe Hyposmie stieg der SDI-Mittelwert um 2 Punkte auf 23,9 ($\pm 5,4$ SD) an. Die Werte lagen zwischen einem Minimum von 11 Punkten und einem Maximum von 32 Punkten. Auch hier nahm die Spannweite zu. In der Schwellentestung wurden im Durchschnitt 4,2 (± 3 SD), in dem Bereich Diskrimination 10,1 ($\pm 3,3$ SD) und in dem Bereich Identifikation 9,6 ($\pm 2,9$ SD) Punkte vergeben. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 (S. 32) graphisch dargestellt.

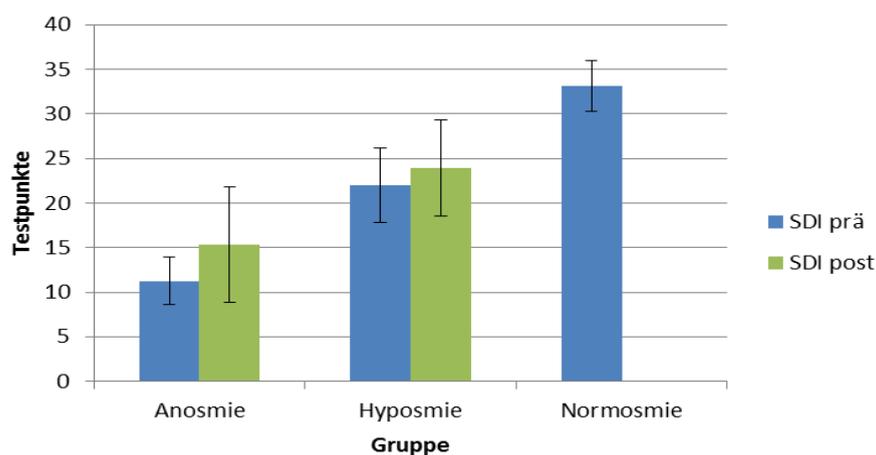


Abbildung 8: SDI-Mittelwerte vor und nach Riechtraining

In der Abbildung sind die Mittelwerte des SDI- Tests vor (blau) und nach (grün) Riechtraining für die einzelnen Gruppen mit den dazugehörigen Standardabweichungen angegeben.

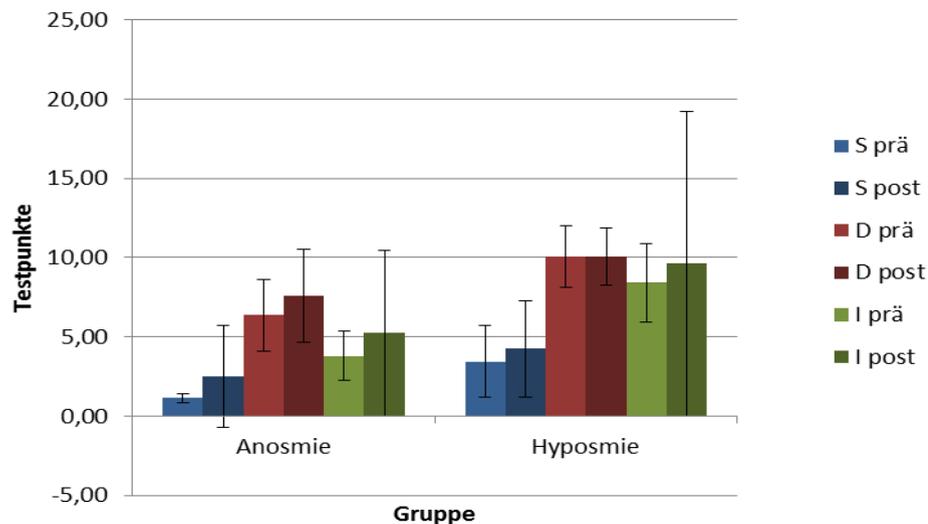


Abbildung 9: Mittelwerte der Untertests vor und nach Riechtraining

In der Graphik sind die Mittelwerte der Untertests (Schwelle S, Diskrimination D und Identifikation I) vor (hellerer Farbton) und nach Riechtraining (dunklerer Farbton) in den Patientengruppen einander gegenübergestellt. Die entsprechenden Standardabweichungen sind mit abgebildet.

Einen Überblick über die deskriptive Statistik der SDI-Werte und der Werte der Untertests vor und nach Therapie geben Tabelle 7 und Tabelle 8, S. XVIII.

4.1.1 Vergleich der Ergebnisse vor und nach Riechtraining

Von einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung wurde ab einer Zunahme des SDI-Wertes um mindesten 5,5 Punkte ausgegangen. Eine Verschlechterung entsprach demzufolge einer Verringerung des Wertes um 5,5 Punkte. In der Gruppe Anosmie, konnte bei 7 (33 %) Patienten eine Verbesserung und bei 2 (10 %) der Patienten eine Verschlechterung beobachtet werden. 12 Patienten (57 %) erzielten vor und nach Anwendung der Therapie gleiche Ergebnisse in der Testung mit den Sniffin Sticks. Unter den Hyposmikern verbesserten sich 4 Patienten (22 %), wohingegen sich bei 2 Personen (11 %) die Riechleistung verschlechterte. 12 (67 %) der Getesteten wiesen keine Veränderungen der erhobenen Werte auf. Betrachtet man alle Patienten gemeinsam, verbesserten sich 28 %, 10 % verschlechterten sich und 62 % blieben in ihrer Riechleistung gleich (siehe Abbildung 10, S. 33).

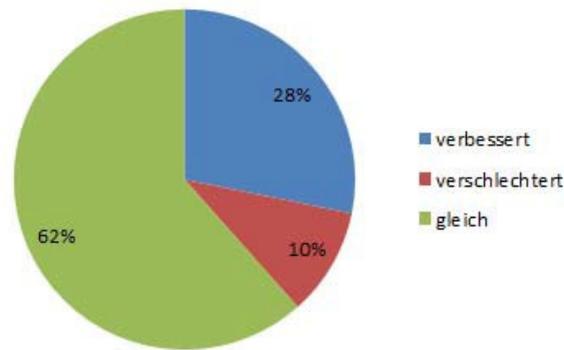


Abbildung 10: Veränderung der Riechleistung

Die Abbildung zeigt prozentual die Veränderungen der Riechleistung des SDI-Wertes vor und nach Training gemeinsam für die Gruppen Anosmie und Hyposmie.

Mithilfe der Anwendung eines Abhängigen-t-Tests wurden die Testergebnisse der Sniffin Sticks Untersuchung vor und nach Anwendung des Riechtrainings auf Signifikanz geprüft. Bei der Betrachtung der gesamten Patientengruppe (Anosmie und Hyposmie) zeigte sich eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes ($p=0,004$, $t=-3,11$), des S-Wertes ($p=0,035$, $t=-2,18$) und des I-Wertes ($p=0,013$, $t=-2,59$). Der D-Wert wies keine signifikante Veränderung auf. Bei der getrennten Prüfung der Ergebnisse stellte sich nur in der Gruppe Anosmie eine signifikante Verbesserung des gesamten Riechtests ($p=0,015$; $t=-2,66$) dar.

4.2 Ergebnisse der funktionellen MRT-Untersuchung

Signifikante Hirnaktivitäten wurden durch Anwendung des bereits beschriebenen Statistikprogramms SPM errechnet. Die Berechnungen erfolgten stets unter einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,001$. Beachtet wurden Cluster ab einer bestimmten Anzahl an Voxel. Diese Voxelschwelle war stets ein Vielfaches, der von SPM angegebenen „erwarteten Voxel pro Cluster“. Die Ergebnisse der einzelnen Tests sind im Folgenden aufgeführt.

4.2.1 One-sample-t-Test

Durch den Einstichproben-t-Test wurden gruppenintern signifikante Aktivitäten der On- gegenüber den Off-Phasen verglichen. Das bedeutet, der Effekt der Duftdarbietung wurde herausgearbeitet. Betrachtet wurden in diesem Design Cluster, die aus mehr als 16 Voxel bestanden (Voxelschwelle ≥ 16). Dies entspricht dem Dreifachen der erwarteten Voxel pro Cluster von 5,4.

In der Gruppe Normosmie stellten sich Aktivierungen im Frontalhirn und Putamen dar. Außerdem zeigte sich ein aus 24 Voxel bestehendes Cluster der linken Inselrinde (siehe Abbildung 11, S. 35). Die t-Werte und aktivierten Regionen sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4: Aktivierungen der Gruppe Normosmie, On versus Off

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	57	5,69	-32	-74	-18	Linker G. (Gyrus) fusiformis
2	41	6,23	38	6	24	Rechter G. frontalis inferior (P. Opercularis)
3	30	5,56	-32	38	24	Linker G. frontalis medius
4	24	4,39	-54	-38	34	Linker G. supramarginalis
5	24	4,46	-38	6	0	Linker G. insularis
6	24	4,3	30	-78	-16	Rechter G.fusiformis
7	23	4,97	-50	6	36	Linker G. precentralis
8	20	7,89	34	-24	0	Rechtes Putamen

In der Tabelle sind die jeweiligen Aktivierungen der Gruppe Normosmie im Vergleich On versus Off für die Voxelschwelle 16 aufgeführt. Der dazugehörige T-Wert sowie die Koordinaten des MNI-Systems sind ebenso aufgeführt. Cluster Nummer 5 entspricht zum Beispiel der Lokalisation in der Inselrinde.

Unter gleichen Auswertebedingungen zeigten sich in der Gruppe Hyposmie vereinzelte Cluster im Bereich von Putamen ($t=5,33$), Ncl. caudatus ($t=4,8$), dem orbitofrontalen Kortex ($t=5,31$) und dem Frontalhirn. Bei den Anosmikern fanden sich Aktivitäten im Frontal-, Okzipital- und Kleinhirn. Die einzelnen Cluster mit t-Werten sind Tabelle 9 und Tabelle 10 im Anhang, S. XXzu entnehmen.

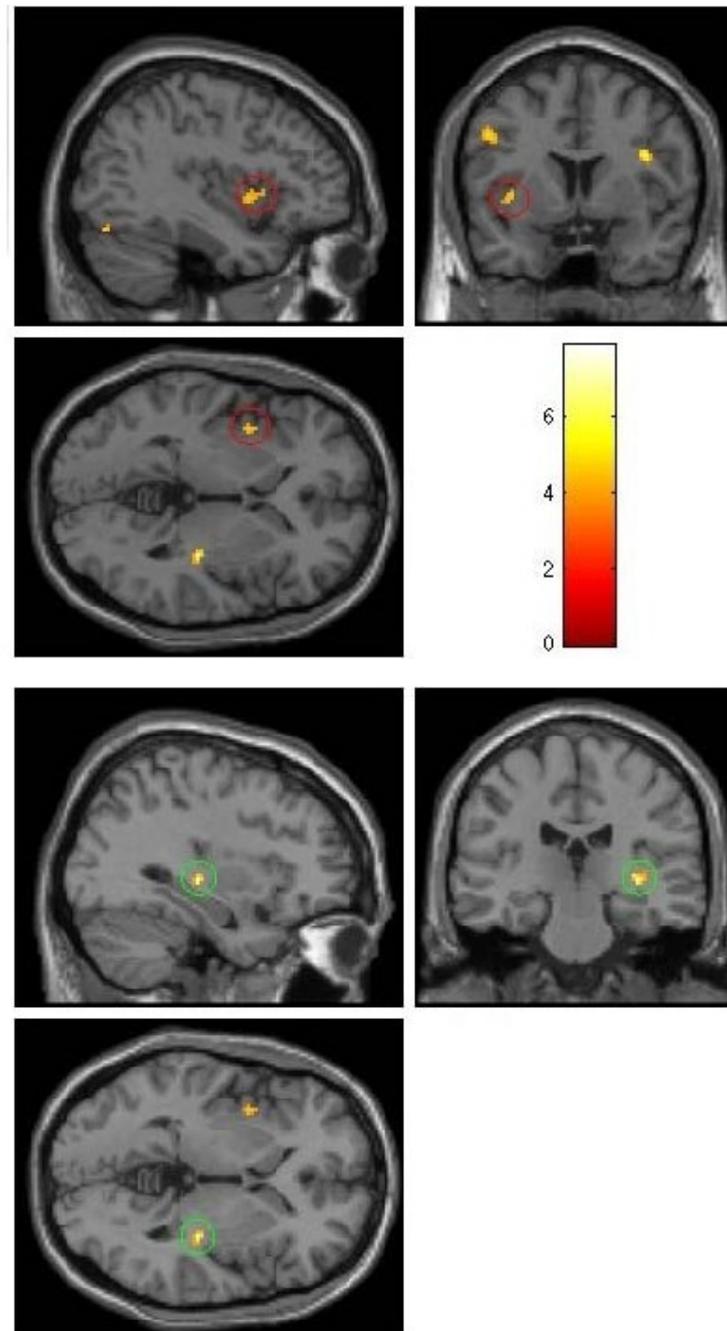


Abbildung 11: Aktivierungen der Gruppe Normosmie, On versus Off

Dargestellt sind Aktivierungen des Vergleichs von Duft zu Kontrolle (geruchlose Luft) der Gruppe Normosmie. Oben, rot umrandet, ist das Cluster in der Region der Inselrinde abgebildet ($t=4,46$). Unten im Bild, grün hervorgehoben, ist eine Aktivität im Bereich des Putamen gezeigt ($t=7,89$).

4.2.2 Paired-t-Test

Durch die Anwendung des Abhängigen-t-Tests erfolgte der gruppeninterne Vergleich vor und nach Gebrauch des Riechtrainings. Eine Voxelschwelle von ≥ 6 wurde gewählt (erwartete Voxel pro Cluster= 3,9).

Anosmie: Post versus prä Riechtraining

Bei der Auswertung von 19 Datenpaaren zeigten sich lediglich zwei geringe Aktivierungen. Eine davon im Bereich des rechten Gyrus frontalis superior ($t=6,41$), die andere war in der weißen Substanz des Hirns gelegen.

Hyposmie: Post versus prä Riechtraining

In dieser Gruppe flossen die Daten von 15 Paaren in die Berechnungen ein. Das größte Cluster stellte sich in der Region des rechten vorderen Cingulums ($t=5,72$) dar (siehe Abbildung 12 und Abbildung 13, S. 37). Alle weiteren Aktivitäten fanden sich überwiegend linksseitig, unter anderem im Frontalhirn und dem linken Pallidum ($t=4,27$). Die entsprechenden Tabellen sind im Anhang (Tabelle 11 S. XX) aufgeführt.

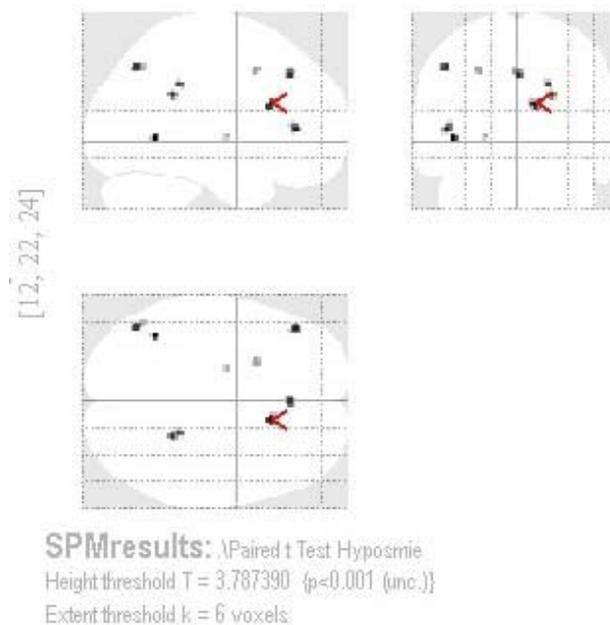


Abbildung 12: Vergleich nach zu vor Riechtraining in der Gruppe Hyposmie, Glashirn

Die Abbildung zeigt das Glashirn mit sämtlichen errechneten Clustern des Vergleichs nach zu vor Riechtraining in der Gruppe Hyposmie. Die Rote Pfeilspitze zeigt auf die berechnete Aktivität im rechten vorderen Cingulum ($t=5,72$).

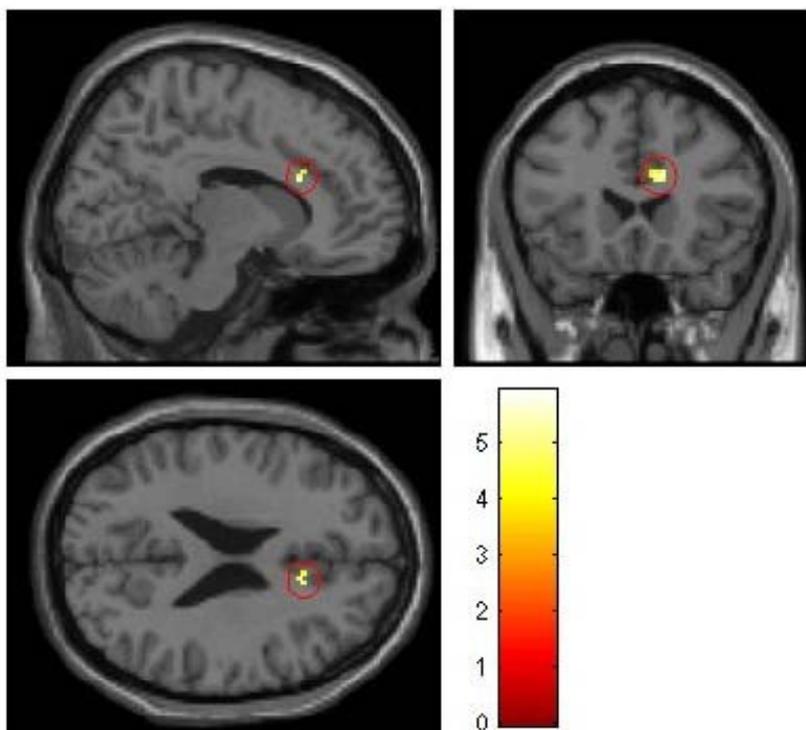


Abbildung 13: Vergleich nach zu vor Riechtraining der Hyposmiker

Abgebildet ist das Aktivierungs-Cluster des rechten vorderen Cingulums ($t=5,72$), markiert durch den roten Kreis im standardisierten Hirn, für den Vergleich nach zu vor Riechtraining der Hyposmiker.

4.2.3 Multifaktorielles Design

Die drei Gruppen wurden in einem multifaktoriellen Design einander gegenübergestellt. In die Berechnung gingen 23 Datensätze der anosmischen, 19 der hyposmischen und 20 der normosmischen Gruppe ein. Dabei wurden die vor Anwendung der Therapie erhobenen Daten verwendet. Bereiche in denen es im Verhältnis zur vergleichenden Gruppe zu einer signifikanten „Mehraktivierung“ kam, wurden herausgestellt. Betrachtet wurden Cluster mit einer Voxelschwelle ≥ 6 (erwartete Voxel pro Cluster=6,1). Die Tabellen mit den jeweiligen t- Werten und Aktivierungen sind im Anhang angefügt (Tabelle 12 und Tabelle 13, S. XXI und Tabelle 14, S. XXI).

Normosmie versus Hyposmie

In der Gruppe Normosmie fanden sich gegenüber der hyposmischen Gruppe signifikante Aktivierungen temporal, okzipital und frontal, sowie ein Cluster im Bereich des rechten Hippocampus, $t=3,86$ (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15, S. 38).

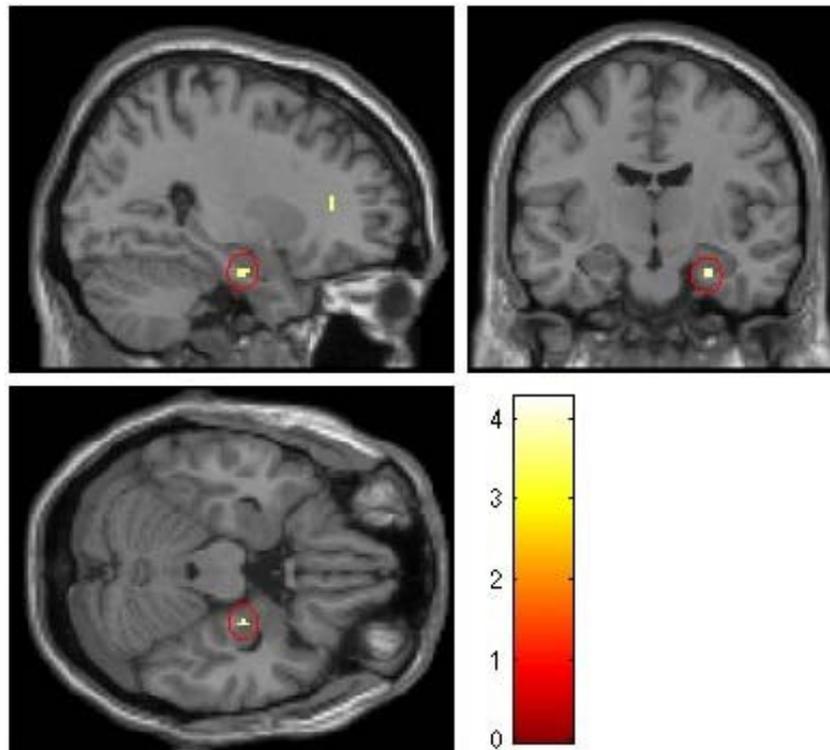


Abbildung 14: Normosmie versus Hyposmie, Standardhirn

In der Abbildung ist die rot umrundete Aktivität im Bereich des rechten Hippocampus ($t=3,86$) im Standardhirn dargestellt. Diese bezieht sich auf den Vergleich der Normosmiker gegenüber der Hyposmiker und entspricht einer signifikanten Mehraktivierung.

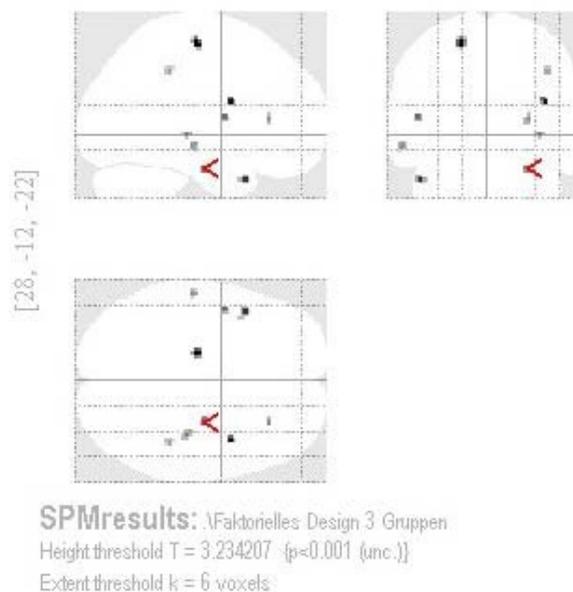


Abbildung 15: Normosmie versus Hyposmie, Glashirn

Die Abbildung zeigt im Glashirn alle 9 errechneten Cluster der Gegenüberstellung der Gruppe Normosmie und Hyposmie. Die rote Pfeilspitze markiert das Cluster im Bereich des Hippocampus ($t=3,86$).

Normosmie versus Anosmie

Bei dem Vergleich der Gruppe Normosmie versus Anosmie kam es zu zahlreichen Aktivierungen. Diese waren sowohl auf die rechte als auch linke Hemisphäre verteilt. Darunter waren wiederum Teile des Temporal-, Frontal- und Kleinhirns sowie eine Aktivierung im Bereich der Inselrinde, $t=3,9$ (siehe Abbildung 16).

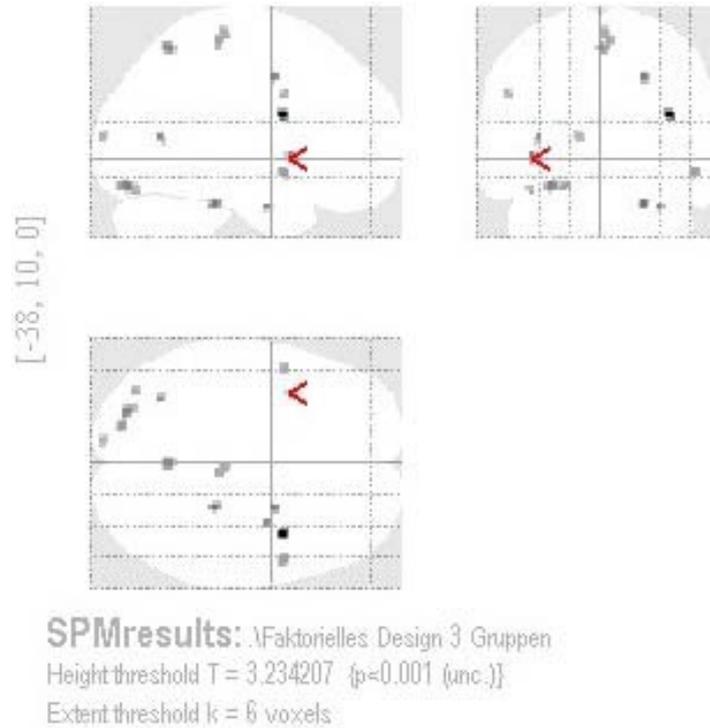


Abbildung 16: Normosmie versus Anosmie, Glashirn

Die Abbildung zeigt die 13 errechneten Cluster des Vergleichs Normosmie versus Anosmie. Die rote Pfeilspitze zeigt auf die Aktivierung der Inselrinde ($t=3,9$).

Hyposmie versus Anosmie

Die Auswertung der hyposmischen Gruppe im Vergleich zur anosmischen erbrachte ebenfalls signifikante Aktivitäten. Lokalisiert waren die Cluster im Temporal-, Okzipital- und Kleinhirn sowie im rechten und linken Putamen (siehe Abbildung 17).

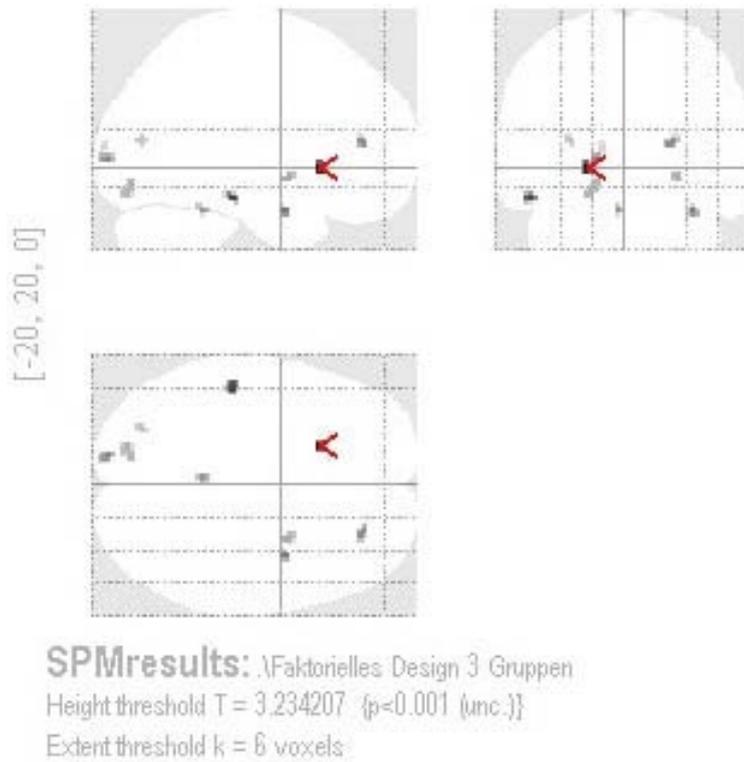


Abbildung 17: Hyposmie versus Anosmie, Glashirn

Die Abbildung zeigt die 9 errechneten Cluster des Vergleichs Hyposmie versus Anosmie. Die rote Pfeilspitze zeigt auf die Aktivierung des linken Putamens ($t=4,79$).

Alle Gegenvergleiche, d.h. Anosmie versus Normosmie, Anosmie versus Hyposmie und Hyposmie versus Normosmie, erbrachten bei der angegebenen Voxelschwelle von ≥ 6 keine signifikanten Aktivierungen.

4.2.4 Bewertung der Düfte im MRT

Nach jeder Duftdarbietung wurden die Studienteilnehmer im MRT zu Intensität und Hedonik befragt. Außerdem sollte der Duft identifiziert werden.

Identifikation

Die Probanden wussten vor dem MRT-Versuch, dass Pfirsich und Kaffeedüfte dargeboten werden. Sie wurden allerdings dazu angehalten, das zu beschreiben, was sie wirklich wahrgenommen hatten. Da es sich um Aromen handelte, die von den Düften im alltäglichen Leben geringfügig abweichen, wurden auch ähnliche Antworten als richtig gewertet. So konnte der Kaffeeduft auch als Espresso, Eiskaffee, Cappuccino, Schokolade oder Karamell identifiziert werden und Pfirsichduft auch als Aprikose.

In der Gruppe Anosmie erkannten während der ersten MRT-Untersuchung 15 % den Kaffeeduft und keiner der Teilnehmer den Pfirsichduft. Während der zweiten Untersuchung wurde Kaffee von 30 % richtig identifiziert. Das heißt, der Kaffeeduft wurde signifikant häufiger ($p=0,0055$) korrekt benannt. Der Pfirsichduft wurde bei der erneuten Darbietung von 5 % der Anosmiker richtig identifiziert, was keine signifikante Zunahme darstellt.

Die Hyposmiker identifizierten im ersten Versuch Kaffee zu 55 % richtig und Pfirsich in 21 % der Fälle. Während der zweiten MRT-Untersuchung wurde Kaffee zu 67 % und Pfirsich zu 47 % richtig benannt. Die Häufigkeit der korrekten Identifikation nahm für Pfirsichduft signifikant ($p=0,0009$) und für Kaffeeduft tendenziell ($p=0,086$) zu.

Unter den Riechgesunden erkannten 95 % das Kaffeearoma und 83 % das Pfirsicharoma. Abbildung 18, S. 42 gibt einen Überblick über die Identifikation der Gerüche in den einzelnen Gruppen. Die Signifikanzen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet.

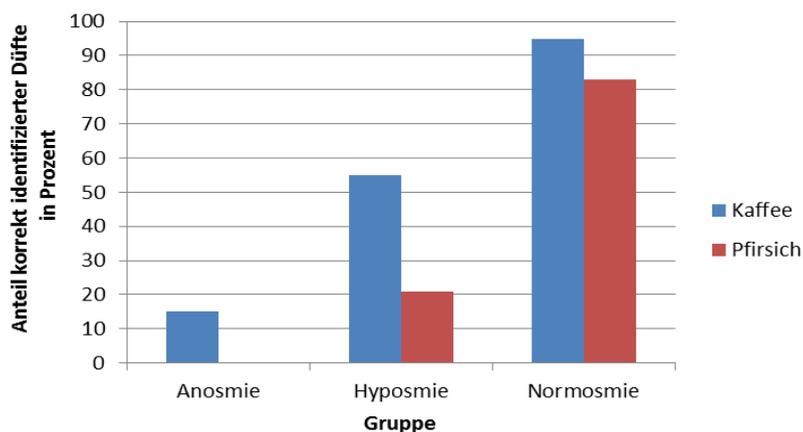


Abbildung 18: Identifikation von Kaffee- und Pfirsichduft

Die Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der korrekten Identifikation für Kaffee- und Pfirsichduft für die Gruppen Anosmie, Hyposmie und Normosmie vor Anwendung des Riechtrainings. Zu erkennen ist, dass die Gruppe mit der besten Riechleistung (Normosmie) die Gerüche am häufigsten richtig erkannte, wogegen die Gruppe mit dem geringsten Riechvermögen seltener Düfte richtig benannte. Außerdem wurde der Kaffeeduft in allen Gruppen häufiger korrekt identifiziert als der Pfirsichduft.

Intensität

Die Patienten schätzten außerdem die Intensität der Düfte auf einer Skala von 0 (keine Duftwahrnehmung) bis 10 (stärkster vorstellbarer Duft) ein. Eine tabellarische Übersicht über die deskriptive Statistik der Bewertung der Intensität findet sich in Tabelle 15, S. XXII im Anhang.

Die Anosmiker verteilten hierbei für den Kaffeeduft im Durchschnitt 1,02 Punkte (SD=1,55). Der Pfirsichduft wurde im Mittel mit 0,94 Punkten (SD=1,31) bewertet. Nach Anwendung des Riechtrainings wurde Kaffee mit einer Intensität von durchschnittlich 2,5 (SD=2,28) Punkten und Pfirsich mit 2,28 (SD= 2,41) Punkten bewertet. Nach Therapie wurden also beide Düfte intensiver wahrgenommen.

In der Gruppe Hyposmie wurden anfänglich für den Kaffeeduft im Schnitt 2,92 Punkte (SD=2,52) und für den Pfirsichduft 3,34 Punkte (SD=2,42) verteilt. Während der zweiten Untersuchung wurde die Intensität schließlich im Mittel für Kaffee mit 3,67 Punkte (SD=2,51) und für Pfirsich mit 3,43 Punkte (SD=2,42) eingeschätzt. Nach Anwendung der Therapie wurden demzufolge geringfügig höhere Intensitäten vergeben.

Die Normosmiker bewerteten das Kaffeearoma im Durchschnitt mit 5,2 Punkten (SD=2,36) und das Pfirsicharoma mit 6,08 Punkten (SD=2,55). Abbildung 19 gibt einen Überblick über die Bewertung der Intensität der beiden verwendeten Düfte in den drei Gruppen.

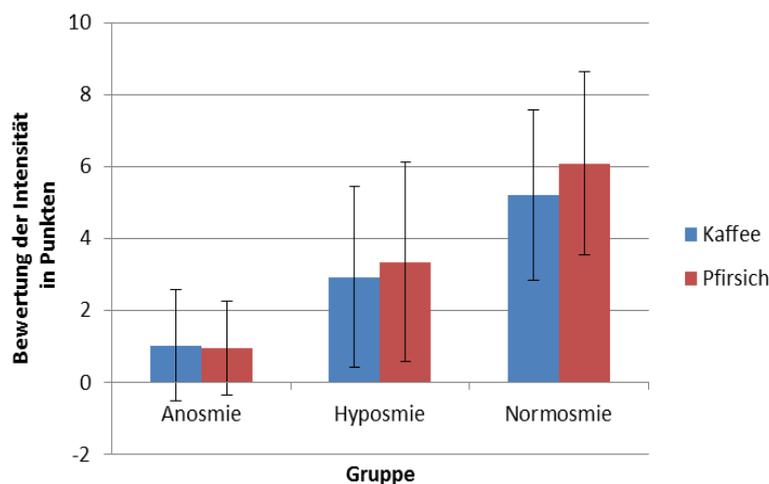


Abbildung 19: Bewertung der Intensitäten

Die Abbildung stellt die Mittelwerte mit zugehöriger Standardabweichung der Intensitätsbewertung für Kaffee- und Pfirsichduft für die drei Studiengruppen dar. Die Werte beziehen sich auf die Daten vor Therapie. Die Bewertung erfolgte auf einer Skala von 0 (keine Wahrnehmung) bis 10 (maximale Wahrnehmung). Zu erkennen ist, dass die besser riechenden Gruppen höhere Punktzahlen für die Intensitäten verteilten. In den Gruppen Hyposmie und Normosmie wurden für den Pfirsichduft höhere Intensitäten als für den Kaffeeduft vergeben. In der Gruppe Anosmie unterschied sich die Bewertung der beiden Düfte nur minimal.

Hedonik

Auf einer Skala von -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) sollten die Studienteilnehmer die Hedonik des dargebotenen Aromas einschätzen. Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 15, S. XXII im Anhang aufgeführt.

In der Gruppe Anosmie bewerteten 35 % der Patienten den Kaffeeduft positiv (>0 Punkte) und 6 % vergaben negative Punktzahlen. Nach Anwendung des Riechtrainings wurde der Duft zu 58 % positiv, zu 33 % neutral und zu 10 % negativ beurteilt. Der Pfirsichduft wurde zu Beginn zu 38 % positiv und zu 13 % negativ bewertet. Im zweiten Versuch wurde dieser Geruch zu 55 % positiv und zu 8 % negativ bewertet. Beide Düfte wurden während der zweiten Messung besser bewertet.

Die Hyposmiker bewerteten den Kaffeeduft initial zu 55 % positiv und zu 13 % negativ. Zur zweiten Untersuchung wurden in 70 % der Fälle positive und in 10 % der Fälle negative Bewertungen abgegeben. Der Pfirsichduft wurde anfänglich zu 24 % positiv und zu 2 % negativ beurteilt. Bei der erneuten Darbietung nach Therapie wurde das Aroma zu 53 % positiv und zu 13 % negativ bewertet. Sowohl für Kaffee als auch Pfirsich wurden nach Anwendung der Therapie höhere (positivere) Punkte vergeben.

60 % der Normosmiker bewerteten den Kaffeeduft positiv und 28 % negativ. Der Pfirsichduft wurde zu 63 % als angenehm und zu 25 % als unangenehm eingestuft. Abbildung 20 stellt die Bewertungen der Hedonik exemplarisch für den Kaffeeduft dar.

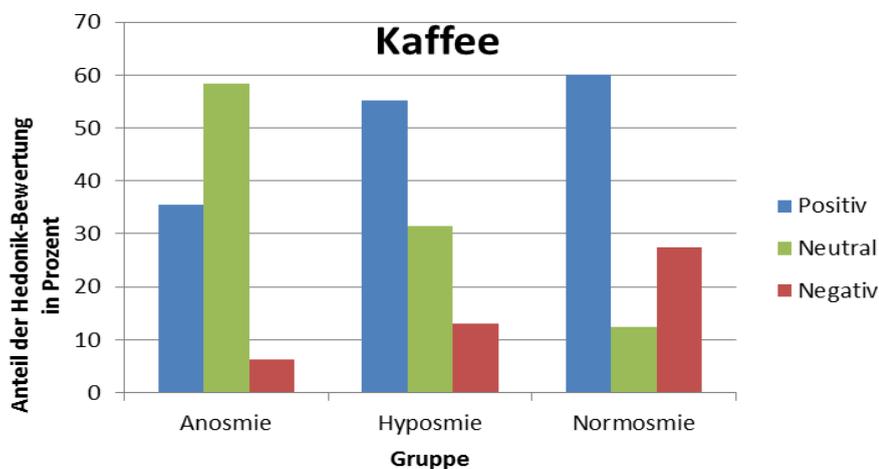


Abbildung 20: Bewertung der Hedonik für Kaffeeduft

Die Abbildung zeigt die prozentualen Anteile der Bewertungen (positiv, neutral, negativ) in den drei Gruppen für Kaffeeduft. Zu erkennen ist, dass je besser das Riechvermögen der Gesamtgruppe umso seltener wurden neutrale Bewertungen und umso öfter positive bzw. negative Punktzahlen vergeben. Die Düfte wurden stets häufiger positiv als negativ empfunden.

4.3 Bulbusvolumetrie

Abschließend erfolgte die Aufzeichnung der BO. Die seitengetrennte Vermessung des BO erbrachte bei den Anosmikern ein durchschnittliches Volumen von 30,8 mm³ rechts (SD=23,3) und links von 33,9 mm³ (SD=21,3). In der Gruppe Hyposmie lag das mittlere Volumen rechts bei 45,2 mm³ (SD=21,1) und links bei 48 mm³ (SD=16,5). Die Riechgesunden erreichten im Durchschnitt rechts eine Größe von 56,1 mm³ (SD=13,7) und links von 57,1 mm³ (SD=14,2), (siehe Abbildung 21). Zwischen den vermessenen Seiten war kein signifikanter Größenunterschied zu verzeichnen. Eine Übersicht über die deskriptiven Ergebnisse des Bulbusvolumens gibt Tabelle 16, S. XXIII im Anhang.

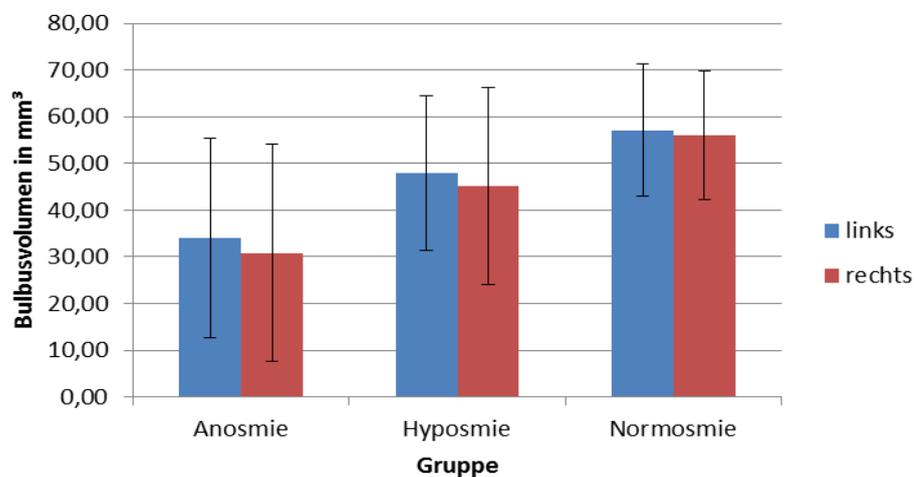


Abbildung 21: Mittelwerte der Bulbusvolumina

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Bulbusvolumina mit ihren Standardabweichungen vor Therapie. Aufgeführt sind diese für die drei Studiengruppen, für den linken und rechten BO.

Für die im Weiteren aufgeführten Betrachtungen wurden stets für jeden Probanden die Daten des größeren BO verwandt.

Vergleich des Volumens zwischen den Gruppen

Eine Korrelation nach Pearson zwischen dem größten Bulbusvolumen und den SDI-Werten der Probanden ergab einen signifikanten ($p < 0,001$) Zusammenhang. Gleiches gilt für die Korrelation für die S- ($p = 0,001$), D- ($p = 0,004$) und I-Werte ($p = 0,001$). Das bedeutet, je besser die Riechleistung war, umso größer war das Bulbusvolumen.

Vergleich des Volumens vor und nach Therapie

In den Patientengruppen unterschieden sich die Volumina der ersten und zweiten Messung nicht voneinander. Sowohl ein Vergleich der Volumina der Patienten, die sich im Riechtest verbesserten, mit denen, die gleichblieben als auch mit denen, deren Riechleistung abnahm, erbrachte keine Unterschiede.

4.4 Dauer der Riechstörung

Für die Berechnung der Dauer der Riechstörung wurde die Differenz zwischen dem Zeitpunkt des Traumas und der ersten MRT-Untersuchung gebildet. Die Riechstörung bestand in der Gruppe Anosmie im Durchschnitt seit 2,7 Jahren (SD=3,14). Die Spannweite lag zwischen 5 Monaten und 15,3 Jahren. In der Gruppe Hyposmie litten die Patienten im Mittel seit 3,4 Jahren (SD=4,28) unter der Riechminderung. Minimal betrug die Dauer 2 Monate und maximal 17 Jahre. Die Betrachtung des prozentualen Anteils der Dauer der Riechstörung zeigt, dass bei über 90 % der Anosmiker und über 80 % der Hyposmiker innerhalb der letzten 5 Jahre die Störung des Geruchssinnes aufgetreten war. Die Verteilung kann Abbildung 22 entnommen werden.

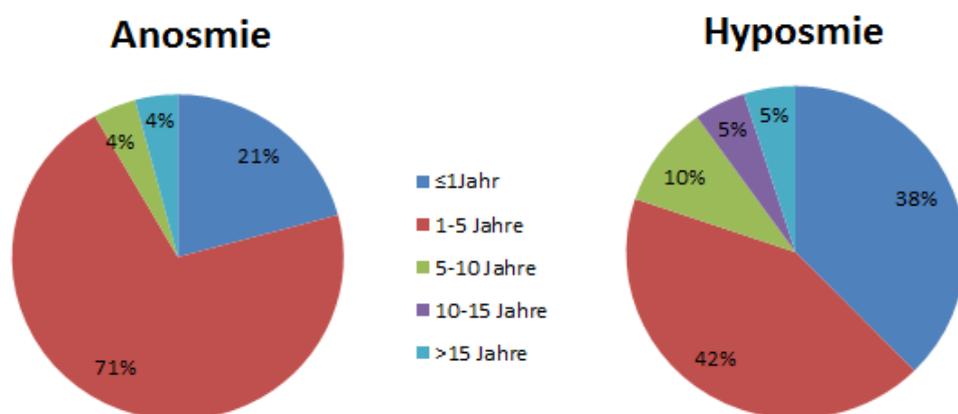


Abbildung 22: Dauer der Riechstörung

Die Abbildung stellt die prozentualen Anteile der Dauer der Erkrankung bezogen auf die in der Mitte abgebildeten fünf Zeitabschnitte für die Gruppe Anosmie und Hyposmie dar. In beiden Gruppen liegt bei dem Hauptteil der Patienten das auslösende Trauma innerhalb der letzten 5 Jahre.

Korrelationen nach Pearson zwischen der Dauer der Riechstörung und den SDI-Werten sowie dessen Teilergebnissen ergaben einen direkten Zusammenhang (jeweils $p < 0.001$), d.h. je länger die Riechminderung bestand, umso ausgeprägter war diese. Auch eine Korrelation zum Bulbusvolumen zeigte, dass mit steigender Dauer der Riechstörung das Volumen von rechtem ($p = 0,011$) und linkem ($p = 0,022$) BO signifikant kleiner waren.

4.5 Das Riechtraining

4.5.1 Dauer der Anwendung des Riechtrainings

22 Studienteilnehmer der Gruppe Anosmie konnten nach Anwendung des Riechtrainings erneut untersucht werden. Im Durchschnitt betrug die Dauer der Anwendung bis zur zweiten MRT-Untersuchung 7,5 Monate (SD=2,2). Im Rahmen der Studie wurde das Training mindestens 6 Monate angewandt bis maximal 15 Monate. In 50 % der Fälle fand die zweite Untersuchung nach 6 monatiger Anwendung statt, in 45 % nach einem halben bis einem Jahr und in 5 % nach einem bis einem anderthalben Jahr.

In der Gruppe Hyposmie konnten 18 Patienten erneut untersucht werden. Im Mittel wandten die Probanden das Training über eine Dauer von 7,1 Monaten an (SD=1,4), mindestens für 6 und maximal für 10 Monate. 55 % konnten nach genau einem halben Jahr und 45 % nach einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht werden (siehe Abbildung 23). Die jeweiligen Streumaße finden sich in Tabelle 5.

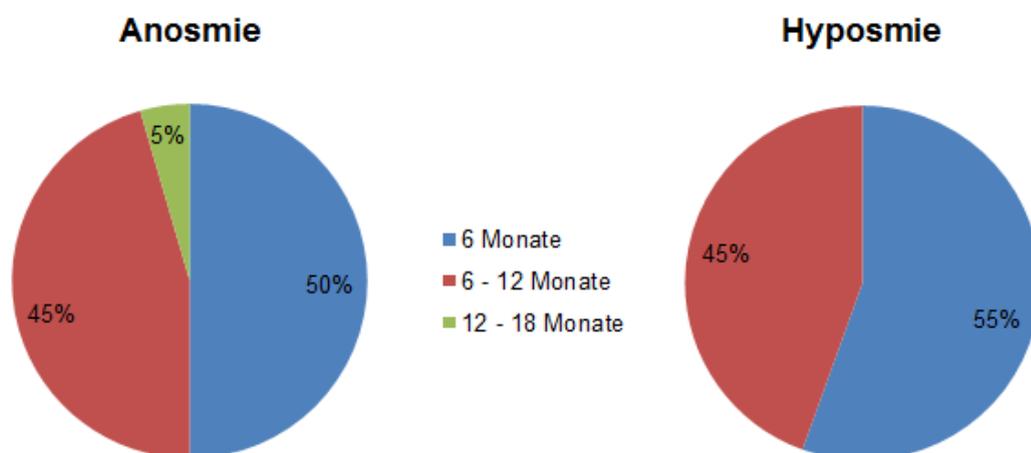


Abbildung 23: Dauer der Anwendung des Riechtrainings

Die Abbildung stellt prozentual die Dauer der Anwendung des Riechtrainings in Monaten dar. Das linke Kreisdiagramm bezieht sich auf die Gruppe Anosmie, das rechte auf die Gruppe Hyposmie.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Dauer der Anwendung des Riechtrainings

Riechvermögen	Anz	MW	Max	Min	SD	Var
Anosmie	22,00	7,56	15,17	6,03	2,20	4,85
Hyposmie	18,00	7,11	10,17	6,03	1,45	2,10
Gesamtergebnis	40,00	7,36	15,17	6,03	1,89	3,58

Die Tabelle zeigt Lage- und Streumaße für beide Patientengruppen bezüglich der Dauer der Anwendung des Riechtrainings.

4.5.2 Angaben der Patienten

Die Patienten wurden gebeten, das Riechtraining zweimal täglich anzuwenden. Während der letzten Sitzung machten die Patienten Angaben darüber, wie häufig sie pro Woche an den Gläschen rochen. Weiterhin sollten sie ihr Riechvermögen im Vergleich zu der Zeit vor Beginn des Trainings einschätzen und sich zum subjektiven Nutzen der Therapie äußern sowie parallel angewandte Therapien angeben (siehe 9.4 Fragebogen zum Riechtraining bei posttraumatischer Riechstörung, S. XVII).

Regelmäßigkeit der Anwendung

50 % der befragten Patienten gaben an, das Training regelmäßig zweimal täglich angewandt zu haben. 40 % verwendeten es ein bis zweimal täglich über die Woche verteilt und 10 % weniger als 7-mal pro Woche. Eine Korrelation nach Spearman zwischen Regelmäßigkeit des Trainings und Veränderung des SDI-Wertes und des Bulbusvolumens ergab keinen Zusammenhang.

Einschätzung des Riechvermögens

Die Patienten beurteilten ihr Riechvermögen im Verhältnis zu dem Zustand zu Beginn der Studie in 65 % der Fälle als besser und in 35 % als unverändert. Keiner der Patienten empfand eine Verschlechterung der Riechleistung.

Subjektiver Nutzen

Die Therapie wurde von 47,5 % der Patienten als positiv, von 47,5 % als neutral und von 5 % als negativ bezüglich des Nutzens empfunden.

Weitere Therapien

Parallel zum Riechtraining gab ein Patient die Verwendung von Alpha-Liponsäure, ein weiterer die Anwendung von Vitamin A als Nasenöl und ein dritter die Therapie mit Akkupunktur an. Alle anderen Patienten verneinten zusätzlich angewandte Methoden zur Verbesserung der Riechleistung.

4.6 Betrachtung der Patienten mit Verbesserung im SDI

Insgesamt erzielten 11 Patienten, unabhängig von der Ausgangsriechleistung in der Abschlussuntersuchung eine Verbesserung um mindestens 5,5 Punkte im Riechtest. Eine Übersicht mit den Einzelwerten und der deskriptiven Statistik befindet sich im Anhang (siehe Tabelle 16, S. XXIV). Im Mittel bestand in dieser Patientengruppe die Riechstörung seit 3,7 Jahren (SD=4,93). Wobei darunter zwei Personen waren, deren Unfallereignis und somit der Auslöser bereits 10 bzw. 15 Jahre zurück lagen. Eine Steigerung der Riechleistung fand sich bei Patienten im Alter von 33 bis 75 Jahren. Im Durchschnitt betrug das Alter 55,7 Jahre (SD=13,19). Die Betrachtung der Bulbusvolumina zeigt, dass der Patient mit dem geringsten Wert des größeren der beiden vermessenen BO ein Volumen von 27,5 mm³ bzw. ein Gesamtvolumen (Summe aus rechtem und linkem BO) von 43 mm³ initial aufwies. Das bedeutet, keiner der Probanden mit kleineren Bulbi bei der ersten MRT-Untersuchung konnte sich verbessern.

4.7 Korrelation zwischen Ausgangswerten und Therapieeffekt

Um Aussagen über den Therapieerfolg, d.h. eine Verbesserung der Riechleistung im SDI-Test oder eine Vergrößerung des BO anhand der Ausgangssituation des Probanden treffen zu können, wurden folgende Daten nach Pearson miteinander korreliert: die Volumendifferenz des größten Bulbus, die Differenz der SDI-Tests und der Teilergebnisse mit den Ausgangswerten der Sniffin Sticks Untersuchung, den größten Bulbusvolumina vor Therapie, dem Alter, der Dauer der Anwendung des Trainings und der Dauer der Riechstörung. Signifikante Zusammenhänge fanden sich lediglich zwischen den ursprünglichen SDI-Werten und der Verbesserung im Riechtest. Das heißt, je schlechter die Gesamtriechleistung zu Beginn der Studie war, umso ausgeprägter war die Verbesserung (p=0,036). Gleiches gilt mit einer Signifikanz von p=0,009 für die Diskriminationsfähigkeit. Außerdem kam es bei Patienten mit größeren Ausgangsbulbusvolumina im Gegensatz zu denen mit kleineren Volumina signifikant häufiger zu einer Verbesserung der Riechleistung, p=0,01.

5 Diskussion

5.1 Beeinflussung der Riechleistung

Mittels des Sniffin Sticks-Tests wurde das Riechvermögen der Studienteilnehmer vor und nach Anwendung des Riechtrainings bestimmt. Im Mittel betrug die Nachbeobachtungszeit 7,5 Monate. Insgesamt konnte bei 28 % der Patienten eine Verbesserung im SDI festgestellt werden, d.h. eine Zunahme der erreichbaren Punktzahl um mindestens 5,5 Punkte. 11 % erzielten schlechtere und 67 % gleiche Ergebnisse. Auch bei separater Betrachtung der einzelnen Gruppen, Anosmie und Hyposmie, kam es bei 33 bzw. 22 % zu einer deutlichen Steigerung der Riechleistung.

Sind diese Ergebnisse durch die Therapie mittels Riechtraining bedingt?

In zahlreichen Untersuchungen konnten bisher bei gleichem Krankheitsbild eine spontane Verbesserung der Riechleistung, d.h. ohne Anwendung einer Therapie beobachtet werden. Reden et al., 2006 stellte eine Verbesserung bei 10 % der getesteten Probanden innerhalb eines Zeitraumes von 14 Monaten fest. In einer weiteren Studie fand sich eine Verbesserungsrate von 25 % innerhalb von 15 Monaten (Rombaux et al., 2012). Follow-up Studien mit Nachbeobachtungen nach bis zu 6 Jahren berichten sogar über ein steigendes Geruchsvermögen bei 27-36% (Doty et al., 1997, Welge-Lussen et al., 2012). Insgesamt wurde bei ca. 10-25 % der Untersuchten innerhalb eines vergleichsweise mindestens doppelt so langem Beobachtungszeitraumes eine spontane Besserung erfasst.

In Tierexperimenten ließen sich bereits morphologische Veränderung des Geruchssinnes durch Darbietung und Entzug von Duftreizen nachweisen (Maruniak et al., 1989, Cummings et al., 1997, Rochefort et al., 2002). Daher ergibt sich die Vermutung, dass auch beim Menschen eine Beeinflussung olfaktorischer Strukturen und auch derer Funktionen möglich sei. Bei Patienten mit einer postviral bedingten Riechminderung beispielsweise, konnten deutliche Steigerungen des Geruchsvermögens von 26 und 79 % nach täglicher Geruchspräsentation gezeigt werden (Damm et al., 2013, Geissler et al., 2013).

Ähnliche Ergebnisse konnten nach Anwendung des gleichen Riechtrainings, welches in dieser Studie benutzt wurde, bestehend aus Rose-, Eukalyptus-, Nelken- und Zitronenduft, beobachtet werden. Haehner et al., 2013 beobachteten eine signifikante

Verbesserung bei Parkinsonpatienten mit eingeschränkter Riechfunktion nach erhaltener Therapie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Auch bei Patienten mit einer traumatischen Genese scheint die Therapie mit dem Riechtraining effektiv zu sein. Nach 16 Wochen Gebrauch des Riechtrainings bei posttraumatischen Anosmikern erzielten 33 % der Patienten bessere SDI Ergebnisse in einer Studie von Caminiti et al., 2013. Hummel et al., 2009 therapierten 40 Patienten, davon 7 posttraumatische mit dem Riechtraining und beobachteten nach 12 Wochen bei 28 % eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle, auch im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In Tabelle 6: Verbesserungsraten findet sich ein Überblick über Verlaufsstudien an posttraumatischen Patienten mit und ohne Therapie.

Tabelle 6: Verbesserungsraten

Studie	Beobachtungs- zeitraum	Verbesserungsrate	Therapie
Reden et al., 2006	14 Monate	10 %	keine
Rombaux et al., 2012	15 Monate	25 %	keine
Welge-Lussen et al., 2012	16-74 Monate	27 %	keine
Doty et al., 1997	1 Monat-13 Jahre	36 %	keine
Hummel et al., 2009	3 Monate	28 %	Riechtraining
Caminiti et al., 2013	4 Monate	33 %	Riechtraining
Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit post- traumatischer Riechstörung, Reither	7,5 Monate	28 %	Riechtraining

In der Tabelle sind die erzielten Verbesserungsraten einzelner Studien von Patienten mit posttraumatischer Riechstörung dem Beobachtungszeitraum und der gewählten Therapie gegenübergestellt. Auffallend sind deutlich höhere Raten in den Studien mit Riechtraining bereits nach kürzerem Follow-up.

Zusammenfassend reihen sich die hier gewonnenen Resultate in die anderer Studien mit gleicher Therapie und gleichem Patientenkollektiv ein. Es lässt sich ein deutlicher Unterschied zu spontanen Erholungsraten der Riechleistung abgrenzen. Dies spricht für eine therapeutische Wirksamkeit des Riechtrainings.

Ein weiterer Anhalt dafür, dass diese Ergebnisse vor allem ein therapeutischer Erfolg sind, ist die Tatsache, dass sich eine Verbesserung bei zwei Patienten nach bereits 10 und 15 Jahren bestehender Riechstörung einstellte. Eine spontane Erholung nach derart langem Zeitraum ist in diesem Zusammenhang äußerst unwahrscheinlich, da diese vor allem in den ersten Wochen und Monaten nach dem Trauma bei reversiblen Ursachen, wie zum Beispiel Hämatomen und Schwellungen, auftritt (Sumner, 1964), wenngleich es jedoch nicht unmöglich ist. So wurde von einer Verbesserung nach 9 Jahren Anosmie ohne Therapie berichtet (Mueller und Hummel, 2009).

Möglicherweise lässt sich das Regenerationsvermögen der olfaktorischen Strukturen durch sensorische Reizung aktivieren bzw. beschleunigen. Speziell auf neuronaler Ebene lässt sich eine verringerte Apoptose und somit verzögerte Atrophie der geruchsverarbeitenden Strukturen vermuten (Chow et al., 2012) und das Neurogenesepotential ausschöpfen und somit sekundär eine positive Wirkung auf die Riechfunktion bewirken. Welche Bedeutung hierbei den einzelnen peripheren und zentralen Arealen zukommt, wird unter nachstehenden Punkten diskutiert.

Auffallend war, dass sogar 65 % der Patienten subjektiv eine Verbesserung wahrnahmen. Begründen lässt sich dies eventuell mit der positiven Erwartungshaltung. Andererseits haben sich die Patienten in der Zeit der Studie ggf. überdurchschnittlich mehr mit ihrer Erkrankung beschäftigt und häufiger als normal versucht, Gerüche wahrzunehmen, was die Selbsteinschätzung positiv veränderte. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass von einer signifikanten Verbesserung im SDI erst ab einer Veränderung von mehr als 5,5 Punkten zu sprechen ist. Vielleicht wurden jedoch auch geringere Werte bereits subjektiv wahrgenommen.

5.2 Funktionelles MRT

5.2.1 Aktivitäten innerhalb der Gruppen

Um die Aktivitäten in den einzelnen Gruppen, die durch die Geruchsdarbietung verursacht wurden herauszuarbeiten, wurden die Off-Phasen, d.h. Phasen ohne Duft einströmung im MRT mit den On-Phasen verrechnet. Übrig blieben Areale von „Mehraktivität“ bedingt durch Geruchswahrnehmung.

In der Gruppe der Normosmiker ließen sich im Vergleich zu den Patientengruppen relativ große Cluster bis 24 Voxel in den Bereichen des Frontalhirns, Putamen und der linken Inselrinde nachweisen. Hierbei zählt das Putamen zu den sekundär olfaktorischen Strukturen und die Inselrinde zu den tertiären (Witt und Hansen, 2009). Die Inselrinde spielt eine Rolle bei Diskriminationseigenschaften. Das Ergebnis entspricht der Erwartung. Einem normalen Riechvermögen liegt eine intakte Riechverarbeitung zugrunde, welche sich durch genannte Areale widerspiegelt. Während der Duftdarbietung sollten die Probanden gemäß Aufgabenstellung den Duft benennen, wobei bekannt war, dass es sich um Pfirsich- oder Kaffeearoma handelte. Es musste also zwischen zwei Möglichkeiten unterschieden werden. Demzufolge spielt auch die Diskriminationsfähigkeit (Pfirsich oder Kaffee?), also eine Funktion der Inselrinde, eine Rolle.

Dass generell jedoch nur wenige Aktivitäten olfaktorischer Areale gemessen wurden, ist der gewählten Methode geschuldet. Denn das Riechen erzeugt im Vergleich zu anderen Kognitionen, wie z.B. dem Sehen, verhältnismäßig nur geringe Aktivitäten im fMRT (Morrot et al., 2013).

Die hyposmischen Patienten zeigten Aktivierungen des Putamens, des Weiteren im Frontalhirn, Ncl. caudatus, welcher zu den sekundär olfaktorischen Arealen zählt und orbitofrontalen Kortex, einer tertiären Struktur (Witt und Hansen, 2009). Der orbitofrontale Kortex ist an der Identifikation und Bewertung von Düften beteiligt (Rolls, 2004). Auch hierin spiegelt sich also die Aufgabenstellung wieder. Neben der Identifikation der dargebotenen Aromen, sollten die Probanden auch bewerten, wie angenehm sie den Duft empfanden. Eine Hyposmie bedeutet, dass das Riechvermögen eingeschränkt aber noch vorhanden ist, daher wurden auch in dieser Gruppe zentrale Aktivitäten erwartet.

Bei den anosmischen Patienten konnte keine Aktivität in einem geruchsrelevanten Areal verzeichnet werden. Es fanden sich lediglich unspezifische Aktivitäten im Frontal-, Klein-

und Okzipitalhirn. Auch dies entspricht der Erwartung, denn bei einer funktionellen Anosmie ist nur noch eine marginale Riechwahrnehmung möglich, daher wird keine typische zentrale Verarbeitung erwartet.

Ein normales Riechvermögen geht mit Aktivierungen zentraler geruchsrelevanter Bezirke einher (Savic, 2002). Auch hyposmische Patienten verarbeiten Geruch zentral aufgrund der Restwahrnehmung, jedoch findet sich ein anderes Aktivierungsmuster. Dies lässt Kompensationsmechanismen vermuten. Funktionelle Anosmie bedeutet definitionsgemäß eine so geringe Wahrnehmung, dass keine Alltagsrelevanz mehr besteht (Fachgesellschaften, 2007). Dies bestätigt sich in der nicht nachweisbaren zentralen Verarbeitung.

Zu genannten Aktivitätsminderungen/ -verlusten ließen sich bereits anatomische Korrelate nachweisen. In einer weiteren Untersuchung wurden anhand von Volumenmessungen bei Anosmikern und Hyposmikern, u.a. mit traumatischer Genese, Volumenminderungen in primär und sekundär olfaktorischen Arealen, mit fortschreitender Ausprägung bei zunehmender Dauer der Erkrankung, beobachtet. Zu nennen sind hier das vordere Cingulum, die Inselrinde, der Hippocampus und auch der orbitofrontale Kortex (Bitter et al., 2010, Bitter et al., 2011). In einer Positronen-Emissions-Tomographischen Untersuchung an Patienten mit einer posttraumatischen Anosmie fand sich ein verringerter Stoffwechsel im orbitofrontalen Kortex (Varney et al., 2001). Auch in vorangegangenen fMRT-Studien fanden sich bei posttraumatischen Patienten Regionen verringerter Aktivität, ebenfalls orbitofrontal sowie im Temporallappen (Roberts et al., 2010).

Die in dieser Studie fehlenden zentralen Aktivitäten reihen sich in die Ergebnisse vorangegangener Studien ein. Eine Veränderung des Riechvermögens spiegelt sich sowohl auf morphologischer Ebene (Bitter et al., 2010, Frasnelli et al., 2010, Bitter et al., 2011) durch reduzierte Kortextvolumina als auch durch verringerten Metabolismus in den entsprechenden Arealen (Varney et al., 2001) sowie einem veränderten Aktivitätsmuster wieder (Roberts et al., 2010).

5.2.2 Aktivitätsvergleich vor und nach Anwendung der Therapie

Durch den Vergleich der Aktivitäten nach 6 monatiger Anwendung des Riechtrainings mit denen vor Therapiebeginn, ließen sich zusätzlich aktivierte bzw. signifikant stärker aktivierte Hirnareale während des zweiten fMRT Versuchs berechnen. Dies entspricht dem Effekt des Riechtrainings auf die zentrale Verarbeitung.

Bei den hyposmischen Patienten zeigte sich eine signifikante Mehraktivität des vorderen Cingulums, welches ebenfalls an der Geruchsverarbeitung beteiligt ist und die Informationsübertragung zwischen den Hemisphären ermöglicht (Savic, 2002). Dies deutet auf eine Modifikation der zentralen Verarbeitungsprozesse hin.

In der Anosmie-Gruppe fanden sich nach Gebrauch des Riechtrainings keine signifikanten Aktivitäten in Riechzentren im Vergleich zur ersten Untersuchung. Die Therapie scheint also im Mittel zu keiner wesentlichen Veränderung auf zentraler Ebene geführt zu haben, wenngleich bei einem Drittel der Patienten eine Verbesserung der Riechleistung im SDI nachgewiesen wurde.

Insgesamt wurden signifikante Zunahmen der Identifikationsfähigkeit und der Riechschwelle beobachtet, nicht jedoch der Diskriminationsfähigkeit. Es wird vermutet, dass die Riechschwelle ihr Korrelat im BO findet (Huart et al., 2013), wohingegen die Verarbeitung der Diskrimination und Identifikation zentraler stattfindet, so z.B. in der Inselrinde und im orbitofrontalen Kortex (Rolls, 2004, Plailly et al., 2007).

Eine entscheidende Rolle scheint also der Ort der zentralen Schädigung zu haben. Ein ausgeprägter kortikaler Schaden bedingt also eher eine Verschlechterung der Diskrimination, während eine Schädigung des BO eine Beeinträchtigung der Riechschwelle hervorruft.

Einer Anosmie gehen häufiger schwerere Verletzungen voraus, denn es wurde bereits nachgewiesen, dass höhere SHT Grade viel häufiger mit einer Anosmie einhergehen (Zusho, 1982, Yousem et al., 1996, Kern et al., 2000). Vermutlich bestehen also vor allem irreversible Hirnschäden, wie z.B. Malazien, welche einen therapeutischen Effekt deutlich erschweren und erklären, weshalb es zu keiner Änderung der zerebralen Aktivität nach Riechtraining kam.

In der hyposmischen Gruppe fand sich im Gegensatz jedoch eine Veränderung der zentralen Verarbeitung der Riechinformation. Möglicherweise liegen hier andere Pathologien zugrunde. Hier führen die Verletzungen eventuell nur zu einer sekundären

reversiblen zentralen Schädigung im Sinne einer Atrophie. Der Bottom-Up-Theorie zu Folge kann ein mangelnder peripherer sensorischer Input zu einer BO Atrophie führen (Hummel et al., 2013a, Hummel et al., 2013b). Gegebenenfalls kann eine Schädigung der Reizweiterleitung beispielsweise im BO so auch eine zentralere Atrophie bedingen. Durch verabreichte Duftreize könnte dieser Mechanismus dann aufgehoben werden und die Regenerationsfähigkeit gefördert werden. Schritt für Schritt könnte es so zu einer Erholung der beteiligten Strukturen kommen, primär wahrscheinlich auf mikroskopischer Ebene, so dass morphologische Veränderungen mittels MRT und funktionelle mittels fMRT in diesem Stadium noch nicht erfassbar sein könnten.

5.2.3 Vergleich der Aktivierungen zwischen den Gruppen

Letztendlich wurden noch die einzelnen Gruppen miteinander zum Zeitpunkt der ersten fMRT Untersuchung verglichen. Hierbei konnten Aktivitäten berechnet werden, die in einer Gruppe signifikant häufiger als in der zu vergleichenden auftraten.

Im Vergleich Normosmie mit Hyposmie, zeigten die Riechgesunden signifikante Aktivierungen temporal, okzipital, frontal und insbesondere im Hippocampus, welcher zu den tertiären Arealen der Riechverarbeitung zählt (Witt und Hansen, 2009). Im Vergleich zu den Anosmikern, ließen sich bei den normosmischen Probanden neben Aktivierungen temporal, frontal und cerebellär auch Aktivitäten der Inselrinde erkennen, welche ebenfalls einem riechrelevanten Areal entspricht (Witt und Hansen, 2009). Auch bei den hyposmischen Patienten ließen sich Aktivitäten temporal, okzipital sowie im rechten und linken Putamen im Vergleich zur Anosmie Gruppe nachweisen. Sämtliche Gegenvergleiche, d.h. Anosmie gegenüber Hyposmie, Anosmie gegenüber Normosmie und Hyposmie gegenüber Normosmie erbrachten keine signifikanten Aktivierungen.

Die Erwartungen wurden also bestätigt, dass eine gesunde Riechleistung mit stärkerer zentraler Aktivierung einhergeht als eine herabgesetzte. Dies spiegelt sich in allen drei Vergleichen wieder. Die Gegenvergleiche blieben ebenfalls wie erwartet ohne Ergebnis und bestätigen, dass ein ausgeprägteres Krankheitsbild nicht mit einer besseren zentralen Verarbeitung einhergeht. Es konnte bereits ein Zusammenhang zwischen olfaktorischer Leistung und der Dicke der grauen Substanz von riechrelevanten Bezirken aufgezeigt werden, insbesondere des orbitofrontalen Kortex und der Inselrinde. Hierbei korreliert eine bessere Riechleistung mit einem dickeren Kortex (Frasnelli et al., 2010). Es lässt sich also festhalten, je schlechter das Riechvermögen, umso beeinträchtigt scheint die zentrale Verarbeitung, wofür sich bereits morphologische Korrelate, im Sinne einer reduzierten kortikalen Dicke, nachweisen ließen (Frasnelli et al., 2010).

5.2.4 Beurteilung der Düfte

Während der funktionellen Messungen wurde den Probanden Kaffee- und Pfirsichduft dargeboten. Nach jedem Durchlauf sollten die Studienteilnehmer den Duft identifizieren sowie die Intensität und Hedonik bewerten.

Dabei zeigte sich, dass Probanden mit besserem Riechvermögen die Düfte signifikant häufiger richtig identifizierten, intensiver wahrnahmen und extremer in der Hedonik bewerteten. Anosmiker konnten Düfte kaum identifizieren und nahmen die Düfte auch nur mit niedrigsten Intensitäten wahr. Demzufolge wurden die Gerüche zum Großteil neutral bewertet. Nach Gebrauch des Riechtrainings kam es zu signifikant besseren Raten in der Identifikation in beiden Gruppen, sowohl Anosmie als auch Hyposmie und zur Wahrnehmung höherer Intensitäten.

Dass Riechgesunde mit den, im Vergleich zu Patienten mit einer Riechminderung, deutlich besserem Riechvermögen auch besser identifizieren und stärker wahrnehmen, war zu erwarten. Es erfolgte zwar eine andere Art der Reizdarbietung und Verwendung anderer Gerüche als im Sniffin Sticks Test, aber dennoch gelang eine Reizung des Riechsinneres.

Die besseren Identifikationsraten und Wahrnehmung höherer Intensitäten im zweiten MRT-Versuch könnten auf einen positiven Effekt des Riechtrainings hindeuten und wären mit den gleichzeitig besseren Werten im Sniffin Sticks Test vereinbar. Andererseits könnten die Resultate auch der vertrauten Situation des zweiten MRT-Versuchs sowie der positiven Erwartungshaltung der Patienten geschuldet sein. Die Anleitung vor dem MRT, d.h. welche Düfte verwendet wurden und dass die Probanden dennoch das beschreiben sollten, was tatsächlich wahrgenommen wurde, war zu jedem Zeitpunkt identisch. Aber eventuell waren die Studienteilnehmer aufmerksamer, da sie im Gegensatz zum allerersten Durchlauf wussten, was sie erwartet und waren somit weniger aufgeregt oder abgelenkt. Die Hoffnung auf eine Verbesserung der Riechleistung bedingt den Wunsch auf ein positives Ergebnis und könnte die subjektive Wahrnehmung beeinflusst haben.

5.3 Bulbusvolumetrie

Das Volumen des BO der Studienteilnehmer wurde zu beiden Zeitpunkten der Untersuchungen vermessen. Anschließend konnten die Volumina zwischen den Gruppen sowie vor und nach Riechtraining verglichen werden.

Es zeigte sich, dass das BO Volumen positiv mit dem gesamten SDI Test und auch den Einzeltests korreliert. Das heißt, je kleiner der BO war, umso geringer war die Riechleistung. Hierbei lagen die Volumina der Gesunden innerhalb des Normbereiches, welcher in einer Studie von Buschhüter et al., 2008 anhand der Testung von 125 Riechgesunden definiert wurde. Anosmiker und Hyposmiker hatten jedoch kleinere Bulbi. Diese Resultate stimmen mit weiteren Voruntersuchungen überein, in denen ebenfalls verringerte Bulbusgrößen bei posttraumatisch bedingten Riechstörungen beobachtet wurden (Rombaux et al., 2006b, Haehner et al., 2008, Rombaux et al., 2009a).

Ursachen diesbezüglich können vielfältig sein. Bereits das Trauma könnte den Riechnerv so schädigen, dass dieser massiv in seiner Struktur und damit Größe verändert wird oder lediglich anstelle intakten Gewebes eine Narbe zurück bleibt, welche in der Bulbus Volumetrie nicht mehr gemessen wurde (Sumner, 1964, Yousem et al., 1996, Tomii, 2012). Durch eine Schädigung des Riechepithels könnte es zu einer Reduktion eines peripheren Inputs kommen und dadurch eine Atrophie des BO hervorgerufen werden, gemäß Bottom-up-Theorie. Auch durch eine Schädigung von Hirnarealen, welche riechrelevante Bezirke umfassen, könnte es nach dem Top-Down-Modell zu einer Beeinflussung der BO-Struktur retrograd kommen (Hummel et al., 2013a, Hummel et al., 2013b).

Bei den hier untersuchten Probanden wurde sowohl eine Korrelation des BO-Volumens mit dem gesamten SDI Test, als auch mit jedem Untertest beobachtet. Haehner et al., 2008 und Gudziol et al., 2009 wiesen nur einen Zusammenhang mit der Riechschwelle nach. Rombaux et al., 2006b konnten ebenso keinen Zusammenhang zwischen orthonasaler Identifikationsfähigkeit und Bulbusgröße nachweisen. Begründet wird dies mit der Lokalisation der jeweiligen Fähigkeit. Da dem BO die Eigenschaft der Detektion von Duftstoffen zugeschrieben wird, ist ein Zusammenhang mit der Schwellentestung nicht verwunderlich (Huart et al., 2013). Und da Identifikation und Diskrimination zentraler lokalisiert sind, wird auch kein Zusammenhang dieser Fähigkeiten mit der BO-Größe erwartet (Rolls, 2004, Plailly et al., 2007). In dieser Studie findet sich im Gegensatz jedoch auch eine Korrelation zur Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit. Eventuell lässt sich

dies mit der deutlich höheren Fallzahl in dieser Studie begründen. Sicherlich sind weitere Studien zur Klärung dieser Problematik notwendig.

Nach Anwendung des Riechtrainings konnte keine Volumenänderung des BO nachgewiesen werden, obwohl es zu einer Verbesserung der Riechleistung bei 28 % der Patienten kam. Dies widerspricht dem Erwarteten. Tierexperimentell waren größere BO-Volumina nach Reizdarbietung zu verzeichnen (Cummings et al., 1997). Bei Patienten mit sinunasaler Riechminderung wurden ebenfalls sowohl eine Verbesserung im SDI als auch Größenzunahme des BO nach operativer Therapie beobachtet (Gudziol et al., 2009). Jedoch lagen in diesen Beispielen keine traumatischen Schädigungen des BO oder anderer Hirnstrukturen vor, sodass der wiederhergestellte Reizzufluss auf, wenn auch atrophische, aber dennoch intakte riechverarbeitende Strukturen trifft. Eine Volumenzunahme kann aufgrund dieser Voraussetzungen möglicherweise schneller erfolgen als bei Patienten mit einer traumatischen Genese. Die Verbesserung der Riechleistung lässt vermuten, dass es zumindest auf mikroskopischer Ebene zu einer Veränderung gekommen sein muss. Eventuell war der Nachbeobachtungszeitraum zu kurz, um eine Größenzunahme mittels Bulbus Volumetrie registrieren zu können. In einer Studie von Haehner et al., 2008 wurden 20 Patienten, darunter 6 mit einer Trauma-Anamnese mit Beeinträchtigung der Riechfunktion nach 13 und 19 Monaten nachbeobachtet. Dabei fanden sich Hinweise, dass eine Verbesserung der Riechleistung mit einem steigenden Bulbusvolumen einhergeht. Außerdem ist zu erwähnen, dass bisher beobachtet wurde, dass das BO-Volumen mit zunehmender Dauer der Riechstörung abnimmt (Rombaux et al., 2006a). Dies wurde in dieser Untersuchung nicht beobachtet. Wobei unklar ist, nach welchem Zeitraum mit einer Minderung des Volumens zurechnen ist und wie weit diese innerhalb eines halben Jahres Beobachtung fortschreitet. Es könnte jedoch ein Hinweis sein, dass durch das Riechtraining zwar keine Vergrößerung messbar war, jedoch aber ein Stillstand einer progredienten Atrophie hervorgerufen wurde. Studien mit einem längerem Follow-up könnten dazu beitragen, diese Frage endgültig zu klären.

5.4 Dauer der Riechstörung

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer einer bestehenden Riechminderung und einer zunehmenden Ausprägung dieser beobachtet werden. Das heißt, je länger ein Patient erkrankt war, umso schlechter war die Riechleistung. Dies ließe sich durch die Bottom-up-Theorie erklären (Hummel et al., 2013a, Hummel et al., 2013b). Wenn eine mangelnde Reizung das Bulbusvolumen negativ beeinflusst und es Daten gibt, die einen Zusammenhang zwischen kleiner Bulbusgröße und verringerter Riechleistung bestätigen (Buschhüter et al., 2008), so liegt die Vermutung nahe, dass es sich pathomechanistisch um einen progredienten Prozess handelt. Bestätigt wird dieser Verdacht durch die Beobachtung, dass in dieser Studie tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Dauer der Riechstörung und verringerter BO Größe besteht. Gleiches beobachteten Rombaux et al., 2006a an Patienten mit einem postviral bedingtem Riechverlust. Auch im Bereich riechrelevanter Kortex Areale wurde bereits aufgezeigt, dass Patienten mit länger dauernder Erkrankung, geringere Volumina aufwiesen (Bitter et al., 2011). So ist es nach Top-Down-Theorie zu Folge ebenso möglich, dass auch Veränderungen zentral nervöser Prozesse auf das BO-Volumen und somit auf die Riechleistung Einfluss nehmen (Hummel et al., 2013a, Hummel et al., 2013b).

5.5 Prognostische Faktoren

In dieser Studie konnte weder anhand der Ausgangsbulbusgröße, der bestehenden Dauer der Riechstörung noch dem Alter der Patienten eine prognostische Vorhersage getroffen werden. Auffallend war jedoch, dass bei Betrachtung derer Probanden, welche sich in ihrer Riechleistung verbessern konnten, das geringste Gesamtbulbusvolumen initial bei 43 mm³ lag. Bei kleineren Volumina konnte keine Verbesserung erzielt werden. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Studie von Rombaux et al., 2012 beobachtet. Denn auch hier verbesserte sich kein Patient mit einem Gesamtvolumen von unter 40 mm³ im SDI nach einem Follow up von 15 Monaten, wobei hier keine Therapie angewandt wurde. Vermutlich deutet ein zu geringes Volumen auf eine ausgedehnte Schädigung hin, ein Ausmaß ohne Aussicht auf Regeneration. Hierzu zählen auch Patienten mit einem komplett aplastischen Bulbus nach Trauma, wobei der Bulbus komplett zerstört und vernarbt scheint.

Misst man also die Ausgangsgröße des Bulbus eines Patienten, ließe sich eine Aussage hinsichtlich der Prognose treffen. Bei Volumina kleiner 40 mm³ ist von keiner Besserung auszugehen. Bei größeren Volumina hingegen, ist eine Verbesserung möglich. Dieser Cut-off Wert scheint sich auch durch die Anwendung eines Riechtrainings nicht zu verändern.

Des Weiteren zeigte sich, dass je schlechter die Gesamtriechleistung vor Beginn der Therapie war, umso ausgeprägter war die Verbesserung im SDI anschließend. Wenn eine Schädigung nicht so stark ausgeprägt ist, dass eine Verbesserung möglich ist, scheint das Regenerationspotential nicht beeinträchtigt zu sein und so kann ein rascher Funktionsgewinn hervorgerufen werden.

5.6 Kritikpunkte

Den Mittelpunkt der Studie bildeten die Untersuchungen im MRT. Kontraindikationen stellten zum Beispiel vorhandene metallische Implantate dar. Aufgrund des Traumas in der Anamnese erfüllten viele Patienten die Einschlusskriterien nicht, da insbesondere bei diesem Patientengut gehäuft osteosynthetisches Material verwendet wurde. Dies könnte zu einer Selektion der Patienten, hin zu Traumata mit geringeren Schweregraden geführt haben. Vor allem die Rekrutierung hyposmischer Patienten wurde dadurch zusätzlich erschwert, da in dieser Gruppe aufgrund zum Teil nur milder Alltagsbeeinträchtigung auch eine geringere Motivation zur Studienteilnahme bestand. Was jedoch wiederum zu einer Selektion der Patienten mit einer stärkeren Beeinträchtigung geführt haben könnte. Dem widersprechen die Ausgangswerte im Sniffin Sticks Test, welche mit Werten von 6 bis 30,5 breit gefächert waren und somit jegliche Ausprägung der Riechminderung erfasst wurde.

Die BO-Aufnahmen erfolgten stets zum Schluss der MRT-Untersuchung, d.h. die Patienten befanden sich bis dahin schon seit 15-30 Minuten im MRT. Vor allem für die volumetrische Vermessung war ein absolut stilles Liegen besonders wichtig. Denn jedes Bewegungsartefakt konnte dazu führen, dass eine Vermessung des BO nicht mehr möglich war. Entgegen gewirkt wurde diesem, indem die Aufnahmen noch während der Patient im MRT lag, gesichtet wurden. Bei deutlichen Bewegungsartefakten wurde die Untersuchung wiederholt.

Die eigentliche Vermessung des BO erfolgte mit Hilfe des 3D Visualisierungs- und Vermessungsprogramm Amira 5.3.3 (Visage Imaging, Carlsbad, USA), wobei die Bulbusfläche in jeder Koronarebene per Hand umrandet wurde. Durch das Programm

erfolgte anschließend die Berechnung des Volumens. Aufgrund der nur geringen Größe des BO, welcher bei Patienten aufgrund der Schädigung kleiner als üblich war, hatte jeder markierte Pixel einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtvolumen. Ebenso kann der Übergang zwischen BO und Tractus olfactorius nicht immer eindeutig abgrenzbar sein. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten, ist es also wichtig, immer nach der gleichen Methode vorzugehen. Realisiert werden kann dies, indem die Vermessungen stets durch dieselbe Person stattfinden (Yousem et al., 1997).

5.7 Fazit

Riechgesunde und Patienten mit einer posttraumatischen Anosmie oder Hyposmie wurden zu zwei Zweitpunkten im MRT untersucht. Im fMRT ließen sich unterschiedliche zentrale Aktivierungsmuster zwischen den Gruppen nachweisen, wobei die meisten Aktivierungen in riechrelevanten Arealen in der normosmischen Gruppe auftraten und bei den anosmischen Patienten sich nur noch geruchsirrelevante Aktivitäten fanden. Eine Beeinträchtigung der Riechleistung geht also mit einer veränderten zentralen Verarbeitung einher und scheint mit zunehmender Schwere ausgeprägter zu sein.

Gleiches gilt für die Größe des BO. Auch hier konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Geruchsvermögen und BO Volumen nachgewiesen werden. Ein geringeres Riechvermögens geht mit einem kleineren BO Volumen einher. Auch eine zunehmende Dauer der Riechstörung korreliert mit kleiner werdenden Volumina.

Sowohl auf zentraler Ebene, als auch im BO finden sich funktionelle und morphologische Korrelate zu einer traumatisch bedingten Riechminderung. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch bereits vorangegangene Untersuchung mit ähnlichen Resultaten (Rombaux et al., 2006a, Rombaux et al., 2009a, Morrot et al., 2013).

Nach Anwendung des Riechtrainings ließ sich auf Bulbusebene keine Volumenänderung darstellen. Hinweise auf eine Modifikation der zentralen Verarbeitung ergaben sich bei den hyposmischen Patienten im fMRT. Im Riechtest kam es zu einer signifikanten Verbesserung bei 28 % der Studienteilnehmer nach einer 6 monatigen Anwendungsdauer. Dieser Effekt lässt sich von einer Spontanheilung abgrenzen und kann der Wirkung des Riechtrainings zugeschrieben werden. BO Volumen und zentrale Verarbeitungsmuster verändern sich möglicherweise erst mit einer gewissen Latenz, dessen Klärung durch weiterführende Studien angeraten ist.

Aufgrund des positiven Effektes der angewandten Therapie, der Einfachheit der Durchführbarkeit und außerordentlich geringen Therapiekosten, ist eine Etablierung in

den klinischen Alltag bei Patienten mit posttraumatisch verursachten Riechstörungen empfehlenswert. Wenngleich in weiteren Studien der Einfluss der Dauer und Häufigkeit der Anwendung geklärt werden sollte, sowie die Nachhaltigkeit des Therapieeffektes.

Da die Auswertung der fMRT Daten auf Gruppenstatistiken beruht und keine Aussagen zu einzelnen Patienten zulässt, bleibt diese Methode wissenschaftlich orientierten Untersuchungen vorbehalten.

Anders ist die Bulbus Volumetrie einzuordnen. Denn durch die Bestimmung des individuellen BO Volumens ist den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie zufolge, zumindest eine prognostische Aussage möglich. Es konnte, auch nach Berücksichtigung einer vorangegangenen Studie gezeigt werden, dass eine Besserung nur bei einem initialem BO Volumen von mindestens 40 mm³ erreichbar war (Rombaux et al., 2012). Berücksichtigt werden müssen natürlich die Kosten einer MRT Untersuchung sowie mögliche Kontraindikationen.

5.8 Ausblick

In der Zukunft sollte mit Hilfe weiterer Untersuchungen geklärt werden, ob der Effekt des Riechtrainings auch nach dem Absetzen der Therapie anhält, bzw. welche Dauer der Anwendung sinnvoll erscheint. Hierfür scheint auch die Untersuchung an einer gesunden Kontrollgruppe sowie Doppelblindstudien sinnvoll. Auch fMRT und Bulbusvolumetrie bei Riechgesunden nach Anwendung eines Riechtrainings könnten weitere Aspekte über die Plastizität ohne vorangegangene Schädigung liefern. Studien mit der Anwendung des Riechtrainings bei Riechminderungen anderer Genese sind ebenso empfehlenswert.

Großes Forschungspotential verbirgt sich außerdem hinter den einzelnen an der Riechverarbeitung beteiligten Strukturen. Es gilt zu klären, welche Lokalisationen der zentralen Schädigung zu welcher Ausprägung der Erkrankung führt und was für Kompensationsmechanismen möglich sind.

Schon zeitnah sollte es zu einer Etablierung des Riechtrainings als effektive therapeutische Option kommen. Sodass zumindest bei einem Teil der betroffenen Patienten eine Beschwerdelinderung herbeigeführt werden kann und Langzeitbeobachtungen möglich werden.

6 Zusammenfassung

Riechstörungen führen durch Einschränkungen im Alltag zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Insbesondere bei Patienten mit einer posttraumatischen Genese können bisher noch keine wissenschaftlich nachgewiesenen effektiven Therapieverfahren angeboten werden, umso wichtiger ist das Forschen nach erfolgsversprechenden Therapieoptionen. Hierfür wurde eine prospektive Verlaufsuntersuchung an einem posttraumatischen Patientenkollektiv und einer gesunden Vergleichsgruppe durchgeführt. In die Gruppe der Anosmiker wurden 25 Patienten im Alter von 23 bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 51,4 Jahre, 16 Männer, 9 Frauen), bei den Hyposmikern 22 Patienten im Alter von 29 bis 74 Jahren (Durchschnittsalter 52,4, 10 Männer, 12 Frauen) und in der Gruppe der Normosmiker 20 Personen im Alter von 29 bis 72 Jahren (Durchschnittsalter 47,8 Jahre, 15 Männer, 5 Frauen) eingeschlossen. Vor und nach 6 monatiger Anwendung eines Riechtrainings, bestehend aus dem gelegentlichen Schnüffeln an Eukalyptus-, Rosen-, Nelken- und Zitronenduft, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Einstufung der Riechleistung mithilfe des SDI-Tests, fMRT-Aufnahmen, um Hirnaktivitäten in riechrelevanten Bezirken während Duftdarbietung über ein Olfaktometer zu registrieren und letztendlich die Aufzeichnung des BO im MRT mit anschließender Volumetrie. Die Therapie mit dem Riechtraining erhielten nur Patienten, Normosmiker wurden nicht behandelt und daher nur einmalig untersucht. Ziel war es, festzustellen, ob es Unterschiede in der zentralen Verarbeitung von Duftreizen und Unterschiede der Bulbusvolumina zwischen den einzelnen Gruppen gibt und ob eine Behandlung mit dem Riechtraining zu Veränderungen dieser Parameter führen kann. Letztendlich sollte der klinische Nutzen des Riechtrainings bewertet werden. Nach der Therapie kam es bei 28 % der Patienten zu einer Verbesserung der Riechleistung, bei 11 % zur Verschlechterung und bei 67 % ließ sich kein Effekt nachweisen. In den einzelnen Gruppen kam es bei 33 % der Anosmiker und 22 % der Hyposmiker zu einer Verbesserung. Diese Ergebnisse sind klar von einer Spontanerholung abzugrenzen und somit einem Effekt des Riechtrainings zuzuschreiben. Bestätigt wird dies durch die Beobachtung, dass sich auch Patienten nach bereits 10 und 15-jährig bestehender Riechminderung verbessern konnten. Im fMRT fanden sich wie erwartet Aktivitäten in riechrelevanten Bezirken, v.a. bei den Normosmikern, da ein intaktes Riechvermögen mit einer regelrechten zentralen Verarbeitung einhergeht. Bei hyposmischen Patienten kam es ebenso zur Aktivierung olfaktorischer Areale, wobei sich bei verringerter Riechleistung ein verändertes Aktivierungsmuster nachweisen ließ. Bei den anosmischen Studienteilnehmern hingegen fanden sich lediglich unspezifische Aktivierungen. Der

gruppeninterne Vergleich zeigte auf, dass ein reduziertes Riechvermögen auch mit verringerter zentraler Aktivität und somit Verarbeitung einhergeht. Nach Anwendung des Riechtrainings kam es zu keiner messbaren Veränderung im fMRT bei den Anosmikern. Bei den hyposmischen Patienten hingegen ließen sich signifikante Mehraktivierungen in zentralen Riecharealen aufzeigen, was auf eine Modifikation durch die Therapie hindeutet. Durch die Bestimmung der BO-Volumina fand sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem Volumen und der Riechleistung. Diese Ergebnisse reihen sich in die Resultate zahlreicher vorangegangener Studien ein. Nach Behandlung konnten trotz steigender Riechleistung keine Volumenänderungen vermessen werden. Eine negative Korrelation fand sich zwischen Dauer der bestehenden Riechminderung und Riechleistung sowie BO Volumen, was auf einen progredienten Prozess hindeutet. Auffallend war, dass eine Verbesserung der Riechleistung nur bei Patienten mit einem initialen Gesamtbulbusvolumen von größer als 43 mm³ beobachtet wurde. Da bereits in einer vorangegangenen Studie ähnliches festgestellt wurde, ist dieser Wert als prognostischer Faktor anzusehen. Das bedeutet, Patienten mit größeren Bulbi besitzen im Gegensatz zu denen mit kleineren das Potential zur Verbesserung des Geruchssinnes. Keinen Einfluss auf den Effekt der Therapie hatten die Dauer der Anwendung und die Dauer der Riechstörung.

Zusammenfassend konnten Unterschiede auf funktioneller und morphologischer Ebene in Abhängigkeit von der Riechleistung aufgezeigt werden. Des Weiteren wurde ein therapeutischer Nutzen des Riechtrainings nachgewiesen. Diesbezüglich ließen sich neben einer signifikanten Verbesserung der Riechleistungen auch funktionelle Veränderungen auf zentraler Ebene beweisen. Auf Bulbusebene fanden sich keine Hinweise für morphologische Veränderungen. Diese werden jedoch im mikroskopischen Bereich vermutet und sollten durch weiterführende Studien geklärt werden, da diese ggf. erst mit einer gewissen Latenz messbar werden. In Zukunft sollte ebenso die Nachhaltigkeit des Riechtrainings geklärt werden. Um bessere prognostische Aussagen treffen zu können, ist auch die weitere Erforschung des Zusammenhangs zwischen Lokalisation der zentralen Schädigung und Auswirkung auf die Riechleistung erforderlich.

Aufgrund des nachgewiesenen Effektes, ist die klinische Etablierung des Riechtrainings zu empfehlen. Niedrige Behandlungskosten, das Fehlen von Nebenwirkung und die Einfachheit der Anwendung sind hierbei positiv zu erwähnen. Auch die Durchführung der Bulbusvolumetrie kann für Patienten hinsichtlich der Prognoseabschätzung im klinischen Alltag von Bedeutung sein. FMRT Untersuchungen sind für Gruppenanalysen gut geeignet, nicht jedoch um individuelle Aussagen treffen zu können. Daher bleibt diese Methode der Wissenschaft vorbehalten.

7 Summary

Olfactory disorders can decrease the quality of life. Especially for patients with posttraumatic reasons there hasn't been proven an effective therapy yet. This shows the importance of research. A prospective study was performed with patients with posttraumatic olfactory loss and healthy subjects. 25 patients aged from 23 to 72 (mean age 51.4; 16 men, 9 women) were included to the anosmic group. 22 patients from 29 to 74 years (mean age 52, 4; 10 men, 12 women) participated at the hyposmic group and 20 persons aged from 29 to 74 (mean age 47.8; 15 men, 5 women) performed in the normosmic group. An olfactory training composed of rose, eucalyptus, lemon and cloves odor was used by the hyposmic and anosmic patients over a period of 6 months. Before and after the training the subjects received: 1. the Sniffin Sticks test to assess the olfactory function, 2. fMRI recordings to register brain activities in areas of olfactory processing while smelling odors presented by a mobile olfactometer, 3. volumetric measurements of the olfactory bulb. The normosmic persons weren't treated and took only one-time part at the investigations. The aim of these research was whether there is a difference in central processing of odors or a difference of olfactory bulb volumes between the tested groups and if the treatment causes changes of these parameters. Finally the clinical benefit should be examined. After therapy in 28% of patients there was an increase of olfactory function seen. 11% of patients got worse and 67% stayed without a change of olfactory function. An increase of olfactory function was observed at 33% of anosmics and 22% of hyposmics. These results could be isolated from spontaneous improvements, accordingly they were caused by treatment with olfactory training. It is indicated that improvement was also seen in subjects with olfactory disorders since 10 and 15 years. In fMRI we observed activities in odor processing related areas especially in normosmics. As assumed an intact olfactory function is associated with regular central processing. In the hyposmic group there were also correlated activities recorded but modified, caused by reduced olfactory performance. In anosmic subjects only nonspecific activities were registered. The internal comparison of groups showed a correlation between a decreased olfactory function and a reduced central activity and processing. After treatment with training there was no change of activities in anosmic patients, as opposed to this hyposmic patients showed an increase of activities in associated areas. This indicates a central modification induced by therapy. The volumetric measurement of the olfactory bulb revealed a positive correlation between bulb volume and olfactory function. These results are accompanied by findings of previous studies. After treatment there was no change of volume, despite of the improvement of olfactory performance.

A negative correlation was seen between duration of the disorder and the olfactory function as well as the bulb volume. This suggests a progressive process. Remarkable was that an increase of olfactory function was only demonstrated in subjects with initial total bulb volume larger than 43 mm³. The same result was even shown in an earlier study. Therefore this is a prognostic value. That means only patients with a total bulb volume larger than 43 mm³ may have the potential for improvement. The period of treatment and duration of olfactory disorder did not influence the effect of the olfactory training.

All in all differences in functional and morphologic levels were observed, dependent on olfactory function. Furthermore a therapeutic use of olfactory training was proven. Regarding this there were established significant increases of olfactory performance and functional central changes. Morphologic effects to the olfactory bulb weren't seen, but they are assumed on microscopic level. Maybe following studies could clarify if changes like this can be measured not until latency. There should be examined also the sustainability of olfactory training. Moreover investigations about localization of central impairment and the effects of olfactory function could help to find prognostic parameters.

In conjunction to the mentioned results the clinical establishment of the olfactory training is advised. Positively are low medical cost, missing undesirable side effects and a simple usage. Also the performance of volumetric measurement of the olfactory bulb could be important for prognostic estimation. FMRI investigations are suitable for analyses of groups but not for individuals. Therefore this method is reserved for research.

8 Literaturverzeichnis

- ABOLMAALI, N., HUMMEL, T., DAMM, M. & DIETZ, A. 2009. Moderne bildgebende Diagnostik bei Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otol*, 88, 10-16.
- AIBA T., SUGIURA M., MORI J., MATSUMOTO K., TOMIYAAMA K., OKUDA F. & Y., N. 1998. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta oto laryngologica. Supplementum.*, 538, 202-204.
- ASCHENBRENNER, K., HUMMEL, C., TESZMER, K., KRONE, F., ISHIMARU, T., SEO, H. S. & HUMMEL, T. 2008. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope*, 118, 135-144.
- BERGMANN, O., LIEBL, J., BERNARD, S., ALKASS, K., YEUNG, M. S., STEIER, P., KUTSCHERA, W., JOHNSON, L., LANDEN, M., DRUID, H., SPALDING, K. L. & FRISEN, J. 2012. The age of olfactory bulb neurons in humans. *Neuron*, 74, 634-9.
- BITTER, T., BRUDERLE, J., GUDZIOL, H., BURMEISTER, H. P., GASER, C. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2010. Gray and white matter reduction in hyposmic subjects--A voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1347, 42-7.
- BITTER, T., GUDZIOL, H., BUMEISTER, H. P., MENTZEL, H. J., GASER, C. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2011. Volumenänderung der grauen Hirnsubstanz bei Anosmikern - Erkenntnisse durch voxelbasierte Morphometrie. *HNO* 2011, 59, 248-254.
- BURKE, S. M., VELTMAN, D. J., GERBER, J. C., HUMMEL, T. & BAKKER, J. 2012. Heterosexual men and women both show a hypothalamic response to the chemosignal androstadienone. *PLoS one*, 7.
- BUSCHHUTER, D., SMITKA, M., PUSCHMANN, S., GERBER, J. C., WITT, M., ABOLMAALI, N. D. & HUMMEL, T. 2008. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42, 498-502.
- CABEZA, R. & KINGSTONE, A. 2001. *Handbook of Neuroimaging of Cognition*, Massachusetts Institute of Technology.
- CAMINITI, F., CIURLEO, R., BRAMANTI, P. & MARINO, S. 2013. Persistent anosmia in a traumatic brain injury patient: Role of orbitofrontal Cortex. *Brain Inj*.
- CHOW, S. F., WICK, S. D. & RIECKE, H. 2012. Neurogenesis drives stimulus decorrelation in a model of the olfactory bulb. *PLoS Comput Biol*, 8, e1002398.
- COSTANZO, R. M. & MIWA, T. 2006. Posttraumatic olfactory loss. *Adv Otorhinolaryngol*, 63, 99-107.
- CUMMINGS, D. M., HENNING, H. E. & BRUNJES, P. C. 1997. Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *Journal of Neuroscience*, 17, 7433-7440.
- CURTIS, M. A., KAM, M., NANNMARK, U., ANDERSON, M. F., AXELL, M. Z., WIKKELSO, C., HOLTÅS, S., VAN ROON-MOM, W. M. C., BJÖRK-ERIKSSON, T., NORDBORG, C., FRISÉN, J., DRAGUNOW, M., FAULL, R. L. M. & ERIKSSON, P. S. 2007. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315, 1243-1249.
- DAMM, M., PIKART, L. K., REIMANN, H., BURKERT, S., GOKTAS, O., HAXEL, B., FREY, S., CHARALAMPAKIS, I., BEULE, A., RENNER, B., HUMMEL, T. & HUTTENBRINK, K. B. 2013. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope*.

- DOTY, R. L., YOUSEM, D. M., PHAM, L. T., KRESHAK, A. A., GECKLE, R. & LEE, W. W. 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 54, 1131-40.
- FACHGESELLSCHAFTEN, A. D. W. M. 2007. Riechstörungen - Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie [Online]. AWMF online. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050_S2_Riechstoe_rungen_mit_Algorithmus_05-2007_05-2011_01.pdf [Accessed 21.3.13 2013].
- FRASNELLI, J. & HUMMEL, T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 262, 231-235.
- FRASNELLI, J., LUNDSTRÖM, J., BOYLE, J., DJORDJEVIC, J., ZATORRE, R. & JONES-GOTMAN, M. 2010. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201, 1-11.
- FRISTON, K. J., ASHBURNER, J. T., KIEBEL, S. J., NICHOLS, T. E. & PENNY, W. D. 2007. *Statistical Parametric Mapping, The Analysis of Functional Brain Images*, London, Burlington, San Diego, Academic Press is an imprint of Elsevier.
- FUJII, M., FUKAZAWA, K., TAKAYASU, S. & SAKAGAMI, M. 2002. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Auris Nasus Larynx*, 29, 35-40.
- GEISSLER, K., REIMANN, H., GUDZIOL, H., BITTER, T. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2013. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
- GHEUSI, G. & LLEDO, P. 2007. Control of early events in olfactory processing by adult neurogenesis. *Chem Senses*, 32, 397-409.
- GÓMEZ, C., BRIÑÓN, J. G., COLADO, M. I., ORIO, L., VIDAL, M., BARBADO, M. V. & ALONSO, J. R. 2006. Differential effects of unilateral olfactory deprivation on noradrenergic and cholinergic systems in the main olfactory bulb of the rat. *Neuroscience*, 141, 2117-2128.
- GOTTFRIED, J. A., WINSTON, J. S. & DOLAN, R. J. 2006. Dissociable Codes of Odor Quality and Odorant Structure in Human Piriform Cortex. *Neuron*, 49, 467-479.
- GUDZIOL, V., BUSCHHUTER, D., ABOLMAALI, N., GERBER, J., ROMBAUX, P. & HUMMEL, T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis--a longitudinal study. *Brain*, 132, 3096-101.
- HAEHNER, A., RODEWALD, A., GERBER, J. C. & HUMMEL, T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 134, 621-624.
- HAEHNER, A., TOSCH, C., WOLZ, M., KLINGELHOEFER, L., FAUSER, M., STORCH, A., REICHMANN, H. & HUMMEL, T. 2013. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS one*, 8, e61680.
- HATT, H. 2004. *Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction*. Chemistry & Biodiversity, 1, 1857-1869.
- HUART, C., ROMBAUX, P. & HUMMEL, T. 2013. Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Molecules*, 18, 11586-600.
- HUMMEL, C. 2012. SPM8-Einführung 12-12. Dresden: Interdisziplinäres Zentrum "Riechen und Schmecken", Universitäts-HNO Klinik, TU Dresden.
- HUMMEL, T., HAEHNER, A., HUMMEL, C., CROY, I. & IANNILLI, E. 2013a. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237, 51-5.

- HUMMEL, T., HENKEL, S., NEGOIAS, S., GALVAN, J. R., BOGDANOV, V., HOPP, P., HALLMEYER-ELGNER, S., GERBER, J., REUNER, U. & HAEHNER, A. 2013b. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol*, 260, 1004-8.
- HUMMEL, T., KOBAL, G., GUDZIOL, H. & MACKAY-SIM, A. 2007. Norminative 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, 237-243.
- HUMMEL, T., MOHAMMADIAN, P. & KOBAL, G. 1998. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem Senses*, 23, 541-544.
- HUMMEL, T. & NORDIN, S. 2005. Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-laryngologica*, 125, 116-121.
- HUMMEL, T., RISSOM, K., REDEN, J., HAEHNER, A., WEIDENBECHER, M. & HÜTTENBRINK, K.-B. 2009. Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss. *Laryngoscope*, 119, 496-499.
- 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. *Chem Senses*, 22, 39-52.
- HUMMEL, T. & WELGE-LÜSSEN, A. 2009. Riech- und Schmeckstörungen, Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze, Kapitel 10 Ausblick, Stuttgart, Thieme.
- IKEDA, K., SAKURADA, T., TAKASAKA, T., OKITSU, T. & YOSHIDA, S. 1995. Anosmia following head trauma: Preliminary study of steroid treatment. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 177, 343-351.
- JIANG, R. S., WU, S. H., LIANG, K. L., SHIAO, J. Y., HSIN, C. H. & SU, M. C. 2010. Steroid treatment of posttraumatic anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 267, 1563-7.
- KERN, R. C., QUINN, B., ROSSEAU, G. & FARBMAN, A. I. 2000. Post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 110, 2106-2109.
- KOBAL, G., KLIMEK, L., WOLFENBERGER, M., GUDZIOL, H., TEMMEL, A., OWEN, C. M., SEEBER, H., PAULI, E. & HUMMEL, T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257, 205-211.
- LANDIS, B. N., HUMMEL, T. & LACROIX, J. S. 2005. Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 30, 69-105.
- LANDIS, B. N., KONNERTH, C. G. & HUMMEL, T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114, 1764-9.
- LANDIS, B. N., STOW, N. W., LACROIX, J. S., HUGENTOBLER, M. & HUMMEL, T. 2009. Olfactory disorders: the patients' view. *Rhinology*, 47, 454-9.
- LAZARINI, F. & LLEDO, P.-M. 2011. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends in Neurosciences*, 34, 20-30.
- LEVY, L. M., HENKIN, R. I., HUTTER, A., LIN, C. S., MARTINS, D. & SCHELLINGER, D. 1997. Functional MRI of human olfaction. *J Comput Assist Tomogr*, 21, 849-56.
- LLEDO, P., ALONSO, M. & GRUBB, M. 2006. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Neuroscience*, 7, 179-193.

- MAI, J. K., ASSHEUER, J. & PAXINOS, G. 2004. Atlas of the Human Brain, London, San Diego, Elsevier Academic Press.
- MARUNIAK, J. A., TAYLOR, J. A., HENEGAR, J. R. & WILLIAMS, M. B. 1989. Unilateral naris closure in adult mice: atrophy of the deprived-side olfactory bulbs. *Brain Res Dev Brain Res*, 47, 27-33.
- MORROT, G., BONNY, J.-M., LEHALLIER, B. & ZANCA, M. 2013. fMRI of human olfaction at the individual level: Interindividual variability. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 37, 92-100.
- MUELLER, 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, 475-478.
- MUELLER, C. A. & HUMMEL, T. 2009. Recovery of olfactory function after nine years of post-traumatic anosmia: a case report. *J Med Case Rep*, 3, 9283.
- NEULAND, C., BITTER, T., MARSCHNER, H., GUDZIOL, H. & GUNTINAS-LICHIUS, O. 2011. Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *Laryngoscope*, 121, 867-72.
- NORDIN, S. & BRAMERSON, A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8, 10-5.
- PLAILLY, J., RADNOVICH, A. J., SABRI, M., ROYET, J.-P. & KAREKEN, D. A. 2007. Involvement of the left anterior insula and frontopolar gyrus in odor discrimination. *Human Brain Mapping*, 28, 363-372.
- POLDRACK, R. A., MUMFORD, J. A. & NICHOLS, T. E. 2011. Handbook of functional MRI. Data Analysis, New York.
- REDEN, J., LILL, K., ZAHNERT, T., HAEHNER, A. & HUMMEL, T. 2012. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope*, 122, 1906-9.
- REDEN, J., MUELLER, A., MUELLER, 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 and Neck Surgery*, 132, 265-269.
- REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. 2011. Radiologie, Stuttgart, Thieme.
- ROBERTS, R. J., SHEEHAN, W., THURBER, S. & ROBERTS, M. A. 2010. Functional neuro-imaging and post-traumatic olfactory impairment. *Indian J Psychol Med*, 32, 93-8.
- ROCHEFORT, C., GHEUSI, G., VINCENT, J.-D. & LLEDO, P.-M. 2002. Enriched Odor Exposure Increases the Number of Newborn Neurons in the Adult Olfactory Bulb and Improves Odor Memory. *The Journal of Neuroscience*, 22, 2679-2689.
- ROLLS, E. T. 2004. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.
- ROMBAUX, P., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2009a. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology*, 47, 3-9.
- ROMBAUX, P., GRANDIN, C. & DUPREZ, T. 2009b. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-Ent*, 53-60.
- ROMBAUX, P., HUART, C., DEGGOUJ, N., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2012. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in

- postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147, 1136-41.
- ROMBAUX, P., MOURAUX, A., BERTRAND, B., NICOLAS, G., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2006a. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 116, 436-9.
- ROMBAUX, P., MOURAUX, A., BERTRAND, B., NICOLAS, G., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2006b. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope*, 116, 901-905.
- ROMBAUX, P., POTIER, H., MARKESSIS, E., DUPREZ, T. & HUMMEL, T. 2010. Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267, 1551-1556.
- SAUER, R., KAUFFMANN, G. W. & MOSER, E. 2001. *Radiologie*, München, Jena, Urban & Fischer.
- SAVIC, I. 2002. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *The Neuroscientist*, 8, 204-211.
- SCHRIEVER, V. A., REITHER, N., GERBER, J., IANNILLI, E. & HUMMEL, T. 2012. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*.
- SEUBERT, J., FREIHERR, J., DJORDJEVIC, J. & LUNDSTROM, J. N. 2012. Statistical localization of human olfactory cortex. *NeuroImage*, 66C, 333-342.
- SOMMER, J. U., MABOSHE, W., GRIEBE, M., HEISER, C., HORMANN, K., STUCK, B. A. & HUMMEL, T. 2012. A mobile olfactometer for fMRI-studies. *J Neurosci Methods*, 209, 189-94.
- SUMNER, D. 1964. POST-TRAUMATIC ANOSMIA. *Brain*, 87, 107-120.
- TEMMELE, 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, 635-641.
- TOMII, M. 2012. Strength testing of the human olfactory nerve at the frontal skull base. *Neurosurgical Review*, 35, 555-561.
- VARNEY, N. R., PINKSTON, J. B. & WU, J. C. 2001. Quantitative PET findings in patients with posttraumatic anosmia. *J Head Trauma Rehabil*, 16, 253-9.
- WELGE-LUSSEN, A., HILGENFELD, A., MEUSEL, T. & HUMMEL, T. 2012. Long-term follow-up of posttraumatic olfactory disorders. *Rhinology*, 50, 67-72.
- WELGE-LÜSSEN, A. & HUMMEL, T. 2009. *Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer, medikamentöser, toxischer, postoperativer und anderer Ätiologien - Posttraumatische Riechstörungen* Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- WHITMAN, M. C. & GREER, C. A. 2009. Adult neurogenesis and the olfactory system. *Progress in Neurobiology*, 89, 162-175.
- WITT, M. & HANSEN, A. 2009. *Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- WYSOCKI, C. J., DORRIES, K. M. & BEACHAMP, G. K. 1989. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86, 7976-7978.
- YOUSEM, D. M., GECKLE, R. J., BILKER, W. B. & DOTY, R. L. 1998. Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes: Normative Data across Decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 546-555.

- YOUSEM, D. M., GECKLE, R. J., BILKER, W. B., KROGER, H. & DOTY, R. L. 1999. Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol*, 6, 264-72.
- YOUSEM, D. M., GECKLE, R. J., BILKER, W. B., MCKEOWN, D. A. & DOTY, R. L. 1996. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *American Journal of Neuroradiology*, 17, 1171-9.
- YOUSEM, D. M., GECKLE, R. J., DOTY, R. L. & BILKER, W. B. 1997. Reproducibility and reliability of volumetric measurements of olfactory eloquent structures. *Acad Radiol*, 4, 264-9.
- ZUSHO, H. 1982. Posttraumatic anosmia. *Archives of Otolaryngology*, 108, 90-92.

9.5 Tabellen

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des SDI-Tests vor Riechtraining

Daten	Anosmie	Hyposmie	Normosmie	Gesamtergebnis
SDI				
MW	11,3	22,0	33,1	20,9
Min	6,0	16,0	28,8	6,0
Max	15,5	30,5	37,5	37,5
SD	2,6	4,1	2,9	9,4
Var	7,0	17,0	8,2	89,0
Schwelle				
MW	1,1	3,5	7,7	3,9
Min	1,0	1,0	4,0	1,0
Max	2,3	8,8	12,5	12,5
SD	0,3	2,3	2,4	3,3
Var	0,1	5,1	5,6	10,7
Diskrimination				
MW	6,4	10,0	12,2	9,4
Min	1,0	6,0	9,0	1,0
Max	10,0	13,0	14,0	14,0
SD	2,3	1,9	1,5	3,1
Var	5,1	3,8	2,3	9,6
Identifikation				
MW	3,8	8,4	13,6	8,2
Min	1,0	5,0	11,0	1,0
Max	8,0	13,0	15,0	15,0
SD	1,6	2,5	1,2	4,4
Var	2,5	6,1	1,5	19,5

In der Tabelle sind sowohl für den gesamten SDI-Test als auch für die einzelnen Untertests vor Anwendung des Riechtrainings die Mittelwerte, Minima, Maxima, Standardabweichung und Varianz angegeben.

Tabelle 8: Deskriptive Statistik des SDI-Tests nach Riechtraining

Daten	Anosmie	Hyposmie	Gesamtergebnis
SDI			
MW	15,3	23,9	19,2
Min	5,0	11,0	5,0
Max	28,5	32,0	32,0
SD	6,5	5,4	7,3
Var	42,1	28,7	53,9
Schwelle			
MW	2,5	4,2	3,3
Min	1,0	1,0	1,0
Max	13,8	9,8	13,8
SD	3,2	3,0	3,2
Var	10,4	9,1	10,3
Diskrimination			
MW	7,6	10,1	8,7
Min	3,0	6,0	3,0
Max	14,0	14,0	14,0
SD	2,9	1,8	2,8
Var	8,6	3,3	7,7
Identifikation			
MW	5,2	9,6	7,2
Min	1,0	2,0	1,0
Max	12,0	14,0	14,0
SD	3,0	2,9	3,7
Var	9,0	8,4	13,4

In der Tabelle sind sowohl für den gesamten SDI-Test als auch für die einzelnen Untertests nach Anwendung des Riechtrainings die Mittelwerte, Minima, Maxima, Standardabweichung und Varianz angegeben.

Tabelle 9: Aktivierungen der Gruppe Hyposmie, On versus Off

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	36	5,89	-50	22	16	Linker G. frontalis inferior (P. Triangularis)
2	34	4,79	44	46	6	Rechter G. frontalis medius
3	33	4,8	14	0	22	Rechter Ncl. caudatus
4	26	5,31	38	40	-8	Rechter G. frontalis inferior (P. Orbitalis)
5	26	4,84	2	-62	-24	Vermis des Cerebellum
6	22	5,33	-18	14	0	Linkes Putamen
7	22	4,99	6	-48	-18	Vermis des Cerebellum
8	21	4,9	0	-70	-6	Vermis des Cerebellum
9	18	6,87	-50	-28	-14	Linker G. temporalis medius
10	16	4,5	-34	46	20	Linker G. frontalis medius

Zu sehen sind die Aktivierungen der Gruppe Hyposmie für die Bedingung On versus Off. Dabei wurden Aktivitäten im orbitofrontalen Kortex sowie Putamen und Ncl. caudatus nachgewiesen. Die Tabelle enthält die dazugehörigen t-Werte, die Koordinaten des MNI-Systems sowie die Zuordnung zu den aktivierten Bereichen.

Tabelle 10: Aktivierungen der Gruppe Anosmie, On versus Off

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	56	5,61	-24	-38	-32	Linkes Cerebellum
2	39	6,23	60	4	16	Rechtes Rolandsches Operculum
3	26	4,17	-46	38	22	Linker G. frontalis medius
4	21	4,95	34	-46	-28	Rechtes Cerebellum

Abgebildet sind die aktivierten Hirnareale der Gruppe Anosmie für die Bedingung On versus Off. Es findet sich keine Aktivierung in einem riechrelevanten Areal.

Tabelle 11: Hyposmie nach versus vor Riechtraining

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	18	5,72	12	22	24	Rechtes anteriores Cingulum
2	14	5,6	-46	38	8	Linker G. frontalis inferior (P. Triangularis)
3	12	5,39	0	34	42	Linker G. medialis superior
4	11	5,37	-46	-66	48	Linker G. angularis
5	7	4,38	-26	12	46	Linker G. frontalis medius
6	6	4,27	-20	-6	4	Linkes Pallidum

Dargestellt sind die errechneten Cluster in der Gruppe Hyposmie im Vergleich von vor und nach Anwendung des Riechtrainings. Angewendet wurde der Paired-t-Test. Eine Mehraktivierung im Bereich des vorderen Cingulums stellt sich als signifikant dar.

Tabelle 12: Normosmie versus Hyposmie

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	18	4,26	-18	-18	60	Linker G. precentralis
2	11	3,59	-58	-20	-8	Linker G. temporalis medius
3	11	4,01	-46	16	-30	Linker Polus temporalis medius
4	9	3,49	42	-36	42	Rechter G. supramarginalis
5	9	3,74	-48	2	12	Linkes Operculum rolandi
6	7	3,86	28	-12	-22	Rechter Hippocampus
7	6	4,14	40	6	22	Rechter G. frontalis inferior (P. Opercularis)

In der Tabelle sind die Aktivierungen des Vergleichs der Gruppen Normosmie gegenüber Hyposmie im multifaktoriellen Design dargestellt. Normosmiker hatten unter anderem eine signifikante Mehraktivierung des Hippocampus (Cluster 6).

Tabelle 13: Normosmie versus Anosmie

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	35	4	-28	-80	-14	Linker G. lingualis
2	19	3,68	4	-30	64	Rechter Lobulus paracentralis
3	18	3,92	0	-56	60	Linker Precuneus
4	16	5,06	38	6	24	Rechter G. frontalis inferior (P. Opercularis)
5	16	3,74	52	6	-8	Rechter Polus temporalis
6	11	4,09	24	-32	-24	Rechtes Cerebellum
7	9	3,58	-12	-94	12	Linker G. occipitalis superior
8	8	3,9	-38	10	0	Linker G. insularis
9	7	4	24	0	44	Rechter G. frontalis superior
10	7	3,65	-52	8	36	Linker G. praecentralis
11	6	3,64	-38	-76	-18	Linker G. fusiformis

Aufgeführt sind die aktivierten Bereiche des Vergleichs der Gruppe Normosmie gegenüber Anosmie im multifaktoriellen Design. Es findet sich eine Mehraktivierung der Inselrinde (Cluster 8).

Tabelle 14: Hyposmie versus Anosmie

Cluster	Voxel	T	M	N	I	Region
1	17	3,56	-20	-82	-14	Linker G. lingualis
2	15	3,84	-16	-92	4	Linker G. occipitalis superior
3	15	4,79	-20	20	0	Linkes Putamen
4	10	4,29	-50	-26	-16	Linker G. temporalis medius
5	10	3,93	36	2	-22	Rechtes Operculum frontale
6	8	3,6	28	4	-6	Rechtes Putamen
7	6	3,74	-4	-42	-22	Vermis des Cerebellum

Dargestellt sind die Ergebnisse der Gegenüberstellung der Hyposmiker versus Anosmiker im multifaktoriellen Design. Auch hier ließen sich Mehraktivierungen herausarbeiten, unter anderem im Bereich des Putamen (Cluster 3 und 6).

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Bewertung von Intensität und Hedonik

	Anosmie		Hyposmie				Normosmie			
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post		
	Kaffee	Pfirsich	Kaffee	Pfirsich	Kaffee	Pfirsich	Kaffee	Pfirsich		
Intensität										
MW	1,02	0,94	2,50	2,28	2,92	3,34	3,67	3,43	5,20	6,08
SD	1,55	1,31	2,42	2,41	2,52	2,78	2,41	2,42	2,36	2,55
Max	6	5	10	8	8	10	8	7	10	10
Min	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Var	2,40	1,72	5,85	5,79	6,34	7,74	5,82	5,84	5,55	6,48
Hedonik										
MW	0,67	0,85	1,38	1,28	1,58	1,67	1,80	1,43	1,43	1,48
SD	1,83	2,02	2,34	1,95	2,23	1,92	1,94	2,25	2,56	2,75
Max	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5
Min	-5	-4	-4	-5	-3	-3	-3	-3	-4	-5
Var	3,33	4,08	5,47	3,79	4,95	3,68	3,75	5,08	6,56	7,54

Die Tabelle bildet die deskriptiven Werte der Bewertung für Intensität und Hedonik der Düfte Kaffee und Pfirsich in den jeweiligen Gruppen ab. Die Bewertung der Intensität erfolgte auf eine Skala von 0 (keine Wahrnehmung) bis 10 (maximale Wahrnehmung.) Für die Hedonik wurden -5 (sehr unangenehm) bis +5 (sehr angenehm) Punkte vergeben.

Tabelle 16: Deskriptive Statistik der Bulbusvolumetrie

Bulbusvolumen	Anosmie	Hyposmie	Normosmie
PRÄ			
<i>rechts</i>			
MW	30,86	45,23	56,11
Max	69,29	75,61	80,68
Min	0,00	0,00	40,49
SD	23,29	21,15	13,75
Var	542,26	447,50	189,14
<i>links</i>			
MW	33,97	47,98	57,13
Max	63,96	75,30	85,42
Min	0,00	13,92	38,60
SD	21,29	16,55	14,21
Var	453,11	273,84	201,88
POST			
<i>rechts</i>			
MW	33,89	52,14	
Max	82,57	82,89	
Min	0,00	16,45	
SD	26,39	15,39	
Var	696,52	236,72	
<i>links</i>			
MW	34,96	47,52	
Max	64,23	68,65	
Min	0,00	16,45	
SD	20,97	17,49	
Var	439,82	305,91	

Dargestellt in der Tabelle sind die deskriptiven Werte der Bulbusvolumetrie sowohl für den linken als auch für den rechten BO vor (PRÄ) und nach (POST) Therapie in den drei Studiengruppen.

Tabelle 17: Daten der Patienten, die sich im SDI- Test verbessern konnten

Proband	Alter in Jahren	Dauer Riechtraining in Monaten	Dauer Riechstörung in Jahren	SDI in Punkten	größter Bulbus in mm ³	gesamtes OB Volumen (links + rechts) in mm ³
Pb_18	48	6,03	15,31	11	50,31	50,31
Pb_21	44	6,03	0,26	18,5	45,88	77,52
Pb_27	75	6,03	1,27	12	27,52	43,02
Pb_28	51	8,17	0,00	8	69,29	133,25
Pb_48	62	7,13	0,59	24,25	64,55	127,51
Pb_49	54	6,10	4,99	11	55,68	110,72
Pb_50	33	6,10	0,42	6,25	60,12	105,68
Pb_52	53	7,10	3,63	19,25	75,61	150,91
Pb_54	49	6,13	2,36	10	43,35	78,15
Pb_63	70	8,17	1,02	12,5	46,82	79,41
Pb_64	74	6,07	10,48	20	69,61	119,18
MW	55,73	6,64	3,67	13,89	55,34	97,79
SD	13,19	0,86	4,93	5,70	14,22	34,70
Max	75	8,17	15,31	24,25	75,61	150,91
Min	33	6,03	0	6,25	27,52	43,02
Var	174,02	0,74	24,33	32,50	202,20	1203,79

Im oberen Teil der Tabelle sind die Daten der 11 Patienten zu entnehmen, die sich um mindestens 5,5 Punkte im Riechtest verbesserten. Alle angegebenen Werte beziehen sich auf den Zeitpunkt vor Beginn der Therapie. Im unteren Teil sind die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die einzelnen Parameter abgebildet. Pb_27 war der Proband mit dem geringsten BO Gesamtvolumen (43 mm³) der sich noch verbessert hat