

Aus dem
CharitéCentrum 16
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, CCM
Centrumsleitung: Prof. Dr. med. M. Gross
Kommiss. Leiter: PD. Dr. med. B. Sedlmaier

Neue Optionen in der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Herrn Dr. med. Önder Göktas
geboren am 06.11.1973 in Weingarten

Eingereicht am:

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Boris Alexander Stuck

2.Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Gosepath

Neue Optionen in der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Anatomie und Funktion der Nase
 - 1.2. Riechfunktion und Physiologie des Riechens
 - 1.3. Ätiologie von Riechstörungen
 - 1.4. Einteilungsschemata von Riechstörungen

2. Kriterien für die Einteilung der Riechstörung nach der Ätiologie
 - 2.1. Sinunasale Riechstörungen
 - 2.2. Postvirale Riechstörungen
 - 2.3. Posttraumatische Riechstörungen
 - 2.4. Neurodegenerative Riechstörungen
 - 2.5. Funktionell-anatomische Riechstörungen
 - 2.6. Idiopathische Riechstörungen
 - 2.7. Diagnostik von Riechstörungen
 - 2.8. Therapie von Riechstörungen

3. Darstellung der eigenen Arbeiten
 - 3.1. Klinische Resultate
 - 3.1.1. Göktas O, Lammert I, Berl J, Schrom T.
Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie – der Riechschlauch. *Laryngorhinootologie* 2005, 84(11):829-832

 - 3.1.2. Göktas O, Fleiner F, Paschen C, Lammert I, Schrom T.
Rehabilitation of the olfactory sense after laryngectomy: long-term use of the larynx bypass. *Ear Nose Throat J* 2008, 87(9):528-530

 - 3.1.3. Goektas O, Fleiner F, Frieler K, Scherer H, Paschen C.
The scent-diffusing ventilator for rehabilitation of olfactory function after laryngectomy. *Am J Rhinol* 2008, 22(5):487-490

3.1.4. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C.
Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI
and comparison with subjective and objective olfactometry. Eur J
Radiol 2009; 71: 469-473

3.1.5. Bauknecht C, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Goektas O.
Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und
volumetrischer Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT.
RöFo 2009, in press

3.2. Zusatzuntersuchungen

3.2.1. Fleiner F, Goktas O.
Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders – a
new application technique. Indian Journal of Otolaryngology 2009,
in press

4. Diskussion

4.1. Klinische Resultate

4.2. Zusatzuntersuchungen

5. Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

6. Literaturangaben aus dem freien Text

7. Anhang

7.1. Patentantrag

7.2. Originalarbeiten

Danksagung

Erklärung

Neue Optionen in der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen

Abkürzungen

| | |
|-------|--|
| BO | Bulbus olfactorius |
| cAMP | cyclisches Adenosinmonophosphat |
| CCCRC | Connecticut Chemosensory Clinical Research Test |
| FESS | functional endoscopic sinus surgery |
| GDT | Guanosin-5'-diphosphat/- triphosphat |
| IPS | idiopathisches Parkinson Syndrom |
| MS | Multiple Sklerose |
| NAIM | nasal airflow inducing maneuver |
| OEP | olfaktorisch evozierte Potenziale |
| OBP | Odorant-Binding-Protein |
| OR | olfaktorische Rezeptoren |
| ORN | olfaktorische Rezeptorneurone |
| PKA | Proteinkinase A |
| RV | Riechventilator |
| RS | Riechschlauch |
| SDI | Schwelle – Diskrimination – Identifikation |
| UPSIT | University of Pennsylvania Smell Identification Test |
| URTI | upper respiratory tract infection |

1. Einleitung

Der Riechsinn ist entwicklungsgeschichtlich gemeinsam mit dem Geschmackssinn der älteste Teil des Endhirns [47]. Bei nicht so weit entwickelten Wirbeltieren ist der Riechsinn sogar das einzig vorhandene Sinnesorgan. Bei Säugetieren wie Hunden, Nagetieren oder einigen Vogelarten nimmt das Riechorgan eine ganz besondere Stellung ein. Er dient hier unter anderem zur Lokalisation von Nahrung, dem Unterscheiden von Freund und Feind sowie dem Erkennen des anderen Geschlechts [113, 152]. Daher ist bei diesen Lebewesen das olfaktorische System sehr gut entwickelt.

Der Geruchssinn spricht auch uns Menschen tiefer an als andere Sinnesorgane, da durch die Kopplung an das limbische System Riecheindrücke gewisse Erinnerungen und Emotionen in uns auslösen können [28]. Dem Riechsinn wurde im Hals-Nasen-Ohrenbereich lange Zeit weniger Bedeutung in der Diagnostik geschenkt als anderen Sinnesorganen wie dem Hör- und Gleichgewichtssinn. Vergleicht man die Errungenschaften auf dem Gebiet der Hördiagnostik und der Rehabilitation des Hörorgans sowohl operativ als auch mittels implantierbarer Hörgeräten [7] sind die - nicht zuletzt aufgrund der erst 1994 gegründeten Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie - vorangetriebenen wissenschaftlichen Untersuchungen des Riechorgans immer noch weit von dem entfernt, was in den anderen Bereichen bereits möglich ist. Umso wichtiger scheint es, diesen Forschungsbereich weiter voranzutreiben, um dem ältesten und für die Lebensqualität des Menschen sehr wichtigen Sinnesorgan, dem Riechsinn, den Platz einzuräumen, der ihm zusteht und um eine entsprechende Diagnostik und Therapie von Riechstörungen zu ermöglichen. Wenn man bedenkt, dass sich der Riechsinn im Bereich des Nasendachs befindet [86] und der äußeren Nase wichtige - die respiratorische Funktion [167] und die ästhetische Funktion - Aufgaben zukommen [111, 136], darf man diesen speziellen Abschnitt der Nase nicht außer Betracht lassen. Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit neuen Optionen sowohl in der

Diagnostik als auch Therapie von Riechstörungen. Neben der wissenschaftlichen Auswertung der klinischen Ergebnisse war auch die Praktikabilität von Interesse.

1.1. Anatomie der Nase

Die Nase nimmt eine zentrale Rolle des Gesichts ein. Aufgrund ihrer Anatomie und ihrer verschiedenen Funktionen gehört die Nase zu den unverwechselbaren Elementen im Gesichtsbereich. Nicht zuletzt dadurch kommt ihr in der ästhetischen Chirurgie eine besondere Bedeutung zu [111].

Die Nase stellt funktionell den Eintritt in die oberen Atemwege dar und ist gleichzeitig der Sitz des Geruchsinns [26, 112].

Anatomisch setzt sich die Nase aus der äußeren und der inneren Nase zusammen [21, 173].

Die äußere Nase besteht aus einem knöchernen Anteil, der sog. Nasenpyramide und aus einem knorpeligen Anteil, bestehend jeweils aus paarig angelegten Dreiecksknorpeln, der Crus mediale sowie der Crus laterale des Nasenspitzenknorpels [117].

Die innere Nase wird zusammengesetzt aus der Nasenhaupthöhle, bestehend aus Nasenscheidewand und den paarig angelegten Nasenmuscheln (untere, mittlere und obere) [173].

Die Nasenhaupthöhle erstreckt sich von der Nasenklappe vorne bis zu den Choanen dorsal.

Die innere Nase ist zudem der Sitz des Riechorgans [26, 75, 112]. Dieses ist im Gegensatz zum respiratorischen Epithel der übrigen Nasenschleimhaut mit einem olfaktorischen Sinnesepithel ausgekleidet [87] und befindet sich vor allem im Bereich des Nasendachs [40].

Die Nasennebenhöhlen als letzter Abschnitt der inneren Nase sind paarig angelegt und mit einem dünnen Flimmerepithel ausgekleidet [88, 89]. Der Zilienschlag ist in Richtung der Ostien gerichtet, welche die Nasennebenhöhlen mit der Nasenhaupthöhle verbinden [5, 6, 88].

Die Nase erfüllt im Wesentlichen drei Hauptfunktionen: Sie ist an der Atmung [158], der Wahrnehmung von Duftstoffen und an der Sprechbildung beteiligt. Die Nase dient beim Sprechen als Resonanzraum [174].

Durch die Regulierung des Atemstroms mit seinem zirkadianen Rhythmus [4, 146], der Erwärmung und Reinigung von Staubteilchen [17] sowie der Anfeuchtung der Atemluft durch Abgabe von Nasensekret [114] und dem Niesreiz [16] sind die respiratorischen Funktionen der Nase vollständig abgebildet.

1.2. Riechfunktion und Physiologie des Riechens

Das Riechepithel befindet sich beidseits im Bereich der Nasendachs, der sog. Lamina cribrosa, ist etwa 2,5 cm² groß [119] und kann sich bis auf das obere Nasenseptum und die mittlere Nasenmuschel ausdehnen [40, 112]. Das olfaktorische Sinnesepithel ist im Kindesalter nahezu lückenlos [147], wird jedoch mit dem Alter zunehmend von respiratorischem Epithel durchsetzt [107]. Man spricht vom sog. „Flickenteppich“ [26, 86, 107]. Histologisch besteht das Riechepithel aus Stützzellen, den olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) sowie Basalzellen [119]. Diese Basalzellen erneuern geschädigte Neuriten [87]. Die ORN werden in Zyklen von ungefähr 6 Wochen erneuert [22, 132]. Wasserlösliche Duftstoffmoleküle in gasförmigem Zustand gelangen über Luftwirbel beim sog. „Nasenschnuppern“ vom Naseneingang in die Regio olfactoria [118]. Dies bezeichnet man als klassisches orthonasales Riechen [75]. Ein anderer Weg der Riechwahrnehmung geschieht beim sog. retronasalen Riechen [62]. Hier gelangen die wasserlöslichen Duftstoffe beim Schlucken über den Nasenrachenraum zum Riechepithel am Nasendach [22, 85].

Obwohl viele Fragestellungen zur Physiologie des Riechens weiterhin ungeklärt sind, hat sich folgende Vorstellung als die bisher wahrscheinlichste durchgesetzt. Beim Riechvorgang lösen sich Riechmoleküle im Nasenschleim, welcher die bipolaren Riechzellen bedeckt. Hydrophile Duftstoffmoleküle können den Nasenschleim leicht passieren, hydrophobe Moleküle werden an ein Träger-Protein, das sog. Odorant-Binding-Protein (OBP), gekoppelt [165] und erreichen auf diesem Weg innerhalb weniger Millisekunden die Riechrezeptoren auf den Zilien der bipolaren ORN [23, 28]. Daneben scheinen weitere antiinflammatorische und antioxidative Proteine des Nasenschleims die normale Riechfunktion zu gewährleisten [24].

Jedes ORN bildet normalerweise nur einen Typ von Rezeptorproteinen, dennoch sind die Rezeptoren nicht hochspezifisch für ein bestimmtes Molekül, ähnlich dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“, sondern für ein Duftstoffspektrum [180]. Im menschlichen Genom sind ca. 1000 olfaktorische Rezeptorgene vorhanden [3, 12], wobei mindestens die Hälfte inaktive Pseudogene sind [48, 134]. Man vermutet ca. 380 verschiedene olfaktorische Rezeptoren (OR) [133, 135], die genaue Anzahl hängt aber auch vom Alter und der Struktur der Nachbargewebe ab [172]. Nach der Ankopplung der Duftmoleküle an die olfaktorischen Rezeptorneurone wird die Erregung über das Axon des Rezeptorneurons weitergeleitet. Mehrere Axone vereinigen sich zu den Filae olfactoriae. Diese gelangen durch die Lamina cribrosa und enden in den Mitralzellen der Glomeruli im Bulbus olfactorius, dem Riechkolben. Hierbei stimuliert ein Duft verschiedene olfaktorische Rezeptorneurone, die wiederum eine bestimmte Gruppe von Glomeruli erregen [124, 181]. Somit ist eine gewisse Erkennung von Düften bereits auf der Ebene des Bulbus olfactorius möglich [165] und es wird gewährleistet, dass durch den unterschiedlichen Aktivitätsgrad der Glomeruli prinzipiell tausende von Düften erkannt werden können [22]. Von den Mitralzellen im Riechkolben, dem primären olfaktorischen Kortex, ziehen die Axone als Tractus olfactorius, der sich im Trigonum olfactorium in drei Äste teilt, zum olfaktorischen Kortex, speziell zum Nucleus olfactorius anterior, dem piriformen Kortex, zur Amygdala und zum entorhinalen Kortex [47]. Diese werden auch als sekundärer olfaktorischer Kortex bezeichnet. Nachgeschaltet ist der tertiäre olfaktorische Kortex, welcher den orbitofrontalen Kortex, den Hippocampus, den Hypothalamus, das Cingulum, die Inselregion sowie den Nucleus accumbens [162] beinhaltet. Das Besondere hierbei ist, dass die Riechbahn keiner Filterung im Thalamus unterworfen ist [177], dafür aber eine enge Ankopplung an das limbische System vorhanden ist. Hier sei nochmals die Rolle des Riechsinn bei Emotionen und Erinnerungen betont [28].

Eine biochemische Kaskade ist für das Rezeptorpotenzial verantwortlich. Hierbei aktivieren G-Proteine, im Speziellen olfaktorische guaninnucleotid-bindende Proteine [43, 177], GDP/GDT (Guanosin-5'-diphosphat/- triphosphat), cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat)

und die Proteinkinase A (PKA) als second messenger [43]. Anschließend kommt es zum Aufbau eines Rezeptorpotenzials. Sobald der Schwellenwert überschritten wird, kommt es zur Auslösung eines Aktionspotenzials im N. olfactorius. Von dort wird die Erregung zum limbischen System weitergeleitet und dort als Geruchswahrnehmung verarbeitet [14, 15].

1.3. Ätiologie von Riechstörungen

Bis vor einigen Jahren vermutete man, dass ca. 1 % der Bevölkerung eine Riechstörung hat [164]. Man schätzt mittlerweile, dass etwa 5 % der Bevölkerung unter einer kompletten Riechstörung, also einer Anosmie leiden [77, 104]. Riechstörungen können unterschiedliche Ursachen haben. Hauptursachen sind sinunasaler, postviraler (post upper respiratory tract infection= post-URTI) und posttraumatischer Genese [23, 28, 41, 67]. Eine Untersuchung an den deutschen Universitätskliniken zeigte, dass über 70% der Patienten mit Dysosmien an einer sinunasalen Riechstörung leiden [23, 42]. Sinunasal bedeutet hierbei, dass eine Riechstörung aufgrund einer chronischen Entzündung der Nase und der Nasennebenhöhlen vorliegt, wie z.B. bei einer hyperplastischen bzw. chronisch polypösen Sinusitis oder einer nasalen Hyperreaktivität.

Diese Prozentzahl variiert aber teilweise, da an einigen Kliniken (unsere HNO-Klinik mit eingeschlossen) die post-URTI Riechstörungen die häufigste Ätiologie darstellen [145].

Weitere Ursachen sind altersbedingte Riechstörungen [33, 139, 166], da sich im Alter das regenerationsfähige Riechepithel nicht mehr nachbilden kann [18, 139]. Das Riechepithel nimmt mit seiner Regenerationsfähigkeit des Sinnesepithels bis ins Alter eine Sonderstellung im Vergleich zu anderen Sinnesorganen ein. Ab dem 65. Lebensjahr verliert es aber allmählich diese besondere Funktion [33].

Angeborene Riechstörungen wie z.B. beim sog. „Kallmann-Syndrom“ [56, 82] aufgrund eines fehlenden Riechkolbens (Bulbus olfactorius) sind hingegen selten [179].

Toxische Riechstörungen haben eine Inzidenz von 2 % [23]. Sie können durch Metalle, Lösungsmittel, Gase oder Medikamente [29, 109, 154, 170] ausgelöst werden. Sie sind

teilweise reversibel [64], genauere Angaben zur Prognose von toxischen Riechstörungen liegen jedoch nicht vor.

Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer sind weitere mögliche Ursachen für Riechstörungen [30, 57, 58].

1.4. Einteilungsschemata von Riechstörungen

Riechstörungen teilt man generell in quantitative (Hypsomie, Anosmie) und qualitative Dysosmien wie Parosmie und Phantosmie ein [2] (Leitlinie Riechstörungen 2007, Abb.1). Als Hyposmie bezeichnet man ein eingeschränktes Riechvermögen, wohingegen die Anosmie einen kompletten Riechverlust beschreibt und die sog. funktionelle Anosmie eine sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens bedeutet. Dabei kann noch eine minimale Restwahrnehmung vorhanden sein [2, 22].

Eine Parosmie ist definiert als veränderte Wahrnehmung von Düften in Gegenwart einer Reizquelle, wohingegen eine Phantosmie die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle darstellt [96].

Die Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie hat ein Einteilungsschema für Riechstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ätiologie im Jahre 2007 überarbeitet und aufgelistet [2]. Diese Einteilung hat die bisherigen Einteilungsschemata in respiratorische, nervale und zentrale Riechstörungen abgelöst [93].

2. Kriterien für die Einteilung der Riechstörung nach der Ätiologie

2.1. Sinunasale Riechstörungen

Hierunter fallen alle Riechstörungen, die aufgrund einer Entzündung der Nase und Nasennebenhöhlen auftreten [22, 42, 165]. Hierbei kann aufgrund einer Entzündung die Funktion des olfaktorischen Sinnesepithels gestört sein oder eine mechanische Verlegung der Riechspalte z.B. infolge einer chronisch-hyperplastischen bzw. einer chronisch-polypösen

Sinusitis die Riechfunktion einschränken [91, 95]. Endoskopisch zeigen sich zumeist glasige Polypen, die den Bereich der sog. Riechspalte („olfactory cleft“) mit dem olfaktorischen Sinnesepithel verlegen und somit ein mechanisches Hindernis darstellen. Verkrümmungen der Nasenscheidewand als mögliche nicht-infektiöse Ursache einer sinunasalen Riechstörung führen hingegen selten zu einer vom Patienten bemerkten Riechstörung [141]. Weitere Beispiele einer sinunasalen Riechstörung sind in der Abb. 1, in den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie dargestellt.

2.2. Postvirale Riechstörungen

Diese Riechstörungen werden unmittelbar nach einem meist viralen Infekt ausgelöst [38, 156]. Fast jeder Mensch hat bereits einmal einen Infekt mit einer Riechstörung bemerkt, die höchste Inzidenz hierfür ist in den Monaten März bis Mai zu finden [102]. In 30-66 % der Fälle ist diese Riechstörung aber reversibel [175]. Jedoch kann der Zustand des eingeschränkten (Hyposmie) oder ausgefallenen Riechvermögens (Anosmie) auch von Dauer sein. Vor allem virale Infekte führen zu einer direkten Schädigung des Riechepithels. Man vermutet eine Änderung auf Rezeptorebene mit Änderung der Molekularstruktur, sodass das bekannte „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ nicht mehr passt. Die postvirale Riechstörung tritt meist zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf [169], der genaue pathophysiologische Mechanismus ist jedoch nicht geklärt [59]. Man weiß mittlerweile, dass bei postviralen Riechstörungen die Anzahl der ORN abnimmt und die Epithelstruktur aufgehoben wird [87, 178]. Mori et al [123] vermuteten sogar, dass der Riechverlust die Weiterleitung der toxischen Wirkung der Viren ins Gehirn verhindert, also eine Art Protektion des Organismus darstellt.

2.3. Posttraumatische Riechstörungen

Bei diesen Riechstörungen muss ein enger zeitlicher Zusammenhang zu einem Trauma vorhanden sein [85]. Man vermutet, dass eine Riechstörung nach Trauma in 14-27 % der

Fälle auftritt [20]. Das Trauma kann die Nase sowie das Mittelgesicht betreffen und das olfaktorische Sinnesepithel isoliert schädigen. Es kann sich aber auch um ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit Abriss der Fila olfactoria handeln oder um ein intrakranielles Trauma mit Verletzung der zentralen Riehbahn [20]. Werden diese Fasern vom Kontakt zum Bulbus olfactorius getrennt, kommt es zur Atrophie des Bulbus [44, 128]. Somit kann keine Weiterleitung in höher gelegene zentrale Bahnen erfolgen. Die Regenerationsfähigkeit bei posttraumatischen Riechstörungen wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 10-30 % angegeben [36]. Dabei scheint die Chance für eine Riechverbesserung umso höher, je besser das Restriechvermögen der betroffenen Patienten ist [116].

2.4. Neurodegenerative Riechstörungen

Hierunter fallen alle Riechstörungen, deren Ursachen in höher gelegenen zentralen Bahnen liegen. Es handelt sich hierbei um Riechstörungen bei neurologischen Erkrankungen [30, 31, 78]. Genaue epidemiologische Daten zu Riechstörungen in der Neurologie liegen jedoch nicht vor. Innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen ist am besten der Zusammenhang zwischen Morbus Parkinson und Riechstörung erforscht. Man schätzt, dass eine Riechstörung in 80-100 % der Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) vorliegt [51]. Es gilt mittlerweile als eines der frühesten Anzeichen beim M. Parkinson und sollte unbedingt in die Diagnostik mit einbezogen werden [1, 30, 129]. Als möglichen Pathomechanismus vermutet man die Zunahme hemmender dopaminerger Neurone im Bulbus olfactorius und damit die mögliche Hemmung des Riechvermögens [72]. Es wird mittlerweile empfohlen, dass diese Patienten zumindest einem Screening-Kurztest unterzogen werden sollten [81], um das Riechvermögen einschätzen zu können. Einige Autoren haben bei Patienten mit Morbus Parkinson ein verändertes „Schlüsselverhalten“ beobachtet und vermuten dadurch sogar eine Verstärkung der olfaktorischen Dysfunktion [163]. Auch beim Morbus Alzheimer kann eine Riechstörung als Frühsymptom der Erkrankung auftreten [11, 120]. Außerdem kann bei Multipler Sklerose (MS) eine Riechstörung auftreten. Die Angaben in der Literatur

schwanken hier zwischen 15-45 % [32, 108]. Diese scheint jedoch kein Frühzeichen der MS zu sein. Hier werden sicherlich neuere Studien, die an unserer HNO-Klinik in Zusammenarbeit mit der Neurologie und Neuroradiologie begonnen haben, weitere Erkenntnisse liefern können, insbesondere mit der Korrelation der Plaqueanzahl bei Riechstörungen und MS sowie Auftreten von Plaques im Bulbus olfactorius. Vielleicht könnte nach Abschluss dieser Studien auch diese Riechstörung als Frühsymptom bei MS gewertet werden.

2.5. Funktionell-anatomische Riechstörungen

Die Laryngektomie gehört nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie zu den nicht entzündlichen, sinunasalen Ursachen. Dennoch kommt dieser Art der Riechstörung nicht die Bedeutung zu, die ihr meiner Meinung nach zusteht. Daher ist die Riechstörung nach Laryngektomie in dieser Habilitationsschrift gesondert dargestellt. Die Laryngektomie hat in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde immer noch einen wichtigen Stellenwert. Während die Rehabilitation des Sprechens und Schluckens eine immer bedeutende Rolle spielt, wird der Riechrehabilitation nur eine untergeordnete Rolle zugestanden [46].

Der Verlust des Riechvermögens nach Laryngektomie, d.h. nach Entfernen des Kehlkopfes, ist darauf zurückzuführen, dass eine Laryngektomie eine dauerhafte Trennung zwischen Atem- und Speiseweg nach sich zieht. Die Hypopharynxwand wird durch Naht verschlossen und der Trachealstumpf als Tracheostoma in die Halshaut eingenäht [142, 143]. Der Patient atmet nicht mehr durch die Nase ein, sondern nur noch über das angelegte permanente Tracheostoma. Es wird sogar vermutet, dass durch die Laryngektomie komplex neuronale Verschaltungen, die für die bewusste Wahrnehmung des Riechens von Bedeutung sind, zerstört werden [121]. Möglichkeiten der Rehabilitation sind vorhanden [45, 49] und werden im Abschnitt 3 genauer dargestellt.

Ergänzend sollte erwähnt werden, dass ein nicht verwendetes Riechorgan mit der Zeit atrophiert, d.h. seine Riechfunktion deutlich eingeschränkt wird [121, 171]. Dies könnte auch die Ursache sein, weshalb ein Riechtraining mit Duftstoffen das Riechvermögen verbessern bzw. ein verloren gegangenes Riechvermögen rehabilitieren kann.

2.6. Idiopathische Riechstörungen

Bei diesen Riechstörungen bleibt die Ursache ungeklärt, genauer gesagt ist die idiopathische Riechstörung eine Ausschlussdiagnostik. Bekannt ist, dass bei internistischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose [28] eine Riechstörung möglich ist. Des Weiteren kann nach Medikamenteneinnahme z.B. mit ACE-Hemmern bei Hypertonie oder Lipidsenkern eine Riechstörung auftreten [29, 64]. Diese Art der Riechstörung gilt somit nicht als idiopathische Riechstörung. Eine Diagnosestellung und Einteilung der Riechstörung in eine dieser Kategorien kann jedoch unter Umständen sehr schwierig sein. Der genaue Wirkmechanismus bei den oben genannten Ursachen (medikamentös-toxisch, internistische Erkrankungen) ist aber nicht bekannt.

Alle Riechstörungen, die in keine der bisher angegebenen Kategorien eingeschlossen werden können, werden als idiopathische Riechstörungen bezeichnet. In der Literatur - und unsere eigenen Erkenntnisse mit einbeziehend - werden diese mit ca. 6 % angegeben [23, 42].

2.7. Diagnostik von Riechstörungen

Studien von Landis und Hummel aus dem Jahr 2006 konnten zeigen, dass etwa 5 % der Bevölkerung anosmisch sind [104]. Allein die Angabe „ich kann riechen“ schließt eine Riechstörung nicht aus, da Untersuchungen zeigen konnten, dass die Selbsteinschätzung des Riechvermögens und die quantitative Untersuchung des Riechvermögens nicht miteinander korrelieren [105]. Daher ist eine Testung des Riechvermögens zur tatsächlichen Evaluation unabdingbar. Die Diagnostik von Riechstörungen schließt eine ausführliche Anamnese des

Patienten (einschließlich Begleiterkrankungen und Medikamenten- sowie Noxenanamnese) mit Endoskopie der Nase sowie der Riechspalte und eine subjektive Riechtestung ein [2].

Im deutschsprachigen Raum wird seit vielen Jahren die psychophysische Testung mithilfe der Bestimmung von Schwelle-Diskrimination-Identifikation, dem sog. SDI-Score, in der Routine der HNO-Kliniken durchgeführt [84, 100, 101]. Die Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie hat seit ihrer Gründung 1994 den entscheidenden Beitrag zur Etablierung dieses Testverfahrens geleistet.

Bei den sog. „Sniffin' Sticks“ handelt es sich um filzstiftähnliche Riechstifte, die eine Länge von 14 cm haben und mit je 4 ml Duftstoff abgefüllt sind. Nach dem Abnehmen der Kappe wird der Duftstoff freigesetzt, der Riechstift für etwa 3 Sekunden ca. 2 cm unter die beiden Nasenlöcher gehalten und dem Patienten zum Identifizieren des jeweiligen Duftes eine Liste von 4 Begriffen angeboten. Man unterscheidet den Kurztest im Sinne eines Screening-Verfahrens [50, 81] vom sog. erweiterten Riechtest [84, 100, 101]. Der Test ist validiert und hat eine hohe Spezifität [100, 101]. Er unterteilt sich in einen Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest, wobei die letzten beiden überschwellige Tests sind. Die Objektivität dieses Testverfahrens wird dadurch erhöht, dass sich der Patient bei allen Testeinheiten für eine Lösung entscheiden muss. Man bezeichnet dies als „forced choice“-Methode.

Bei der Schwellentestung muss der Patient angeben, ab welcher Konzentration ein Duft wahrgenommen wird. Hierbei werden die Duftstoffe n-Butanol oder Phenylethylalkohol mit minimaler trigeminaler Komponente getestet. Dem Probanden werden 3 Stifte in zufälliger Reihenfolge nacheinander angeboten. Ein Stift enthält den Duftstoff, die anderen beiden nicht. Sobald der Proband zweimal hintereinander den richtigen Stift erkannt hat (1. Umkehrpunkt), werden die Stifte der nächstschwächeren Konzentration verwendet. Die Prozedur wird fortgeführt bis der Untersuchte den „richtigen“ Stift nicht mehr erkennt. Dann ist der 2. Umkehrpunkt erreicht. Die Konzentration der Riechstifte wird wieder erhöht, bis der Proband zweimal hintereinander den richtigen Stift erkennt. Diese Prozedur wird solange

fortgeführt, bis 7 Umkehrpunkte erreicht sind. Für die Bestimmung der Riechschwelle wird zur Berechnung der Durchschnitt der letzten 4 Umkehrpunkte herangezogen.

Der zweite Abschnitt des erweiterten Riechtests ist die Bestimmung der Diskrimination. Diese prüft die Fähigkeit des Patienten, Gerüche zu unterscheiden. Dem Untersuchten werden insgesamt 16 Triplets mit je 3 Stiften angeboten, wobei zwei Stifte identisch sind und einer nicht. Der Patient muss den unterschiedlich riechenden Stift erkennen. Bei beiden Untertests (Schwelle und Diskrimination) ist der Proband mit einer Augenklappe verblindet und darf nur einmal an jedem Stift riechen.

Der letzte Test ist der Identifikationstest. Dieser Untertest erfolgt unverblindet und die Patienten haben die Möglichkeit mehrmals am Stift zu riechen. Es werden hier insgesamt 16 verschiedene Riechstifte zur Identifikation angeboten. Alle Ergebnisse der Untertests werden addiert.

Hierbei bedeutet ein SDI-Wert unter 16 eine Anosmie, ein Testergebnis zwischen 16-29 eine Hyposmie und ein Score von 30 Punkten und mehr gilt als Normosmie [80]. Jedoch muss man beachten, dass ein älterer Patient, der zum Beispiel im Vergleich zu jüngeren Probanden als hyposmisch eingestuft werden müsste, im Vergleich zu seinen Altersgenossen aber normal riechen kann. Bei Diskrepanzen zwischen dem jeweiligen Ergebnis und Alter des Patienten steht eine kostenlose Software zur Testdurchführung und Ergebnisauswertung der HNO-Universitätsklinik Dresden, „Arbeitsbereich Riechen und Schmecken“ zur Verfügung (http://www.tu-dresden.de/medkhno/riechen_schmecken/download.htm).

Im angloamerikanischen Sprachraum werden der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) [34, 35] sowie der Connecticut Chemosensory Clinical Research Test (CCCRC) [13] durchgeführt. Auch diese beiden psychophysischen Testverfahren sind ausreichend validiert und standardisiert. Der UPSIT ist jedoch ein reiner Identifikationstest ohne Bestimmung von Riechschwelle oder Diskrimination. Hierbei werden insgesamt 40 mikroverkapselte Duftstoffe durch Kratzen freigesetzt und anhand von Multiple-Choice-

Vorlagen identifiziert (sog. „Scratch and Sniff“). Weiterer Nachteil ist die Einmalanwendbarkeit des Tests im Vergleich zu den wieder verwendbaren Riechstiften, die ca. 6 Monate haltbar sind.

Der CCCRC ist ein zweiteiliger Test mit Schwellenbestimmung und Identifikation. Als Schwelle wird hierbei die Konzentration von Butanol notiert, welche der Patient 3mal in Folge hintereinander erkennt. Bei der Identifikation bekommt der Patient 8 Duftstoffe, die er anhand von 16 Begriffen erkennen soll. Bei diesem Test fehlt die Diskriminationsuntersuchung.

Die bisher geschilderten Testverfahren untersuchen das orthonasale Riechvermögen. Es ist bekannt, dass viele Patienten mit alleiniger Riechstörung meist eine Geschmacksstörung angeben [25]. Dies lässt sich dadurch erklären, dass jeder Mensch bei der Nahrungsaufnahme Gerüche wahrnehmen kann. Man bezeichnet dies als sog. retronasales Riechvermögen.

Die Testung des retronasalen Riechens ist z.B. mittels Schmeckpulvern möglich [62, 103]. Hierbei werden 10 bzw. 20 Schmeckpulver in Sprühverstäubern auf die Zunge aufgebracht und müssen vom Patienten in forced choice Verfahren anhand einer Auswahlmöglichkeit von 4 Antworten erkannt werden. Da orthonasales und retronasales Riechen isoliert gestört sein kann, ist eine separate Untersuchung beider Verfahren zu empfehlen [103, 106].

Neben den psychophysischen Tests, die trotz aller Standardisierung subjektive Untersuchungen bleiben, gibt es auch die Möglichkeit der objektiven Riechprüfung [79]. Eine objektive Olfaktometrie wird bei allen Patienten durch olfaktorisch (chemosensorisch) evozierte Potenziale durchgeführt [97]. Dieses Verfahren wurde erstmals in den 70er-Jahren eingeführt. Der Test erfordert eine komplexe Ausrüstung und ist sehr zeitaufwendig. Daher kann dieses Testverfahren mit Ableitung chemosensorisch evozierter Potenziale [79, 98] nur an wenigen Riechzentren im deutschsprachigen Raum durchgeführt werden. Auch an unserer HNO-Klinik wird diese apparative Möglichkeit in der Riechsprechstunde der Charité angeboten. Hier kann mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine komplette Anosmie oder das

Vorhandensein von Restriechvermögen z.B. bei gutachterlichen Fragestellungen objektiviert werden [150, 176]. Als rein olfaktorische Reizstoffe werden Schwefelwasserstoff („faule Eier Duft“) und Phenylethylalkohol („Rosenduft“) verwendet. Zusätzlich erfolgt die Reizung mittels Kohlendioxid zur Ableitung trigeminal evozierter Potenziale.

Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie hat eine Leitlinie zur Standardisierung der Verwendung von olfaktorisch evozierten Potenzialen (OEP) erarbeitet [79, 176]. Das OEP-Verfahren ist bislang die einzige etablierte Testmethode zur objektiven Feststellung eines Verlusts des Riechvermögens [75, 126]. Bei den OEPs handelt es sich um in der Hirnrinde entstehende Potenziale und diese können nach einer entsprechenden olfaktorischen Reizung abgeleitet werden.

Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie und Gustologie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie werden OEPs wie folgt aufgezeichnet: Chemosensorische Reize werden in einem zeitlichen Abstand von 35 bis 40 Sekunden und mit einer jeweiligen Dauer von 200 ms gesetzt. Hierzu wird eine 4 mm lange Lumen-Röhre auf den Nasenvorhof (*Vestibulum nasi*) angesetzt. Der Gesamtluftstrom soll 7 bis 8 Liter/Minute betragen. Mithilfe dieser Parameter kann eine Gewöhnung an den wiederholten Reiz gering gehalten werden [99]. Die Reize werden mit einem steilen Anstieg von 70 % der Zielreizkonzentration innerhalb von 20 ms gesetzt. Die Lufttemperatur am Ausgang des Olfaktometers entspricht der Körpertemperatur und die relative Luftfeuchtigkeit lag bei etwa 75 %.

Die Reize werden artefaktfrei über einen OM 2/S Olfaktometer (Burghart Elektro- und Feinmechanik GmbH, Wedel, Deutschland) ohne gleichzeitige mechanische oder thermische Reizung gesetzt. OEPs werden mithilfe von Phenylethylalkohol oder Schwefelwasserstoff hervorgerufen, also eines ausschließlich olfaktorischen Reizes ohne trigeminale Komponente.

Die olfaktorische Reizung erfolgt in Blöcken von jeweils 8 Reizen und es wird zwischen der rechten und linken Seite der Nase gewechselt. Die evozierten Potenziale werden in den Positionen Fz, Cz sowie Pz aufgezeichnet (siehe Abb. 7) [37, 39]. Unterschiedliche

Aufzeichnungspositionen sind deshalb wichtig, weil Grenzfälle ermittelt werden können oder ein OEP aus einem möglichen Artefakt erzeugt wird. Außerdem werden die senkrechten Augenbewegungen in der Position Fp2 aufgezeichnet.

Die Vorreizdauer beträgt 0,5 Sekunden und die Taktfrequenz 250 Hz bei Verwendung einer Filtereinstellung mit einem Bandfilter von 0,2 bis 15 Hz. Die Patienten müssen während der Aufzeichnung ihre Augen geöffnet halten, um die beim Schließen der Augen auftretenden EEG-Änderungen zu vermeiden. Die Patienten tragen Kopfhörer. Während der Messung werden Geräusche abgespielt, um jede Audioreizung zu blockieren und auch, um Geräusche während der Reizgabe (beispielsweise klickende Ventile) auszuschalten. Die Patienten spielen dabei ein einfaches Videospiel, um aufnahmebereit zu bleiben. Aus den OEPs wird ein Durchschnittswert ermittelt und es werden die jeweiligen Spitzenwerte beurteilt, Hauptnegativität mit einer Latenzzeit von 200 bis 700 ms und Hauptpositivität mit einer Latenzzeit von 300 bis 800 ms [79].

Die Reaktionen auf die OEPs werden wie folgt eingestuft: Eine Reaktion auf den rechtsseitigen bzw. linksseitigen Riechreiz mit Phenylethylalkohol und Schwefelwasserstoff wird als Normosmie eingestuft, während vollständig fehlende Reaktionen als Anosmie betrachtet werden. Die trigeminale Reaktion wird mithilfe von Kohlendioxid ausgelöst. Eine Reaktion auf einen trigeminalen Reiz kann als intakte chemische Empfindlichkeit des intranasalen Trigeminasastes betrachtet werden.

Alle diese bisher erwähnten Testverfahren dienen der Diagnostik von quantitativen Riechstörungen wie Hyposmie und Anosmie. Objektive Testverfahren zur Diagnostik von qualitativen Riechstörungen wie Parosmie oder Phantosmie existieren bislang nicht [85].

2.8. Therapie von Riechstörungen

Die Therapie von Riechstörungen richtet sich nach ihrer Ursache. Hierzu muss man vorab anmerken, dass bisher kein einheitliches Schema zur Therapie von Riechstörungen existiert, sondern nur Empfehlungen und Erfahrungen, auf die man zurückgreifen kann. Es steht uns in

der Therapie kein Allzweckmedikament zur Verfügung, das bei allen Riechstörungen einen uneingeschränkten Therapieerfolg mit sich bringt.

Bei sinunasalen Riechstörungen werden systemische und/oder topische Kortikosteroide verabreicht [9, 10, 60, 125]. Ausgeprägtere endonasale polypöse Wucherungen sollten operativ mittels endonasaler Nasennebenhöhlenoperation, sog. FESS (Functional Endoscopic Sinus Surgery) behandelt werden. Hierbei konnte eine Verbesserung des Riechvermögens erreicht werden [91, 92, 94, 141], doch ein völlig uneingeschränktes Riechvermögen ist nur in weniger als 50 % der Fälle erreichbar [28, 71, 92]. Die Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie empfiehlt bei sinunasalen Riechstörungen ein absteigendes Kortisonschema für 12-14 Tage z.B. mit 60 mg Prednisolon [2]. Über die Kopfhaltung bei der Anwendung von topischen Kortisonpräparaten ist viel publiziert worden [10, 125, 153], wobei die Kopfhaltung nicht das entscheidende Kriterium sein sollte, sondern die richtige Applikationsform in die Riechspalte (siehe Zusatzuntersuchung 3.2.1.). Diese Anmerkung wird im Abschnitt 3 genauer erläutert.

Postvirale Riechstörungen werden auch als post-URTI (upper-respiratory-tract-infection) Riechstörungen bezeichnet. Diese haben insgesamt eine gute Spontanremission, die mit 30-60 % angegeben wird [63, 73]. Zwar gibt es bei postviralen Riechstörungen bisher keine validierten Therapieansätze, aber dennoch ist eine therapeutische Intervention zumindest mit Kortikosteroiden und einem Riechtraining zu empfehlen [83], da eine Riechstörung mit einer Minderung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten einhergeht [137]. Da sich in der Riechprechstunde der HNO-Klinik am Campus Mitte der Hauptanteil der Patienten aufgrund postviraler Riechstörungen vorstellt und Patienten keine mögliche Therapie vorenthalten werden sollte, erhalten diese Patienten bei entsprechendem Behandlungswunsch topisch oder systemisch Kortikosteroide sowie ein Riechtraining mit Duftölen für mindestens 3 Monate. Andere Therapieansätze wie z.B. mit Zink [66, 144] oder alpha-Liponsäure [76] konnten

keinen nachweisbaren Benefit bei diesen Patienten, aber auch bei anderen Riechstörungen aufweisen.

Eine weitere Option scheint die topische Applikation von Kortikosteroiden in die Riechspalte mit einem speziellen Aufsatz zu sein (siehe Abschnitt 3).

Derzeit wird an unserer Riechsprechstunde außerdem die spezielle Applikation von Kortison mit der zielgerichteten Druckstoß-Inhalationstherapie AMSA (Aerosoliseur Manosonique Automatique) untersucht. Erste Ergebnisse, die viel versprechend sind, werden Anfang 2010 erwartet.

Auch bei posttraumatischen Riechstörungen existieren wie bei fast allen Riechstörungen (außer sinunasalen Dysosmien) keine validierten Therapieansätze. Eine Behandlung mit systemischem Kortison kann versucht werden. Mit einer Spontanverbesserung kann lediglich in ca. 20 % der Fälle gerechnet werden, sofern diese innerhalb des ersten Jahres stattfindet [19]. Nachgewiesen werden konnte in einer anderen Arbeit, dass die Chance der Riechverbesserung umso höher lag, je besser das Restriechvermögen der betroffenen Patienten war [116].

Therapieversuche sind bei posttraumatischen Riechstörungen nicht von großem Erfolg geprägt, dennoch sollten diese Patienten, die in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt sind [122], ärztlich beraten werden, da die Patienten keine verdorbenen Lebensmittel oder Feuer riechen können [96]. Eine objektive Olfaktometrie für Gutachtenzwecke kann für diese Fälle besonders hilfreich sein, um die entstandene Minderung der Lebensqualität zumindest auf versicherungstechnischem Gebiet adäquat zu evaluieren.

Die Riechstörung bei neurodegenerativen Erkrankungen kann medikamentös ebenfalls nicht verbessert werden. Die Allgemeinthherapie richtet sich nach der Grunderkrankung. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, dass auch Antidepressiva, L-Dopa oder Neuroleptika eine Riechstörung per se verursachen können [29, 64].

Wie bereits zuvor erwähnt, bin ich der Meinung, dass den funktionell-anatomisch bedingten Riechstörungen nach Laryngektomie nicht der Stellenwert bemessen wird, der ihm zusteht. Bei der Laryngektomie findet vor allem die Rehabilitation der Sprache und des Schluckens [53, 54, 55] sowie psychosoziale Aspekte Anerkennung [159, 160, 161], obwohl der Riechverlust nach Laryngektomie bekannt ist [65, 149, 171].

Die Befragung in der Riechsprechstunde der Charité ergab, dass 80 % der untersuchten laryngektomierten Patienten den Verlust des Riechvermögens als Einschränkung in der Lebensqualität empfinden und zu einer Studie mit dem sog. Riechschlauch [Arbeit 3.1.1, 3.1.2.] und den von uns entwickelten Riechventilator [3.1.3.] bereit waren.

Eine nach Ausschlussdiagnostik gesicherte idiopathische Riechstörung ist durch eine spezifische Therapie nicht zu beheben. Dennoch sollte auch hierbei der Patient entsprechend beraten werden.

3. Darstellung der eigenen Arbeiten

Neue Optionen in der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen sind notwendig, da mit den bisherigen Möglichkeiten der Diagnostik und in der Therapie kein durchschlagender Erfolg erzielt werden konnte. Zwar sind Kortikosteroide immer noch der wesentliche Bestandteil in der Therapie, jedoch können neue Applikationsformen bessere Ergebnisse liefern und apparative Maßnahmen zur Rehabilitation des Riechvermögens bei funktionell-anatomisch bedingten Riechstörungen beitragen. Hinsichtlich der bisherigen bildgebenden Verfahren zur Darstellung des Bulbus olfactorius sind Normwerte in der Volumetrie und eine bessere Bildauflösung wünschenswert.

3.1. Klinische Resultate

Die hier im Rahmen einer kumulativen Habilitation vorgelegten Arbeiten fassen die wichtigsten klinischen Ergebnisse des Autors zum Thema „Neue Optionen in der Diagnostik und Therapie von Riechstörungen“ zusammen. Grundlagen waren in der Diagnostik eine bessere Darstellung des Bulbus olfactorius als erste Schaltbahn bei Patienten mit Riechstörungen und der Vergleich dieser Ergebnisse mit dem Goldstandard der objektiven Olfaktometrie (3.1.4.) Des Weiteren konnten Normwerte mittels Bulbusvolumetrie bestimmt werden, von denen ausgehend von einer Riechstörung gesprochen werden kann (3.1.5.).

Grundlagen für neue Optionen in der Therapie waren apparative Maßnahmen zur Rehabilitation des Riechvermögens bei Patienten (3.1.1.), die eine Laryngektomie und damit eine komplette Trennung von Atem- und Speiseweg, erhalten haben. Bei diesen Patienten ist die Nasenatmung und damit eine Voraussetzung für das orthonasale Riechen nicht mehr gegeben. Hierbei wurde erstmals der sog. Riechschlauch in seiner Anwendbarkeit untersucht (3.1.1. sowie 3.1.2.), des Weiteren konnte der Autor der vorliegenden Schrift über die Nutzung dieser Ergebnisse einen neuen Prototypen, den sog. „Riechventilator“ entwickeln, um die Handhabung für den larygektomierten Patienten zu vereinfachen (3.1.3.).

Schließlich konnten in Zusatzuntersuchungen neue Applikationsmethoden topischer Kortikosteroide untersucht und hierbei wertvolle Erkenntnisse für zukünftige Therapiemöglichkeiten bei Riechstörungen gewonnen werden (3.1.6.).

3.1.1. Göktas O, Lammert I, Berl J, Schrom T.

Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie – der Riechschlauch. Laryngorhinootologie 2005, 84(11):829-832

Ziel dieser Arbeit war es, funktionell-anatomisch bedingte Riechstörungen bei laryngektomierten Patienten zu beheben, in dem der sog. „Riechschlauch“ angewandt wurde. Laryngektomierte Patienten verlieren ihr bisheriges Riechvermögen, da die normale Luftzirkulation über das Tracheostoma erfolgt und eine aktive Luftzufuhr in die Nase ohne Weiteres nicht mehr möglich ist. Hier stellt der Riechschlauch mit Halsmaske ein Hilfsmittel dar. Durch dieses Verbindungsstück zwischen Mund und Tracheostoma ist eine Luftzirkulation über die Nase wieder möglich.

Wir untersuchten 20 laryngektomierte Patienten (17 Männer, 3 Frauen; mittleres Alter 60 Jahre) mit den Sniffin' Sticks jeweils mit und ohne Riechschlauch. Zusätzlich wurden die Patienten über die Praktikabilität des Riechschlauchs mithilfe einer visuellen Analogskala (VAS) befragt. Es interessierte neben der Riechschlauchfunktion auch die Handhabung für die laryngektomierten Patienten.

Die Patienten konnten mittels Riechschlauch insgesamt mehr Begriffe richtig zuordnen. Das Ergebnis war mit Riechschlauch hochsignifikant besser als ohne Riechschlauch ($p < 0.001$). Hingegen wurde die Erstanwendung des Riechschlauchs als umständlich angesehen. Der Median der erhaltenen VAS lag bei 5. Vergleichswerte zum Riechschlauch und eine derartige Untersuchung lagen in der Literatur bisher nicht vor.

Die Patienten erreichten mittels Riechschlauch ein besseres Riechvermögen. Aufgrund der eher mäßigen Praktikabilität scheint der Riechschlauch aber in der derzeitigen Form nicht für den Alltag geeignet zu sein.

3.1.2. Göktas O, Fleiner F, Paschen C, Lammert I, Schrom T.

Rehabilitation of the olfactory sense after laryngectomy: long-term use of the larynx bypass. Ear Nose Throat J 2008, 87(9):528-530

Der Riechschlauch kann Patienten, an denen eine Laryngektomie durchgeführt wurde, eine Geruchswahrnehmung ermöglichen. Die Einzelanwendung mit dem Riechschlauch diente als Grundlage für seine Prüfung hinsichtlich des Riechvermögens und der langfristigen Praxistauglichkeit. Eine Studie dieser Art wurde bislang noch nicht in der Literatur beschrieben.

Wir untersuchten mithilfe einer Testbatterie von Riechstiften (*Sniffin' Sticks*) das Riechvermögen von 16 laryngektomierten Patienten (14 Männer, 2 Frauen, mittleres Alter 62 Jahre) mit bzw. ohne Riechschlauch nach 0 und 3 Monaten. Allen Patienten wurde ein „Servox-Riechschlauch[®]“ für den täglichen Gebrauch zuhause überlassen. Die Patienten sollten die Praxistauglichkeit des Riechschlauchs sowie das subjektive Riechvermögen durch Ausfüllen eines Fragebogens bewerten.

Mit dem Riechschlauch verbesserte sich das Riechvermögen der Patienten innerhalb des Untersuchungszeitraums signifikant ($p < 0.001$). Ihr subjektives Riechvermögen hatte sich bereits nach 1 Woche signifikant verbessert. Außerdem wurde die Bewertung der Praxistauglichkeit durch die tägliche Anwendung signifikant verbessert angegeben ($p = 0.003$). Im täglichen Einsatz wurde der Riechschlauch jedoch nicht angenommen.

Der Riechschlauch ermöglicht den laryngektomierten Patienten eine signifikante Verbesserung ihres Riechvermögens. Die Praxistauglichkeit bleibt jedoch in der derzeitigen apparativen Form des Riechschlauchs weiter problematisch.

3.1.3. Goektas O, Fleiner F, Frieler K, Scherer H, Paschen C.

The scent-diffusing ventilator for rehabilitation of olfactory function after laryngectomy. Am J Rhinol 2008, 22(5):487-490

Der Riechschlauch stellte bislang die einzige apparative Möglichkeit dar, damit laryngektomierte Patienten ihr Riechvermögen wiedererlangen können. Unsere Feststellungen zum einmaligen und langfristigen Einsatz ergaben bei diesen Patienten ein verbessertes Riechvermögen. Durch seine schwierige Handhabung eignet sich der Riechschlauch jedoch nicht für einen Alltagsgebrauch. Aus diesem Grund wurde ein neues apparatives Gerät konstruiert: den Riechventilator (RV) nach „Göktas-Paschen“ (*Scent-diffusing Ventilator*) als Prototyp.

Der RV befördert die Luft direkt vor die Nase und sorgt daher für einen passiven olfaktorischen Input. Das Instrument wird auf die Nase aufgesetzt. Somit entfällt eine Abdeckung des Mundes und des Tracheostomas. Beide Methoden werden in den Abbildungen 2 und 3 veranschaulicht.

Wir untersuchten das Riechvermögen von 16 Patienten, die sich einer Laryngektomie unterzogen hatten (13 Männer, 3 Frauen, mittleres Alter 63 Jahre), indem wir den Riechschlauch und den Riechventilator benutzten. Das Riechvermögen der Patienten wurde analog zu unseren anderen klinischen Studien mit einer Testbatterie von Riechstiften (*Sniffin' Sticks*[®]) gemessen.

Die Praxistauglichkeit beider Methoden wurde mithilfe einer visuellen Analogskala (Werte zwischen 1 und 10; 1 = „sehr schwierige Anwendung“ bis 10 = „sehr leichte Anwendung“) bestimmt.

Das Riechvermögen der Patienten verbesserte sich merklich (Riechventilator-Median betrug 8 von 16; Riechschlauch-Median 7 von 16 Riechstiften, $p < 0.002$). Bei dem RV-Einsatz konnten 12 Patienten (75 %) den tatsächlichen Geruch eines Sniffin' Stick[®] besser beurteilen, 3 Patienten (18,75 %) konnten keinen Unterschied zwischen Riechventilator und dem

Riechschlauch feststellen und ein Patient (6,25 %) konnte den richtigen Geruch eher mit dem Riechschlauch ermitteln. Die mittlere relative Verbesserung durch den Riechventilator wurde mit 24 % ermittelt (Konfidenzintervall 95 %: (0.12, 0.35)).

Außerdem wurde die Handhabung des Riechventilators von den Patienten als wesentlich einfacher angesehen als die des Riechschlauchs (Median: 6 gegenüber 5, $p < 0.001$). In diesem Fall wurde die mittlere relative Verbesserung durch den RV mit 39 % ermittelt (Konfidenzintervall 95 %: (0.27, 0.50)).

Dennoch sind weitere technische Verbesserungen erforderlich, damit der RV einen noch besseren Beitrag zur Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie leisten kann.

3.1.4 Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C.

Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. Eur J Radiol 2009; 71: 469-473

Die klinische Diagnose von Riechstörungen unterschiedlicher Ätiologie wurde von der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie standardisiert. Bislang konnte man sich jedoch noch nicht über die am besten geeignete Abbildungsmethode in der Diagnostik von Riechstörungen einigen.

Es wurden insgesamt 24 Patienten (13 Frauen, 11 Männer; mittleres Alter 52 Jahre) mit unterschiedlich ausgeprägten Riechstörungen (10 postviral, 5 posttraumatisch, 9 idiopathisch) nach Einholung eines positiven Votums der Ethikkommission der Charité in dieser klinischen Studie eingeschlossen. Die mittlere Dauer der Riechstörung betrug median 23,5 Monate. Dabei wurde sowohl eine objektive als auch eine subjektive Olfaktometrie und eine spezielle Magnetresonanztomographie (MRT) des Riechkolbens (Bulbus olfactorius) vorgenommen.

Alle Patienten wurden in einem 1.5-Tesla-MR-Scanner (Symphony Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht, der ein standardisiertes Prüfprotokoll für die Abbildung des Riechnervs benutzt. Das Prüfprotokoll umfasste ein T2-gewichtetes Fast-Spin-Echo (TR, 4600; TE, 106) mit einer Scheibendicke von 5 mm für die Abbildung des gesamten Gehirns und einer T2-gewichteten TSE-Sequenz (TR, 4900; TE, 104; Abstandsfaktor, 0 %; 5 Signaldurchschnittswerte) mit einer Scheibendicke von 2 mm in der Frontalebene durch den Riechkolben und die Schädelbasis. Außerdem wurde eine hochauflösende, stark-T2-gewichtete CISS-Sequenz (konstruktive Interferenz im Beharrungszustand) mit einer Scheibendicke von 0,5 mm und isotropen Voxeln (TR, 11.58; TE, 5.89; Flip-Winkel 70°, Signaldurchschnittswert, 2; 256×256-Matrix) gewonnen.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen den Ergebnissen der objektiven Olfaktometrie

und dem Bulbusvolumen (Abb. 8) [$p < 0.001$, r (PEARSON) = 0.85]. Es konnte jedoch keine Korrelation zwischen dem subjektiv wahrgenommenen Riechvermögen und dem im MRT bestimmten Bulbusvolumen r (PEARSON = 0.58) festgestellt werden (Abb. 9). Zusätzlich zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Bulbusvolumen und der Dauer der Riechstörung [$p = 0.06$, r (PEARSON) = - 0.38]. Die Ätiologie der Riechstörung zeigte keinen Zusammenhang mit den Änderungen des Bulbusvolumens. Das MRT von zwei Patienten mit normalem Bulbus olfactorius und einer Bulbusatrophie wird in den Abb. 6A/ B veranschaulicht.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) gestattet eine Beurteilung des Riechkolbens und scheint anderen Verfahren wie der Computertomographie (CT) überlegen zu sein. Anhand dieser Ergebnisse bleibt die objektive Olfaktometrie aber weiterhin Goldstandard für eine zuverlässige objektive Diagnose von Riechstörungen.

3.1.5. Bauknecht C, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Goektas O.

Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT. Röfo 2009, in press

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den Wert der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Bestimmung des Volumens des Bulbus olfactorius (BO) im Vergleich mit der objektiven Olfaktometrie zur Detektion von Riechstörungen genauer zu evaluieren. Die vorliegende Untersuchung zur objektiven Prüfung des Geruchssinns wurde bei Patienten mit einer vermuteten olfaktorischen Störung durchgeführt, um eine mögliche Korrelation zwischen den Ergebnissen der objektiven Olfaktometrie und des gemessenen Volumens des BO in der MRT zu identifizieren und quantitativ zu bestimmen.

Es wurden prospektiv 30 Patienten (16 Frauen, 14 Männer; mittleres Alter 52 Jahre) mit einer vermuteten Riechstörung mittels MRT und objektiver Olfaktometrie untersucht. Das Volumen des Bulbus olfactorius wurde in der MRT anhand von 3D-Datensätzen von zwei Radiologen bestimmt. Das tatsächliche Riechvermögen wurde mittels der objektiven Olfaktometrie in die Kategorien Normosmie, Hyposmie und Anosmie eingeteilt. Der Korrelationskoeffizient (Pearson-Korrelation) zwischen objektiver Olfaktometrie und Bulbusvolumen wurde errechnet. Das Bulbusvolumen als Prädiktor einer Anosmie bzw. einer Hyposmie wurde mithilfe von ROC-Analysen bestimmt.

Die gemessenen Bulbusvolumina lagen zwischen 0,1 (Min.) und 135,9 mm³ (Max.). 11 Patienten hatten eine durch die Olfaktometrie objektivierbare Anosmie (Gesamtbulbusvolumen 15,7 mm³ ± 23,3 mm³), 9 eine Hyposmie (Gesamtbulbusvolumen 50,0 mm³ ± 25,5 mm³). 10 Patienten zeigten keine Riechstörung. Das Volumen lag hier bei 110,7 mm³ ± 21,5 mm³. Es bestand wie in unserer vorangegangenen Studie eine gute Korrelation nach Pearson ($r > 0,9$) zwischen objektiver Olfaktometrie und Volumetrie des BO. Keine Korrelation fand sich in Bezug auf das Alter der Patienten.

In der ROC-Analyse betrug der Cut-Off Wert für Anosmie 32 mm^3 bei einer Sensitivität von 0,91 (95% CI 0,715 - 1,000) und einer Spezifität von 0,947 (95 % CI 0,74 - 0,999). Für eine Hyposmie $80,7 \text{ mm}^3$ (Sensitivität von 0,95; 95 % CI 0,751 – 0,999, Spezifität 0,9; 95 % CI 0,555 - 0,997). Die von uns gewählte semiautomatische Volumetrie des BO mit Nachkorrektur zeigt eine hohe Übereinstimmung der Interobservervariabilität, die sich mit anderen Studien zu intraindividuellen Vergleichen zur Volumenbestimmung in der Schnittbilddiagnostik deckt.

Das in der MRT bestimmte Volumen des Bulbus olfactorius ist ein geeigneter Parameter zur Identifizierung von Patienten mit Riechstörungen oder Riechverlust. Ein Wert von 80 mm^3 kann als Grenzwert zwischen Riechverlust und Normosmie angenommen werden. Dies wurde in der bisher verfügbaren Literatur noch nicht beschrieben.

Dieses Ergebnis kann für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung neue Anhaltspunkte liefern. Davon würden vor allem Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen im Rahmen von Prognose-, Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen künftig profitieren.

3.2. Zusatzuntersuchungen

Neben diesen klinisch-praktischen und radiologischen Untersuchungen war von Interesse, inwieweit eine direkte Applikation eines Kortisonsprays in den Bereich der Riechspalte auch bei nicht sinunasalen Riechstörungen eine Besserung bringen kann.

In einer Reihe von Studien wurde nachgewiesen, dass die lokale Anwendung von Kortikoiden die therapeutische Wirkung systemisch wirkender Kortikoid-Medikamente nicht erreichen kann, hingegen aber ein bemerkenswertes Sicherheitsprofil und so gut wie keine ernsthaften Nebenwirkungen aufweist.

Daher habe ich in einer klinischen Studie (3.2.1.) eine neue Technik der topischen Kortisonapplikation getestet. Mithilfe einer Nasenendoskopie wurde der Abstand zwischen Naseneingang und Riechspalte gemessen und dieser Abstand auf den Applikator mit einem Klebeband markiert.

Das Arzneimittel wurde durch einen speziellen Aufsatz (Abb. 15) genau in die Riechspalte appliziert. Außerdem wurde die Extinktion und das Volumen eines in die Riechspalte eingesetzten Gelaspon-Schwämmchens zwecks Vergleich mit der gewöhnlichen lokalen Spraybehandlung ermittelt.

3.2.1. Fleiner F, Göktas Ö.

Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders – a new application technique. Indian Journal of Otolaryngology 2009, accepted for publication

Es wurde die Wirksamkeit einer lokalen Beclomethason Therapie (BDP) bei 18 Patienten (12 Frauen und 6 Männer; mittleres Alter von $55,8 \pm 9,6$ Jahre) mit Anosmie oder Hyposmie unterschiedlicher Krankheitsursache (n= 8 nach einer Infektion der oberen Atemwege, n= 5 sinunasal, n= 5 idiopathisch) untersucht. Die Dauer der Riechstörung betrug median 28 Monate.

Alle Patienten haben sich zweimal täglich für 4 Wochen einer BDP-Spray-Behandlung unterzogen. Das Spray hat einen aerodynamischen Durchmesser von $2,6 \mu\text{m}$, enthält pro Sprühstoß $250 \mu\text{g}$ Beclomethason und ist FCKW-frei .

Das Riechvermögen der Patienten wurde mit einer Testbatterie von Riechstiften (*Sniffin' Sticks*[®]) gemessen und der SDI-Wert (Schwelle-Diskrimination-Identifikation) ermittelt.

Der Applikator wurde unter endoskopischer Kontrolle an der Riechspalte gebracht. Die Patienten wurden ausführlich angewiesen, wie sie das Mittel bei zurückgelegtem Kopf einsprühen sollen (Abb. 16).

Alle Patienten in unserer Studie waren hoch motiviert. Durch wöchentliche Telefonate mit unseren Riechsprechstundenmitarbeitern wurde die Einhaltung des Behandlungsplans sichergestellt. Dabei wurde auch nach Unannehmlichkeiten und Schwierigkeiten bei der Handhabung sowie Nebenwirkungen gefragt und somit die Motivation der Patienten gefördert.

Die Extinktion (maximale Auflösung bei 560 nm) und Volumen im befeuchteten Schwämmchen waren mit Applikator mehr als doppelt so hoch wie ohne (Tabelle 1). Die in

einem Sprühstoß enthaltene Menge wurde mit 60 µl (mit Aufsatz) und 65 µl (ohne Aufsatz) ermittelt. Wir konnten somit nachweisen, dass mit einem Sprühstoß gezielt mehr Farbstoff in die Riechspalte gelangt, wenn der Spezialaufsatz benutzt wird. Es kann daher angenommen werden, dass das Gleiche auch für den Wirkstoff zutrifft.

Der mediane SDI-Wert erhöhte sich von 13,5 (0 bis 25) (n=10 Anosmie, n=8 Hyposmie) zu Beginn der Studie auf 18,5 (1 bis 26) (n=7 Anosmie, n=11 Hyposmie) am Ende der Therapie (p= 0.005).

Der SDI-Wert erhöhte sich im Median um 2 Punkte (Bereich -4,5 bis 24, p=0.006) und zeigte somit eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens nach der 4-wöchigen Therapie (Abb. 17).

Eine klinisch relevante Änderung im SDI-Punktwert (6 Punkte) wurde bei 4 von 18 (22,2 %) unserer Patienten beobachtet. Zwei Patienten hatten eine Riechstörung mit sinunasalem Ursprung und bei den anderen beiden Patienten trat die Riechstörung infolge einer Infektion der oberen Atemwege auf. Ein verschlechtertes Riechvermögen wurde bei keinem der Patienten beobachtet.

Des Weiteren gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung im SDI-Punktwert und den statistischen Daten (Krankheitsursache, Alter, Dauer der Riechstörung, Geschlecht).

4. Diskussion

4.1. Klinische Resultate

In der aktuellen Literatur finden sich keine detaillierten Untersuchungen zur Anwendung des sog. Riechschlauchs. Trotz einer teilweise frustrierenden und belastenden Durchführung für die Patienten ergab die vorgelegte klinische Studie (3.1.1.) der Einmalanwendung des Riechschlauchs im Jahr 2004 [46] gute Riechergebnisse. Dies diente somit als Grundlage einer langfristigen Studie laryngektomierter Patienten. Nach ausführlicher Einweisung in die Anwendung des Riechschlauchs wurde den Patienten jeweils ein Riechschlauch zur Anwendung für zuhause überlassen, um auf diese Weise festzustellen, ob sich die Beurteilung der Praxistauglichkeit während einer täglichen Anwendung von mindestens 30 Minuten verbesserte. Die Patienten wurden angehalten, die Anwendung des Riechschlauchs durch tägliches Ausfüllen eines Fragebogens zu bewerten. Diese Ergebnisse konnten dann zeigen, dass die Patienten sich an die Handhabung gewöhnt hatten und außerdem den verbesserten Riecheindruck schätzten.

Hinsichtlich der individuell unterschiedlichen Reaktionen ergab sich bei keinem Patienten durch den Riechschlauch eine Verschlechterung des Riechvermögens (sowohl zum Zeitpunkt 0 Monate als auch nach 3 Monaten). Nach 3 Monaten erzielte kein Patient das gleiche Ergebnis mit und ohne Riechschlauch. 15 % verbesserten sich um 1 bis 2 Punkte, 56,7 % verbesserten sich stark (3 bis 4 Punkte) und 25 % verbesserten sich erheblich (5 bis 6 Punkte). 1 Patient erzielte nach 3 Monaten sogar eine Verbesserung um ca. 13 Punkte. Diese Ergebnisse implizieren auch eine Riechtrainingswirkung infolge der täglichen Anwendung des Riechschlauchs.

Keiner der Patienten berichtete über Beeinträchtigungen oder Komplikationen wie Atemnot, Allergien oder Blutungen infolge der täglichen Benutzung des Riechschlauchs. Nach

Abschluss unserer Studie wurde jedoch klar, dass der Riechschlauch im täglichen Einsatz nicht angenommen wurde.

Ausgehend von den Erfahrungen in den Veröffentlichungen 3.1.1 und 3.1.2., in welchen zwar eine Verbesserung des Riechvermögens unter Anwendung des Riechschlauchs nachgewiesen werden konnte, aber keine Alltagspraktikabilität, wurde die Apparaturform grundlegend überdacht und ein Prototyp entwickelt, der sog. Riechventilator. In einer klinischen Studie (Veröffentlichung 3.1.3.) konnten wir zeigen, dass sowohl das Riechvermögen als auch die Handhabung mittels Riechventilator (RV) deutlich besser war als mit Riechschlauch. Dies lag nicht zuletzt daran, dass die betroffenen Patienten nicht Mund und Tracheostoma geschlossen halten mussten, sondern trotz Anwendung des Riechventilators bequem weiter essen, trinken oder sprechen konnten. Dennoch zeigte sich auch hier eine begrenzte Alltagspraktikabilität aufgrund der Maske über der Nase als mögliches Stigma. Meiner Meinung nach könnte eine Miniaturisierung diese Handhabung noch viel mehr verbessern und den laryngektomierten Patienten einen deutlichen Gewinn an Lebensqualität bringen.

Ein Verlust des Riechvermögens beinhaltet eine wesentliche Abnahme der Lebensqualität [138]. Die Hauptgründe für Riechstörungen sind postviral, sinunasal sowie traumatischer Natur [23, 25]. Auch leiden viele Laryngektomie-Patienten an Riechstörungen. Dies stellt ein wohlbekanntes und ernstes Problem dar [65, 110]. Infolge der ständigen Trennung der Atemwege und des Verdauungsapparates leiden diese Patienten an einer Riechstörung, die sowohl funktionelle als auch anatomische Ursachen hat. Außerdem wurde nachgewiesen, dass die epitheliale Riechschicht sich nach einer Laryngektomie abbaut [121]. Die Laryngektomie macht immer noch einen erheblichen prozentualen Anteil an allen HNO-Tumoroperationen aus. 1990 haben sich jährlich 2.200 Patienten einer Laryngektomie unterzogen [54]. Heutzutage leben inzwischen ca. 20.000 Menschen in Deutschland ohne Kehlkopf. Es wurden viele Abhandlungen über chirurgische Wiederherstellungsmaßnahmen veröffentlicht. Hier

sind insbesondere die Wiederherstellung der Stimme bei Laryngektomie-Patienten zu nennen [53, 55]. Daneben wurden die psychosozialen Änderungen bei diesen Patienten analysiert [159]. Die Wiederherstellung einer sich aus der Operation ergebenden Riechstörung hat allerdings bislang nur wenig Aufmerksamkeit gefunden. Tatsächlich gibt es auch nicht-apparative Methoden wie das sog. „höfliche Gähnen“, das auch als „NAIM“ (*nasal airflow inducing maneuver*) bezeichnet wird und das Herbeiführen einer Nasenatmung beinhaltet [49, 68, 149]. Es handelt sich hierbei um eine Schnüffeltechnik mit geschlossenen Lippen und auseinandergehaltenen Zähnen, ähnlich dem Gähnen mit geschlossenem Mund, weshalb auch die Bezeichnung „polite yawning“ verwendet wird. Der Riechschlauch (Abb. 2 A/B) ist eine apparative Methode, die detailliert auf den Einfluss des Riechvermögens untersucht wurde (3.1.1. sowie 3.1.2.). Bei dem langfristigen Einsatz des Riechschlauchs konnte eindeutig dessen schwierige Handhabung im Alltag bestätigt werden. Dies scheint wohl auch der hauptsächliche Grund zu sein, warum Patienten den Riechschlauch nicht benutzen möchten. Deswegen wurde nach einem neuen Instrument gesucht, das neben einer leichteren Benutzung auch das Riechvermögen verbessert. Das Ergebnis war die Entwicklung des „Riechventilators nach Göktas-Paschen“ (Abb. 3 A/B). Der Einsatz des Riechventilators hat zwei Vorteile: Die Geruchswahrnehmung wird merklich gesteigert (Abb. 5) und die Benutzung ist einfacher als beim Riechschlauch (Abb. 4). Langfristige Studien stehen noch aus und der Riechventilator ist in technischer Hinsicht sicher noch zu optimieren, damit er einen wichtigen Beitrag zur Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie leisten kann und die Patienten nicht mit einem äußerlichen Stigma versehen werden.

Hinsichtlich der nun qualitativ sehr guten Darstellung des Bulbus olfactorius in der Bildgebung mittels MRT (Abb. 6), sollte dies als Standardbildgebung bei Riechstörungen verwendet werden. Es zeigte sich in der Diagnostik von Riechstörungen, dass das Bulbusvolumen sehr gut mit der objektiven Olfaktometrie korreliert (Veröffentlichung 3.1.4.), nicht jedoch mit der subjektiven Olfaktometrie. Wir führten daher eine weitere klinische

Studie durch, in der wir einen Cut-off Wert für das Bulbusvolumen ableiten konnten. Dieser Wert stellt somit eine Grenze zwischen eingeschränktem und nicht eingeschränktem Riechvermögen dar und kann als prognostischer Faktor bei Riechstörungen miteinbezogen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MRT das standardmäßige Abbildungsverfahren für eine Beurteilung des Riechkolbens sein sollte. Unsere Ergebnisse zeigen eine sehr hohe Korrelation zwischen den Befunden der objektiven Olfaktometrie und dem mittels MRT bestimmten Riechkolbenvolumen. Bei den meisten Patienten mit deutlicher Atrophie des Bulbus olfactorius wurden keine olfaktorisch evozierten Potenziale ermittelt. Die untersuchten Patienten litten an drei Typen von Riechstörungen: postviral, posttraumatisch sowie idiopathisch. Ein Trauma beeinträchtigt die Riechfilamente [27, 75, 148], während eine durch ein Virus herbeigeführte Riechstörung das Riechepithel schädigt, besonders die Riechschleimhaut [178].

Die objektive Olfaktometrie bleibt das Referenzverfahren für eine zuverlässige Diagnose der Riechstörung. Die MRT empfiehlt sich hingegen dann, um einen frontobasalen Tumor (etwa ein Ästhesioneuroblastom) bzw. chronische degenerative Veränderungen (bspw. Parkinson-Krankheit) auszuschließen. Die MRT ermöglicht gleichzeitig eine Beurteilung des Riechkolbens, Bulbus olfactorius, dem Zentralorgan des Riechapparates. Im Gegensatz zu einer anderen Studie [128] haben wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der subjektiven Olfaktometrie (psychophysischer Test) und dem Bulbusvolumen im MRT gefunden. Interessanterweise lag eine nahezu umgekehrte Korrelation zwischen dem Bulbusvolumen und der Zeitdauer der eingeschränkten bzw. vollständigen Riechstörung vor [$p = 0.06$, r (PEARSON) = - 0.38]. Keine Korrelation konnte hingegen zwischen dem Riechkolbenvolumen und den zu Grunde liegenden Krankheitsursachen (postviral, posttraumatisch oder idiopathisch) festgestellt werden. Dies kann jedoch seinen Grund in der geringen Anzahl von Studienteilnehmern haben, insbesondere die geringe Anzahl von

Patienten mit posttraumatischer Riechstörung. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Krankheitsursache und dem Bulbusvolumen könnte ggf. in Multicenter-Studien näher untersucht werden. Das Bulbusvolumen könnte als ein Prognoseindikator dienen, wenn keine Verbesserung des Riechvermögens beobachtet wird. Die Befunde könnten einen Beitrag zu Therapieentscheidungen leisten und Prognosedaten liefern.

Das Patientenkollektiv wies in der klinischen Studie 3.1.5. für Normalriechende verglichen mit den Normwerten aus anderen Studien ein mit 110 mm^3 geringeres Volumen des Bulbus olfactorius (BO) auf. Da sich bezüglich der Interobservervariabilität eine hohe Übereinstimmung ergab, kann dieser Unterschied durch unterschiedliche Segmentierung und andere Sequenzen bedingt sein. Intraindividuelle Schwankungen des BO Volumen wurden, wie von Mueller beschrieben [128], auch bei uns nicht beobachtet.

Hinsichtlich der Korrelation von Riechtests und MRT finden sich insgesamt nur wenige Studien, welche sich mit dem Vergleich der objektiven Untersuchungsmethoden olfaktorisch evozierte Potenziale (OEP) und MRT zur Bulbusdiagnostik befassen, da diese zusammen nur an einzelnen spezialisierten Zentren verfügbar sind [75]. Die Studie von Rombaux et al [151] berücksichtigt zwar verschiedene Aspekte und untersuchte das Patientenkollektiv mittels orthonasalen Sniffin' Sticks, retronasalen Tests, OEP und MRT. Hierbei zeigten sich Korrelationen von BO-Volumen mit Sniffin' Sticks Test- und retronasalen Test-Ergebnissen. Die von uns beobachtete Korrelation zwischen OEP und BO-Volumen wurde in dieser Studie nicht beschrieben. Zur klaren Abgrenzung von Riechstörungen sind objektive Verfahren zu fordern, da sich in einer von uns durchgeführten Studie [3.1.4.] im Vergleich zu anderen Untersuchungen [52, 128] keine Korrelation mit den subjektiven Ergebnissen des Sniffin' Test und den BO-Volumina ergaben.

Des Weiteren ermöglichen ROC-Analysen die Quantifizierung des Bulbusvolumens, ab welcher mit einer Riechstörung oder einem kompletten Riechverlust zu rechnen ist.

Als Resultat konnten wir ableiten, dass bei Patienten mit einem BO-Volumen $>80 \text{ mm}^3$ eine Normosmie, $<32 \text{ mm}^3$ eine Anosmie und im Bereich von $32\text{-}80 \text{ mm}^3$ eine Hyposmie mit hoher Sensitivität und Spezifität vorlag (Abb. 12).

Dieses Ergebnis kann für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung neue Anhaltspunkte liefern. Davon würden vor allem Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen im Rahmen von Prognose-, Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen künftig profitieren.

Bereits aus früheren Studien ist bekannt, dass die Bestimmung des BO-Volumens mittels MRT für prognostische Einschätzungen wertvoll sein kann, wenn keine Verbesserung des Riechvermögens im Riechtest objektivierbar war [127, 128]. So wäre an die Verlaufskontrolle bei posttraumatischen und postinfektiösen Anosmien als eine zukünftige MRT-Indikation zu denken, da wiederholte partielle Erholungen des Geruchssinns (postinfektiöse Anosmie 40 %, posttraumatische Anosmie 10-20 %) beschrieben wurden, auch wenn komplette Spontanremissionen eher selten verzeichnet werden [74].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich mittels OEP und MRT Riechstörungen objektivieren und quantifizieren lassen. Bereits durch frühere Studien haben beide Verfahren große Akzeptanz gewonnen. Da diese nur begrenzt verfügbar sind, sollte an einer Standardisierung der verwendeten MRT-Sequenzen und der Volumetrie des BO (Abb. 10 a-c) sowie an der Vereinfachung der objektiven Olfaktometrie gearbeitet werden.

Zuvor sind weiterführende Studien zur Dysosmiendiagnostik mit einem größeren Patientenkollektiv unter Berücksichtigung von alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte für die OEP [168] und des BO-Volumens erforderlich, um die gefundenen Ergebnisse zu validieren.

4.2. Zusatzuntersuchung

Die Verabreichung systemisch wirkender Kortikoide ist eine validierte Therapieoption in der Erstbehandlung für sinunasale Riechstörungen. Diese Therapieform ist jedoch mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden. Die lokal angewendete Kortikoid-Therapie ist ein bewährtes Verfahren bei der Behandlung der allergischen Rhinitis [69, 90] und chronischen Sinusitis [115, 130, 131]. Mometason-Nasenspray zeigte die größte Wirksamkeit bei der Verringerung von Fibroblasten-Kulturen in Nasenpolypen, gefolgt von Beclomethason-Spray [140].

Die individuelle Anatomie der Nase und die Methode der Anwendung haben dabei einen potenziellen Einfluss auf Verabreichung und Verteilung eines intranasal angewendeten Kortikoids. Im Allgemeinen bewirkt der enge Bereich der Nasenklappe eine „Öffnungsströmung“, an der die Luft sich verwirbelt und ein Vermischen der Gerüche erhöht, um so das Riechvermögen zu verbessern. Bei einer Hyperplasie der Nasenmuscheln, einer Verformung der Nasenscheidewand oder einer chronischen Schleimhauterkrankung kann sich diese „Öffnungsströmung“ verengen.

Ein in die Nase gesprühtes Spray muss diese anatomischen Barrieren durchlaufen und wird hier insbesondere vom ventralen Teil der unteren Nasenmuschel behindert.

Um diese individuellen anatomischen Vorbedingungen zu umgehen, wäre ein direkt auf die Riechspalte angewandtes Spray eine plausible Lösung für eine wirksame lokale Behandlung einer Riechstörung, ohne die erwähnten Nebenwirkungen systemisch wirkender Kortikoide zu entwickeln.

Alle veröffentlichten Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit einer lokalen Kortikoid-Anwendung benutzten herkömmliche Nasensprays und beschäftigten sich mit der optimalen Kopflage [10]. Eine direkte Anwendung eines Kortikoids auf die Riechspalte über einen

verlängerten Sprühaufsatz und die Änderung des Riechvermögens wurde noch nicht untersucht.

In der vorliegenden Studie ergab die Anwendung von Beclomethason-Dipropionat-Spray (BDP) direkt auf die Riechspalte nach einer vierwöchigen Behandlungsdauer eine signifikante Verbesserung im Riechvermögen. Vor der Behandlung litten 10 von 18 (55,6 %) Patienten an einer Anosmie und 8 von 18 (44,4 %) Patienten an einer Hyposmie. Nach der Behandlung litten nur noch 7 (38,9%) Patienten an einer Anosmie und 11 von 18 (61,1%) an einer Hyposmie.

Die klinisch signifikante Verbesserung um 6 SDI-Punktwerte bedeutet im Übrigen, dass 22 % der Patienten sich erheblich verbesserten. Man kann das natürlich nicht mit den 32 % aller Patienten vergleichen, die sich nach einer systemischen Kortikoid-Therapie in einer Multizentrumsstudie verbesserten [61]. Man darf dabei aber auch nicht den Anteil von 6 % der Patienten außer Acht lassen, deren Symptome sich durch die systemische Behandlung in der oben genannten Studie verschlechterten.

Keiner der Patienten aus dem Studienkollektiv hat sich in klinischer Hinsicht nach der lokalen Behandlung verschlechtert. Kein Patient berichtete über Schwierigkeiten bei der Handhabung. Die Patienten haben zudem keine ernststen Nebenwirkungen gemeldet, einmal abgesehen von einem brennenden Gefühl auf der Schleimhaut zu Beginn der Therapie. Ein anfänglich in die Studie aufgenommener Patient musste die Therapie wegen Nichteinhaltung des Programms abbrechen.

Hinsichtlich der Zielsetzung, eine angemessene Therapie zur Behandlung von Riechstörungen zu finden, vertrete ich nicht zuletzt durch die klinische Zusatzuntersuchung 3.2.1. mittlerweile die Auffassung, dass ein direktes Einbringen von Kortikosteroiden z.B. mit einem Applikator auch bei Riechstörungen anderer Genese als sinusnasal bedingten Riechstörungen eine Verbesserung nach sich zieht. Somit könnte die meiner Meinung nach nicht entscheidende Diskussion über die richtige Kopfhaltung [8, 10, 153] ein für alle Mal beendet werden und

durch entsprechende Entwicklungen von Applikatoren durch die Pharmaindustrie einen weiteren Durchbruch in der Therapie von Riechstörungen nach sich ziehen.

5. Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

Die therapeutische Möglichkeit bei Riechstörungen ist begrenzt. Eine eindeutig nachgewiesene Behandlungsmöglichkeit gibt es nur für sinunasal bedingte Riechstörungen [155, 157]. Neben chirurgischen Möglichkeiten wie der Sanierung der Nasennebenhöhlen im Sinne einer FESS [70, 92], werden systemische oder lokale Kortikoidapplikationen [9] angeboten.

Neue Applikationstechniken direkt in die Riechspalte (3.2.1.) können aber auch bei anderen Riechstörungen eine Verbesserung nach sich ziehen. Hier sind kontrollierte und randomisierte Studien notwendig, um das Wirkspektrum in der Therapie von Riechstörungen zu vergrößern. Inhalativ-apparative Methoden (AMSA) stehen mittlerweile zur Verfügung, erste Studienergebnisse unserer Klinik zeigen einen deutlichen Benefit für Patienten mit Hyposmie oder Anosmie. Langzeitergebnisse sind abzuwarten und ggf. in einer Multicenter-Studie mit anderen Riechzentren zu evaluieren.

Apparative Möglichkeiten für laryngektomierte Patienten stehen zur Verfügung und konnten mit den vorgelegten Studien objektiv-wissenschaftlich bewiesen werden. Diese Apparaturen sind aber in der Handhabung und Praktikabilität für die betroffenen Patienten noch nicht ausgereift. Eine deutliche Verbesserung erbrachte der von mir entwickelte Riechventilator. Eine Miniaturisierung etwa ein endonasal einbringbarer Mini-Ventilator (z.B. entsprechend der Form eines „Im-Ohr-Hörgerätes“) könnte für diese Patienten ein deutlicher Gewinn an Lebensqualität ohne sichtbares äußerliches Stigma sein. Mit der Zeit atrophieren der Bulbus und die Riechschleimhaut. Ein früh eingesetztes Riechtraining kann Abhilfe schaffen. Auch könnte durch die mittlerweile in anderen und in der Universitätsklinik der Charité etablierte sehr gute Bildgebung und Darstellungsmöglichkeiten des Bulbus olfactorius und des

„Riechhirns“ diese Untersuchung an kehlkopflösen Patienten angewandt werden und eine mögliche Zeitspanne, ab wann der BO nach der Laryngektomie zu atrophieren beginnt, feststellen und hieraus genaue Prognosen zu diesem wichtigen und für die Lebensqualität beitragenden Sinnesorgan ableiten.

Was die Bildgebung angeht, zeigen die vorgelegten Ergebnisse, dass ein Cut-off Wert von 80 mm³ Bulbusvolumen die mögliche Grenze zwischen Hyposmie und Normosmie darstellt. Diese Werte könnten durch die funktionelle MRT vielleicht besser beschrieben werden. Dafür müssten Standards entwickelt und weitere Grundlagenforschung betrieben werden.

6. Literatur

1. Ansari Ka, Johnson A (1975) Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis* 28:493-497
2. Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie (2007) Riechstörungen Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. AWMF-Reg.-Nr. 017/050, <http://leitlinien.net>
3. Axel R (1995) The molecular logic of smell. *Sci Am* 273:154-159
4. Baraniuk J, Kaliner M (1995) Functional activity of upper airway nerves. In: Busse W, Holgate S, eds. *Mechanisms in asthma and rhinitis: implications for diagnosis and treatment*. Cambridge: Blackwell Scientific
5. Baroody FM (2007) Mucociliary transport in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 20:103-119
6. Baroody FM (2007) Nasal and paranasal sinus anatomy and physiology. *Clin Allergy Immunol* 19:1-21
7. Baumann U, Helbig S (2009) Hören mit kombinierter elektrischer und akustischer Stimulation. *HNO* 57:542-550
8. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF (2003) The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:739-750
9. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA, Anon J, Denny J, Emanuel I, Levine H (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 129:S1-32
10. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, Hannley M (2004) Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 130:5-24
11. Braak H, Rub U, Gai WP, Del Tredici K (2003) Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm* 110:517-536
12. Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175-187
13. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G (1988) Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 98:83-88
14. Christensen TA, Pawlowski VM, Lei H, Hildebrand JG (2000) Multi-unit recordings reveal context-dependent modulation of synchrony in odor-specific neural ensembles. *Nat Neurosci* 3:927-931
15. Christensen TA, White J (2000) Representation of olfactory information in the brain. In: Finger TE, Silver W, Restrepo D, eds. *The neurobiology of taste and smell* New York: Wiley-Liss; 201-232
16. Cole P (2000) Biophysics of nasal airflow: a review. *Am J Rhinol* 14:245-249
17. Cole P (1998) Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clin Rev Allergy Immunol* 16:25-54
18. Conley DB, Robinson AM, Shinnars MJ, Kern RC (2003) Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol* 17:169-175

19. Costanzo R, Becker D (1986) Smell and taste disorders in head injury and neurosurgery patients. In: Meiselman HL, Rivlin RS, eds. Clinical measurements of taste and smell. New York: MacMillan Publishing Company; 565-578
20. Costanzo Rm, Miwa T (2006) Posttraumatic olfactory loss. *Adv Otorhinolaryngol* 63:99-107
21. Dahl R, Mygind N (1998) Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease. *Adv Drug Deliv Rev* 29:3-12
22. Damm M (2007) Diagnostik von Riechstörungen - Standards und Forschung. *Laryngorhinootologie* 86:565-572
23. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Riechstörungen. *Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO* 52:112-120
24. Debat H, Eloit C, Blon F, Sarazin B, Henry C, Huet JC, Trotier D, Pernollet JC (2007) Identification of human olfactory cleft mucus proteins using proteomic analysis. *J Proteome Res* 6:1985-1996
25. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB, Jr. (1991) Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:519-528
26. Delank KW (1998) Subjektive und objektive Methoden zur Beurteilung der Riechfunktion. *HNO* 46:182-190
27. Delank KW, Fechner G (1996) Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngorhinootologie* 75:154-159
28. Doty RL (2003) *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc.
29. Doty RL, Bromley SM (2004) Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 37:1229-1254
30. Doty RL, Deems DA, Stellar S (1988) Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38:1237-1244
31. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM (1997) Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 336:1918-1919
32. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM (1999) Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53:880-882
33. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L (1984) Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441-1443
34. Doty RL, Shaman P, Dann M (1984) Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 32:489-502
35. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS (1984) University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 94:176-178
36. Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW (1997) Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 54:1131-1140
37. Dumermuth G, Ferber G, Herrmann WM, Hinrichs H, Kunkel H (1974) EEG instrumentation standards: report of the Committee on EEG Instrumentation Standards of the International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 37:549-553
38. Duncan HJ, Seiden AM (1995) Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121:1183-1187

39. Ebner A, Sciarretta G, Epstein CM, Nuwer M (1999) EEG instrumentation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52:7-10
40. Feron F, Perry C, Mcgrath JJ, Mackay-Sim A (1998) New techniques for biopsy and culture of human olfactory epithelial neurons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 124:861-866
41. Fikentscher R, Gudziol H, Roseburg B (1987) Einteilung und Begriffsbestimmung der Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngol Rhinol Otol* 66:355-357
42. Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink KB, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A (2004) Riechstörungen. Epidemiologie, pathophysiologische Klassifikation, Diagnose und Therapie. *HNO* 52:679-684
43. Frings S (2001) Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates. *Cell Mol Life Sci* 58:510-519
44. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C (2009) Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison with subjective and objective olfactometry. *Eur J Radiol* 71: 469-473
45. Goktas O, Fleiner F, Paschen C, Lammert I, Schrom T (2008) Rehabilitation of the olfactory sense after laryngectomy: long-term use of the larynx bypass. *Ear Nose Throat J* 87:528-530
46. Göktas O, Lammert I, Berl J, Schrom T. (2005) Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie - der Riechschlauch. *Laryngorhinootologie* 84:829-832
47. Greer C (1991) Structural organization of the olfactory system. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JB, eds. *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press
48. Grus WE, Shi P, Zhang YP, Zhang J (2005) Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:5767-5772
49. Gudziol H (1991) Riechvermögen nach Laryngektomie. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 40:43-44
50. Gudziol H, Forster G (2002) Zur Durchführung präoperativer Riechtests aus medicolegaler Sicht. *Laryngorhinootologie* 81:586-590
51. Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H (2007) Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:839-842
52. Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T (2008) Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:621-624
53. Hagen R (2005) Chirurgische Stimmrehabilitation nach Laryngektomie. *HNO* 53:602-611
54. Hagen R (1990) Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie in der Bundesrepublik Deutschland. Eine aktuelle Bestandsaufnahme. *HNO* 38:417-420
55. Hagen R (1990) Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie: Mikrovaskuläre Larynxersatzplastik (Laryngoplastik) statt Stimmprothese. *Laryngorhinootologie* 69:213-216
56. Hardelin JP, Soussi-Yanicostas N, Ardouin O, Levilliers J, Petit C (2000) Kallmann syndrome. *Adv Otorhinolaryngol* 56:268-274
57. Hawkes C (2006) Olfaction in neurodegenerative disorder. *Adv Otorhinolaryngol* 63:133-151
58. Hawkes CH, Shephard BC, Geddes JF, Body GD, Martin JE (1998) Olfactory disorder in motor neuron disease. *Exp Neurol* 150:248-253
59. Heikkinen T, Jarvinen A (2003) The common cold. *Lancet* 361:51-59
60. Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T (2004) Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 18:29-33

61. Heilmann S, Just T, Goktas O, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004) Untersuchung der Wirksamkeit von systemischen bzw. topischen Kortikoiden und Vitamin B bei Riechstörungen. *Laryngorhinootologie* 83:729-734
62. Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T (2002) Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:414-418
63. Hendriks AP (1988) Olfactory dysfunction. *Rhinology* 26:229-251
64. Henkin RI (1994) Drug-induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Saf* 11:318-377
65. Henkin RI, Hoyer RC, Ketcham AS, Gould WJ (1968) Hyposmia following laryngectomy. *Lancet* 2:479-481
66. Henkin RI, Schechter PJ, Friedewald WT, Demets DL, Raff M (1976) A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 272:285-299
67. Herberhold C (1975) Funktionsprüfungen und Störungen des Geruchssinnes. *Arch Otorhinolaryngol* 210:67-164
68. Hilgers FJ, Jansen HA, Van AS CJ, Polak MF, Muller MJ, Van Dam FS (2002) Long-term results of olfaction rehabilitation using the nasal airflow-inducing ("polite yawning") maneuver after total laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:648-654
69. Holm AF, Fokkens WJ (2001) Topical corticosteroids in allergic rhinitis; effects on nasal inflammatory cells and nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 31:529-535
70. Holzmüller A, Gudziol H, Müller A (2009) Lebensqualität nach funktionell-endoskopischer Nasennebenhöhlen-Operation bei Polyposis nasi - eine Langzeitstudie. *Laryngorhinootologie* 88:174-180
71. Hosemann W (2004) Nasal surgery: evidence of efficacy. Nasal surgery for chronic rhinosinusitis evidence of efficacy? *Rhinology* 42:246-248
72. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV (2004) A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19:687-692
73. Hummel T (2000) Perspectives in Olfactory Loss Following Viral Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:802-803
74. Hummel T (2003) Therapie von Riechstörungen. *Laryngorhinootologie* 82:552-554
75. Hummel T, Hahner A, Witt M, Landis BN (2007) Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO* 55:827-837; Quiz 838
76. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB (2002) Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 112:2076-2080
77. Hummel T, Hüttenbrink KB (2005) Sinunasal bedingte Riechstörungen. Ursachen, Folgen, Epidemiologie und Therapie. *HNO* 53 Suppl 1: 26-32
78. Hummel T, Jahnke U, Sommer U, Reichmann H, Müller A (2005) Olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *J Neural Transm* 112:669-676
79. Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G (2000) Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48:481-485
80. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A (2007) Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237-243
81. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110:976-981

82. Hummel T, Pietsch H, Kobal G (1991) Kallmann's syndrome and chemosensory evoked potentials. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 248:311-312
83. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hahner A, Weidenbecher M, Huttenbrink KB (2009) Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 119:496-499
84. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39-52
85. Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. (2008) *Riech- und Schmeckstörungen*. Thieme Verlag, Stuttgart
86. Jafek BW (1983) Ultrastructure of human nasal mucosa. *Laryngoscope* 93:1576-1599
87. Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M (2002) Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 27:623-628
88. Jang YJ, Myong NH, Park KH, Koo TW, Kim HG (2002) Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:421-424
89. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. (2001) *Diseases of the Sinuses: Diagnosis and Management*. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc.
90. Klimek L (1998) Das Riechvermögen bei allergischer Rhinitis. *Pneumologie* 52:196-202
91. Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ (1998) Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. *Laryngoscope* 108:111-114
92. Klimek L, Moll B, Amedee RG, Mann WJ (1997) Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 11:251-255
93. Klimek L, Moll B, Kobal G (2000) Riech- und Schmeckstörungen im Alter. *Deutsches Ärzteblatt* 97:911-918
94. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E, Gehanno P, Naude P, Amsellem J, Dubreuil C, Ferrand PA, Jankowski R, May T, Bebear C, Dubreuil L (2005) [Community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in adults in France: current management]. *Presse Med* 34:1755-1763
95. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, El Hasnaoui A (2005) Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy* 60:233-237
96. Knecht M, Huttenbrink KB, Hummel T (1999) Störungen des Riechens und Schmeckens. *Schweiz Med Wochenschr* 129:1039-1046
97. Kobal G (1981) *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchsinns*. Stuttgart: Thieme Verlag
98. Kobal G, Hummel T (1991) Olfactory evoked potentials in humans. In: Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, eds. *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press; 255-275
99. Kobal G, Hummel T (1998) Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope* 108:1033-1035
100. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S (1996) "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 34:222-226
101. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T (2000) Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 257:205-211
102. Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T (2006) Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 44:135-139

103. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T (2005) Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:977-981
104. Landis BN, Hummel T (2006) New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med* 119:91-92
105. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28:691-694
106. Landis BN, Knecht M, Huttenbrink KB, Lacroix JS, Hummel T (2005) Clinical aspects of dysosmia and presentation of European Olfactory Test of "sniffin sticks": a review. *J Otolaryngol* 34:86-92
107. Lane AP, Gomez G, Dankulich T, Wang H, Bolger WE, Rawson NE (2002) The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons. *Laryngoscope* 112:1183-1189
108. Lang CJ, Leuschner T, Ulrich K, Stossel C, Heckmann JG, Hummel T (2006) Taste in dementing diseases and parkinsonism. *J Neurol Sci* 248:177-184
109. Lehnhardt E, Rollin H (1969) Berufsbedingte Riechstörungen. *HNO* 17:104-106
110. Leon EA, Catalanotto FA, Werning JW (2007) Retronasal and orthonasal olfactory ability after laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133:32-36
111. Leong SC, Eccles R (2009) A systematic review of the nasal index and the significance of the shape and size of the nose in rhinology. *Clin Otolaryngol* 34:191-198
112. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G (2000) Anterior distribution of human olfactory epithelium. *Laryngoscope* 110:417-421
113. Lesniak A, Walczak M, Jezierski T, Sacharczuk M, Gawkowski M, Jaszczak K (2008) Canine olfactory receptor gene polymorphism and its relation to odor detection performance by sniffer dogs. *J Hered* 99:518-527
114. Liener K, Leiacker R, Lindemann J, Rettinger G, Keck T (2003) Nasal mucosal temperature after exposure to cold, dry air and hot, humid air. *Acta Otolaryngol* 123:851-856
115. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N (1995) Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 20:26-30
116. London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL (2008) Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol* 63:159-166
117. Lund VJ (1997) Rhinosinusitis. *Br J Hosp Med* 57:308-312
118. Mainland J, Sobel N (2006) The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses* 31:181-196
119. Menco PH, Morrison EE (2003) Morphology of the mammalian olfactory epithelium: Form, fine structure, function, and pathology. In: Doty RL, ed. *Handbook of olfaction and gustation*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 17-49
120. Meshulam RI, Moberg PJ, Mahr RN, Doty RL (1998) Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 55:84-90
121. Miani C, Ortolani F, Bracale AM, Petrelli L, Staffieri A, Marchini M (2003) Olfactory mucosa histological findings in laryngectomees. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 260:529-535
122. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER (2001) Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127:497-503
123. Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, Kimura Y (2004) Virus-induced neuronal apoptosis as pathological and protective responses of the host. *Rev Med Virol* 14:209-216
124. Mori K, Nagao H, Yoshihara Y (1999) The olfactory bulb: coding and processing of odor molecule information. *Science* 286:711-715

125. Mott AE, Cain WS, Lafreniere D, Leonard G, Gent JF, Frank ME (1997) Topical corticosteroid treatment of anosmia associated with nasal and sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:367-372
126. Mrowinski D, Eichholz S, Scholz G (2002) Objektiver Riechtest mit kognitiven Potenzialen. *Laryngorhinootologie* 81:624-628
127. Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, Hummel T (2005) Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm* 112:1363-1370
128. 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
129. Muller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T (2002) Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 109:805-811
130. Mygind N (1996) Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 116:164-166
131. Mygind N, Lildholdt T (1996) Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc* 17:275-282
132. Nakamura H, Fujiwara M, Kawasaki M, Nonamura N, Takahashi S (1998) Age-related changes in dividing cells of the olfactory epithelium of the maturing guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255:289-292
133. Niimura Y, Nei M (2005) Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice. *Gene* 346:13-21
134. Niimura Y, Nei M (2005) Evolutionary changes of the number of olfactory receptor genes in the human and mouse lineages. *Gene* 346:23-28
135. Niimura Y, Nei M (2005) Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in fishes and tetrapods. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:6039-6044
136. Nolst Trenite GJ (2003) Considerations in ethnic rhinoplasty. *Facial Plast Surg* 19:239-245
137. Nordin S, Bramerson A (2008) Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:10-15
138. Nordin S, Bramerson A, Murphy C, Bende M (2003) A Scandinavian adaptation of the Multi-Clinic Smell and Taste Questionnaire: evaluation of questions about olfaction. *Acta Otolaryngol* 123:536-542
139. Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quinonez C, Jalowayski AA, Ellison DW (1996) Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope* 106:739-744
140. Ostwald J, Graumuller S, Dommerich S, Hoff M (2003) Verhalten von Fibroblasten aus Nasenpolypen in Zellkultur nach Applikation üblicher Rhinologika und unüblicher Medikamente unterschiedlicher Wirkstoffgruppen. *Laryngorhinootologie* 82:408-415
141. Pade J, Hummel T (2008) Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118:1260-1264
142. Pearson BW (1981) Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope* 91:1904-1912
143. Pearson BW, Desanto LW, Olsen KD, Salassa JR (1998) Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:820-825
144. Quint C, Temmel AF, Hummel T, Ehrenberger K (2002) The quinoxaline derivative caroverine in the treatment of sensorineural smell disorders: a proof-of-concept study. *Acta Otolaryngol* 122:877-881
145. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T (2001) Patterns of non-conductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. *Wien Klin Wochenschr* 113:52-57

146. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA (1991) How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol* 87:457-467
147. Read E (1908) A contribution to the knowledge of the olfactory apparatus in dog, cat, and man. *Am J Anat* 8:17-47
148. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T (2006) Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:265-269
149. Risberg-Berlin B, Ylitalo R, Finizia C (2006) Screening and rehabilitation of olfaction after total laryngectomy in Swedish patients: results from an intervention study using the Nasal Airflow-Inducing Maneuver. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:301-306
150. Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Guerit JM, Hummel T (2006) Assessment of olfactory and trigeminal function using chemosensory event-related potentials. *Neurophysiol Clin* 36:53-62
151. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, Nicolas G, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. (2006) Olfactory function assessed with orthonasal and retronasal testing, olfactory bulb volume, and chemosensory event-related potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132:1346-1351
152. Rouquier S, Giorgi D (2007) Olfactory receptor gene repertoires in mammals. *Mutat Res* 616:95-102
153. Scheibe M, Bethge C, Witt M, Hummel T (2008) Intranasal administration of drugs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:643-646
154. Schwartz Bs, Doty RL, Monroe C, Frye R, Barker S (1989) Olfactory function in chemical workers exposed to acrylate and methacrylate vapors. *Am J Public Health* 79:613-618
155. Seiden AM (1997) *Taste and Smell Disorders*. Stuttgart: Thieme Verlag
156. Seiden AM, Duncan HJ (2001) The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 111:9-14
157. Seiden AM, Duncan HJ, Smith DV (1992) Office management of taste and smell disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 25:817-835
158. Shusterman D (2002) Review of the upper airway, including olfaction, as mediator of symptoms. *Environ Health Perspect* 110 Suppl 4:649-653
159. Singer S, Danker H, Bloching M, Kluge A, Schwenke J, Oeken J, Fuchs M, Schwarz R (2007) Stigmatisierungsgefühle nach Kehlkopfentfernung. *Psychother Psychosom Med Psychol* 57:328-333
160. Singer S, Fuchs M, Dietz A, Klemm E, Kienast U, Meyer A, Oeken J, Taschner R, Wulke C, Schwarz R (2007) Bedeutung psychosozialer Faktoren bei der Stimmrehabilitation nach Laryngektomie. *Laryngorhinootologie* 86:867-874
161. Singer S, Merbach M, Dietz A, Schwarz R (2007) Psychosocial determinants of successful voice rehabilitation after laryngectomy. *J Chin Med Assoc* 70:407-423
162. Small DM, Zatorre RJ, Jones-Gotman M (2001) Increased intensity perception of aversive taste following right anteromedial temporal lobe removal in humans. *Brain* 124:1566-1575
163. Sobel N, Thomason ME, Stappen I, Tanner CM, Tetrud JW, Bower JM, Sullivan EV, Gabrieli JD (2001) An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:4154-4159
164. Spielman AI (1998) Chemosensory function and dysfunction. *Crit Rev Oral Biol Med* 9:267-291
165. Steinbach S, Hundt W, Zahnert T (2008) Der Riechsinn im alltäglichen Leben. *Laryngorhinootologie* 87:657-668; Quiz 669-672
166. Steinbach S, Staudenmaier R, Hummel T, Arnold W (2008) Riechverlust im Alter: Eine häufige, wenig beachtete Störung mit bedeutenden Auswirkungen. *Z Gerontol Geriatr* 41:394-402

167. Stocks J (1999) Respiratory physiology during early life. *Monaldi Arch Chest Dis* 54:358-364
168. Stuck BA, Frey S, Freiburg C, Hörmann K, Zahnert T, Hummel T (2006) Chemosensory event-related potentials in relation to side of stimulation, age, sex, and stimulus concentration. *Clin Neurophysiol* 117:1367-1375
169. Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y (1998) An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 538:191-196
170. Sulkowski WJ, Rydzewski B, Miarzynska M (2000) Smell impairment in workers occupationally exposed to cadmium. *Acta Otolaryngol* 120:316-318
171. Van Dam FS, Hilgers FJ, Emsbroek G, Touw FI, van As CJ, de Jong N (1999) Deterioration of olfaction and gustation as a consequence of total laryngectomy. *Laryngoscope* 109:1150-1155
172. Volz A, Ehlers A, Younger R, Forbes S, Trowsdale J, Schnorr D, Beck S, Ziegler A. (2003) Complex transcription and splicing of odorant receptor genes. *J Biol Chem* 278:19691-19701
173. Watelet J, Van Cauwenberge P (1999) Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. *Allergy* 54 Suppl 57:14-25
174. Watterson T, Lewis KE, Ludlow JC, Ludlow PC (2008) The effect of nasal decongestion on nasal patency and nasalance scores in subjects with normal speech. *Cleft Palate Craniofac J* 45:620-627
175. Welge-Lussen A, Wolfensberger M (2006) Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 63:125-132
176. Welge-Lussen A, Wolfensberger M, Kobal G, Hummel T (2002) Grundlagen, Methoden und Indikationen der objektiven Olfaktometrie. *Laryngorhinootologie* 81:661-667
177. Witt M, Hansen A (2008) Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A, eds. *Riech- und Schmeckstörungen*. Stuttgart: Thieme Verlag, 11-26
178. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H (1994) Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 32:113-118
179. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL (1996) MR evaluation of patients with congenital hyposmia or anosmia. *AJR Am J Roentgenol* 166:439-443
180. Zhao H, Firestein S (1999) Vertebrate odorant receptors. *Cell Mol Life Sci* 56:647-659
181. Zou DJ, Chesler A, Firestein S (2009) How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story? *Nat Rev Neurosci* 10:611-618

7. Anhang

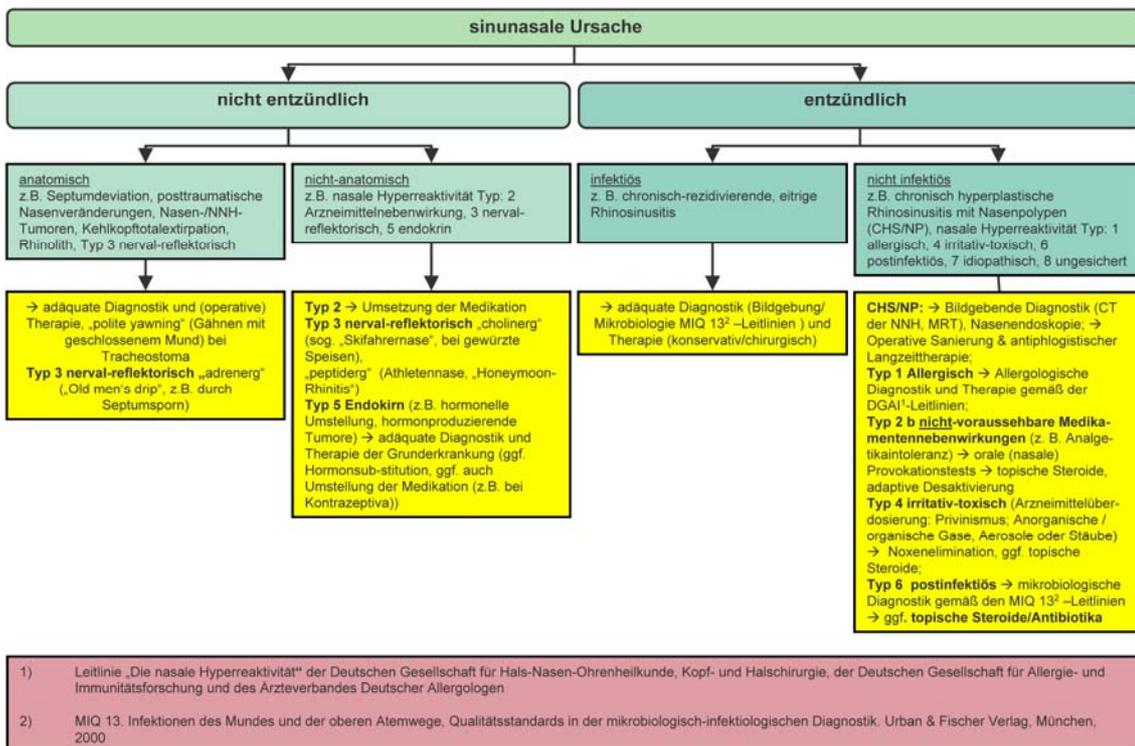
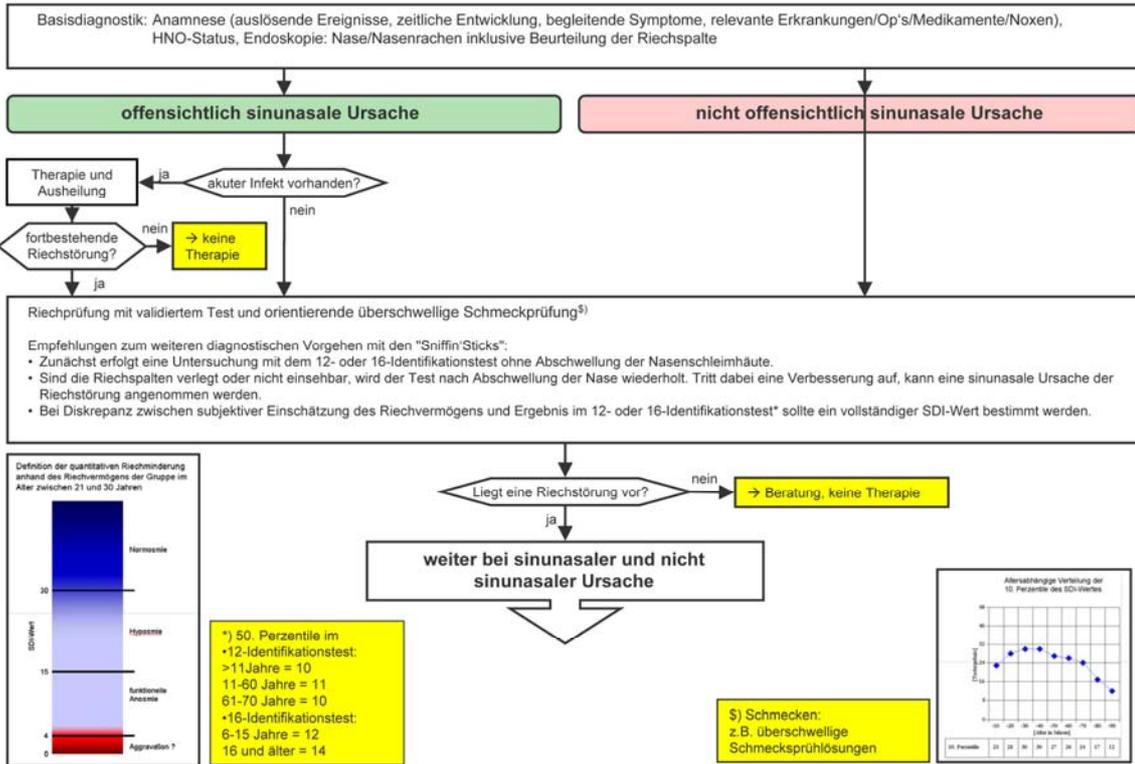
7.1. Patentantrag zum Riechventilator

eingereicht am 30.11.2007

7.2. Originalarbeiten

1. Göktas O, Lammert I, Berl J, Schrom T.
Rehabilitation des Riechvermögens nach Laryngektomie – der Riechschlauch.
Laryngorhinootologie 2005, 84(11):829-832
2. Göktas O, Fleiner F, Paschen C, Lammert I, Schrom T.
Rehabilitation of the olfactory sense after laryngectomy: long-term use of the larynx
bypass. Ear Nose Throat J 2008, 87(9):528-530
3. Goektas O, Fleiner F, Frieler K, Scherer H, Paschen C.
The scent-diffusing ventilator for rehabilitation of olfactory function after
laryngectomy. Am J Rhinol 2008, 22(5):487-490
4. Goektas O, Fleiner F, Sedlmaier B, Bauknecht C.
Correlation of olfactory dysfunction of different etiologies in MRI and comparison
with subjective and objective olfactometry. Eur J Radiol 2009; 71: 469-473
5. Bauknecht C, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Goektas O.
Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer
Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT. RöFo 2009, in press
6. Fleiner F, Goktas O.
Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders – a new application
technique. Indian Journal of Otolaryngology 2009, accepted for publication

Riechstörungen



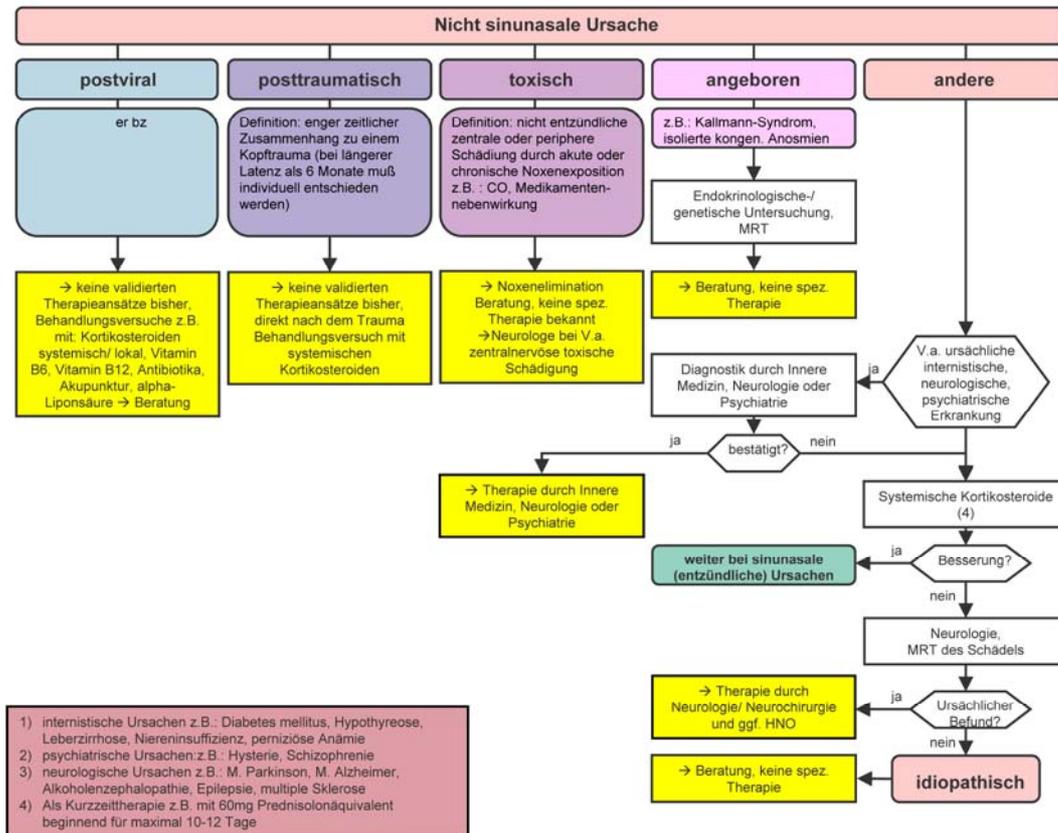


Abb. 1 AWMF. Riechstörungen – Leitlinie zur Epidemiologie, Pathophysiologie, Klassifikation, Diagnose und Therapie. AWMF online 2007
 Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Olfaktologie und Gustologie

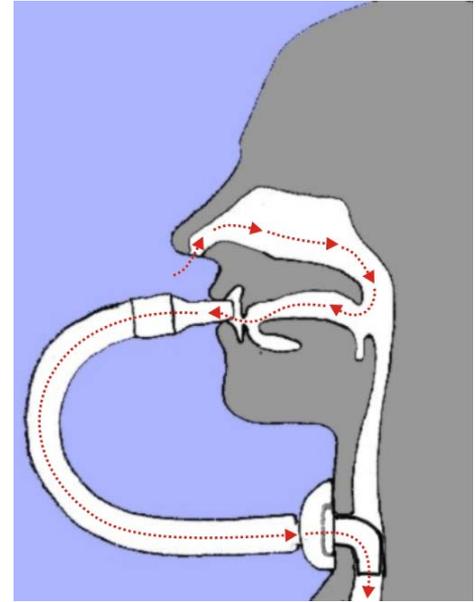


Abb. 2 A/ B Benutzung eines Riehschlauchs durch einen Patienten (Riehschlauch, rechts), Luftzirkulation nach Schließen des Mundes und des Tracheostomas (links)

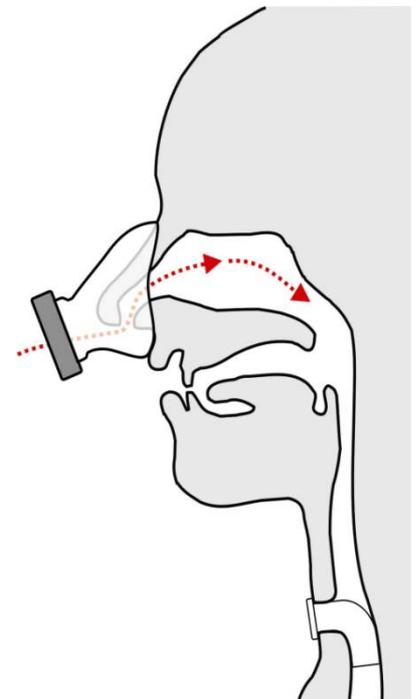


Abb.3 A/ B Benutzung des Riechventilators (RV) durch einen Patienten (RV, rechts), Luftzirkulation durch die Nase (links)

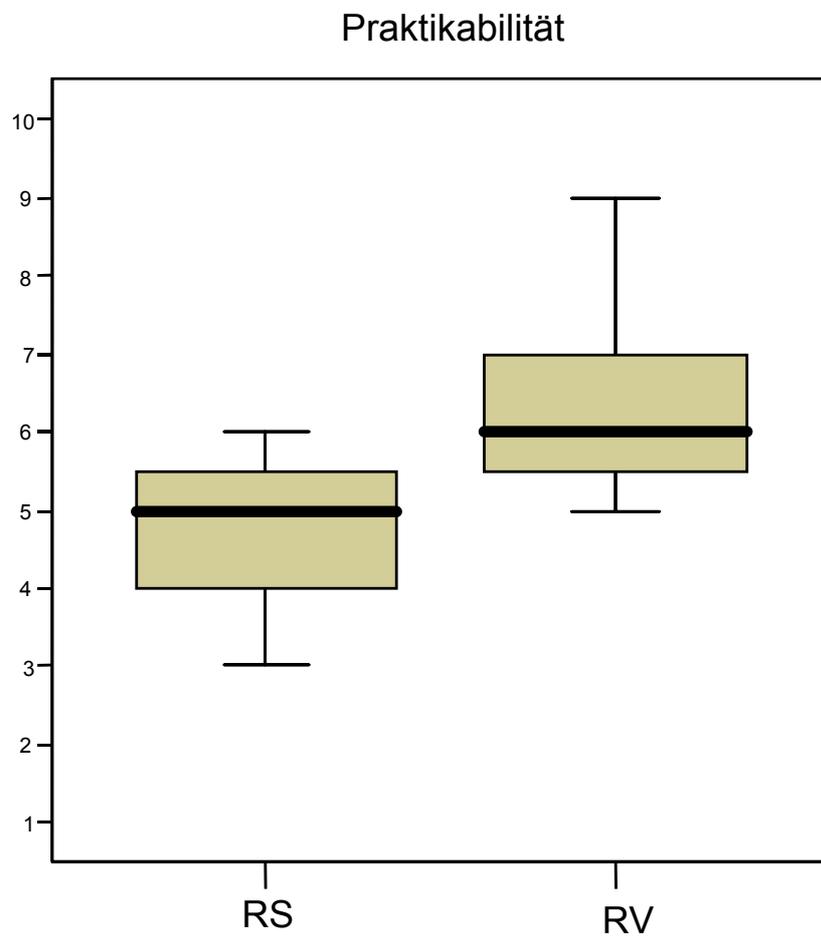


Abb. 4 Vergleich der Praktikabilität zwischen Riechschlauch (RS) und Riechventilator (RV) anhand subjektiver visueller Analogskala.

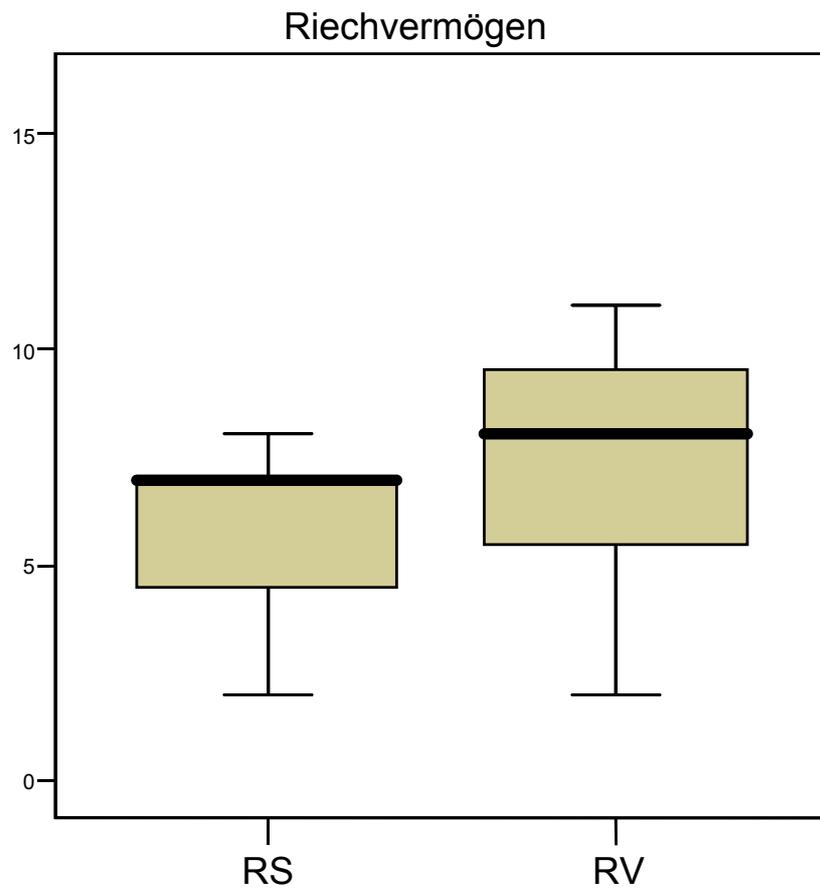


Abb. 5 Riechvermögen im Vergleich, Riechschlauch (RS) versus Riechventilator (RV). Testung mittels „Sniffin’ Sticks“

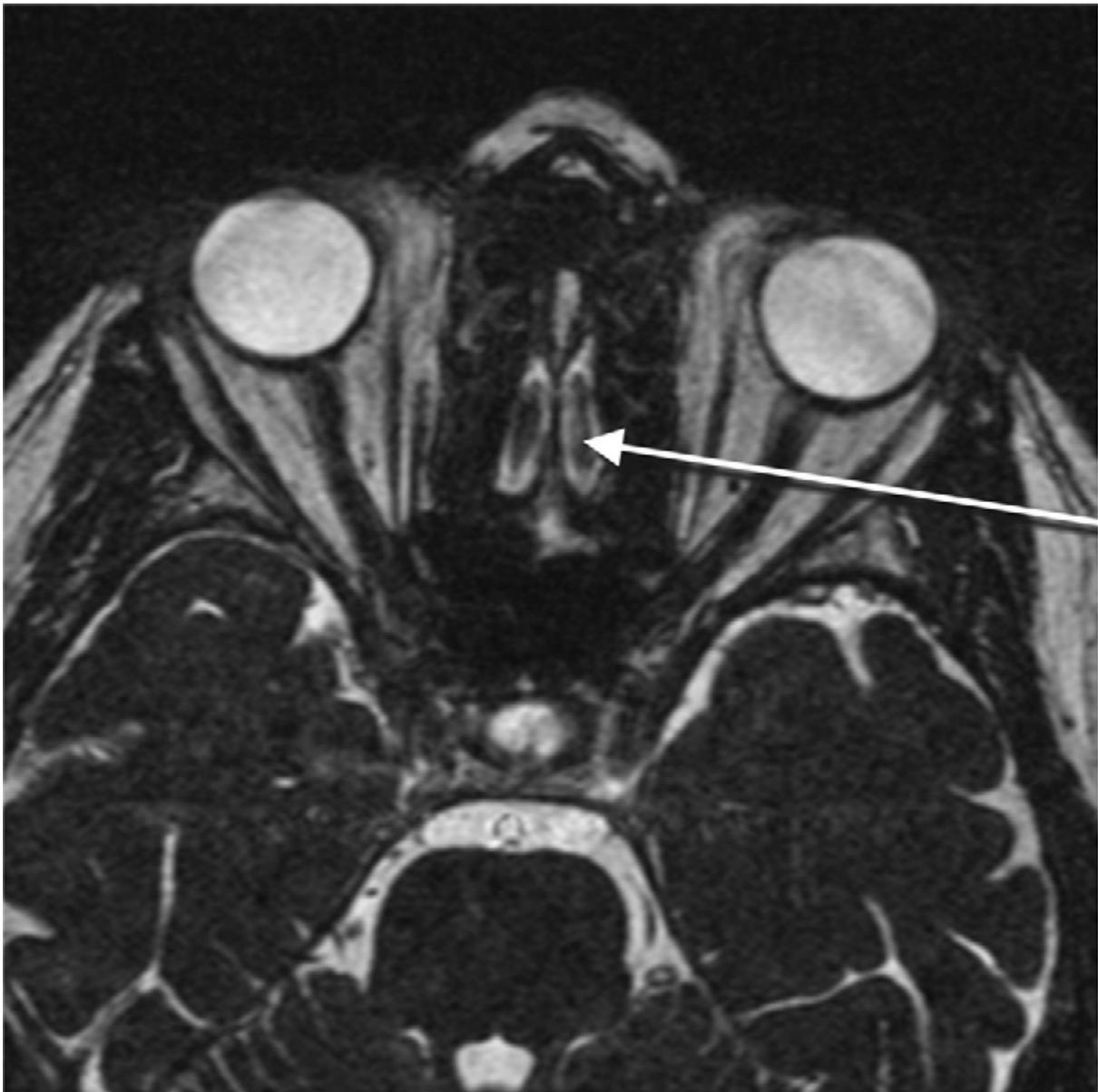


Abb. 6A Riechkolben (siehe Pfeil) im MRT eines Patienten mit normalem Riechvermögen, axiale Sicht.



Abb. 6B Atrophierter Bulbus olfactorius im MRT eines Patienten mit ausgefallenem Riechvermögen, koronare Sicht.

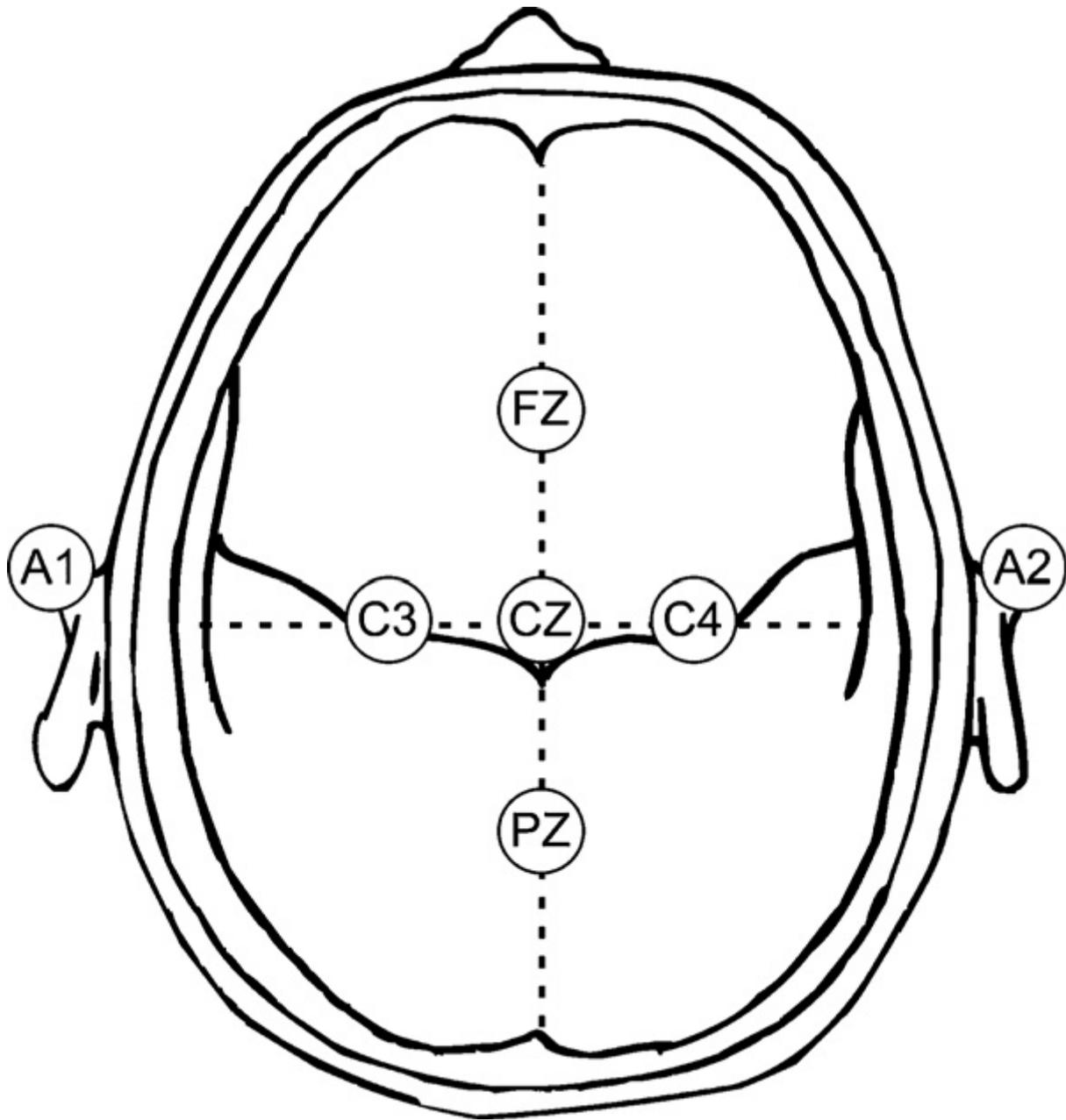


Abb. 7 Das 10/20-Elektrodensystem der International Federation. Fz: Vordere Stirnregion; Cz: Zentrale Region; Pz: Zentrale hinterer Region; C3: Linker parietaler Bereich; C4: Rechter parietaler Bereich; A1: Linkes Ohrläppchen; A2: Rechtes Ohrläppchen.

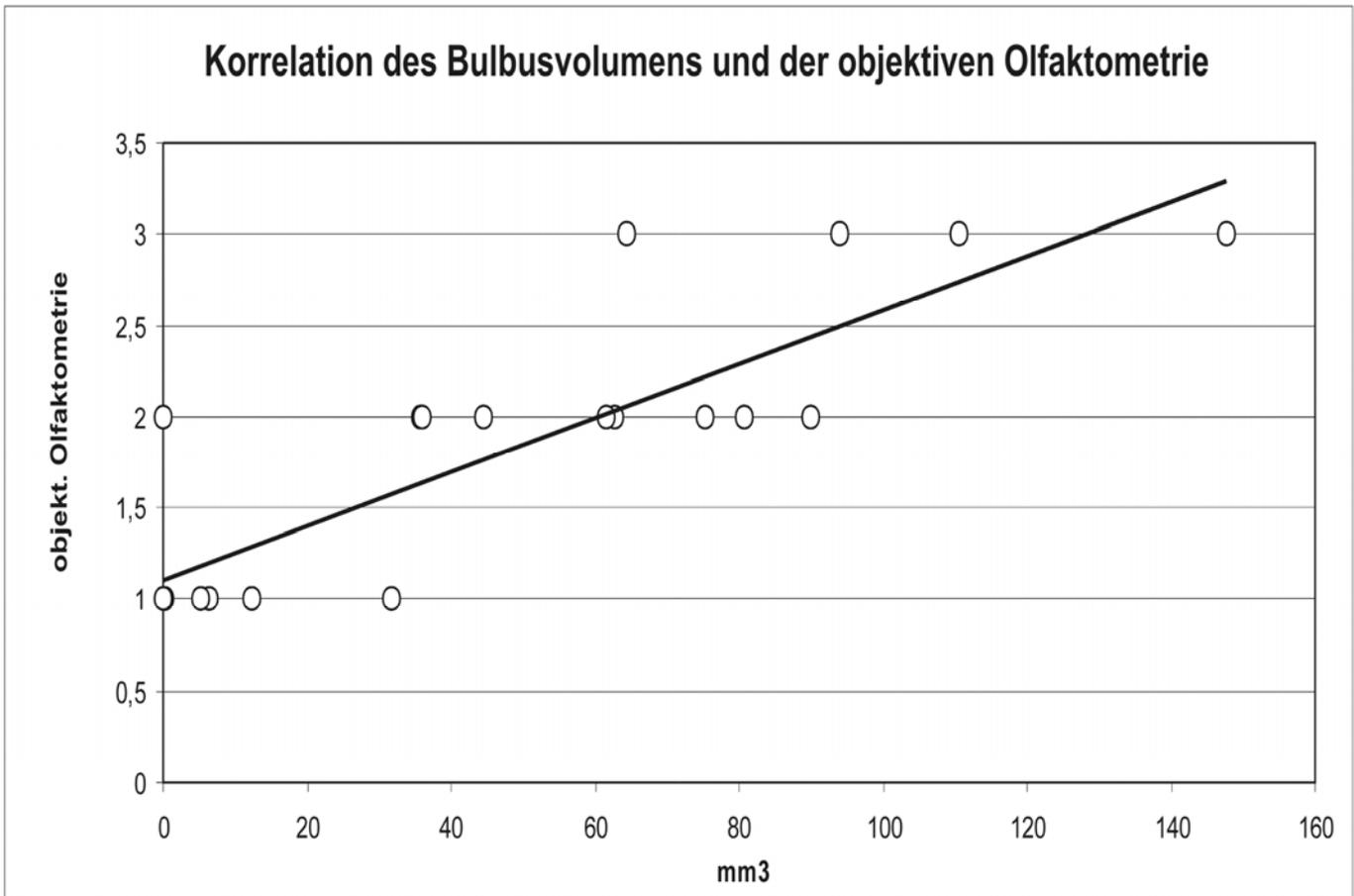


Abb. 8 Das Riechkolbenvolumen korreliert mit den Ergebnissen der objektiven Olfaktometrie, Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0.85$.

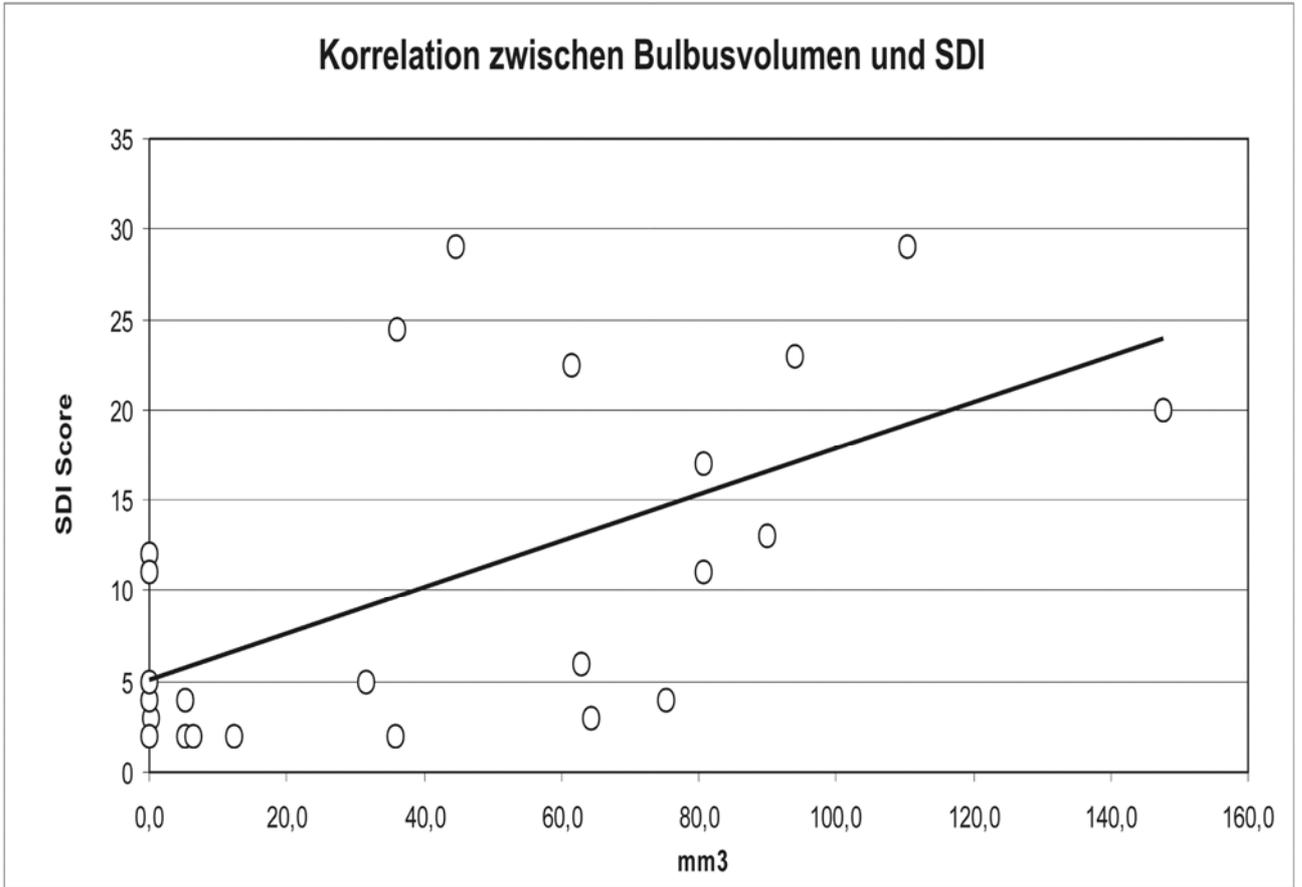


Abb. 9 Das Bulbusvolumen korreliert nicht mit den Ergebnissen der subjektiven Olfaktometrie (SDI-Wert), Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0.58$.

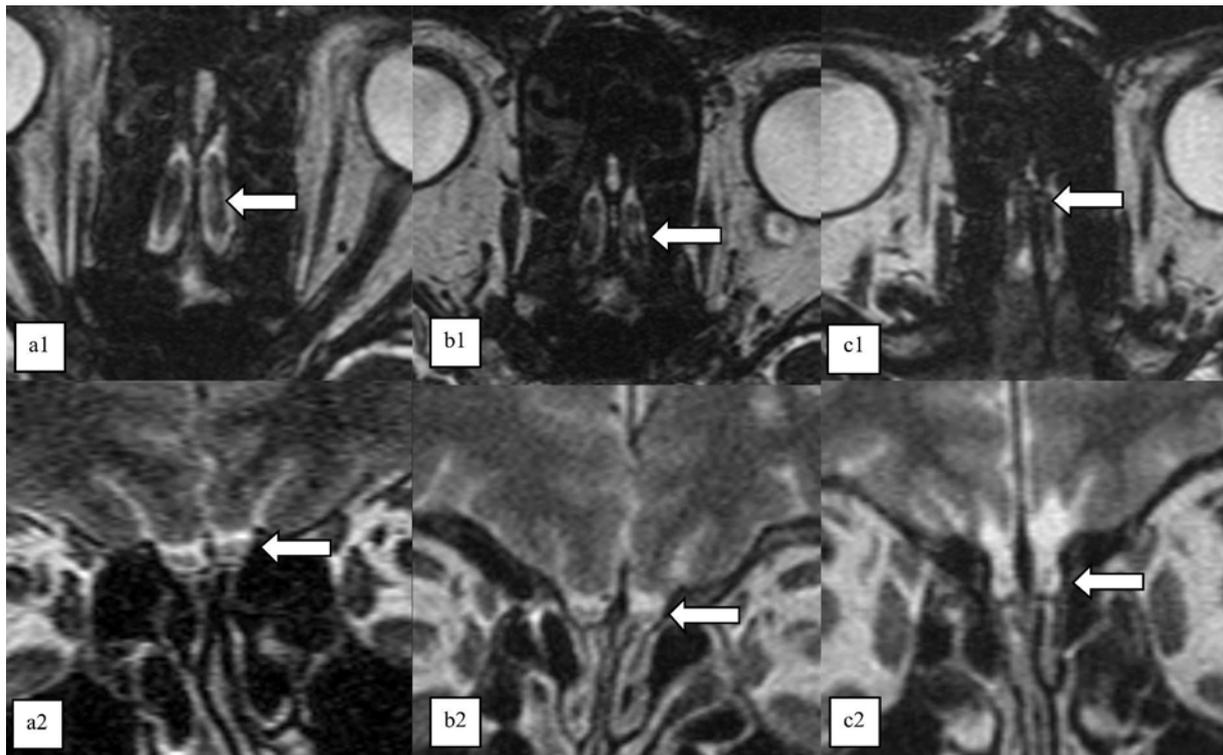


Abb. 10 a – c Axiale Reformatierungen einer 3D-CISS (a1-c1) und einer T2-tse Sequenz coronar (a2-c2) bei Normosmie (a), Idiopathischer Hyposmie (b) und traumatisch bedingter Anosmie (c). 159x99mm (600 x 600 DPI)



Abb. 11 a, b Manuelle Segmentation (a) des Bulbusvolumens mittels MeVis OncoTreat V 1.6 mit reformatierter Ansicht (b) in axialer, sagittaler und coronaler Schnitfführung.

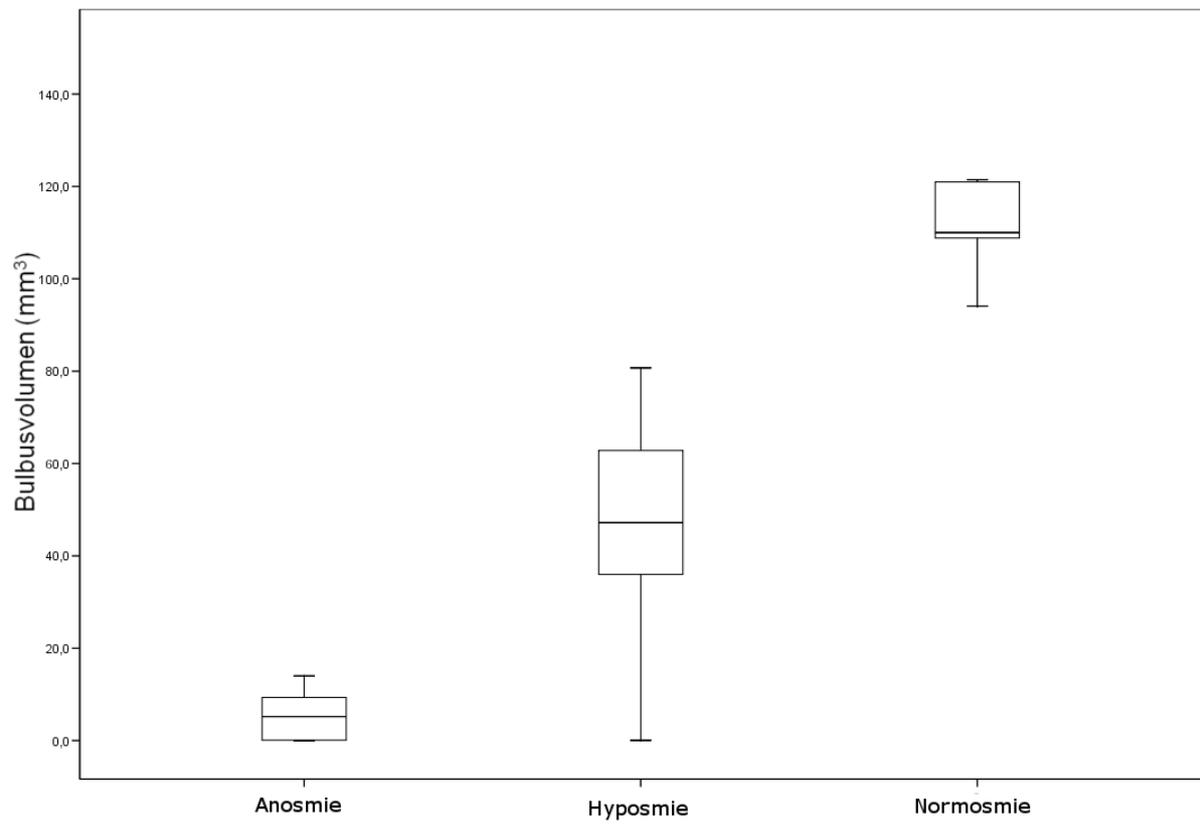


Abb. 12 Box Plot der Bulbusvolumina mit Maximalwerten und Standardabweichung in mm^3 bei Anosmie, Hyposmie und Normosmie.



Abb. 15 Beclomethason-Dipropionat-Spray (BDP) mit Aufsatz



Abb. 16 Anwendung des Sprays mit Applikator an Probandin

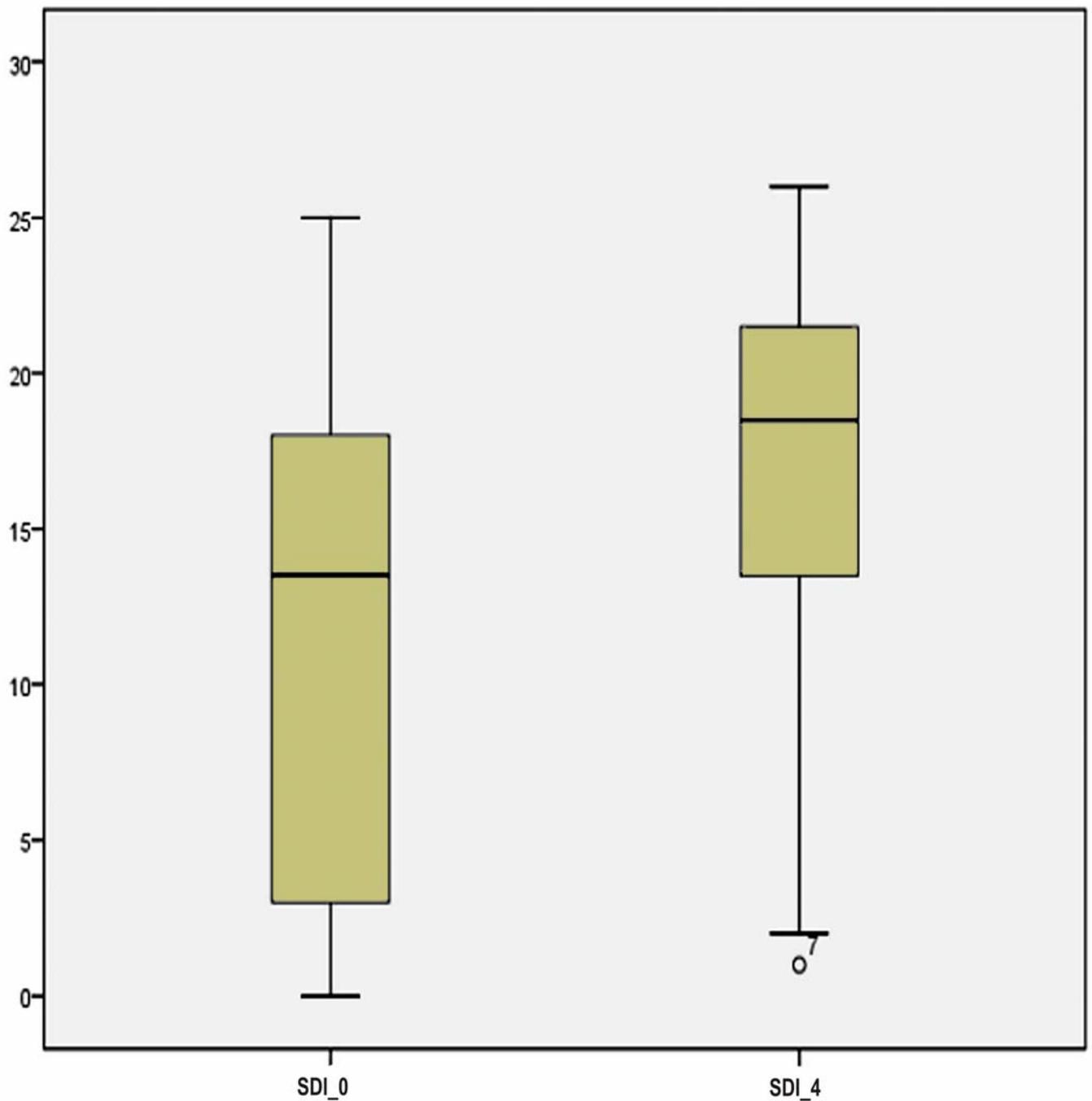


Abb. 17 SDI-Wert (Schwelle-Diskrimination-Identifikation) vor Beginn der Therapie mit Applikator (SDI_0) und am Ende der 4-wöchigen Therapie (SDI_4). Der SDI betrug vor Therapiebeginn median 13,5 und nach 4 Wochen 18,5.

Messung am Photometer Spektramax M2 (Molecular Devices)

Temperatur(°C)
23,8

| | 1 |
|---|----------|
| A | 1,249023 |
| B | 1,266423 |
| C | 1,281923 |
| D | 0,503523 |
| E | 0,499123 |
| F | 0,486523 |
| G | 0,000222 |
| H | 0,000722 |

A1-C1 Probe 1
(1:10)
D1-F1 Probe2
(1:10)

Tabelle 1. Bestimmung der Extinktion eines Gelaspon-Schwämmchens (gelb mit Applikator), grün (mit Standardspray).

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Manfred Gross, Leiter des Centrum 16 und Prodekan für Lehre der Charité Universitätsmedizin Berlin sowie Herrn Prof. Dr. med. Hans Scherer, ehemaliger Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Überlassung des Themas und der Arbeitsmittel, die entscheidenden Hinweise bei der Konzeption und die Gelegenheit zur Durchführung der Arbeit.

Herrn PD. Dr. med. Benedikt Sedlmaier, kommissarischer und operativer Leiter der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Charité am Campus Mitte, danke ich für die Unterstützung und Begutachtung bei der Arbeit und die regen Diskussionen bei der klinischen Anwendung.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Franca Fleiner für die kollegiale Unterstützung und die intensive Mitarbeit auf diesem Themengebiet, insbesondere bei der Erhebung der klinisch relevanten Daten und ihrer Mitarbeit in unserer seit 2007 gemeinsam geführten Riechsprechstunde.

Mein Dank gilt ferner Herrn Prof. Dr. Volker Jahnke, der mich damals bei dem Aufbau und der Etablierung der Riechsprechstunde an der Charité im Jahre 2001 tatkräftig unterstützt und den Weg für die erste und bisher einzige Riechsprechstunde in Berlin-Brandenburg geebnet hat. Herrn Bischoff möchte ich für seine tatkräftige Unterstützung bei der Konstruktion des Riechventilators bedanken

Herrn Dr. med. Christian Bauknecht danke ich für den wissenschaftlichen Austausch und die fruchtbare Kooperation zwischen Neuroradiologie und HNO-Klinik am Campus Mitte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meiner Ehefrau Birsel Göktas bedanken, die mich in vielen entscheidenden und schwierigen Phasen meines bisherigen Lebens so geduldig und verständnisvoll unterstützt hat. Ohne ihre Offenherzigkeit und Fürsorge wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt nicht zuletzt den Patienten und Probanden, die bereit waren, an den Untersuchungen teilzunehmen.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charite

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift