



Thèse

2024

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'IRM peut-elle prédire la perte de l'odorat et sa récupération spontanée après traumatisme crânien ?

Hsieh, Julien

How to cite

HSIEH, Julien. L'IRM peut-elle prédire la perte de l'odorat et sa récupération spontanée après traumatisme crânien ? Doctoral Thesis, 2024. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:180363

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:180363>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:180363](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:180363)

Section de *médecine Clinique*
Département : Neurosciences cliniques
Service: ORL et chirurgie cervico-faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Basile Nicolas Landis

" L'IRM peut-il prédire la perte de l'odorat et sa récupération spontanée après traumatisme crânien ? "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Julien Wen HSIEH

de

Collonges-Bellerive (Genève)

Thèse n° **11236**

Table des matières

Résumé	3
Introduction	4
1. Rôle de l'olfaction	4
2. L'épithélium olfactif	5
3. Le bulbe olfactif	6
4. Le cortex olfactif	7
5. Comment mesure-t-on l'odorat ?	8
6. Perte d'odorat lié au traumatisme crânien	9
7. Quels sont les frontières actuelles de l'anosmie post-traumatique ?	11
8. L'IRM en olfaction clinique	12
9. Travail de thèse publié : Can MRI predict olfactory loss and improvement in posttraumatic olfactory dysfunction?	13
10. Discussion et conclusion	25
Références	29

Résumé

Pour comprendre l'utilité de l'IRM dans la prise en charge des troubles olfactifs post-traumatiques, nous avons analysé les lésions post-traumatiques des aires cérébrales pertinentes pour la perception des sens chimiques, effectué une analyse de cluster et identifié quatre groupes qui diffèrent par la taille et la localisation des lésions. Nous avons appelé ces groupes : I) légère ; II) modéré ; III) large - hémisphère droit et IV) large - bulbes olfactifs et l'hémisphère gauche. Ces clusters corrélaient avec la sévérité de la dysfonction olfactive et prédisent avec précision la présence d'anosmie lorsque les patients appartiennent au cluster III ou IV. Concernant le pronostic, les chances d'amélioration de la fonction olfactive étaient beaucoup plus élevées pour le cluster I. En utilisant cette nouvelle classification, nous espérons mieux prendre en charge les patients souffrant d'anosmie post-traumatique tant sur le plan diagnostic que pronostic.

Introduction

1. Rôle de l'olfaction

Notre système sensoriel a pour fonction de créer une représentation interne de notre environnement, comprenant ce qui est chimique (le goût, l'odorat, le sens trigéminal) et physique (le sens tactile, l'ouïe, la vision). Les sens du goût, de l'odorat et le système trigéminal nous informent sur la composition chimique de notre environnement. En ce qui concerne l'odorat plus particulièrement, il est un système d'alerte nous permettant de détecter des dangers tels que l'incendie, la fuite de gaz (1), la reconnaissance d'aliments périmés et de nous renseigner sur notre hygiène personnelle(2, 3). Deuxièmement, l'odorat contribue au plaisir, notamment à l'appréciation des saveurs alimentaires et joue un rôle au niveau du comportement alimentaire. De plus, il participe aux relations sociales, à savoir, le sentiment de sécurité au sein d'un groupe, l'interaction mère-enfant(4), le choix du partenaire sexuel et la sécurité au sein du couple(5). L'odorat est important pour la satisfaction des besoins humains, s'épanouir professionnellement (e.g. chef de cuisine) et pour le maintien d'une bonne qualité de vie.

Le sens de l'odorat a été longtemps négligé. En effet, nous pensions que ce sens était en involution et devenu inutile chez l'humain. Au niveau clinique, la difficulté du diagnostic ainsi que la pauvreté de l'offre thérapeutique ont poussé les médecins à banaliser les problèmes liés à ce sens. Récemment, le progrès de l'imagerie, la standardisation de tests psychophysiques, l'exploration électrophysiologique, une meilleure compréhension de la physiologie et la reconnaissance du rôle de l'olfaction dans la qualité de vie (6) ont valu une attention toute particulière dans ce domaine ces

deux dernières décennies. En effet, le prix Nobel en 2004 a été attribué à Axel Richards et Linda Buck pour leurs travaux sur les différents récepteurs olfactifs et leur fonctionnement (7).

2. L'épithélium olfactif

A l'intérieure du nez, la région de la fente olfactive se trouve au niveau du récessus supérieur de la cavité nasale, bilatéralement. Elle est composée de millions de récepteurs olfactifs et qui, avec d'autres cellules, forment l'épithélium olfactif. Le transport des molécules odorantes vers cette épithélium neurosensoriel dépend de plusieurs facteurs : l'anatomie osseuse ou cartilagineuse, l'état inflammatoire de la muqueuse naso-sinusienne et le mucus qui tapissent l'épithélium olfactif (8).

L'épithélium olfactif peut s'étendre jusqu'au cornet supérieur ou même moyen. Il repose sur une lame basale où se trouve des cellules progénitrices (cellules basales ou cellules horizontales) qui peuvent se transformer en neurones sensoriels olfactifs. Ces derniers sont des cellules bipolaires avec une dendrite unique par cellule qui projette d'une part vers la cavité nasale et d'autre part, vers le système nerveux central. Du côté nasal, au bout de ces dendrites se trouvent des cils baignant dans le mucus et interagissant avec les molécules odorantes dans la cavité nasale par le biais de ses récepteurs.

Axel Richards et Linda Buck ont reçu le prix Nobel pour avoir identifié la plus grande famille de gènes découvert jusqu'à aujourd'hui et cette famille de gène code pour les récepteurs olfactifs. Environ 600 gènes codent pour ces récepteurs et seulement 350 restent fonctionnels chez l'homme, ce qui signifie que 1 à 5% des gènes de tout notre génome sont responsables de la reconnaissance des odeurs. On

pense que ces gènes codant pour ces récepteurs ont été sujets à un grand nombre de mutations et de variations. Des individus différents expriment des récepteurs fonctionnels différents, par conséquent chacun possède son propre set de récepteurs. Notre perception du monde chemosensoriel est très individuel (9).

Pour en revenir aux neurones qui expriment ces récepteurs, ils sont entourés par des cellules supportrices responsables de la détoxification et du maintien de l'équilibre ionique dans le mucus. Dans la sous-muqueuse, les glandes de Bowman et leurs conduits sont responsables de la sécrétion d'un mucus spécialisé. Une famille de « odorant-binding proteins » a été identifiée dans ce mucus et contribue au transport des molécules odorantes. Lorsqu'une molécule odorante entre en contact avec son récepteur, toute une cascade se met en place via la fonction de la protéine G conduisant à un influx d'ion positif. Puis, un potentiel d'action ou influx nerveux est généré et se propage tout au long du nerf olfactif. A l'extrémité de ce nerf olfactif se trouve le bulbe olfactif .

3. Le bulbe olfactif

Comment fonctionne le bulbe olfactif ? Le bulbe est une structure paire située au-dessus de la lame criblée de l'os ethmoïde. L'activation des récepteurs olfactifs activent une combinaison de glomérules, qui est une structure ronde au sein du bulbe formées par la synapse entre l'axone des neurones olfactifs et les cellules mitrales. Cette combinaison de glomérule activé correspond à une combinaison clé propre à la qualité d'une odeur spécifique. Les cellules mitrales, neurones de deuxièmes ordres, projettent ensuite via leur dendrite, vers d'autres cellules (cellules périglomérulaires,

les cellules tufts et cellules granulaires) qui sont responsables de la régulation de l'activité au sein du bulbe olfactif (10, 11).

4. Le cortex olfactif

Après le bulbe olfactif, le tractus olfactif se trouve dans le sillon olfactif au niveau fronto-basal et latéralement au gyrus droit.

Ce tractus est formé par les axones des cellules tufts et mitrales et projette dans le cortex olfactif primaire, via le tractus olfactif latéral. Le cortex olfactif primaire est composé du cortex piriforme, l'amygdale, le cortex entorhinal, noyau olfactif antérieur et du tubercule olfactif. Le cortex piriforme reçoit est une structure importante recevant une très grande partie de l'information provenant du bulbe olfactif. Il est composé de sa partie antérieure et postérieure, dont la fonction est distincte. Il participe à la perception du passage de l'air. Il joue également un rôle dans la valence des odeurs, c'est-à-dire, son appréciation. C'est ici que se décide si une odeur est agréable, neutre ou déplaisante. Elle est aussi impliquée dans la mémorisation des odeurs(12). L'amygdale perçoit surtout l'intensité des odeurs mais aussi la valence des odeurs. De plus, elle est une zone d'intégration et d'association entre les inputs visuels et olfactives.

Le cortex olfactif secondaire permet un processing encore plus fin des odeurs et se compose du cortex orbitofrontal, insula, ganglion de la base et l'hippocampe. Le cortex orbitofrontal fonctionne comme un centre d'intégration multimodal, d'association stimuli-récompense et d'apprentissage(13).

5. Comment mesure-t-on l'odorat ?

Environ 20 % de la population européenne et américaine souffrent de dysfonction olfactive(14). Elle peut être due à une pathologie nasosinusienne, une infection virale des voies aériennes supérieures, un traumatisme crânien, une maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, ou avoir une origine toxique ou médicamenteuse (15). Dans la plupart des cas, une prise en charge médicale et un traitement peuvent être proposés. De ce fait, il est primordial de poser un diagnostic correct et ceci nécessite dans tous les cas de réaliser un test olfactif.

Il existe une pléthore de tests olfactifs. Le Sniffin' Sticks (plutôt utilisé en Europe) et l'UPSIT (plutôt utilisé en Amérique du Nord) sont les tests les plus répandus(16, 17). La majorité des tests sont basés sur des stimuli monomoléculaires et peuvent être classifiés en 3 sous-types de tests psychophysiques de l'olfaction.

Test de seuil olfactif

Le test de seuil olfactif permet de mesurer la plus faible concentration d'un stimulus olfactif qu'un patient peut détecter. Le stimulus le plus fréquemment utilisé est le phényléthyl alcool qui sent la rose. Il est dilué plusieurs fois en série. Puis, à l'aide d'un paradigme adaptatif semblable à celui de l'audiogramme tonal, nous pouvons calculer le seuil olfactif.

Test de discrimination

Le test de discrimination mesure la capacité à discriminer deux odeurs différentes. On présente une série de « test en triangle » où le patient doit sentir trois odeurs consécutivement, dont deux sont similaires et une différente. Le patient doit choisir l'odeur qui semble différente. A la fin du test, le nombre de réponses justes définit le score final.

Test d'identification

Le test d'identification, qui est la façon de tester la plus répandue, permet de mesurer la capacité à attribuer un mot ou une image à une odeur correspondante. Une odeur est présentée au patient, qui ensuite choisit le mot ou l'image qui correspond le mieux à cette odeur. Cette tâche est répétée plusieurs fois. A la fin du test, le nombre de réponses correctes représente le score final. A noter que plus le nombre d'odeurs testées est grand, plus le test permet de discriminer un sujet sain, d'un patient hyposmique ou anosmique.

Pourquoi tester l'odorat ?

L'évaluation subjective du patient étant imprécise, il faut avoir recours aux tests olfactifs pour quantifier cette fonction (normosmique, hyposmique ou anosmique) (18). De plus, les patients souffrant de troubles olfactifs se plaignent non seulement de leur odorat, mais aussi d'une perte de la perception des arômes, souvent confondue avec le goût à cause de la voie rétronasale. Il faut alors tester l'odorat et la gustation séparément pour localiser le déficit. A noter que l'interprétation des résultats de ces différents tests ne permet pas encore d'aiguiller le clinicien vers une étiologie précise. Contrairement à l'audiogramme tonal, ils ne peuvent que rarement différencier une cause liée à la transmission (obstruction nasale) d'une cause neurosensorielle (section post-traumatique des axones olfactifs au niveau de la lame criblée).

6. Perte d'odorat lié au traumatisme crânien

Il peut résulter des traumatismes crâniens une perte partielle mais le plus souvent complète de la fonction olfactive. Les jeunes hommes et les personnes âgés de plus

de 70 ans sont le plus à risque. Il survient lors d'une chute chez 61% des patients, suivant un accident de la voie public dans 20% des cas et après une agression pour 13% des traumatisés. De plus, une amnésie post-traumatique de plus de 5 minutes serait un indicateur pour un déficit olfactif (19). Les facteurs de risques de développer un trouble de l'odorat après trauma sont la sévérité du trauma mesuré par Glasgow Coma Scale, la direction de l'impact (occipital), l'âge (atrophie cérébrale favorisant le mouvement du parenchyme cérébral dans le crâne, chute). Une anamnèse et un examen clinique minutieux, un test de l'odorat complet ainsi qu'un CT scan / IRM doit être réalisé (20).

Il existe trois mécanismes physiopathologiques : changement de l'anatomie nasale, section du nerf olfactif et les contusions cérébrales.

Premièrement, une luxation de la cloison, un hématome/abcès de la cloison ou un œdème de la muqueuse post-traumatique peuvent bloquer le passage de l'air jusqu'à l'épithélium olfactif. Les symptômes sont essentiellement quantitatifs (hyposmie/anosmie). Le traitement consiste à lever l'obstruction nasale soit par chirurgie ou par décongestionnant nasaux s'il s'agit seulement d'un œdème de la muqueuse posttraumatique.

Deuxièmement, le cisaillement du nerf olfactif au niveau de la lame criblée peut causer un déficit. Un traumatisme crânien dans l'axe antéro-postérieur au niveau occipital surtout, provoque un effet de coup et contre-coup. L'encéphale bouge alors que les axones des neurones olfactifs traversant la lame criblée sont peu mobiles et par des forces de cisaillement, le nerf olfactif est étiré ou sectionné. Après le traumatisme, il n'est pas exclu que l'acuité olfactive s'améliore. En effet, la réinnervation du bulbe serait possible par la régénération des axones afférents(21, 22). Ceci ne réussit pas toujours à cause de la fibrose qui se met en place au niveau

de la lame criblée avec désorganisation des cellules composant le neuroépithélium olfactif et empêche toute connexion avec le bulbe olfactif (23). Le patient peut avoir une hyposmie dans le cas où les fibres olfactives ne sont pas toutes coupées. Une section complète de ces fibres provoque une anosmie. Une corticothérapie systémique ou topique peut être tentée afin d'éviter cette fibrose post-traumatique au niveau de la lame criblée, mais le bénéfice est controversé. La rééducation olfactive est pour le moment le seul traitement qu'il faut proposer à tous ces patients car il n'engendre pas d'effet secondaire. L'efficacité est en revanche modeste(20).

Finalement, après traumatisme crânien, il peut y avoir une contusion cérébrale par choc direct / indirect sur le parenchyme ou une hémorragie secondaire à la rupture de vaisseaux (hématome épidural ou sous-dural par cisaillement). Toutes lésions sur le circuit olfactif central peuvent engendrer un déficit qualitatif (parosmie, phantosmie) ou quantitatif (hyposmie / anosmie). Une lésion au niveau du lobe fronto-basal (gyrus droit), orbito-frontal ou la partie antéro-inférieure du lobe temporal est associée à un trouble de la reconnaissance des odeurs. Une lésion au niveau du cortex pyriforme ou de l'amygdale affecte la mémoire des odeurs. La conséquence de ces lésions est une involution par voie rétrograde du bulbe olfactif, qui diminue de taille (24).

7. Quels sont les frontières actuelles de l'anosmie post-traumatique ?

Contrairement à d'autres causes fréquentes de troubles olfactifs, les médecins sont démunis face à cette condition car il n'existe aucune thérapie efficace pour ces patients. De plus, il n'est pas encore possible de prédire si un patient présente une perte définitive ou si une récupération spontanée est toujours possible. De ce fait, beaucoup de patients gardent de « faux espoirs » de récupération après plusieurs

années avec une difficulté de faire le deuil et d'avancer dans la vie. En attendant un traitement efficace, une manière d'aider le patient serait de pouvoir leur fournir des informations pronostiques quant à la possibilité de récupération. De cette manière, ils pourraient plus facilement tourner la page en cas de déficit définitif, ce qui est plutôt la règle. En effet, de notre expérience et dans la littérature, il y a une amélioration partielle chez seulement 10-15 % d'entre eux après 2-3 ans (25). L'idée de base était de mieux caractériser ces 15% de patients et de soustir les caractéristiques morphologiques post traumatique qui pourraient permettre de les distinguer de ceux qui ne récupèrent pas.

8. L'IRM en olfaction clinique

En pratique clinique, l'IRM vise à évaluer la taille du bulbe olfactif qui corrèle avec la fonction olfactive, nous informe sur le pronostic de récupération dans certains cas et nous apporte des arguments pour un anosmie congénitale. Cette modalité d'examen nous renseigne aussi sur la présence de contusions cérébrales pouvant apporter des arguments pour le diagnostic d'une d'anosmie post-traumatique.

Les séquences IRM dédiées incluent les séquences pondérées T2 (axiales ou coronales, 4 mm) coupes), FLAIR (coupes coronales ou 3D, 1-4 mm), pondérées T1 (coupes axiales ou 3D, tranches de 0,9 à 4 mm) avec ou sans gadolinium, SWI ou T2-star (tranches de 4 mm), 3D T2 ciblées sur les bulbes olfactifs (tranches de 0,6 à 1 mm). Il existe quarante régions (20 par hémisphère) pertinentes pour le système chémosensorielle, (20 par hémisphère). Pour chaque région, un score en quatre points peut être utilisé : 0 = aucune lésion visible ; 1=suspicion de lésion ou lésion ponctuée minime ; 2=lésion moyennement grande (lésion plus grande qu'une lésion ponctuée dans une sous-région limitée ou plusieurs lésions dans les sous-régions

homolatérales non continues) ; 3=grande lésion (situé dans ≥ 2 sous-régions continues ipsilatérales). La somme des scores obtenus pour ces 40 régions donne un score total et représente un marqueur de la gravité globale des lésions cérébrales.

Puisque ces lésions varient selon la grandeur ou la localisation, une analyse de « cluster » pourrait être réalisée sur la base de l'IRM chez ces patients pour trouver une classification utile pour le pronostic et le diagnostic. Nous avons trouvé 4 « clusters » qui diffèrent par la grandeur ou la localisation des lésions (I=lésion légère, II=lésion modérée, III= lésion large prédominante au niveau de l'hémisphère droit, IV=lésion large prédominante au niveau des bulbes olfactifs bilatéraux et hémisphère gauche). Le but de ce travail est d'analyser si ces « clusters » pourraient donner naissance à une classification utile d'un point de vue diagnostique et pronostique.

9. Travail de thèse publié : Can MRI predict olfactory loss and improvement in posttraumatic olfactory dysfunction?

Can MRI predict olfactory loss and improvement in post-traumatic olfactory dysfunction?*

Julien W. Hsieh^{1,2,#}, Vincent Lenoir^{3,#}, Rebecca Sipione², Marianne Hugentobler¹, Dimitrios Daskalou¹, Johan N. Lundström^{4,5,6}, Pascal Senn^{1,2}, Joanne Rimmer⁷, Minerva Becker³, Basile N. Landis^{1,2}, *Rhinology* 62: 2, 0 - 0, 2024
<https://doi.org/10.4193/Rhin23.246>

¹ Rhinology-Olfactory Unit, Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

² The Inner Ear and Olfaction Lab, Department of Pathology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

³ Division of Radiology, Department of diagnostics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

⁴ Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵ Monell Chemical Senses Center, 3500 Market Street, Philadelphia, PA, USA

⁶ Stockholm University Brain Imaging Centre, Stockholm University, Stockholm, Sweden

⁷ Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Monash Health, Melbourne, Australia; Department of Surgery, Monash University, Melbourne, Australia

*Received for publication:

July 11, 2023

Accepted: October 10, 2023

* contributed equally

Abstract

Background: Although most patients with post-traumatic olfactory dysfunction (PTOD) undergo MRI, there is no consensus about its diagnostic or prognostic value. The aims were: 1) to classify the extent of post-traumatic neurodegeneration; 2) to determine its relationship with chemosensory dysfunction (smell, taste, trigeminal); and 3) to establish whether MRI can predict olfactory improvement.

Methodology: We conducted a retrospective cohort study based on a series of 56 patients with PTOD. All patients underwent validated psychophysical tests of their smell, taste, and trigeminal functions, otorhinolaryngologic evaluation, and MRI. An experienced radiologist blinded to patient data evaluated 40 chemosensory-relevant brain regions according to a four-point scale (0=no lesion to 3=large lesion). Follow up data after 4 years (on average) were available in 46 patients.

Results: The cluster analysis showed 4 brain lesion patterns that differed in lesion localization and severity. They are associated with diagnostic categories: anosmia, hyposmia and normosmia. Two clusters were highly specific for anosmia (100% specificity) and could accurately predict this condition (100% positive predictive value). No clusters were associated with trigeminal or taste dysfunction. Regarding improvement, 72.7% of patients in the cluster with mild lesions experienced subjective and measurable olfactory improvement whereas this was only the case in 21.7-37.5% of patients with larger lesions. The odds of subjective smell improvement were 5.9 times higher in patients within the milder cluster compared to larger ones.

Conclusions: The analysis of brain lesions in PTOD allows corroboration of smell test results and prediction of subjective and measurable improvement.

Key words: olfaction, taste, trigeminal, head trauma, MRI

Introduction

About 56% of patients may experience olfactory dysfunction (OD) after head injury ⁽¹⁾. It often causes lesions in the orbitofrontal and temporal regions and may impact all three chemosen-

sory senses ⁽²⁾ (olfaction, gustatory and trigeminal) with olfactory function being the most frequently impaired ^(3, 4).

Testing the chemical senses is needed because subjective evaluation is insufficient for deficit localization and quantification

^(5,6). It is even more important in post-traumatic injury because patients may develop cognitive dysfunction and unawareness of OD ^(7,8). Currently, olfactory evaluation is based on psychophysical tests, during which patients are presented with odor stimuli and asked questions about the smell. These results are influenced by olfactory receptor genes, previous experience with the tested odor or by malingering ⁽⁹⁻¹²⁾. Objective measurements such as olfactory-event-related potentials can overcome some of these problems but are restricted to specialist clinics ⁽¹³⁾. A more widespread objective method to support patients' chemosensory complaints and psychophysical test results is needed, especially for medicolegal issues. Magnetic Resonance Imaging (MRI) has the potential to supplement the diagnosis of OD as measured by psychophysical tests. For example, olfactory bulb (OB) volume appears to be associated with OD severity ^(14,15) and improvement after trauma ⁽¹⁶⁾. Lesion severity grading in olfactory-relevant brain areas also appears to be associated with OD ⁽¹⁷⁻²¹⁾. Several knowledge gaps persist and motivate the design of the present study.

First, as the chemical senses share common brain regions, it remains unclear how trigeminal and taste functions are affected in post-traumatic OD patients. Second, there is no clear relationship between the severity of head trauma (as measured by the initial Glasgow Coma Scale, GCS) and the severity of OD ⁽²²⁾. Even minor head trauma can cause extensive brain lesions and severe olfactory loss ^(23,24). Third, a clinically useful staging system to classify these lesions could not only assist the diagnosis of OD, but also predict smell improvement.

The aims of our study were: 1) to classify the extent of post-traumatic neurodegeneration; 2) to study its relationship with chemosensory dysfunction; and 3) to establish whether MRI can predict olfactory improvement.

Materials and methods

Experimental design

A retrospective cohort study conducted in a tertiary care facility between December 2013 and December 2019. The study was approved by the institutional ethics review board and was conducted according to the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects (IRB approval No: 13–161).

Study subjects

A total of 79 consecutive patients were referred to the Smell and Taste Clinic of Geneva University Hospital, Switzerland with chemosensory dysfunction after a traumatic head injury. The median time from trauma to evaluation was 8.5 months (interquartile range=12.5).

Patients underwent nasal endoscopy, olfactory, gustatory, and trigeminal psychophysical tests, and brain MRI.

Twenty-three patients were excluded because imaging was not available, with 56 patients included in the study. The median time from trauma to MRI was 8.5 months (interquartile range=13.5). Of the included patients, 46 had a follow-up visit including at least subjective evaluation of their sense of smell. Among them, 34 had smell testing as well. Follow-up visits occurred on average 47 months after the first visit (range 10-409 months, SD=61.9).

Outcome measures and procedures

Patient characteristics

The following data were recorded: age at first visit, gender, dates of first and last consultation, date of head injury, date of MRI, head injury mechanism, initial GCS (if available) and loss of consciousness. Chemosensory symptoms were codified as presence or absence of: parosmia, phantosmia, ano- or hyposmia, aroma loss, taste loss, para- and phantogeusia. Presence or absence of subjective smell improvement was recorded at follow-up visits.

Olfactory function

Patients were tested using Sniffin'Sticks (Burghart, Wedel, Germany), which includes olfactory threshold (T), discrimination (D), and identification (I). The composite TDI score differentiates anosmia (TDI <16), hyposmia (>16 TDI ≤30.5) and normosmia (TDI >30.5) ^(25,26). If each nostril was tested separately, the best score of each TDI from each nostril was used, according to established procedures ^(27,28).

Gustatory function assessment

Gustatory function was assessed using Taste Strips (Burghart, Wedel, Germany), with filter paper strips soaked with four different tastes (sweet, sour, salty, and bitter) of four different concentrations ⁽²⁹⁾. A total of 32 taste strips were randomly applied on the left and right anterior third of the extended tongue. Participants identified the respective taste from a descriptor list. The sum of correct answers (range 0-32) was calculated. A cut-off ≥16 was used to discriminate normal from gustatory impairment. This threshold corresponds to the 25th percentile score of healthy subjects of 41 to 60 years of age ⁽³⁰⁾.

Intranasal trigeminal function assessment

Intranasal trigeminal function was measured with the lateralization task. Two 250ml squeeze bottles were presented simultaneously to the nostrils. One bottle contained the target odor (30 ml eucalyptol, Sigma-Aldrich, Switzerland); the other contained 30 ml of odorless propylene glycol. Single air puffs were delivered simultaneously to each nostril by pressing both bottles at the same time. Forty pseudo-randomized stimuli were applied at 30–40s intervals; patients were blindfolded to avoid visual cues. After each stimulation, participants were asked to identify which nostril the target had been presented to. Each correct answer

yielded one point. The sum of correct identifications was calculated (score range per nostril: 0-20; total range: 0-40). A cut-off ≥ 32 was used to discriminate normal from impaired trigeminal function ⁽³¹⁾.

Imaging, interpretation and grading criteria

An experienced radiologist (VL) blinded to all clinical data reviewed the MRI from the closest date to the first consultation. MRI sequences used included T2-weighted (axial or coronal, 4mm slices), FLAIR (coronal or 3D, 1-4mm slices), T1-weighted (axial or 3D, 0.9-4mm slices) with or without gadolinium, SWI or T2-star (4mm slices), 3D T2 targeted on olfactory bulbs (0.6-1mm slices). Forty regions relevant for chemosensory function were evaluated per patient (20 per hemisphere), according to previously published work and corresponding to the brain regions that are currently considered as being part of the olfactory system (20, 32-34) (supplementary Figure 1). For each region, a four-point evaluation scale was used: 0 = no visible lesion; 1=suspicion of a lesion or minimal punctate lesion; 2=moderately large lesion (larger than punctate lesion in 1 limited subregion, or multiple lesions in ipsilateral non-continuous subregions); 3=large lesion (located in ≥ 2 ipsilateral continuous subregions) (supplementary Figure 2). The sum of all 40 scores yielded the total lesion grade as a marker of global brain lesion severity.

Statistical analysis

To classify brain lesions, we identified the appropriate number of clusters using hierarchical clustering and inspected the dendrogram, which showed four first generation clusters. Then, we defined four clusters for the K-means non-hierarchical clustering analysis. To identify brain areas that contributed the most to cluster characterization, we employed ANOVA tests to look for differences in average lesion grade between four clusters. To analyze correlation between frequency and severity of individual brain lesions, we used descriptive statistics and Spearman correlations.

Then, we compared chemosensory test scores between clusters and controlled for GCS using ANOVA and ANCOVA. Dunnett's post-hoc test was used to compare average TDI scores between groups. We used chi-square and Fischer's exact test to study associations between categories of chemosensory dysfunction and clusters. For taste and trigeminal function, we used two categories: dysfunction or normal function. We used the Cramer's V to calculate the strength of associations. Contingency tables were used to calculate the diagnostic accuracy of clusters to detect anosmia. To analyze the correlation between test scores and cumulative lesion scores, we employed Pearson's correlations. We performed a non-parametric partial correlation test and controlled for age to test whether lesion grades of individual brain areas and groups of brain areas (composite score) correlated with chemosensory function. We used multiple linear with

forward regressions to test whether a model of several brain regions (predictors or independent variables) could predict chemosensory function scores (dependent variables). For this analysis, individual brain lesions were recoded into binary variables (0=no lesion, 1=lesion).

We performed chi-square tests to analyze the association between clusters and subjective olfactory improvement and binary logistic regression to identify predictors for subjective smell improvement. To test whether TDI scores at the last visit were higher compared to the first visit for each cluster, we employed a one-tailed paired t-test. For this analysis, the two large clusters were grouped because they yielded similar results throughout the study. P values < 0.05 were considered statistically significant. We performed all analyses with GraphPad Prism 8.4 and IBM SPSS statistics version 25. Adobe illustrator 2019 was used to refine the figures.

Results

Post-traumatic brain lesions cluster identification and characterization

The OB were the most frequently damaged structures followed by the frontal and orbitofrontal cortices, and finally the temporal regions. The most frequently affected regions were also the most severely damaged (Spearman $r=0.9$ $p<0.0001$) (Supplementary Figure 1). Supplemental Figure 2 illustrates examples of mild, moderate and large post-traumatic olfactory system lesions as seen in 6 different patients.

To classify these different brain lesion patterns, we used K-means cluster analysis and found four different clusters (Figure 1A). Demographic data of these 4 clusters including age, trauma mechanism, and symptoms are shown in Table 1.

To characterize these four clusters, we studied the cumulative lesion grade. ANOVA revealed a significant effect of cluster, $F(3, 53) = 89.17$, $p<0.0001$. With the exception of the comparison between clusters three and four, statistically significant differences were found between the remaining possible multiple comparisons ($p<0.05$) (Figure 1B and C). We also looked for regions that contributed the most to these clusters using ANOVA. We found 18 brain regions that had a significant effect of clusters on lesion grade. Overall, from cluster one to four, we observed increasing lesion severity and number of brain areas involved. Cluster three had large lesions in the right hemisphere (R) and cluster four had large lesions not only in the left hemisphere but also in both olfactory bulbs (OB,L) (ANOVA test $p<0.05$) (Figure 1D).

Post-traumatic brain lesion clusters are associated with OD but not taste or trigeminal dysfunction

To understand whether these clusters were associated with che-

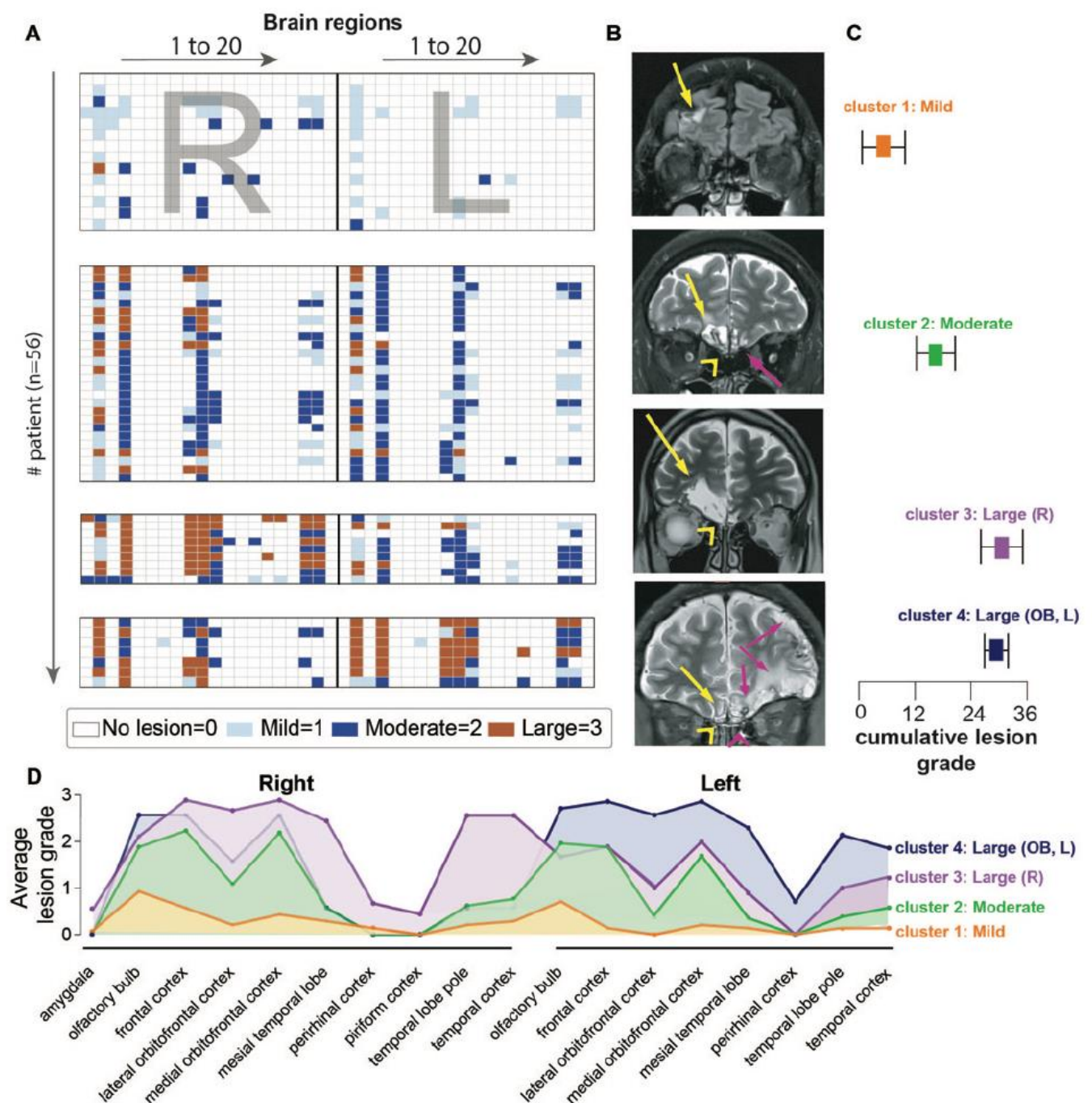


Figure 1. Brain lesion clusters differed in severity and localization. (A) Grading of lesion in right (R) and left (L) brain regions numbered from 1 to 20 according to supplementary figure A. The four large rectangles represent the four clusters found with K-means cluster analysis. The rows within each of the four rectangles represents a patient. (B) Characteristic MRI for each cluster. The first MRI (T1 flair) on top depicts a moderate lesion in the right superior frontal cortex. The second MRI (T2) represents medial orbitofrontal bilateral lesions that are mild on the left, and moderate on the right side, with a lesion in the right olfactory bulb. The third MRI (T2) shows a single large lesion in the right lateral and medial orbitofrontal cortex with ipsilateral large lesion in the olfactory bulb. The fourth MRI (T2) depicts multiple large lesions in the left frontal and orbitofrontal cortex with bilateral medial orbitofrontal and olfactory bulb lesions. Yellow arrow=right, magenta arrow = left. Arrow head = olfactory bulb. (C) Clusters and severity. The mean ($\pm$ SD) cumulative lesion score was calculated from the average of patient's cumulative lesions in 40-brain areas for each cluster. (D) Clusters and 18 brain regions, in which the average lesion score was significantly different across the 4 clusters. OB=olfactory bulbs, L = left side, R=right side.

mosensory function, we used ANOVA and Dunnett's post-hoc test to uncover differences in average psychophysical test score

(TDI, lateralization, and taste strips) between clusters. There was a significant effect of clusters only on the TDI score, $F(3, 52) =$

Table 1. Demographics, mechanism of head trauma, and symptoms in clusters.

	Mild	Moderate	Large R	Large OB, L
n	14	26	9	7
% female	42.8	26.9	55.6	42.9
Mean age (SD)	48 (15.5)	46 (16.0)	52 (15.2)	43 (11.0)
Mechanism of head trauma - % patients				
Physical assault		34.6		28.5
Motor vehicle accident	57.1	15.4	33.3	14.3
Fall from own height	21.4	34.6	44.4	42.8
Fall from higher than own height	21.4	3.8	22.2	14.3
Low energy head trauma		7.7		
Unknown		3.8		
Symptoms - % patients				
Parosmia	35.7	26.9	33.3	14.2
Phantosmia	21.4	57.7	44.4	28.6
Smell loss	92.8	96.2	88.8	100
Aroma loss	85.7	84.6	77.8	57.1
Taste loss	21.4	30.8	55.6	28.6
Phanto- or parageusia	14.3	23	44.4	14.3
Mean psychophysical test score (SD)				
TDI	18.9 (9.6)	11.9 (5.3)	12.1 (3.3)	8.9 (2.1)
Lateralization	26 (8.6)	25.8 (9.1)	30.1 (6.9)	30.4 (5.9)
Taste strips	17.1 (7.1)	18.5 (7.1)	18.3 (9.8)	12.8 (7.5)

R=Right; L=Left; OB=Olfactory bulbs; TDI=Sniffin' Sticks Threshold, Discrimination and Identification test score; SD=Standard deviation.

5.379, $p=0.0027$. The TDI score in the mild group was higher than the moderate ($p=0.005$), large R ($p=0.04$), and large OB,L group ($p=0.003$) (Figure 2A). To rule out that these clusters were not simply a reflection of head injury severity, we used ANCOVA and controlled for GCS; GCS was not significantly related to the TDI score $F(1, 28) = 0.3$, $p=0.58$. The cluster effect remained significant $F(3, 28) = 4.3$, $p=0.013$, partial eta squared value = 0.32.

The TDI score negatively correlated with the total number of brain lesions ($r=-0.35$; $p=0.008$). There was no correlation between taste or trigeminal function and lesion number (Figure 2B).

In clinical practice, OD is classified according to the TDI score. To verify whether clusters of brain lesions could assist in diagnosing OD, we used chi-square and contingency tables to analyze diagnostic accuracy. There was a statistically significant association between clusters and diagnostic categories, $\chi^2(6, n=56) = 15.5$, $p=0.015$; Cramer's $V=0.372$, $p=0.015$. However, this test demonstrated violation of assumption where eight cells had an expected count of less than five; therefore, we performed a Fischer exact test, which also showed a statistically significant association ($p=0.026$). The ability to detect anosmia (TDI score <

16) in the large clusters (R or OB,L) was 36.4% sensitivity, 100% specificity, 30% negative predictive value (NPV), and 100% positive predictive value (PPV). There was no significant association between taste or trigeminal function and brain lesion clusters (Figure 2C).

Lesions in individual brain regions are associated with olfactory and trigeminal dysfunction

Lotsch and colleagues found that post-traumatic lesions in the right OB correlated with TDI score. To replicate this finding and extend this analysis to taste and trigeminal function, we asked whether lesion grades of individual brain areas and groups of brain areas (composite score) correlated with chemosensory function. We carried out a non-parametric partial correlation test and controlled for age. For olfaction, the TDI score negatively correlated with lesion grade in the right OB ($r=-0.27$, $p=0.049$), left medial orbitofrontal cortex ($r=-0.29$, $p=0.035$) and bilateral temporal regions and subregions ($r=-0.35$, $p=0.001$). For trigeminal, the lateralization score positively correlated with lesion grade in the left parietal cortex ($r=0.27$, $p=0.047$) and bilateral parietal cortex ($r=0.28$, $p=0.042$) (Figure 3A).

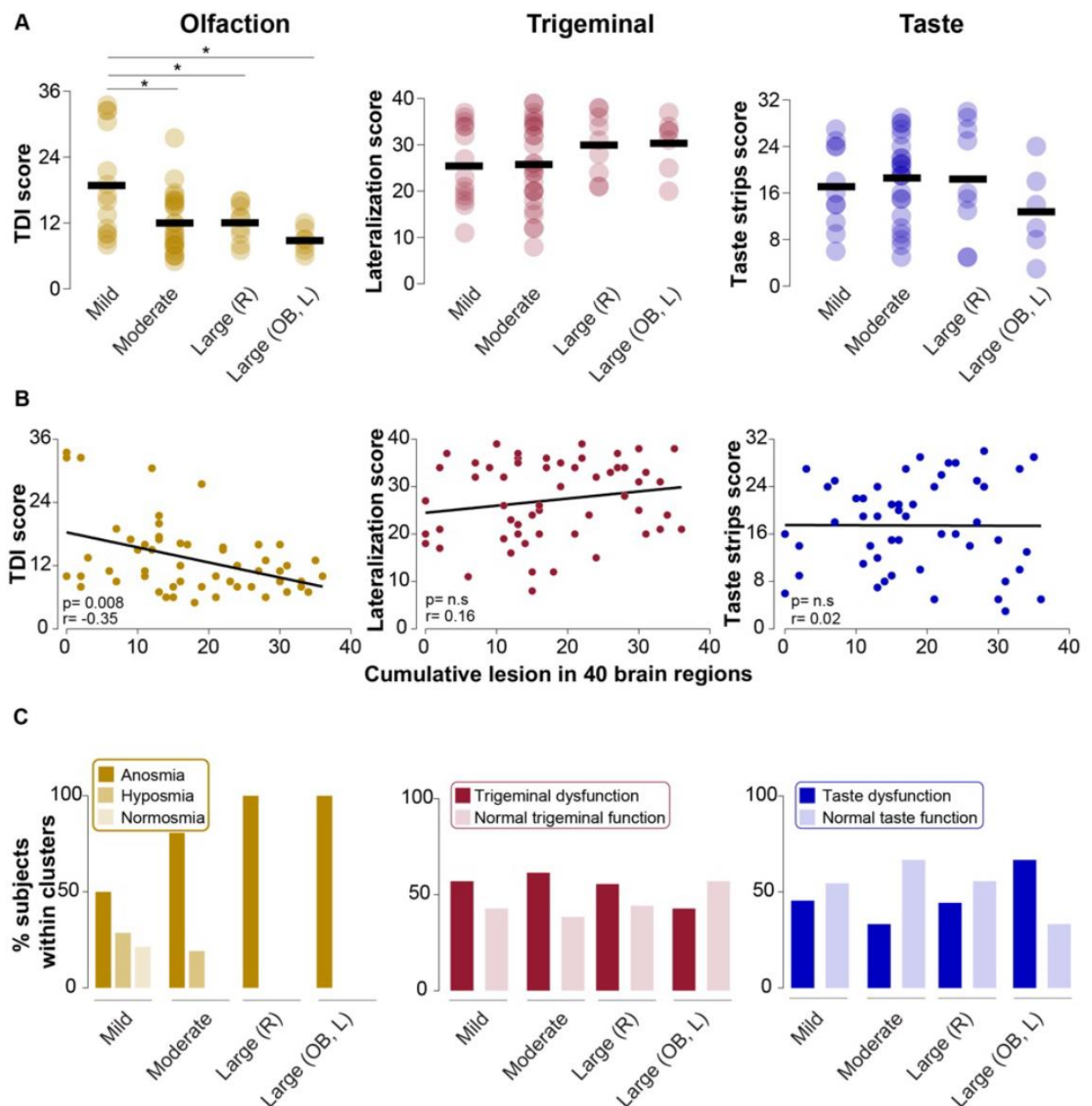


Figure 2. Olfactory function is associated with clusters that differed in brain lesion severity and localization, but not trigeminal and taste. (A) the star represent a p value <0.05. The black bar represent the mean and each color coded circle is a patient. (B) Correlation between psychophysical test scores and cumulative lesion in 40 brain regions. Colored round dot = patient. (C) contingency tables analysis between diagnostics and clusters.

To study whether we could predict TDI score and trigeminal test score based on presence or absence of individual brain lesions, we used multiple linear forward regressions. For olfaction, the strongest predictor was bilateral frontal cortex lesions. To verify this finding, we performed a backward regression, which also pointed towards the frontal cortex as only predictor. A significant regression equation was found ($F(1, 54) = 11.15$, $p = 0.002$; $R = 0.41$, $R^2 = 0.17$, adjusted $R^2 = 0.16$). The predicted TDI score was

equal to $18.6 - 1.5x$ (x =lesion grade in bilateral frontal cortex from 0 to 6). TDI scores decreased by 1.5 points for each supplementary degree of lesion in the frontal cortex on both sides.

For trigeminal function, we performed the same procedure. The identified predictors were lesion grade in the bilateral frontal cortex and left parietal cortex. The parietal cortex was the best contributor to the model and was statistically significant. A sig-

Table 2. Predictors of subjective olfactory improvement.

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Cluster mild (vs others)	7.7	1.6-35.5	0.009	5.9	1.1-33.9	0.048
Gender	2.5	0.7-8.5	0.146	4.2	0.8-22.6	0.093
Initial TDI score	1.1	1.0-1.3	0.024	1.2	0.9-1.4	0.079
Age	0.99	0.9-1.0	0.741	0.9	0.9-1.0	0.281
Parosmia	0.4	0.1-1.6	0.230	1.1	0.2-6.3	0.904

Table 3. Proposed MRI classification and clinical significance.

Stage	Name	Cumulative lesion grade	Predominant Localization	Diagnostic value	Prognostic value
I	Mild	0-13 points	Olfactory bulbs Medial orbitofrontal cortex	Residual olfactory function possible .	-72.7 % of patients will experience smell improvement -odds of improvement 5.9 times higher compared to other categories. -TDI change of + 4.7 points
II	Moderate	14-24 points	Olfactory bulbs Frontal cortices Medial orbitofrontal	Residual olfactory function possible .	-62.5-78.3% of patients will experience absence of improvement - 89.7% accuracy in detecting patients without improvement.
III	Large	24 points and over	Olfactory bulbs Frontal cortices Medial orbitofrontal cortex Lateral orbitofrontal cortex Mesial temporal lobes Temporal lobe pole Temporal cortex	Residual olfactory function unlikely .	-same as stage II.

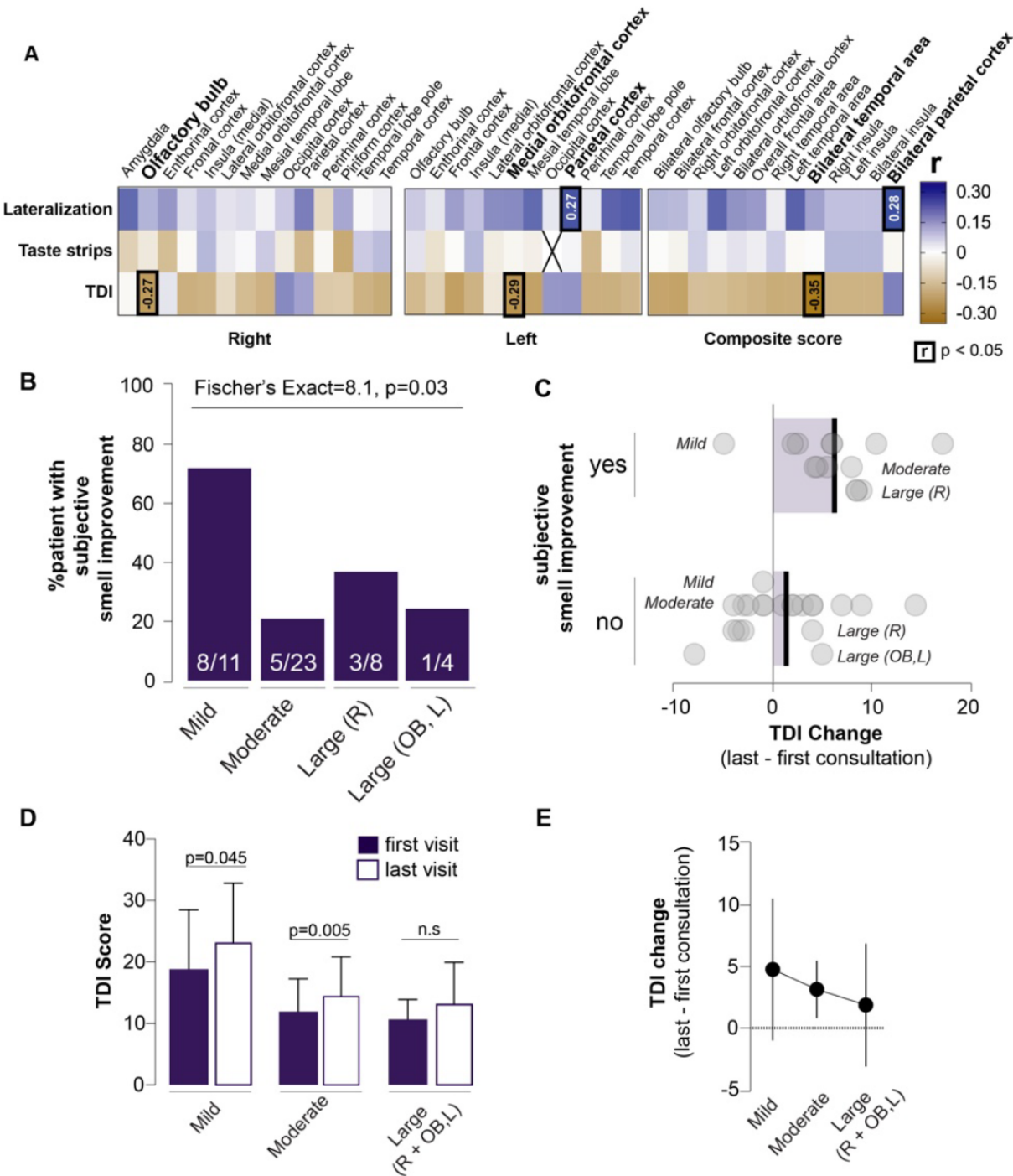
nificant regression equation was found ($F(2, 53) = 3.43$, $p=0.04$; $R=0.34$, $R^2=0.11$, adjusted $R^2=0.081$). The predicted trigeminal scores were equal to $23.965 \pm 0.7x$ (x =lesion grade in bilateral frontal cortex from 0 to 6) $\pm 9.8x$ (x =lesion in left parietal cortex: presence=1/absence=0). The score was higher by 9.8 points with lesions in the left parietal cortex compared to without.

Post-traumatic brain lesion clusters can predict long-term smell improvement

Spontaneous recovery may occur in 10-36% of patients^(22, 35). To study whether MRI findings could predict smell improvement, we first analyzed the association between brain lesion clusters and long-term subjective smell improvement using chi-square test. There was an association between subjective smell improvement and clusters, $\chi^2(3, n=46) = 8.574$, $p=0.036$; Cramer's $V=0.432$, $p=0.036$; Fischer exact test=8.18, $p=0.036$. We observed that 72.7% of the mild cluster experienced subjective improvement after an average of 47 months (min=10; max=409, $SD=61.9$), which is much higher than previously described. In the moderate and large clusters, only 21.7-37.5% experienced a subjective improvement (Figure 3B). Patients with subjective smell improvement had greater improvement in smell

testing score (mean=6.3; $SD=5.0$) compared to those without (mean=1.17; $SD=5.2$; $P=0.007$) (Figure 3C). Regarding measurable improvement between the first and last consultations, we observed a statistically significant increase in TDI mean score ($\pm SD$) of 4.7 ± 6.8 and 3.1 ± 4.6 for the mild and moderate clusters, respectively. However, no significant improvement was noted for the pooled large cluster (1.8 ± 6.5) (Figure 3D and E).

To analyze whether the mild cluster could be a predictor of subjective smell improvement, we recoded the cluster variable into binary variables (1=mild, 2=other clusters) and performed a binary logistic regression. Other potential predictors described in the literature were added to the model (parosmia, gender, TDI score, and age)⁽³⁶⁾. In the univariate model, classifying patients into mild versus larger clusters could identify patients without improvement with 89.7% accuracy and patients with improvement with 47.1% accuracy (OR=7.7, 95% CI=1.6-35.5, $p=0.009$). In the multivariate model, we found that the odds of experiencing subjective smell improvement were 5.9 times higher in patients within the milder cluster compared to larger ones after controlling for other potential predictors (Table 2). A summary of the findings and their clinical significance is shown in Table 3.



Discussion

In this study, we analyzed 40 brain areas relevant to the chemical senses, performed a cluster analysis, and identified four clusters of brain lesion patterns that differed in lesion severity and localization: I) mild; II) moderate; III) large right hemisphere; and IV) large olfactory bulbs and left hemisphere. These clusters correlated with OD severity and could accurately predict the presence of anosmia if patients belonged to cluster III or IV independently of head trauma severity. Regarding prognosis, the odds of improvement were much higher for cluster I.

Most post-traumatic patients with OD will undergo an MRI that is necessary for several reasons: a) the history or/and physical examination may suggest other differential diagnosis, b) because even minor head trauma can cause large brain lesions, a physician need to exclude brain lesions explaining present or developing subtle changes in behavior and other neurological issues, which is often misdiagnose until an MRI is performed. However, in present guidelines, there is currently no consensus about how to interpret these results beyond the reasons raised above ^(37,38). Longdon and colleagues created the Barcelona olfactory neuro-imaging score based on post-traumatic changes of the olfactory sulcus, OB, orbitofrontal cortex and temporo-medial cortex. Although they showed an association between their score and subjective smell loss severity, the subjects were not assessed with psychophysical tests or followed up ⁽¹⁹⁾. Altighechi et al. showed that more anosmic patients had an abnormal MRI compared to hyposmic patients. They only distinguished abnormal versus normal MRI findings, a binary measure that may be insufficient to capture subtle diagnostic or prognostic differences ⁽¹⁷⁾. Yousem and Rombaux showed that damage to the olfactory bulb and tracts correlated with deficits in olfactory function ^(14,15). Lotsch and colleagues used an algorithm based on MRI of 11 olfactory-relevant brain areas and showed that it could accurately predict the presence of anosmia from the degree of damage ⁽²¹⁾. In a follow-up study they showed that different olfactory symptoms had different brain lesion profiles with a right OB lesion being most commonly associated with anosmia ⁽²⁰⁾, a finding that we reproduced in this study. Furthermore, our proposed staging system could classify patients that may still retain a functional sense of smell after trauma (clusters I/II), and those that are unlikely to have one (clusters III/IV) with high accuracy. This may assist the management of trauma-related medicolegal cases and support the diagnosis of anosmia.

Regarding long-term prognosis, 10-36% of patients with post-traumatic OD recover after 2-3 years ^(22,35). Factors such as residual olfactory function, smoking, age and parosmia may affect improvement rate ⁽³⁹⁾. Rombaux et al. showed that larger OB volumes were associated with better olfactory improvement after trauma ⁽¹⁶⁾. Altundag et al. also found that OB volume may

affect improvement along with other imaging features such as cribriform plate fracture, OB encephalomalacia, siderosis, and olfactory fossa depth ⁽⁴⁰⁾. Our study complements these findings, by showing that different brain lesion patterns could predict smell improvement more robustly than previously described non-imaging factors. Another factor that cannot be measure yet in clinical setting is the integrity of olfactory axons. As the vulnerability of these axons may varies across individuals, it is difficult to predict whether they are intact in clusters with mild or moderate lesions, perhaps explaining some variability in this group ⁽⁴¹⁾. Combining MRI with innovative techniques to assess olfactory axon integrity may help to better predict olfactory improvement in the future ⁽⁴²⁾. More importantly, this study showed that MRI can even more accurately detect patients that do not improve. It is highly important because there is currently no cure, therefore some patients have to accept this debilitating condition and go forward with their lives.

Taste function was globally preserved across different brain lesion severity grades. This may indicate that taste scores rely less on higher order taste centers such as the orbitofrontal cortex. Another explanation is that taste may be more resistant to brain trauma, given its bilateral central projection, contrasting with olfaction, in which projections are mostly unilateral. Finally, the peripheral taste system (cranial nerves VII, IX, and X) could be less susceptible to head injury compared to olfaction in which the olfactory axons can be sheared even with mild trauma ^(23,41). Regarding the trigeminal system, higher lesion grades in the left parietal cortex correlated with higher intranasal trigeminal function. In mild traumatic head injury, patients may have decreased pain inhibition, which may explain the high prevalence of post-traumatic headache ^(43,44). These mechanisms may explain the increased intranasal trigeminal sensitivity after brain injury. Another explanation is that anosmia itself may alter activation in trigeminal central pathways or in the periphery ⁽⁴⁵⁾, which may also increase trigeminal sensitivity ⁽⁴⁶⁾.

Limitations of the study include biases inherent to the retrospective design. We limited selection and misclassification bias by consecutively recording data in the electronic medical records during visits and then into a study database. Regarding this bias, there was no statistical psychophysical testing score difference between the excluded and included subjects. Loss to follow-up rate was 17.9%, which is acceptable ⁽⁴⁷⁾. Limitation in our statistical approach is inherent to the K means clustering method, in which the investigator can decide about the K number of clusters. To partly address this problem, we performed a hierarchical clustering analysis and analyzed the dendrogram. In addition, MRI findings were evaluated by a single experienced observer, therefore inter-observer reliability could not be tested. However, most published studies on MRI of olfactory dysfunc-

tion have used a single reader approach or they do not mention at all who rated the MR images⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. A single reader approach is often used in the literature when the reading task is very time consuming, and the single reader is highly skilled at this task. Also, by including precise illustrations of the assessed brain areas on MRI (Supplementary Figure 1) and of the criteria used to score and classify MRI abnormalities (Supplementary Figure 2 and Table 3), we have provided a basis for future prospective studies using the proposed classification. A prospective follow-up study with a larger sample size would be necessary.

Conclusion

Staging of MRI brain lesion may be used as an objective marker to complement the diagnosis of olfactory dysfunction in post-traumatic patients and may predict olfactory improvement.

Acknowledgements

We thank members of the Clinical Olfactory Working group for their feedback on the project. Finally, we are thankful to all our patients.

Authorship contribution

JWH, BNL, VL, MH, JNL, MB designed the study, collected, and analyzed the data, drafted and revised the manuscript and approved the final version. RS, PS, DD, JR collected the data, drafted, and revised the manuscript and approved the final version.

Conflict of interest

None.

Funding

This study was in part funded by AURIS foundation who generously provided materials for intranasal trigeminal testing, and Louis-Jeantet foundation who supports in part RS and JWH. The funders are not involved in the study design/data analysis/publication process of the paper.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Callahan CD, Hinkebein JH. Assessment of anosmia after traumatic brain injury: performance characteristics of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *J Head Trauma Rehabil.* 2002;17(3):251-6.
- Rolls ET. Taste and smell processing in the brain. *Handb Clin Neurol.* 2019;164:97-118.
- Sumner D. Post-traumatic Anosmia. *Brain.* 1964;87:107-20.
- Sumner D. Post-traumatic ageusia. *Brain.* 1967;90(1):187-202.
- Soter A, Kim J, Jackman A, Tourbier I, Kaul A, Doty RL. Accuracy of self-report in detecting taste dysfunction. *Laryngoscope.* 2008;118(4):611-7.
- Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses.* 2003;28(8):691-4.
- Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. Unawareness of olfactory dysfunction and its association with cognitive functioning in middle aged and old adults. *Arch Clin Neuropsychol.* 2011;26(3):260-9.
- de Guise E, Gosselin N, Leblanc J, Champoux MC, Couturier C, Lamoureux J, et al. Clock drawing and mini-mental state examination in patients with traumatic brain injury. *Appl Neuropsychol.* 2011;18(3):179-90.
- Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, Alobid I, Beale T, Dassi C, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology.* 2019;57(Suppl S28):1-41.
- Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang RS, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(43):11275-84.
- Oleszkiewicz A, Pellegrino R, Pusch K, Margot C, Hummel T. Chemical complexity of odors increases reliability of olfactory threshold testing. *Sci Rep.* 2017;7:39977.
- Bailie JM, Rybalsky KA, Griffith NM, Horning SM, Gesteland RC, Frank RA. The susceptibility of olfactory measures to malingering. *Chem Percep.* 2008;1(3):168-73.
- Kobal G, Hummel T. Olfactory and intranasal trigeminal event-related potentials in anosmic patients. *Laryngoscope.* 1998;108(7):1033-5.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, Kroger H, Doty RL. Posttraumatic smell loss: relationship of psychophysical tests and volumes of the olfactory bulbs and tracts and the temporal lobes. *Acad Radiol.* 1999;6(5):264-72.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *Laryngoscope.* 2006;116(6):901-5.
- Rombaux P, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(6):1136-41.
- Atighechi S, Zolfaghari A, Baradaranfar M, Dadgarnia M. Estimation of sensitivity and specificity of brain magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in the diagnosis of olfactory dysfunction after head traumas. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(5):403-6.
- Yousem DM, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(6):1171-9.
- Langdon C, Lehrer E, Berenguer J, Laxe S, Alobid I, Quinto L, et al. Olfactory training in post-traumatic smell impairment: mild improvement in threshold performances: results from a randomized controlled trial. *J Neurotrauma.* 2018;35(22):2641-52.
- Lotsch J, Ultsch A, Eckhardt M, Huart C, Rombaux P, Hummel T. Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *Neuroimage Clin.* 2016;11:99-105.
- Lotsch J, Reither N, Bogdanov V, Hahner A, Ultsch A, Hill K, et al. A brain-lesion pattern based algorithm for the diagnosis of posttraumatic olfactory loss. *Rhinology.* 2015;53(4):365-70.
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol.* 1997;54(9):1131-40.
- Zang YP, Hahner A, Negoias S, Lakner T, Hummel T. Apparently minor head trauma can lead to anosmia: a case report. *Orl J Oto-Rhino-Lary.* 2020.
- de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PPCA, Meerhoff S, Rutten J, Twijnstra A. Olfactory function after mild traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2003;17(1):73-8.
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hahner A, Hummel T. Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch OtoRhinoLaryngol.* 2019;276(3):719-28.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination

- and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
27. Betchen SA, Doty RL. Bilateral detection thresholds in dextrals and sinistrals reflect the more sensitive side of the nose, which is not lateralized. *Chem Senses*. 1998;23(4):453-7.
 28. Frasnelli J, Livermore A, Soiffer A, Hummel T. Comparison of lateralized and binasal olfactory thresholds. *Rhinology*. 2002;40(3):129-34.
 29. Mueller C, Kallert S, Renner B, Stiassny K, Temmel AF, Hummel T, et al. Quantitative assessment of gustatory function in a clinical context using impregnated "taste strips". *Rhinology*. 2003;41(1):2-6.
 30. Landis BN, Welge-Luessen A, Bramerson A, Bende M, Mueller CA, Nordin S, et al. "Taste Strips" - a rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *J Neurol*. 2009;256(2):242-8.
 31. Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Huttenbrink KB. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*. 2003;140-141:273-80.
 32. Welge-Luessen A, et al.: 2014. Management of smell and taste disorders. chapter: functional anatomy of the olfactory system II: central relays, pathways, and their function DOI: 10.1055/b-0034-91130
 33. Burulday V, Bayar Muluk N, Akgul MH, Sayar MS. Diffusion-weighted imaging measurements of central smell regions in COVID-19 patients: insular gyrus, corpus amygdala, and thalamus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(7):3201-7.
 34. Zhu Y, Thaploo D, Han P, Hummel T. Processing of Sweet, Astringent and pungent oral stimuli in the human brain. *Neuroscience*. 2023;520:144-55.
 35. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(3):265-9.
 36. Hummel T, Lotsch J. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(4):347-51.
 37. Hutson K, Kumaresan K, Johnstone L, Philpott C. The use of MRI in a tertiary smell and taste clinic: Lessons learned based on a retrospective analysis. *Clin Otolaryngol*. 2022;47(6):656-63.
 38. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2017;54(26):1-30.
 39. Hummel T, Lotsch J. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol*. 2010;136(4):347-51.
 40. Altundag A, Saatci O, Kandemirli SG, Sanli DET, Duz OA, Sanli AN, et al. Imaging features to predict response to olfactory training in post-traumatic olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2021;131(7):E2243-E50.
 41. Delank KW, Fechner G. [Pathophysiology of post-traumatic anosmia]. *Laryngorhinootologie*. 1996;75(3):154-9.
 42. Shiga H, Taki J, Washiyama K, Yamamoto J, Kinase S, Okuda K, et al. Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. *PLoS One*. 2013;8(2):e57671.
 43. Carey C, Saxe J, White FA, Naugle KM. An exploratory study of endogenous pain modulatory function in patients following mild traumatic brain injury. *Pain Med*. 2019.
 44. Nampiaparampil DE. Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review. *JAMA*. 2008;300(6):711-9.
 45. Iannilli E, Bitter T, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Chopra AP, et al. Differences in anosmic and normosmic group in bimodal odorant perception: a functional- MRI study. *Rhinology*. 2011;49(4):458-63.
 46. Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. Interactions between olfaction and the trigeminal system: what can be learned from olfactory loss. *Cereb Cortex*. 2007;17(10):2268-75.
 47. Dettori JR. Loss to follow-up. *Evid Based Spine Care J*. 2011;2(1):7-10.
 48. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021;28(1):28-35.
 49. Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(6):621-4.
 50. Kim SW, Kim DW, Yim YJ, Rhee CS, Lee CH, Kim JW. Cortical magnetic resonance imaging findings in patients with posttraumatic olfactory dysfunction: comparison according to the interval between trauma and evaluation. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2014;7(3):188-92.
 51. Filiz G, Poupon D, Banks S, Fernandez P, Frasnelli J. Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Hum Brain Mapp*. 2022;43(8):2621-33.

Julien Wen Hsieh, M.D.
Rhinology and Olfaction Unit
Department of Otorhinolaryngology
Head and Neck Surgery
Geneva University Hospitals
4 rue Gabrielle-Perret-Gentil
CH-1211 Geneva 14
Switzerland

Tel: +41-79-781-3579
E-mail: hsiehjulien@gmail.com

10. Discussion et conclusion

En résumé, nous avons analysé 40 zones cérébrales pertinentes pour la perception des sens chimiques, effectué une analyse de cluster et identifié quatre groupes qui diffèrent par l'extension et la localisation des lésions post-traumatiques. Nous avons appelé ces groupes : I) légère ; II) modéré ; III) large - hémisphère droit et IV) large - bulbes olfactifs et l'hémisphère gauche. Il faut noter que ces groupes sont formés à partir de l'analyse d'une IRM réalisée à distance du traumatisme ce qui révèle, par conséquent, des lésions probablement définitives. En classifiant les patients par ces groupes, il était possible de prédire avec précision la présence d'anosmie si les patients appartenaient au groupe III ou IV. Concernant le pronostic, les chances d'observer une amélioration de la fonction olfactive étaient de 73% dans les 4 ans pour le groupe I. A l'inverse, une absence d'amélioration était observée chez 63%-78%, donc pour la majorité des patients des groupes II-IV.

En utilisant cette nouvelle classification, nous espérons mieux prendre en charge cliniquement les patients souffrant d'anosmie post-traumatique à deux niveaux.

Premièrement, il manque des solutions pour tester l'odorat objectivement, surtout dans le contexte post-traumatique. Pour rappel, il n'y a aucune corrélation entre la gravité du traumatisme crânien et le degré de perte de l'odorat. Un trauma mineur peut causer de larges lésions cérébrales et une perte de l'odorat complète. Il devient alors très important de tester l'odorat avec des méthodes psychophysiques corroboré avec un examen objectif si possible. Généralement, les méthodes d'examen objectifs de l'odorat (e.g. potentiels évoqués olfactifs) sont seulement disponibles dans des centres spécialisés ou dans un contexte de recherche. Pourquoi un examen objectif de l'odorat est nécessaire dans certains cas ? Il est parfois demandé pour des raisons

médico-légales ou assécurologiques d'une part, et d'autre part, parce que les patients peuvent présenter des troubles cognitifs surajoutés pouvant influencer les résultats des tests psychophysiques classiques. Notre étude montre que nous pouvons être presque certain qu'un patient avec des lésions cérébrales post-traumatique de type III ou IV sera anosmique. L'IRM, un examen très accessible, peut servir donc de mesure objective indirecte de l'odorat qui permettrait de soutenir la plainte du patient et les résultats de nos tests olfactifs actuels.

Deuxièmement, notre classification permet de prédire la récupération spontanée du patient. En l'absence de traitement actuel, pour la majorité des patients qui présente une dysfonction permanente, il devient indispensable de pouvoir donner un pronostic au patient pour qu'il puisse faire le deuil et avancer dans la vie.

Cette classification est loin d'être parfaite. Premièrement, nous observons des patients avec de petites lésions fronto-basale, mais avec un grand déficit fonctionnel avec perte totale de l'odorat. L'inverse est également vrai. Ceci pourrait être dû à la localisation de la lésion. Une lésion punctiforme sur le bulbe olfactif pourrait avoir un effet beaucoup plus important car la structure est petite, que si elle était localisée au niveau du cortex temporal, une zone plus vaste.

Deuxièmement, la connectivité entre ces zones est également altérée dans l'anosmie post-traumatique, mais celle-ci ne sont pas visible à l'IRM, ce qui peut expliquer une partie de la variabilité. Il faut alors recourir à d'autres méthodes comme l'imagerie en tenseur de diffusion, qui a permis de montrer une diminution de la longueur et du nombre de fibres axonales allant vers le cortex olfactif secondaire chez un patient avec anosmie post-traumatique et IRM normale (26).

Troisièmement, les axones qui naviguent entre l'épithélium olfactif et le bulbe, au travers de la lame criblée, peuvent être sectionnée après trauma crânien. La résolution actuelle de l'IRM 3 Tesla ne permet pas encore de voir ces axones. D'autres technologies sont en cours de développement pour analyser l'intégrité de ces axones. Par exemple, Shiga et al. analyse l'intégrité de ces axones en les quantifiant par l'analyse au SPECT IRM de la migration de thallium-201 injecté dans la cavité nasale passant au travers de la lame criblée. Cette méthode innovante n'a toujours pas vu le jour en milieu clinique (27). L'IRM 7 Tesla est également un espoir. Finalement, il serait alors intéressant d'analyser si ces examens peuvent améliorer le pronostic et le diagnostic.

Quelle est l'impact de l'imagerie précoce, notamment aux urgences après trauma crânien ? La présence de fracture de la base du crâne et les contusions cérébrales sont annonciatrices d'une perte de l'odorat, mais très peu d'urgentiste mesure cette fonction aux urgences (28). En effet, le sens de l'odorat a longtemps été négligé et généralement, il est commun de penser qu'il n'existe aucune prise en charge possible, ce qui est faux. L'équipe du Prof. Kobayashi au Japon démontre qu'après section post-traumatique des axones olfactifs murins, une couche de fibrose se forme, empêchant la régénération des neurones olfactifs vers le bulbe. Un traitement par corticostéroïde permettrait d'éviter la formation de cette fibrose et améliorerait le pronostic de récupération si le traitement est donné dans les 7 jours (29). Il n'y a malheureusement pas encore d'étude clinique randomisé chez les humains. Hormis l'entraînement olfactif qui semble stimuler la neuroplasticité et la neurorégénération de cellules souches olfactives, il n'existe aucun autre traitement efficace après cette période de 7 jours (30). Afin de donner aux patients le maximum de chance de récupération, nous avons commencé à prescrire des corticostéroïdes oraux aux

patients anosmiques post-traumatique qui se présente dans les 7 jours dans notre clinique (31). Le dépistage de l'anosmie aux urgences chez ces patients ferait encore plus de sens si il existait plus d'étude scientifique démontrant l'efficacité de ce traitement. En attendant, nous recommandons le dépistage car il n'est pas anodin de perdre un sens et celui-ci peut s'accompagner de conséquences parfois dramatique (e.g. feu domestique, isolation sociale, dépression)(3). Nous pouvons offrir un diagnostic, des consignes d'usages, un soutien pour mieux naviguer dans une vie sans odeur, des recommandations sur les thérapies existantes et bientôt un pronostic, on l'espère.

Concernant la prochaine étape, avant de l'appliquer en clinique, nous avons déjà prévu une étude sur une plus large cohorte pour vérifier l'utilité de cette classification en collaboration avec le service de radiologie des HUG et de faire une classification basée sur moins d'aires cérébrales pour faciliter la lecture des images. L'effet de la variabilité quant à la lecture d'image entre radiologues sur la classification sera également étudié.

Références

1. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One*. 2012;7(3):e33365.
2. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2001;127(5):497-503.
3. Keller A, Malaspina D. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2013;13(1):8.
4. Schaal B. Mammary odor cues and pheromones: mammalian infant-directed communication about maternal state, mammae, and milk. *Vitam Horm*. 2010;83:83-136.
5. Croy I, Bojanowski V, Hummel T. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security - a reanalysis of previously published data. *Biol Psychol*. 2013;92(2):292-4.
6. Toller SV. Assessing the impact of anosmia: review of a questionnaire's findings. *Chem Senses*. 1999;24(6):705-12.
7. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/buck-lecture.pdf
8. Smith TD, Bhatnagar KP. Anatomy of the olfactory system. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:17-28.
9. Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*. 1991;65(1):175-87.
10. Maresh A, Rodriguez Gil D, Whitman MC, Greer CA. Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb--implications for odor processing. *PLoS One*. 2008;3(7):e2640.
11. Kurucz P, Ganslandt O, Buchfelder M, Adib SD, Barany L. Anatomy and microsurgical relevance of the outer arachnoid envelope around the olfactory bulb based on endoscopic cadaveric observations. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2024.
12. Gottfried JA, Smith AP, Rugg MD, Dolan RJ. Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory. *Neuron*. 2004;42(4):687-95.
13. Rolls ET. Taste and smell processing in the brain. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:97-118.
14. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med*. 2006;119(1):91-2.
15. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1991;117(5):519-28.
16. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39-52.
17. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489-502.
18. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses*. 2003;28(8):691-4.
19. Swann JW, Bauza-Rodriguez B, Currans R, Riley J, Shukla V. The significance of post-traumatic amnesia as a risk factor in the development of olfactory dysfunction following head injury. *Emerg Med J*. 2006;23(8):618-21.
20. Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, et al. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*. 2023.
21. Yee KK, Costanzo RM. Restoration of olfactory mediated behavior after olfactory bulb deafferentation. *Physiol Behav*. 1995;58(5):959-68.
22. Yee KK, Costanzo RM. Changes in odor quality discrimination following recovery from olfactory nerve transection. *Chem Senses*. 1998;23(5):513-9.

23. Kobayashi M, Costanzo RM. Olfactory nerve recovery following mild and severe injury and the efficacy of dexamethasone treatment. *Chem Senses*. 2009;34(7):573-80.
24. Hsieh JW, Lenoir V, Sipione R, Hugentobler M, Daskalou D, Lundstrom JN, et al. Can MRI predict olfactory loss and improvement in posttraumatic olfactory dysfunction? *Rhinology*. 2023.
25. Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, et al. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2006;132(3):265-9.
26. Bonanno L, Marino S, De Salvo S, Ciurleo R, Costa A, Bruschetta D, et al. Role of diffusion tensor imaging in the diagnosis and management of post-traumatic anosmia. *Brain Inj*. 2017;31(13-14):1964-8.
27. Shiga H, Taki J, Washiyama K, Yamamoto J, Kinase S, Okuda K, et al. Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers. *PLoS One*. 2013;8(2):e57671.
28. Bratt M, Skandsen T, Hummel T, Moen KG, Vik A, Nordgard S, et al. Frequency and prognostic factors of olfactory dysfunction after traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2018;32(8):1021-7.
29. Kobayashi M, Tamari K, Kitano M, Takeuchi K. A Time Limit for Initiating Anti-Inflammatory Treatment for Improved Olfactory Function after Head Injury. *J Neurotrauma*. 2018;35(4):652-60.
30. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2013;123(12):E85-90.
31. Ikeda K, Sakurada T, Takasaka T, Okitsu T, Yoshida S. Anosmia following head trauma: preliminary study of steroid treatment. *Tohoku J Exp Med*. 1995;177(4):343-51.