

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

---

**Die Anwendung von einzelnen Molekülen, Mischungen von  
Düften und dem häufigen Austausch von Düften auf den  
Erfolg eines „Riechtrainings“**

Dissertationsschrift  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

von

Sandra Hanf  
aus Mühlhausen/Thüringen

Dresden, 2018

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: \_\_\_\_\_

Vorsitzender der Promotionskommission

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1 Einleitung .....	1
1.1 Motivation.....	1
1.2 Zielsetzung.....	5
2 Theoretische Grundlagen .....	8
2.1 Grundlagen des Riechens .....	8
2.1.1 Anatomischer Aufbau des Riechorgans .....	8
2.1.2 Schnüffeln – der Weg des Duftstoffes aus der Luft zum Riechepithel.....	10
2.1.3 Neuronale Verarbeitung von Duftwahrnehmungen .....	11
2.1.4 Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Geruchssinns .....	20
2.2 Genese der verschiedenen Riechstörungen.....	25
2.2.1 Postvirale Riechstörung .....	28
2.2.2 Posttraumatische Riechstörung.....	31
2.2.3 Idiopathische Riechstörung .....	33
2.2.4 Sinunasale Riechstörung .....	33
2.2.5 Alter .....	34
2.2.6 Neurodegenerativ.....	36
2.3 Quantitative Riechstörungen: Anosmie, Hyposmie .....	38
2.4 Qualitative Riechstörungen: Parosmie, Phantosmie .....	39
2.5 Therapieansätze bei Riechstörungen .....	42
2.6 Riechtraining als ein Bestandteil der Therapie von Riechstörungen .....	46
3 Material und Methoden.....	48
3.1 Studiendesign .....	48
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden .....	50
3.3 Testung des orthonasalen Riechvermögens mittels „Sniffin’ Sticks“ .....	50

3.3.1	Schwellentest.....	53
3.3.2	Diskriminationstest.....	55
3.3.3	Identifikationstest.....	56
3.4	Durchführung des Riechtrainings.....	57
3.5	Zusammensetzung der Riechtrainingsdüfte.....	58
3.6	Dokumentationsbogen.....	59
4	Ergebnisse.....	61
4.1	Statistische Datenauswertung.....	61
4.2	Deskriptive Analyse.....	62
4.3	SDI-Wert Veränderung durch Riechtraining im Trainingsgruppenvergleich.....	69
4.4	Abhängigkeit der SDI-Veränderung von verschiedenen Variablen.....	71
4.4.1	Ursache der Riechstörungen.....	71
4.4.2	Riechstörungsdauer.....	73
4.4.3	Trainingszeit.....	74
4.4.4	Alter.....	74
4.4.5	Geschlecht.....	75
4.5	Veränderungen des SDI-Wertes über die Zeit.....	75
4.6	Der Einfluss des Riechtrainings auf Parosmie und Phantosmie.....	78
4.6.1	Parosmie- und Phantosmiegrad Veränderung im Trainingsgruppenvergleich.....	79
4.7	Veränderungen der subjektiven Riechleistung.....	81
4.8	Korrelation der Selbsteinschätzung mit objektiver SDI Veränderung.....	82
4.9	Die prozentuale Verteilung von Anosmikern und Hyposmikern.....	83
4.10	Dokumentationsbogen.....	84
5	Diskussion.....	86
5.1	SDI-Wert Veränderungen durch das RT.....	87
5.1.1	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit der Trainingsgruppenzugehörigkeit.....	89
5.1.2	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Genese.....	91
5.1.3	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit vom Alter.....	92
5.1.4	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	92

5.1.5	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Trainingszeit .....	93
5.1.6	SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer .....	93
5.2	Die Wirkung des Riechtrainings auf die qualitativen Riechstörungen .....	94
5.3	Die prozentuale Verteilung von Anosmikern und Hyposmikern .....	94
5.4	Vergleich zwischen subjektivem und objektivem Erfolg des Riechtrainings .....	95
5.5	Vergleichende Darstellung des Riechtrainings zu anderen Therapieformen.....	96
5.6	Methodenkritik.....	96
5.7	Ausblick.....	97
6	Zusammenfassung.....	98
	Literaturverzeichnis .....	100
	Anhang.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Danksagung .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Anlage 1: Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Anlage 2: Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Die Entstehung von Depressionen durch Riechstörungen.....	2
Abb. 2: Ortho- und retronasaler Luftfluss.....	4
Abb. 3: Knöcherner und knorpeliger Aufbau der Nase.....	8
Abb. 4: Schematische Darstellung einer Nasenhöhle .....	9
Abb. 5: ORN in der Riechschleimhaut mit Übergang zum Bulbus.....	10
Abb. 6: Bipolares Rezeptorneuron eines Säugetiers .....	12
Abb. 7: Dreischichtiger Aufbau des OE am Beispiel des Nagetiers .....	12
Abb. 8: Signaltransduktion in den ORN nach Duftstoffbindung .....	14
Abb. 9: Informationsfluss vom ORN zum Cortex.....	15
Abb. 10: Sechsschichtiger Bulbusaufbau .....	16
Abb. 11: Odotopische Duftstoff-Repräsentation im Glomerulus .....	17
Abb. 12: Olfaktorischer Weg vom nasalen Epithel bis zur kortikalen Ebene .....	18
Abb. 13: Analogie der ORN-Lage im OE und der Glomeruli im Bulbus.....	18
Abb. 14: Zonale Gliederung des OE und Bulbus am Beispiel des Nagetiers .....	19
Abb. 15: Informationsweiterleitung vom ORN über die Mitralzellen bis zum Kortex .....	20
Abb. 16: Plastizität des olfaktorischen Systems bedingt durch 2 Wege .....	22
Abb. 17: Informationsfluss vom und zum Bulbus .....	23
Abb. 18: Ursachen von Riechstörungen und deren Prävalenz.....	26
Abb. 19: Häufigkeitsverteilung von Patienten mit RS in Spezialzentren.....	27
Abb. 20: Häufigkeitsverteilung von RS an 144 deutschen, 44 österreichischen und 12 Schweizer HNO Kliniken .....	27
Abb. 21: Ursachen PT Riechstörungen .....	31
Abb. 22: ORN.....	33
Abb. 23: Bildliche Darstellung der Entstehung einer Parosmie .....	40
Abb. 24: Therapieansätze bei Riechstörungen .....	42
Abb. 25: Angewandte Pharmakotherapie .....	46
Abb. 26: Ablauf der Studie.....	49
Abb. 27: SDI Cut-off Werte.....	52
Abb. 28: Testbatterie SDI-Test .....	53
Abb. 29: Riechstift Schwelle .....	53
Abb. 30: Riechstift Diskriminierung.....	53
Abb. 31: Ermittlung des Schwellenwertes.....	54
Abb. 32: Diskriminationstest .....	56

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 33: Identifikationstest .....	57
Abb. 34: Vier mit Duftstoff gefüllte Gläser .....	57
Abb. 35: Eine Zeile des Dokumentationsbogens .....	60
Abb. 36: Drop-out Gründe in der Studie mit Angabe der absoluten Zahlenwerte .....	62
Abb. 37: TG-Verteilung mit Aufschlüsselung der Genese .....	63
Abb. 38: Relative Häufigkeiten der Verteilung von Männern und Frauen in den TG .....	64
Abb. 39: Altersverteilung in den drei TG .....	65
Abb. 40: Trainingszeiträume in den drei TG .....	66
Abb. 41: Riechstörungsdauer der wiedervorstelligen Patienten in den drei TG.....	67
Abb. 42: Mittelwerte der Sniffin'-Sticks-Testergebnisse in den drei TG vor und nach dem RT .....	67
Abb. 43: Absolute Häufigkeiten der Anamnesedaten in den drei TG .....	68
Abb. 44: SDI-Wert Veränderung vom Ende des RT im Vergleich zum Beginn.....	70
Abb. 45: Boxplot der SDI Differenzen zwischen Ende und Beginn des RT in den drei TG ....	71
Abb. 46: Darstellung der absoluten Anzahl an Anosmikern und Hyposmikern.....	72
Abb. 47: SDI-Werte vor und nach RT bei PV und ID Patientenklientel.....	72
Abb. 48: Mittlere SDI-Veränderung zwischen Ende und Beginn des RT in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer .....	73
Abb. 49: subjektive Verbesserung des Geruchssinns in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer .....	74
Abb. 50: SDI-Wert Veränderung über die Zeit in den TG.....	76
Abb. 51: klinisch relevante und nicht relevante Verbesserung des Geruchssinns in den TG	77
Abb. 52: klinisch relevante und nicht relevante Verbesserung des Geruchssinns bei verschiedener Genese .....	78
Abb. 53: Änderung des Parosmie- und Phantosmiegrades nach dem RT .....	80
Abb. 54: Differenz im Parosmie- und Phantosmiegrad nach dem RT bei anosmischer und hyposmischer RS .....	81
Abb. 55: Subjektive Wahrnehmungsveränderung nach RT .....	82
Abb. 56: Prozentuale Verteilung von Anosmikern, Hyposmikern und Normosmikern .....	83
Abb. 57: Mittlere Intensitätsveränderung von ausgewählten Trainingsdüften in TG 2.....	84
Abb. 58: Mittlere Intensitätsveränderung von ausgewählten Trainingsdüften in TG 3.....	85

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika unterschiedlich bedingter Riechstörungen .....	25
Tab. 2: Klassifikation von Riechstörungen .....	38
Tab. 3: Darstellung der Trainingsdüfte der einzelnen TG.....	59
Tab. 4: RS-Genese in den drei TG mit geschlechtsspezifischer Zuteilung.....	64
Tab. 5: Geschlechterverteilung.....	64
Tab. 6: Mittlere Altersverteilung in den TG.....	65
Tab. 7: Mittlerer Trainingszeitraum in den TG.....	65
Tab. 8: Mittlere Riechstörungsdauer.....	66
Tab. 9: Anamnesedaten .....	68
Tab. 10: Ergebnisse der olfaktorischen Leistungsmessung vor und nach dem RT .....	69
Tab. 11: Aufteilung der Patienten nach Geschlecht und quantitativer Riechleistung.....	75
Tab. 12: SDI-Differenz zwischen Beginn und Ende des RT .....	75
Tab. 13: Klinisch signifikante Verbesserung nach dem RT in den TG bzw. bei verschiedener Genese .....	77
Tab. 14: Darstellung der Anzahl der Patienten mit Dysosmie .....	79
Tab. 15: Patientenanzahl mit entsprechender Parosmiegrad Veränderung vor dem RT und nach dem RT.....	79
Tab. 16: Patientenanzahl mit entsprechender Phantosmiegrad Veränderung vor dem RT und nach dem RT.....	80



## Abkürzungsverzeichnis

AC III	Adenylatcyclase 3
AD	Alzheimer Demenz, Morbus Alzheimer
ANOVA	analysis of variance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
G <sub>olf</sub>	olfaktorische(s) G-Protein(e)
ID	idiopathisch(e)
IPS	idiopathisches Parkinson Syndrom
LOT	lateral olfaktorischer Trakt
MRT	Magnetresonanztomogramm/ -graphie
OB	olfaktorischer Bulbus
OE	olfaktorisches Epithel
OR	olfaktorische(r) Rezeptor(en)
OR-Gene	olfaktorische Rezeptor Gene
ORN	olfaktorische(s) Rezeptorneuron(e)
PD	Morbus Parkinson, Parkinson disease
PEA	Phenethylamin
PT	posttraumatisch(e)
PV	postviral(e)
RS	Riechstörung(en)
RT	Riechtraining
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SND	sinonasal disease, sinunasale Erkrankung
TG	Trainingsgruppe(n)
URTI	upper respiratory tract infection/ oberer respiratorischer Infekt
WV	Wiedervorstellung
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Motivation

„Kein Parfüm dieser Welt ist so vollkommen, wie der Duft von nasser Erde.“ Dieses Zitat des deutschen Lyrikers und Dichters Damaris Wieser (\*1977) hebt die Bedeutung des Duftes innerhalb der natürlichen Umwelt des Menschen hervor.

Riechen zu können ist für gesunde Menschen selbstverständlich und nicht der Rede wert. Trotz der Wichtigkeit des Riechens für das emotionale und sinnliche Leben in Bezug auf Partnerwahl und Mutter-Kind-Bindung wurde der Geruch als der am geringsten bewertete Sinn evaluiert (Classen et al., 1994, S. 3). Das ist darauf zurückzuführen, dass der menschliche Geruchssinn im Vergleich zu dem Tierischen schwächer und atrophiertes zu sein scheint (Classen et al., 1994, S. 3). Doch diese Annahme ist nach McGann (2017) ein Irrtum aus dem 19. Jahrhundert, beruhend auf der Größe des Riechkolbens, der zwar beim Menschen proportional kleiner ist als bei anderen Säugetieren, jedoch in seinem Aufbau eine größere Komplexität zeigt. Wenn der Geruchssinn durch eine verstopfte Nase im Rahmen eines Infekts temporär oder durch andere Einflüsse gänzlich verschwindet, wird dem Betroffenen die Bedeutung des Riechens bewusst. Dieser Problematik widmeten sich Keller und Malaspina (2013) in ihrer Studie „Versteckte Konsequenzen von Riechstörungen – eine Patienten-Bericht-Serie“. Mit steigendem Alter nimmt nach ihrer Auffassung nicht nur das Sehen und Hören, sondern auch der Geruchssinn ab (Keller und Malaspina, 2013, S. 1). Doch neben dem Alter gibt es zahlreiche weitere Ursachen für Riechminderungen. Zu den Auslösern zählen Schleimhautschwellungen der Nase und Nasennebenhöhle, die unter dem Begriff der sinunasalen Genese zusammengefasst werden, ein oberer respiratorischer Infekt, der möglicherweise durch Viren verursacht wird und das olfaktorische Sinnessystem schädigt, sowie unfallbedingte Kopfverletzungen. Bleibt die Ursache unklar, wird dies als idiopathisch (ID) bezeichnet (Keller und Malaspina, 2013, S. 1). Es zeigt sich in der Übersicht von Nordin und Brämerson (2008), dass die meisten Riechstörungen (RS) erworben sind und nur vereinzelt zu 0 bis 4 % angeboren (kongenital) sind, eventuell bedingt durch einen hypo- oder aplastischen olfaktorischen Bulbus (OB) (Nordin und Brämerson, 2008, S. 12; Croy et al., 2014, S. 186). Die Rolle des Riechens liegt darin, die Aufmerksamkeit sowohl auf gefährliche Stoffe, als auch auf Objekte mit positiven Assoziationen wie dem Essen zu richten (Croy et al., 2014, S. 185). Verglichen mit gesunden Probanden kann ein Riechverlust mit einem hohen Krankheitswert und einer erniedrigten Lebensqualität verbunden sein (Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Nach dem „quality of life score“ zeigen sich Auswirkung von RS in einer

## Einleitung

zunehmenden Angst vor Gasleckage, Rauch und Feuer, sowie der Sorge um Mund- und Körpergeruch, verbunden mit häufigerem Waschen, Arztbesuchen und Medikamenteneinnahmen (Miwa et al., 2001, S. 500). Die daraus resultierenden Konsequenzen werden von 50 % der befragten Patienten in der Studie von Miwa et al. (2001) als Problem beschrieben (Miwa et al., 2001, S. 497; Keller und Malaspina, 2013, S. 2).

Gewichtsschwankungen, sowohl Gewichtszunahmen als auch -abnahmen, sind Zeichen dafür, dass Betroffene entweder weniger Appetit verspüren und sich ihre Präferenzen der Nahrungsauswahl verändern (Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Die mit einem Duftstoff verbundene emotionale Komponente, welche sowohl positiver als auch negativer Art sein kann, ist sehr kultur- und situationsspezifisch (Klimek et al., 2000, S. 2). Um den Geschmack von Nahrungsmitteln zu verstärken, verwenden Betroffene mehr Salz, Zucker, Gewürze und achten vermehrt auf die Textur der Lebensmittel (Croy et al., 2014, S. 187). Der Geruchsverlust führt des Weiteren zu einer sozialen Isolation von Freunden, Verwandten und Bekannten aufgrund der Verunsicherung in Bezug auf den eigenen Körpergeruch und die fehlende Freude am Essen. Diese Angst führt zur Isolation bis hin zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Depressionen (Croy et al., 2014, S. 190). Der Zusammenhang zwischen RS und der Entwicklung einer Depression, die zum einen über eine eingeschränkte Lebensqualität und zum anderen durch eine veränderte Hirnstruktur bedingt ist, wird in Abb. 1 dargestellt. Die

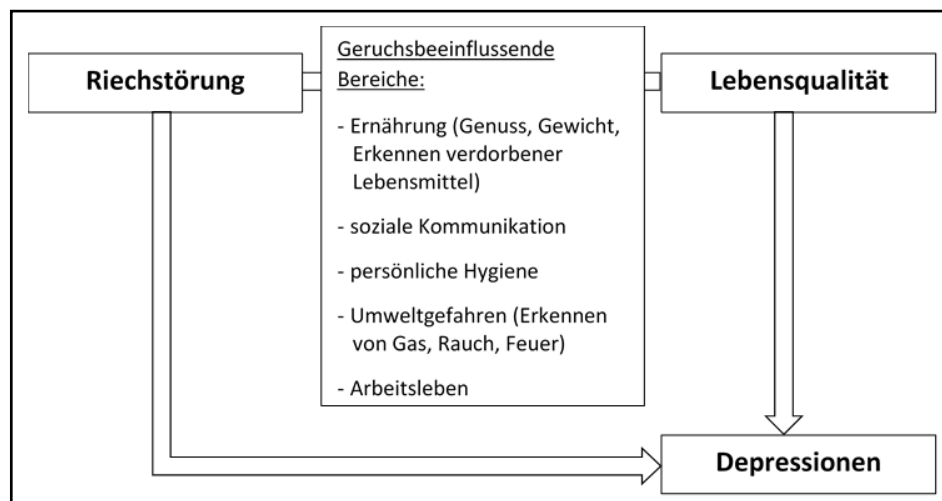


Abb. 1: Die Entstehung von Depressionen durch Riechstörungen (in Anlehnung an: Croy et al., 2014, S. 190)

Patienten sind frustriert über die mangelnde Empathie, die ihnen von ihrem Umfeld entgegengebracht wird, sowie über die unbefriedigende medizinische Versorgung (Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Abhängig von der Stärke der individuellen Bewältigungsstrategien geht jeder Patient verschieden mit der RS um (Croy et al., 2014, S. 185). Den Betroffenen ist

## Einleitung

anfangs der Zusammenhang zwischen der verminderten Freude und dem Geruchsverlust nicht bewusst (Keller und Malaspina, 2013, S. 3). In bestimmten Berufsgruppen, wie dem des Kochs, des Feuerwehrmanns oder des Weinverkosters, kann der Geruchsverlust zur Berufsunfähigkeit führen (Croy et al., 2014, S. 189). Es wird angeraten einen Rauchmelder in der Wohnung anzubringen, um die eigene Sicherheit nicht zu gefährden. Das nationale Institut für Taubheit und andere Kommunikationsstörungen schätzt, dass mehr als 1,4 % der US-Bürger an einer Riecheinschränkung leiden (Miwa et al., 2001, S. 497). Laut Croy et al. (2014, S. 185) sind sogar ein Fünftel der allgemeinen Bevölkerung von einer RS betroffen. Dabei schwanken die Prävalenz von RS von 19 bis 24 %, je nachdem welche Altersgruppen in den einzelnen populationsbezogenen Studien eingeschlossen wurden (Croy et al., 2014, S. 186). Nach Hummel und Welge-Lüssen (2009) sind 5 bis 6 % der Allgemeinbevölkerung von einer funktionellen Anosmie betroffen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 43). Trotz dieser hohen Zahl existiert ein Mangel an Bewusstsein für RS (Miwa et al., 2001, S. 497). Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen (Keller und Malaspina, 2013, S. 1). Zu den Risikofaktoren für eine RS zählen: Fabrikarbeit, Rauchen, niedriger Bildungsstand und geringes Einkommen (Keller und Malaspina, 2013, S. 1). Entgegen der Erkenntnisse von Keller und Malaspina (2013) wurden in der schwedischen Studie von Brämerson et al. (2004) andere Indikatoren aufgezeigt. Hier galten Alter, männliches Geschlecht und nasale Polypen als Risikofaktoren, jedoch nicht Rauchen und Diabetes (Brämerson et al., 2004, S. 733). Einen noch stärkeren Einfluss auf die Lebensqualität als der Geruchsverlust hat die Verzerrung von Duftindrücken, von der 10 bis 60 % der Patienten mit einer RS berichten (Keller und Malaspina, 2013, S. 1,11). Obwohl das Riechen ebenso einer der sieben Sinne ist, wird ihm nicht so viel Bedeutung geschenkt wie bspw. dem Hören oder Sehen (Martin, 2013, S. 1). Laut des Leitfadens der Bewertung dauerhafter Wertminderungen, veröffentlicht durch die amerikanische medizinische Verbindung, wird bei vollständigem Verlust des Geruchssinns eine Wertminderung von 1 bis 5 % vorgeschlagen, während es bei Taubheit eine 35%ige und bei Blindheit eine 85%ige Wertminderung geben sollte (Keller und Malaspina, 2013, S. 16). Im Buch von Hummel und Welge-Lüssen (2009) wird bei beidseitiger Anosmie ohne besondere berufliche Einschränkungen eine Minderung der Erwerbsfähigkeit von 10 bis 20 % angegeben. Währenddessen gibt es bei beidseitiger Erblindung 100 % und bei beidseitiger Ertaubung 70 % Minderung der Erwerbsfähigkeit (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 128). Dies kann darin begründet liegen, dass die durch einen Riechverlust zustande kommenden Konsequenzen nicht so offensichtlich sind wie die durch Blind- oder Taubheit. Sie reichen jedoch von Vergiftungen durch verdorbenes Essen, späte Feuererkennung, veränderte Lebensqualität bis hin zu Depressionen (Landis und Hummel, 2006, S. 91). Bei vielen Menschen ist das Bewusstsein für das sensorische Defizit des Geruchs niedrig, was unter anderem im fehlenden Interesse der medizinischen Gesellschaft begründet liegt (Landis

## Einleitung

und Hummel, 2006, S. 92). Da Baden, Füttern, Essen, persönliche Hygiene und sexuelle Aktivität zu den "Aktivitäten des täglichen Lebens" gehören und ernsthaft vom Geruchsverlust betroffen sind, sollte der Geruch nicht vernachlässigt werden (Keller und Malaspina, 2013, S. 16).

Ein Verlust oder die Abnahme des Geruchssinns sollte den Arzt auch an die neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Alzheimer (AD, Alzheimer Demenz) und das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) denken lassen, bei denen sich eine ID Hyposmie als präklinisches Zeichen der Krankheiten zeigen kann (Doty, 2009, S. 74).

Ist Riechen gleich Schmecken oder anders herum? Sowohl in der deutschen als auch in der englischen Sprache gibt es nicht immer eine klare Unterscheidung zwischen der Stimulation von Geschmacks- und Geruchszellrezeptoren (Finger et al., 2000, S. 4). Deshalb fällt Patienten die Zuordnung oft auch nicht leicht. Unter Riechen wird sowohl das klassische orthonasale Riechen, bei dem der Duftstoff durch die Nase zum Riechepithel gelangt, als auch das retronasale Riechen verstanden. Der Weg des Duftstoffs ist durch blaue Pfeile in der Abb. 2 gekennzeichnet. Beim retronasalen Riechen nimmt der Duftstoff den Weg von der



Mundhöhle über den hinteren Nasenrachenraum zum Riechepithel (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 50). Dadurch kommt der Feingeschmack zustande, also der Aromen Transport während der Nahrungsaufnahme (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 49). Diese Wahrnehmung entsteht durch eine kombinierte Reizung von Chemorezeptoren, bestehend aus freien Nervenendigungen, sowie Geschmacks- und Geruchsrezeptoren im Mund und Nasenrachenraum (Finger et al., 2000, S. 4). Nehmen beide Sinne den gleichen Reiz wahr, verstärken sie sich gegenseitig und lassen beispielsweise eine saure Lösung beim Geruch einer Zitrone noch saurer erscheinen (Gudziol et al., 2007, S. 640). Eine Diskrepanz zwischen

## Einleitung

dem wahrgenommenen und dem vorher erwarteten Aroma kann zur Ablehnung der Nahrung führen (Croy et al., 2014, S. 185). Schmecken stellt im wissenschaftlichen Sinn nur die Wahrnehmung der Grundqualitäten süß, sauer, salzig, bitter und umami dar und wird im Gegensatz zum Riechen nicht über den ersten und ältesten Hirnnerven, sondern über den siebten, neunten und zehnten Hirnnerven vermittelt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 29). Doch laut einer Studie von Gudziol et al. (2007, S. 640) schmecken Anosmiker auch die Grundgeschmacksrichtungen salzig, sauer und bitter signifikant schlechter als gesunde Vergleichspersonen, obwohl die Vermittlung rein anatomisch gesehen über verschiedene Strukturen läuft.

Mit dem Ausblick, dass Medizin zunehmend darauf ausgerichtet ist Lebensqualität zu verbessern, sollte eine bessere Therapie von RS vermehrt von Interesse sein (Landis und Hummel, 2006, S. 92). Es bedarf hierfür neuer und alternativer Therapieformen, die den Geruchssinn verbessern, wenn er durch einen Infekt, einen Unfall oder durch ungeklärte Ursache verblasst oder vollkommen erloschen ist.

## 1.2 Zielsetzung

Die im Teil 1.1 beschriebenen vielfältigen Funktionen des Riechens und die Konsequenzen des Riechverlustes gaben den Anlass zur Untersuchung einer verbesserten Therapieform, um den Geruchssinn von Patienten mit einer RS zu steigern. Drews und Hummel (2016) beschreiben in der Zusammenfassung ihres Artikels das olfaktorische Training als eine vielversprechende Behandlungsmethode, die neben anderen Behandlungsalternativen Platz für Forschung lässt (Drews und Hummel, 2016, S. 127). Laut der neuen Sk2 Leitlinie 017/05 zu Riech- und Schmeckstörungen (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 24) kann zusammenfassend „aus den Ergebnissen der wissenschaftlichen Literatur ein positiver Therapieeffekt von einem strukturierten Riechtraining (RT) bei postinfektiösen RS abgeleitet werden. Ob ein strukturiertes RT auch bei Dysosmien anderer Ursachen wirksam ist, muss in zukünftigen Studien geklärt werden.“ Nach diesen Ansichten gehört das RT bei einem postviralen (PV) Geruchsverlust zu den Empfehlungen mit oberer Priorität (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 24). Bei einer posttraumatischen (PT) Dysosmie steht das strukturierte RT nicht an erste Stelle, wird aber als alternative Behandlungsoption neben Zinkglukonat und ggf. systemischem Kortison angeführt (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 26).

Der Untersuchung des RT-Erfolges bei Patienten mit RS bedingt durch die neurodegenerative Erkrankung Morbus Parkinson (PD) widmete sich die Studie von Haehner et al. (2013). Über

## Einleitung

einen zwölfwöchigen Zeitraum übten 35 Parkinson-Patienten mit den vier herkömmlichen Duftstoffen, wie in der ersten RT-Studie von Hummel et al. aus dem Jahr 2009 (Hummel et al., 2009a, S. 497) beschrieben und weitere 35 Patienten dienten als Kontrollgruppe. Es konnte ein signifikanter Anstieg der Riechleistung in der Trainingsgruppe (TG) verzeichnet werden. In der neuen Leitlinie von 2016 wird nur eine Empfehlung für ein interdisziplinäres Vorgehen gegeben, was in der ungenügenden Datenlage zum RT bei neurodegenerativen Erkrankungen begründet liegen kann (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 26).

Studien haben mehrfach den Therapieerfolg durch RT gezeigt (Hummel et al., 2009a; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014). Erst die kürzlich veröffentlichte Studie von Altundag et al. (2015) zeigte eine Verbesserung des Geruchssinns bezüglich der Diskriminierung und Identifikation bei PV Patienten, die ein RT über einen Zeitraum von 36 Wochen durchführten. Durch das RT mit dreimaligem Austausch von jeweils vier Duftstoffe aller zwölf Wochen konnte im Vergleich zum RT mit den gleichen vier Duftstoffen über einen 36-wöchigen Zeitraum und einer Nicht-Trainingsgruppe ein deutlich besseres Ergebnis der höheren kognitiven Funktionen des Riechens, zu denen die Identifikation und Diskriminierung gezählt werden, erzielt werden (Altundag et al., 2015, S. 1763).

Da bisher keine Therapieformen gefunden werden konnten, die zur Heilung aller Ätiologien von RS führen (Drews und Hummel, 2016, S. 127), beschäftigt sich diese Arbeit mit einer von Hummel et al. (2009) abweichenden Durchführung des RT und dem Versuch der Erfolgssteigerung durch eine veränderte Durchführung des bisher üblichen Trainingskonzeptes. Neben den üblichen vier Trainingsdüften in Gruppe 1 erfolgte das RT im Rahmen dieser Studie in Gruppe 2 und 3 mit vier komplexen Düften, sowie durch einen häufigen Austausch von Düften. Es sollte geprüft werden, ob die olfaktorische Trainingswirksamkeit in Bezug zur Dauer und Komplexität der Düfte steht. Die Studie legte den Fokus auf die Betrachtung der Unterschiede in den SDI-Veränderungen zwischen den Gruppen und über die Zeit, woraus folgende Forschungsfragen entstanden:

- 1. Kann der Einfluss des RT auf den Geruchssinn gesteigert werden, indem der Duftstoff während einer sechsmonatigen Trainingszeit alle zwei Monate ausgetauscht wird im Vergleich zum sechsmonatigen Training mit den gleichen Düften, wobei eine Gruppe mit einfachen und die andere Gruppe mit komplexen Düften trainiert?*
- 2. Hat die Genese einen Einfluss auf die SDI-Wert Veränderung durch das RT?*
- 3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der SDI-Wert Veränderung durch das RT und dem Alter bzw. der Trainingsdauer?*

## Einleitung

*4. Gibt es einen signifikanten Unterschied des SDI-Wertes über die Zeit unabhängig von der TG-Zugehörigkeit?*

*5. Wie wirkt sich das RT auf die qualitativen RS aus?*

*6. Korreliert das subjektive Geruchsempfinden mit der SDI-Wert Veränderung?*

*7. Gibt es zu Beginn des RT einen Zusammenhang zwischen der Genese und der Stärke der quantitativen RS?*

Nach der Darstellung der theoretischen Grundlagen des Riechens, der RS und möglicher Therapieansätze, wird im Kap. 3 der Studienaufbau beschrieben und in Kap. 4 und 5 die Ergebnisdarstellung mit anschließender Diskussion beleuchtet.



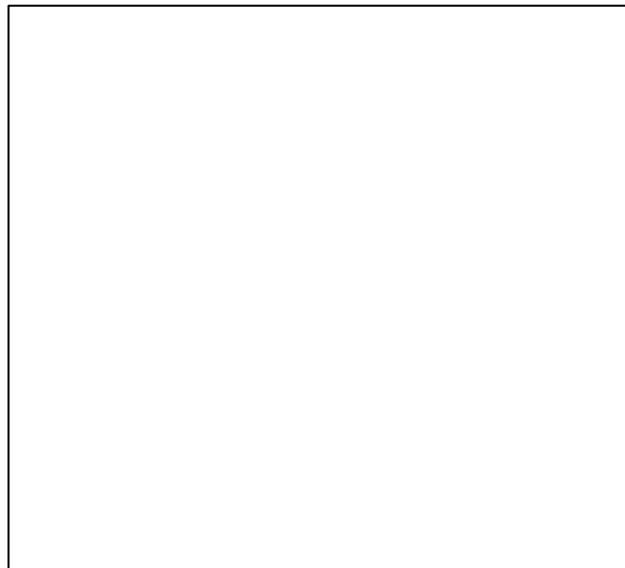
## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Grundlagen des Riechens

#### 2.1.1 Anatomischer Aufbau des Riechorgans

Das olfaktorische System ist schon vor der Geburt vollständig angelegt und bietet dem Neugeborenen frühzeitig die Möglichkeit, Kontakt mit der neuen Umgebung aufzunehmen. Im Laufe der Entwicklung ist der Geruch der Sinn, welcher den direktesten Weg zu den affektiven Bereichen öffnet (Finger et al., 2000, S. 260; Lledo et al., 2005, S. 304).

Die Nase als prominentes Organ des Gesichts zeigt im Inneren einen symmetrischen Aufbau. Während die äußere Nase, gebildet durch die knöchernen Anteile des Os nasale, Os palatinum, Processus frontalis des Os maxillare, sowie die Knorpelstrukturen des Flügel- und Lateralknorpels (Abb. 3) dem Schutz vor Verletzungen und der Bildung eines



geschlossenen Raums zur Befeuchtung der Luft dient, ist die innere Nase mit vielfältigen Aufgaben beschäftigt (Strutz und Mann, 2010, S. 71). Durch das Nasenseptum getrennt bilden sich zwei Nasenhöhlen (Cavum nasi). Diese sind ausgestattet mit je drei Nasenmuscheln (Conchae nasales) pro Seite, welche durch ihre Faltung die innere Nasenoberfläche vergrößern (Finger et al., 2000, S. 261; Martin, 2013, S. 41). In der Abb. 4 ist der Aufbau der inneren Nase dargestellt. Als Teil des oberen Atemwegs findet dort die Luftbefeuchtung und

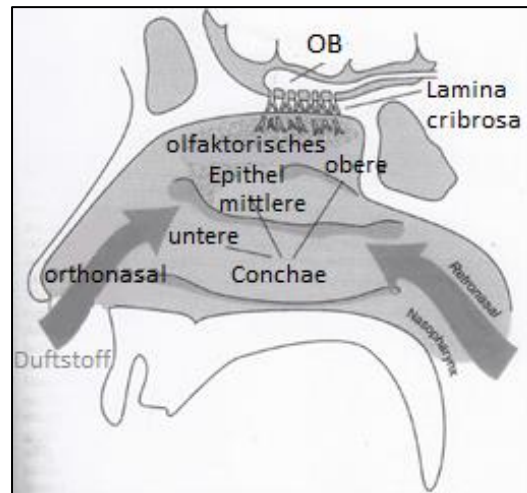


Abb. 4: Schematische Darstellung einer Nasenhöhle mit den drei Nasenmuscheln (Conchae), dem olfaktorischen Bulbus (OB), dem olfaktorischen Epithel und der Lamina cribrosa (in Anlehnung an: Finger et al., 2000, S. 261, Abb. 11.2)

- anwärmung, Luftreinigung von Staubpartikeln, Atemstromregulierung und in der Tiefe die Geruchswahrnehmung statt. Am Dach der Nasenhöhlen, welche mit einem Schleimfilm (Mucus) ausgekleidet sind, der von den Bowman`schen Drüsen sezerniert wird, ist sowohl respiratorisches als auch sensorisches Epithel lokalisiert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13; Martin, 2013, S. 41). Das Sekret ist mit speziellen Transportproteinen für den beschleunigten Riechstofftransfer ausgestattet, zu denen das Olfaktomedin und das „Odorant-Binding“ Protein zählen (Klimek et al., 2000, S. 2). Das sensorisch olfaktorische Riechepithel am Dach des oberen Nasengangs in der Riechspalte erstreckt sich beim Menschen vom Ansatz der mittleren Nasenmuschel bis zum gegenüberliegenden Septum auf einer Fläche von 1,5 bis 2,5 cm<sup>2</sup> (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13; Martin, 2013, S. 41). Die restliche Schleimhaut der Nase ist vor allem mit respiratorischem Flimmerepithel ausgekleidet, um durch Zilienbewegung die Nasenhaupthöhlen sauber zu halten (Martin, 2013, S. 41). Der durch die Drüsen produzierte Schleim misst ein bis zwei Liter am Tag, bestehend aus 96 % Wasser und 4 % Glykoproteinen und dient nicht nur als passiver Schutz, sondern auch als aktiver Spieler der Immunbarriere, um Viren und Bakterien abzuwehren, die sonst auf direktem Weg über die offene Verbindung entlang der frei liegenden Nervenendigungen ins Gehirn wandern könnten (Finger et al., 2000, S. 260; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 16). Auch der Duftstoff bahnt sich den Weg bis zum Riechepithel durch den Mucus, wo die Information der externen Umwelt in ein internes Signal umgewandelt wird. Es ist die Transformation einer chemischen Struktur in ein elektrisches Signal, um das Gehirn über Qualität und Quantität des Duftstoffes zu informieren (Finger et al., 2000, S. 160; Lledo et al., 2005, S. 283, 289). Die Information gelangt vom olfaktorischen Epithel (OE) über die Fila olfactoria gebündelt als

## Theoretische Grundlagen

Nervus olfactorius zum OB, eines der ältesten Hirnareale im Bereich des Frontallappens, bis zu den höheren kortikalen Strukturen (Abb. 5).

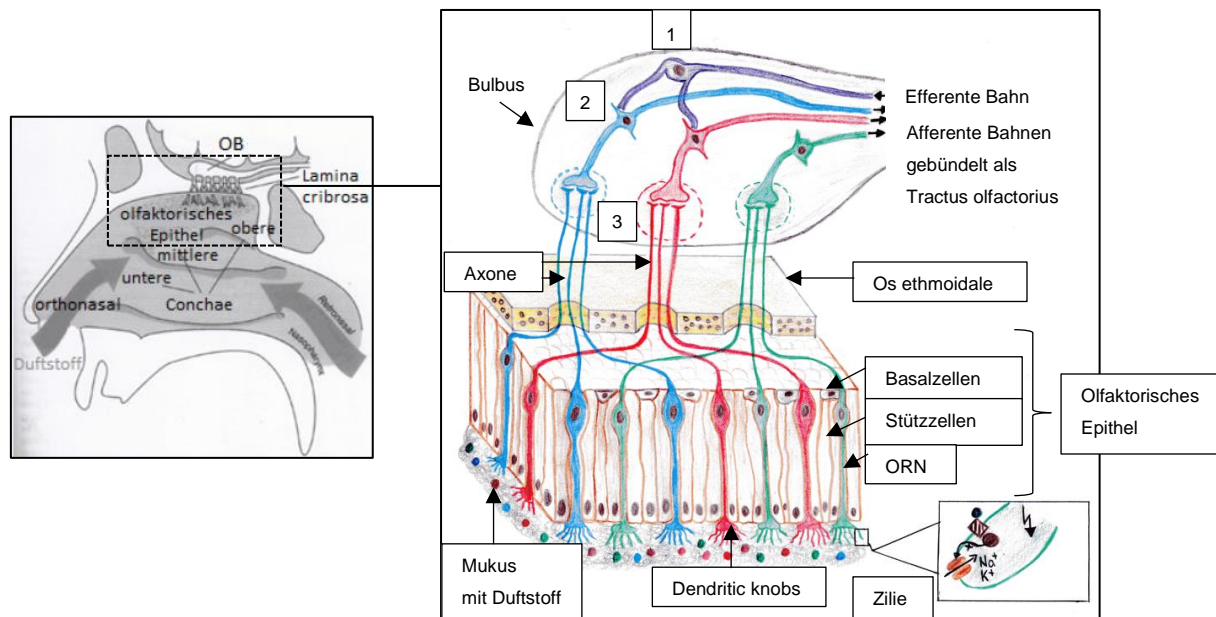


Abb. 5: ORN in der Riechschleimhaut mit Übergang zum Bulbus (linke Abb. in Anlehnung an: Finger et al., 2000, S. 261, Abb. 11.2; rechte Abb.: 1 Körnerzelle, 2 Mitralzelle, 3 Glomeruli; in Anlehnung an: Strutz und Mann, 2010, S. 80, Abb. 3.10)

### 2.1.2 Schnüffeln – der Weg des Duftstoffes aus der Luft zum Riechepithel

Alle physiologischen Funktionen der Nase setzen einen intakten Luftstrom voraus. Dazu zählen die Filterung von Staubpartikeln, die Erwärmung der kalten Umgebungsluft, die Anfeuchtung der durchströmenden Luft und die Geruchswahrnehmung. Bei Letzterem handelt es sich um den Transport von flüchtigen chemischen Molekülen aus der Luft, welche durch die Luftströmung in die wässrige Phase des olfaktorischen Schleims übergehen und somit den ersten Schritt der olfaktorischen Transduktion darstellen (Zhao et al., 2004, S. 365; Doty, 2009, S. 75). Obwohl die meisten Geruchsstoffe hydrophob sind, diffundieren sie durch das wässrige Medium oder werden zu den olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) der Zilien transportiert, um ein Aktionspotential auszulösen (Doty, 2009, S. 75). Dieser Transport kann durch das Schnüffeln optimiert werden. Unter Schnüffeln wird das orthonasale Atmen durch die Nase mit erhöhtem Luftstrom verstanden, wodurch die Durchflussmenge durch die Nasenhöhle erhöht wird und bei kräftigem Schnüffeln sogar Geschwindigkeiten eines Hurrikans annehmen kann (Martin, 2013, S. 2,41; Richardson, 2013, S. 409). Hierbei erreicht der Duftstoff den vorderen Abschnitt der Nase, passiert die Nasenhöhle und gelangt schließlich zum olfaktorischen Apparat am Nasendach (Martin, 2013, S. 2). Durch die zunehmende Luftgeschwindigkeit wird

die Menge der Duftmoleküle, welche die Rezeptoren erreichen, und die Erregbarkeit des olfaktorischen Systems gesteigert (Martin, 2013, S. 41; Richardson, 2013, S. 409). Aufgrund der geschützten Lage des Riechepithels, der unregelmäßigen Nasenhöhlenstruktur und der hohen Luftströmungsgeschwindigkeit erreichen nur 10 bis 15 % der eingeatmeten Luft in ruhiger Atemlage tatsächlich die Riechspalte. Der Großteil wird durch Verwirbelungen im Naseninneren, z.B. durch ein abweichendes Nasenseptum oder Polypen, abgebremst oder über den retronasalen Raum zur Lunge transportiert (Doty, 2003, S. 440; Zhao et al., 2004, S. 365; Martin, 2013, S. 41). Anatomische Veränderungen im oberen Nasengang unterhalb der Lamina cribrosa (Siebplatte) beeinflussen die Luftströmungsmuster und den Geruchsstofftransport und haben nachfolgend Auswirkungen auf die Geruchsfunktion (Zhao et al., 2004, S. 365). Jedoch sind nach Doty (2003, S. 440) nur 15 bis 20 %, der in einem spezialisierten Zentrum behandelten Patienten, von Luftstromunregelmäßigkeiten betroffen. Eine weitere Ursache für die Geschwindigkeitsänderung des Luftstroms ist der nasale Zyklus, der im Tagesverlauf zu abwechselnder Schleimhautschwellung der Nasenhöhlen aller ein bis acht Stunden führt. Dabei wird die Nasendurchgängigkeit durch die unterschiedliche Innervation von Sympathikus und Parasympathikus bestimmt (Martin, 2013, S. 55). Diese Luftstrom-Asymmetrie soll in Bezug zur Hemisphären-Dominanz stehen und unterschiedliche Charaktereigenschaften bedingen, was bisher aber noch unklar ist (Martin, 2013, S. 56).

### 2.1.3 Neuronale Verarbeitung von Duftwahrnehmungen

Nicht nur Vielzeller sind in der Lage eine große Bandbreite von Düften zu detektieren, sondern auch Einzeller haben die Fähigkeit, durch eine große Rezeptorfülle auf verschiedenste Düfte ihrer Umgebung zu reagieren (Finger et al., 2000, S. 3). Um dies zu realisieren bedarf es einer mehrstufigen neuronalen Verarbeitung, die ihren Anfang im Riechepithel der Nase findet.

#### Das Riechepithel:

Hier sind die ORN angesiedelt, die als bipolare Nervenzellen fungieren (Finger et al., 2000, S. 131). Das bedeutet, dass sie am apikalen Zellpol, periphere Ausläufer, die sogenannten Dendriten, in die Riechschleimhaut aussenden und an dem gegenüberliegenden basalen Zellpol ein einzelnes Axon pro Nervenzelle in Richtung des zentralen Nervensystems (ZNS) entsenden (Finger et al., 2000, S. 131,161). Die Abb. 6 stellt ein bipolares Rezeptorneuron dar. Da sie ohne Synapse von der Nasenhöhle ins Hirn projizieren, werden sie auch als Primärneurone bezeichnet und sind durch ihre direkte Exposition gegenüber der äußeren Umgebung Schwachstelle der Invasion von Krankheitserregern in das Gehirn (Doty, 2009, S. 75). Neben den ORN ist das Riechepithel aus weiteren Zellschichten aufgebaut. Bei

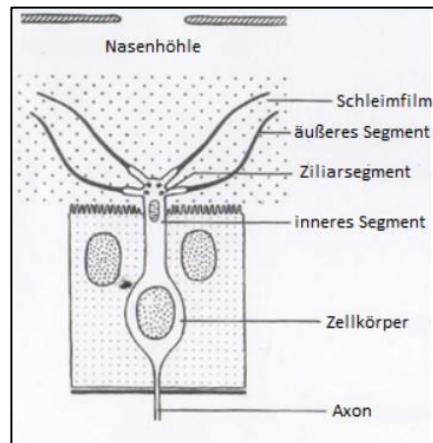


Abb. 6: Bipolares Rezeptorneuron eines Säugetiers (in Anlehnung an: Finger et al., 2000, S. 161, Abb. 7.1)

mikroskopischer Betrachtung findet sich ein mehrreihiges OE aus wenigstens drei Zelltypen, bestehend aus Basalzellen, 15 bis 25 % Stützzellen und 70 bis 80 % ORN, wie in Abb. 7 dargestellt. Dies entspricht je nach Literatur einer geschätzten Gesamtanzahl von 6 bis 50

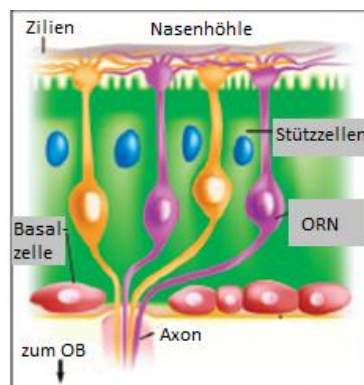


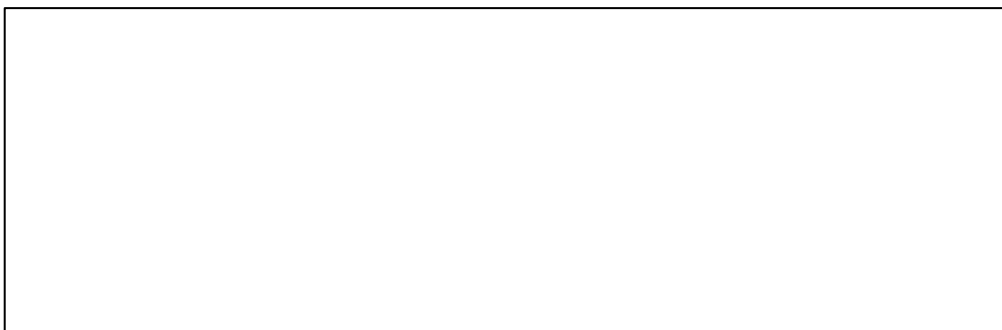
Abb. 7: Dreischichtiger Aufbau des OE am Beispiel des Nagetiers (in Anlehnung an: Lledo et al., 2005, S. 282, Abb. 1)

Millionen ORN im OE in der menschlichen Nase (Finger et al., 2000, S. 135,260; Lledo et al., 2005, S. 282; Doty, 2009, S. 74; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13; Martin, 2013, S. 41). Bei den Basalzellen handelt es sich um unmittelbare Vorläufer der ORN, aus denen durch Zellteilung entweder eine oder beide Tochterzellen zum ORN differenzieren und das sensorische Epithel regenerieren (Finger et al., 2000, S. 142; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13). Die Stützzellen entfalten ihre Funktion wahrscheinlich durch Kommunikation mit den Basalzellen in der Mitoseregulation und Phagozytose von abgestorbenen Nervenzellen (Finger et al., 2000, S. 141). Die Überlebenszeit der ORN ist mit 30 bis 60 Tagen sehr begrenzt. Sie werden somit kontinuierlich nicht nur unter pathologischen sondern auch unter physiologischen Bedingungen erneuert (Finger et al., 2000, S. 143; Klimek et al., 2000, S. 2;

Lledo et al., 2005, S. 285). Mit steigendem Lebensalter nimmt sowohl der Aufbau als auch der Abbau der ORN ab und die Neurone werden älter (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 17). Die Zellkörper der Sinneszellen sind in der Mitte des Epithels lokalisiert (Finger et al., 2000, S. 135). Ihre in den Schleim ragenden Dendriten tragen an den Enden sogenannte Dendritic Knobs (Zellaufreibungen), welche mit ungefähr 20 Zilien zur Oberflächenvergrößerung ausgestattet sind (Finger et al., 2000, S. 136; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13). Dies ist der Ort, der für die olfaktorische Transduktion notwendig ist (Finger et al., 2000, S. 131,136,137). Die olfaktorische Transduktion kann in drei Stadien unterteilt werden: 1. Ligandenbindung, 2. Signalerzeugung und 3. Adaptation (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 17; Olender et al., 2016, S. 2). Nachdem der Duftstoff über das Schnüffeln durch die Nase oder auf nasopharyngealem Weg die Mukusbarriere überwunden hat, findet der Erstkontakt zwischen Geruchsstoff und Sensorneuron in der Ziliarmembran statt – dem Ort der Duftstoffsignalübertragung (Finger et al., 2000, S. 137; Hummel et al., 2012, S. 1). Die Zellmembran der ORN ist mit olfaktorischen Rezeptorproteinen ausgestattet, welche für die Bindung von Geruchsmolekülen von Bedeutung und dem Stadium eins zuzuordnen sind (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 11). Hierbei ist entscheidend, dass „jede Zelle nur einen eine chemische Gruppe bindenden Rezeptortypen trägt“ (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 11). Axel und Buck identifizierten im Jahr 1991 eine große Familie an Genen, die in den ORN exprimiert werden. Heute ist bekannt, dass diese Genfamilie den Beginn der olfaktorischen Transduktion und Wahrnehmung darstellt und auf den Chromosomen 11,17 und 19 lokalisiert ist (Klimek et al., 2000, S. 2; Valle-Leija, 2015, S. 2). Je nach Literaturangabe enthält das menschliche Genom 802 bis 857 olfaktorische Rezeptor-Gene (OR-Gene), von denen 388 bzw. 391 für die Kodierung von Rezeptorproteinen verantwortlich sind und 414 bzw. 466 als Pseudogene mit Mutationen im offenen Leseraster auftreten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 18; Olender et al., 2016, S. 2). Dies entspricht auch den angegebenen 40 bis 50 % funktioneller Gene aus Doty (2009, S. 75) und Valle-Leija (2015, S. 2). Doch diese Gene werden nach Verbeurgt et al. (2014) nicht alle im OE exprimiert. Im Durchschnitt lag die Expression bei den 26 untersuchten Probanden in der Studie bei 273 OR-Genen in der Riechschleimhaut, von denen 90 Gene in allen 26 Individuen gefunden wurden (Verbeurgt et al., 2014, S. 1). Croy et al. (2015) beschreibt den scheinbar normalen Mangel an ORN als Ursache der spezifischen Anosmie, welcher als Anpassung der OR-Gen-Expression an die Anforderungen des Einzelnen gesehen werden kann (Croy et al., 2015, S. 181). Die Tatsache, dass fast die Hälfte des Repertoires der menschlichen OR-Gene anscheinend nicht funktionsfähig ist und noch mehr davon nicht exprimiert werden, kann auf den Bedeutungsverlust des Geruchssinn für den Primaten während des Evolutionsprozesses hindeuten (Malnic et al., 2010, Kap. 7.7). Nach Malnic et al. (2010) gibt es keine Korrelation zwischen der Anzahl intakter OR-Gene und der Riechleistung (Malnic et al., 2010, Kap. 7.2.2).

## Theoretische Grundlagen

Zum Beispiel haben Hunde trotz ihres guten Geruchssinns weniger OR-Gene als Mäuse oder Ratten, jedoch haben Hunde eine größere Oberfläche des OE. Im Vergleich von Mensch und Hund hat der Mensch eine noch geringere Anzahl funktioneller OR-Gene (Malnic et al., 2010, Kap. 7.2.2). Die Fähigkeit des Menschen zur Erkennung und Unterscheidung von ungefähr 400.000 verschiedenen Gerüchen und Geruchskomponenten (Martin, 2013, S. 44) liegt eventuell in der unerwartet hohen Anzahl an Glomeruli im OB. Während Mäuse mit 1.000 intakten OR-Genen rund 1.800 Glomeruli aufweisen, hat der Mensch mit rund 400 intakten OR-Genen durchschnittlich 5.500 Glomeruli pro Bulbusseite (Malnic et al., 2010, Kap. 7.2.2). Obwohl jede Rezeptorzelle wahrscheinlich nur eine Art von olfaktorischem Rezeptor exprimiert, reagieren sie insgesamt auf eine breite Palette von Geruchsstoffen (Doty, 2009, S. 75). Wird die Nase kontinuierlich über einen längeren Zeitraum mit einem Reiz konfrontiert, nimmt sowohl die Rezeptorempfindlichkeit als auch die Aktionspotentialfrequenz in den ORN und den kortikalen Strukturen ab. Dies umfasst das Stadium drei - die periphere und zentrale Adaptation (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 19). Hat der Duftstoff den Schleimfilm durchdrungen und die Zilien erreicht, kann die Geruchswahrnehmung ausgelöst werden, indem er an eine spezielle Bindungsstelle des Rezeptors andockt. Dadurch werden im Inneren der Zelle olfaktorische G-Proteine ( $G_{olf}$ ) aktiviert, die Natrium- und Kalium-Kanäle öffnen und durch Depolarisierung ein Aktionspotential auslösen (Finger et al., 2000, S. 165; Martin, 2013, S. 4). Eine Reihe von physiologischen und biochemischen Experimenten, die Mitte der 80-er Jahre durchgeführt wurden, zeigen, dass die Signaltransduktion von ORN durch einen G-Protein-abhängigen Weg vermittelt wird. Dieser führt, wie in der Abb. 8 dargestellt, zur Aktivierung der Adenylatcyclase III (AC III), öffnet durch eine Zunahme von intrazellulärem cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) Nukleotid-Kanälen und verursacht eine Neuronen-Depolarisation durch den Zustrom von  $Na^+$ ,  $K^+$  und  $Ca^{2+}$ - Ionen (Malnic et al., 2010, Kap. 7.1, 7.4; Valle-Leija, 2015, S. 2). Dieser Zustrom löst eine



Membranpotentialumkehrung und somit ein Aktionspotential aus (Finger et al., 2000, S. 165). Nach Malnic et al. (2010, Kap. 7.3.2) wählen die ORN aus mehreren hundert möglichen Genen ein einzelnes OR-Allel aus, um es auf ihrer Zelloberfläche zu exprimieren. Der Rezeptortyp, der ausgewählt wird, bestimmt die Art der Duftstoffe, auf die dieses Neuron ansprechen wird. Jeder Rezeptor bindet dabei nur eine Duftstoffgruppe (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 25). Die Axone der Neuronen, die den gleichen OR exprimieren, leiten die Aktionspotentiale zu den gleichen Glomeruli an spezifischen Stellen im OB (Malnic et al., 2010, Kap. 7.3.2; Martin, 2013, S. 48). Abb. 9 zeigt die Bindung der verschiedenen Duftstoffe (A, B, C) an das jeweilige ORN mit korrespondierender Weiterleitung der Information über den passenden Glomerulus im OB zu den Mitralzellen weiter zum piriformen Kortex. Eine Hemmung der Informationsweiterleitung erfolgt auf Glomerulusebene durch die juxtaglomerulären Zellen und durch die Körnerzellen auf Mitralzellebene (Martin, 2013, S. 48).

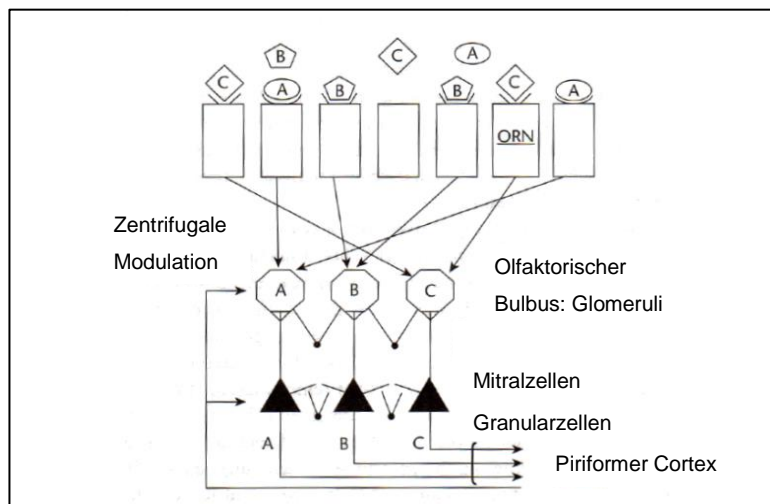


Abb. 9: Informationsfluss vom ORN (olfaktorisches Rezeptorneuron) zum Cortex (in Anlehnung an: Martin, 2013, S. 48, Abb. 3.2)

### Bulbus und höhere kortikale Strukturen

Die Abb. 10 zeigt schematisch den Aufbau des 6-schichtigen OB, bestehend von außen nach innen aus der olfaktorischen Nervenschicht, der Glomerulusschicht, der äußeren plexiformen Schicht, der Mitralzellschicht, der inneren plexiformen Schicht und der Körnerzellschicht (Doty, 2009, S. 75; Doty und Kamath, 2014, S. 2) Die olfaktorische Nervenschicht wird dabei aus den ankommenden Axonen der ORN gebildet. In der darauffolgenden Schicht bilden diese Axone Synapsen mit den Dendriten der Mitralzellen und periglomerulären Zellen. Die äußere plexiforme Schicht beherbergt Dendriten dieser Zellen für die synaptische Verbindung mit Interneuronen. In der Mitralzellschicht ist der Aufenthaltsort der Zellkörper der Mitralzellen mit der sich anschließenden inneren plexiformen Schicht und Granular- (Körner-) zellschicht,



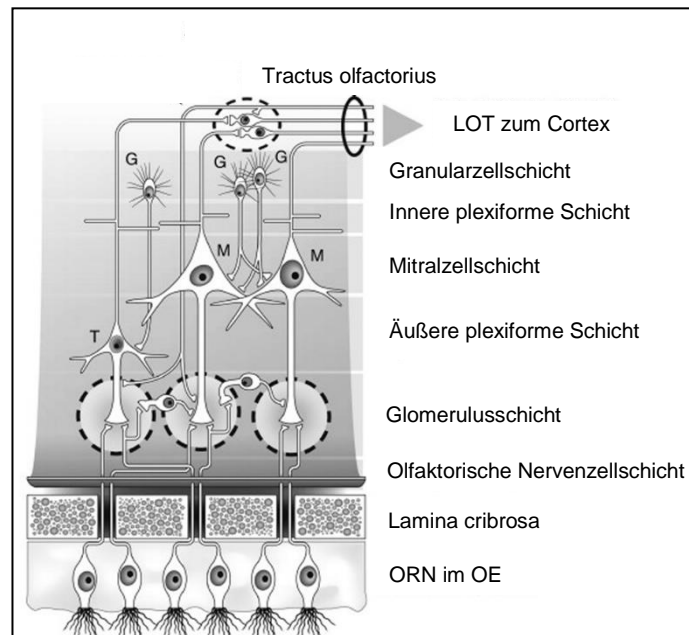


Abb. 10: Sechsschichtiger Bulbusaufbau, LOT= lateraler olfaktorischer Trakt, ORN= olfaktorisches Rezeptorneuron, OE= olfaktorisches Epithel (in Anlehnung an: Doty und Kamath, 2014, S. 3, Abb. 2)

welche als GABAerge ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) Zellen den Großteil der Bulbuszellen ausmachen (Huart et al., 2013, S. 11588). Die zuletzt genannten Zellen sind ebenso laut Doty (2003, S. 617) die am häufigsten vorkommenden Zellen im OB und zeigen bei einer Nasenokklusion eine bis zu 30%ige Verminderung. Doch als wichtigste Schicht ist die Glomerulusschicht zu sehen. Als Glomerulus wird der Bereich im OB bezeichnet, in dem rund 25.000 Rezeptorsynapsen mit den nachfolgenden Zellen ausgebildet werden (Martin, 2013, S. 45). Es ist wichtig an dieser Stelle festzuhalten, dass ein OR mehrere Geruchsstoffe anhand spezieller Duftstoffbestandteile (chemischer Molekülgruppen) erkennen kann und ein komplexer Geruchsstoff auch mehrere OR aktivieren kann (Valle-Leija, 2015, S. 2). Die Erkennung eines speziellen Duftstoffs entsteht dadurch, indem die Informationen von jedem OR auf einen spezifischen Glomerulus innerhalb der OB konvergiert und dadurch einen bestimmten Satz von Glomeruli aktiviert. Folglich wird eine stereotype Karte gebildet, die dem Geruchsstoff eine besondere Identität verleiht und anschließend in ein chemotopisches Aktivierungsmuster der Mitralzellen umgewandelt wird (Martin, 2013, S. 46; Valle-Leija, 2015, S. 2). Bestimmte Geruchsstoffe werden in spezifischen glomerulären Regionen des OB abgebildet, wie in Abb. 11 dargestellt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Glomeruli die Quelle des olfaktorischen räumlichen Codes sind und eine „odotopische Repräsentation“ existiert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 11; Martin, 2013, S. 46; Valle-Leija, 2015, S. 2). Ob es diesen „Riech-Homunkulus“, wie es in Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 26) beschrieben wird, auch in höheren kortikalen Strukturen beim Menschen gibt, ist bislang noch unklar. Unterschiedliche Geruchsstoffe werden also durch Kombinationen von verschiedenen

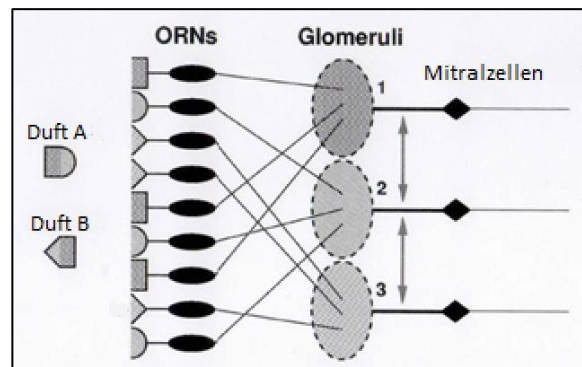


Abb. 11: Odotopische Duftstoff-Repräsentation im Glomerulus  
(in Anlehnung an: Martin, 2013, S. 220, Abb. 9.9)

Rezeptoren erkannt (Malnic et al., 2010, Kap. 7.6). Dies ermöglicht dem Geruchssystem auch zwischen Düften zu unterscheiden, die sehr ähnliche Strukturen aufweisen, wie aliphatische Geruchsstoffe mit unterschiedlichen Kohlenstoffkettenlängen (Malnic et al., 2010, Kap. 7.6.1). Das Aktivierungsmuster durch die komplexen Gerüche ergibt sich nicht aus der Summe der jeweils aktivierten Glomeruli, sondern es existieren zusätzliche kompetitive Geruchsstoff-Wechselwirkungen, welche nicht zu einer Summation führen (Valle-Leija, 2015, S. 2). Die Verbindung zwischen dem ORN und dem OB findet über das Axon am basalen Pol des Zellkörpers statt (Finger et al., 2000, S. 136). Mehrere Axone vereinigen sich dabei auf ihrem Weg zu 10-15 Nervenbündeln oder Faszikeln, die sogenannten Fila olfactoria, welche in ihrer Gesamtheit den N. olfactorius, ein unmyelinisiertes, lediglich von „ensheating cells“ umhülltes Axon, bilden (Finger et al., 2000, S. 136,138; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 16,20). Dieser ist der erste und älteste Hirnnerv und Teil des Telenzephalons (Martin, 2013, S. 44). Beim Essen kann der N. olfactorius die verschiedensten Nuancen unterscheiden, die das Essen zu einem kulinarischen Erlebnis machen (Hummel et al., 2012, S. 1). Die Fäden ziehen durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale enden ohne Glia je nach zugehörigem Rezeptortyp in den entsprechenden Glomeruli der zwei olfaktorischen Bulbi am Boden des Frontallappens und bilden die erste Synapse mit den Dendriten der nachfolgenden Mitralzellen und periglomerulären Zellen (Finger et al., 2000, S. 136; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 21; Martin, 2013, S. 41). Über den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat wird die Information an die postsynaptischen Zielzellen weitergeleitet, welche über Kollateralen die bulbusumgebenden Interneurone erregen und damit den inhibitorischen Transmitter GABA zur Ausschüttung bringen. Dadurch wird durch eine reziproke Hemmung der eingehenden Informationen über die Mitralzeldendriten eine Kontrastierung des Riecheindrucks durch laterale Hemmung erzielt (Finger et al., 2000, S. 141; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 21; Martin, 2013, S. 45). Insgesamt liegt die Anzahl der Glomeruli mit 5.000 bis 8.000 Stück unter der Anzahl der ORN. Die im OB ankommenden Afferenzen konvergieren somit auf eine

## Theoretische Grundlagen

wesentlich geringe Anzahl von Glomeruli und werden dann über die Hauptausgangsneurone, die sogenannten Mitralzellen, über den Tractus olfactorius gebündelt zu den höheren kortikalen Strukturen des basalen Vorderhirns weitergeleitet. Dazu gehören der piriforme Cortex, der Mandelkernkomplex, der neo- und orbitofrontaler Cortex sowie die Inselrinde (Finger et al., 2000, S. 204, 211; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 11, 24; Martin, 2013, S. 45). Die Abb. 12 stellt den olfaktorischen Weg vom OE bis zur kortikalen Ebene in einer Übersicht dar. Durch in-situ-Hybridisierungsexperimente wurde herausgefunden, dass das OE

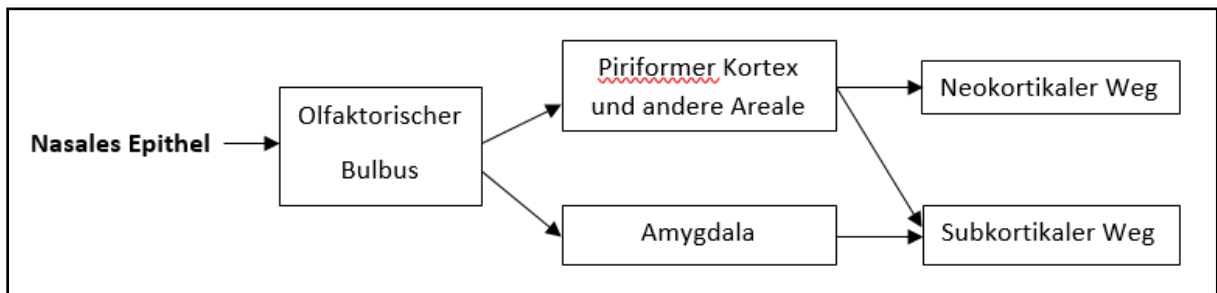


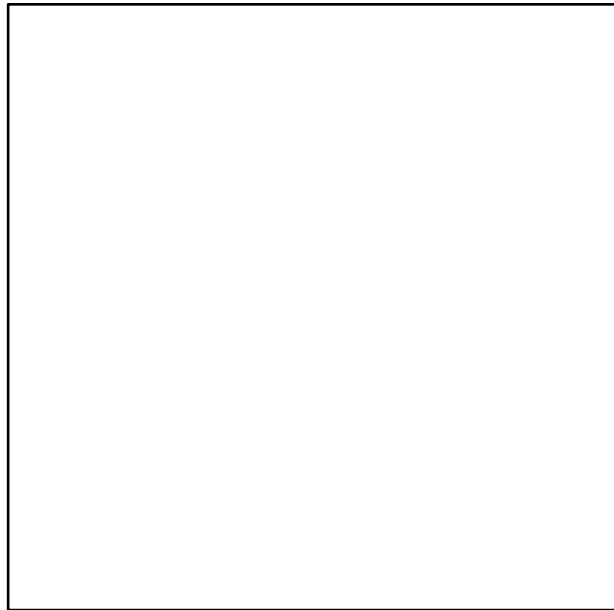
Abb. 12: Olfaktorischer Weg vom nasalen Epithel bis zur kortikalen Ebene  
(in Anlehnung an: Martin, 2013, S. 204, Abb. 9.1)

in vier verschiedene räumliche Zonen unterteilt ist, in denen verschiedene Gruppen von OR-Genen exprimiert werden. Die Zonen sind symmetrisch entlang der dorsal-ventralen Achse des Epithels verteilt, wobei die Zone eins im dorsalen Bereich und die Zone vier im ventralen Bereich des Epithels lokalisiert ist (Abb. 13). Ihre Funktionen sind bislang allerdings noch unklar (Malnic et al., 2010, Kap. 7.3.1). Die axonale Projektion vom OE zum OB ist auch



## Theoretische Grundlagen

entlang der dorsal-ventralen Achse organisiert, was bedeutet, dass die Neurone der Zone eins ihre Axone in den dorsalen Bereich des OB und die Neurone der Zone vier in den ventralen Bereich (Abb. 14) projizieren. Es ist jedoch noch nicht bekannt, ob ORN in den verschiedenen



Zonen auf unterschiedliche Klassen von Duftstoffen reagieren (Malnic et al., 2010, Kap. 7.3.1). Dabei werden pro Glomerulus rund 10.000 ORN-Axone mit Dendriten von ungefähr 15 bis 25 Mitralzellen verknüpft (Lledo et al., 2005, S. 285; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 25; Valle-Leija, 2015, S. 1). Im Neocortex findet dann das Bewusstwerden und die Integration mit anderen Sinnen statt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 20). Das heute als limbisches System identifiziertes Hirnareal wurde früher als Rhinenzephalon oder auch Riechhirn bezeichnet (Martin, 2013, S. 4). Bei keinem anderen sensorischen Organ existiert das Phänomen, dass der Thalamus zunächst umgangen wird und somit kein Zugang zum Bewusstsein und keine Filterung von Riecheindrücken stattfindet, was dazu beiträgt, dass eine Thalamusschädigung nicht zur Anosmie führt (Martin, 2013, S. 50f). Als Ergebnis lässt sich zusammenfassen, dass zwei Hauptstrukturen den menschlichen Geruchssinn prägen: das ist das OE, in dem sich die ORNs befinden, und der OB, wo die Axone der ORN zu glomerulären Strukturen zusammenlaufen. Diese zwei Strukturen allein kodieren die olfaktorische Wahrnehmung in nur 140 Millisekunden (Valle-Leija, 2015, S. 1). Durch die Aktivierung spezieller ORN wird ein entsprechendes Muster an Aktionspotentialen zu den passenden Mitralzellen der Glomeruli weitergeleitet (Abb. 15), dessen Informationen im Telencephalon entschlüsselt werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 26; Barnes und Wilson, 2014, S. 2).

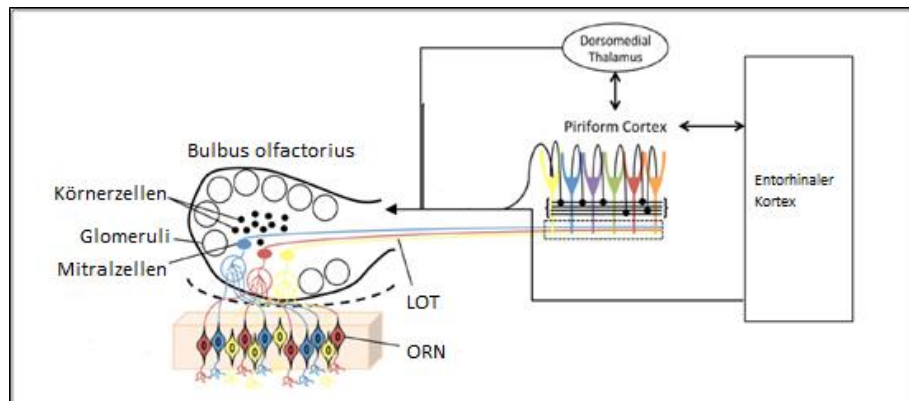


Abb. 15: Informationsweiterleitung vom ORN über die Mitralzellen bis zum Kortex (in Anlehnung an: Barnes und Wilson, 2014, S. 2, Abb. 1)

### 2.1.4 Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Geruchssinns

Unter neuronaler Plastizität wird ein Anpassungsprozess bestehender neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung verstanden, wie die Synaptogenese, Synapseneliminierung und eine Veränderung der Übertragung durch eine sich verändernde Stimuluswelt (Cummings und Belluscio, 2008, S. 259; Storch und Krause, 2014, S. 66). Davon ist der Begriff Regenerationsfähigkeit abzugrenzen, bei dem es sich nicht um eine Umstrukturierung der Neuronen, sondern vielmehr um eine Neugenerierung von Nervenzellen aus deren Stammzellen handelt (Cummings und Belluscio, 2008, S. 259). Cummings und Belluscio (2008) sprechen beim Geruchssinn von einer Konvergenz dieser beiden Eigenschaften, bei der durch die Regeneration eine molekulare Umgebung im OB geschaffen wird, welche die Plastizität fördert. Die Abgrenzung beider Begriffe ist in der Literatur allerdings nicht so klar zu finden und wird oft synonym verwendet.

Das Gehirn ist somit kein starres Gebilde, sondern verändert sich lebenslang in seiner Struktur und Funktion, um den gestellten Anforderungen der sich wandelnden Umgebung gerecht zu werden. Die Fähigkeit der morphologischen Veränderungen legt dadurch den Grundbaustein für das Lernen. Mit Hilfe moderner MRT (Magnetresonanztomographie) Technik ist es nach heutigem Stand möglich, dieses Phänomen nicht nur an Tieren, sondern auch am Menschen zu untersuchen. Die in dem Artikel der Max-Planck-Gesellschaft angebrachten Beispiele, dass bei Londoner Taxifahrern die Hirnareale für die räumliche Orientierung größer werden oder Jonglieren zu einer strukturellen Veränderung benötigter Areale führt, legen die Vermutung eines Trainingseffektes in Bezug auf neuronale Verformbarkeit nahe (Forschungsperspektiven der Max-Planck-Gesellschaft, 2010, S. 90; Taubert et al., 2010, S. 11670). Doch dieses

Phänomen ist keine neue Erkenntnis, sondern wurde schon in den 1940er Jahren von Nagahara erkannt. Er durchtrennte den Nervus olfactorius in einer Maus, woraufhin viele Epithelzellen innerhalb von drei Tagen untergingen, aber sich bereits nach 90 Tagen regenerierten (Doty, 2003, S. 116). Im selben Jahrzehnt stellte Schultz die Vermutung auf, dass die Zerstörung des OE durch einen Erreger den Aufstieg der Infektion in das ZNS verhindern soll, jedoch nach einigen Monaten sich das OE wieder regeneriert, wenn die Gefahr vorüber ist. Das olfaktorische System benötigt diese Fähigkeit, da es dauerhaft schädlichen Umwelteinflüssen, Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsänderungen ausgesetzt ist (Doty, 2003, S. 116, 622). Die Fähigkeit auf Veränderungen der Umwelt zu reagieren, ist ein definierendes Merkmal lebender Systeme (Barber und Coppola, 2015, S. 2023). So wie der Mensch zittert, wenn die Körpertemperatur sinkt, oder das Pankreas Insulin ausschüttet, sobald der Blutzuckerspiegel ansteigt, so wird auch der Geruchssinn stetig mit neuen Eindrücken konfrontiert und muss sich den Gegebenheiten anpassen (Barber und Coppola, 2015, S. 2023). Die wiederholte Konfrontation mit einem Duftstoff steigert in den ORN im OE die Empfindlichkeit für diesen, was vor allem durch ihre Plastizität ermöglicht werden kann (Doty, 2003, S. 622). Doch diese Veränderung geht nicht nur in eine Richtung, wie ein Tierexperiment mit einer Ratte zeigt, welcher ein Nasenloch verschlossen wurde. Dabei führte eine zweiwöchige einseitige Nasenokklusion einer jungen Ratte als primäre Methode der Deprivation zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Freisetzung von Glutamat. Bei der experimentellen einseitigen Okklusion über einen Zeitraum von mehr als einem Monat zeigte sich sogar eine Bulbusatrophie von ungefähr 25 % (Doty, 2003, S. 617; Barber und Coppola, 2015, S. 2023).

Neben der strukturellen und funktionellen Plastizität besitzt das olfaktorische System zusätzlich bis ins Erwachsenenalter die Fähigkeit der Regeneration von ORN im OE aus den Basalzellen mithilfe neurotroper Wachstumsfaktoren (Doty, 2003, S. 619; Martin, 2013, S. 42). Dies liefert die Voraussetzung für die Erholung der Neurone nach beispielsweise einem Unfall mit Verletzung von Nervenfasern (Doty, 2003, S. 615). Als Reaktion auf einen Unfall oder die Deprivation kann die Produktion von Stammzellen entweder zu- oder abnehmen (Doty, 2003, S. 615). In der Literatur scheint es keine klare Abgrenzung zwischen Regeneration und Plastizität zu geben, was der Tatsache geschuldet sein kann, dass es nicht ganz klar ist, ob neue ORN gebildet werden oder bestehende Nervenzellen neu aussprossen. Es ist weder bekannt, wann genau neue ORNs zusätzliche Synapsen bilden, noch ob die ORN ihre Kapazität für Synaptogenese behalten, sobald sie reif sind. Daher ist noch unklar wie die ORN im Erwachsenenalter zu einer lebenslangen Plastizität beitragen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass reife ORN-Axone einem aktivitätsabhängigen synaptischen Remodelling bis ins Erwachsenenalter unterliegen. Die Bildung neuer Synapsen bietet daher ein nachhaltigeres

## Theoretische Grundlagen

Potenzial für die Plastizität und Reparatur, da sie viel schneller von statten geht als die Regeneration komplett neuer ORN (Cheetham et al., 2016, S. 1). Die Dauer der Regeneration beträgt dabei ungefähr 7 bis 8 Tage von der Zellteilung bis zum reifen ORN. Es ist bisher unklar, ob die Reifung die Voraussetzung für die Synaptogenese ist oder umgekehrt (Cheetham et al., 2016, S. 2).

In der Literatur (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 16; Keller und Malaspina, 2013, S. 2) ist die Rede von peripherer Plastizität als Grundlage für das Riechvermögen. Die Plastizität hat dabei einen entscheidenden Einfluss auf das Volumen und die Neurogenese des OB, ohne die eine Genesung nach längerem Riechverlust nicht möglich wäre. Der OB stellt dabei das Relais zwischen Peripherie und ZNS dar, wobei sein Volumen teilweise den Grad der neuronalen Aktivität widerspiegelt (Mueller et al., 2005, S. 475; Huart et al., 2013, S. 11587). Interessanterweise kann das OB-Volumen während der Erholungszeit von einer Geruchsstörung ansteigen. Dies hebt seine Plastizität hervor und zeigt erneut eine Gleichsetzung der Begrifflichkeiten Plastizität und kontinuierliche Neurogenese (Huart et al., 2013, S. 11587). Vermutlich gibt es zwei Wege, aus denen neue Neuronen hervorgehen. Das ist auf der einen Seite die kontinuierliche Erneuerung von ORN aus den Basalzellen und die Synaptogenese zwischen ORN und Mitralzellen, sowie auf der anderen Seite die Neurogenese aus der subventrikulären Zone des seitlichen Ventrikels. Bei letzterem wandern Neuroblasten entlang des rostralen Migrationsstrangs Richtung OB und differenzieren zu Interneuronen bzw. Granula-/ Körnerzellen. Den Beitrag, den die ORN im peripheren System für die Plastizität liefern, übernehmen im OB die eingewanderten Körnerzellen (Doty, 2003, S. 117, 622; Huart et al., 2013, S. 11587). In Abb. 16 sind die zwei Wege der Neurogenese in lila und blau dargestellt. Ob es den zweiten, blau markierten Pfad auch beim Menschen und nicht nur bei Affen und Nagetieren gibt, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Die

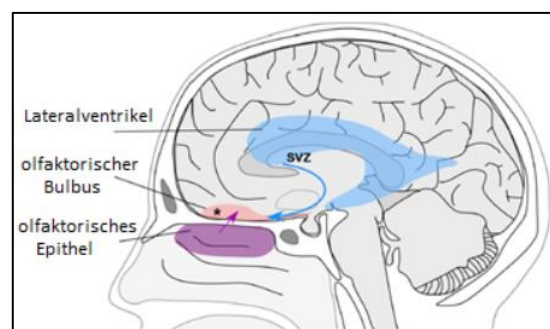


Abb. 16: Plastizität des olfaktorischen Systems bedingt durch 2 Wege:  
1. (lila) Neurogenese im OE; 2. (blau): Neurogenese in der subventrikulären Zone (SVZ) des Seitenventrikels mit Entsendung der Zellen in den Bulbus (in Anlehnung an: Huart et al., 2013, S. 1158)

Regeneration auf der Ebene des Neuroepithels ist von entscheidender Bedeutung, da durch den direkten Kontakt zur Umwelt das Epithel ständig potentiell schädlichen Stoffen exponiert ist. Die neuronale Aktivität im OB ist somit abhängig von der sensorischen Eingabe (Abb. 17A) aus dem OE (Zentripetaleingabe) und der Zentrifugaleingabe aus dem olfaktorischen Kortex

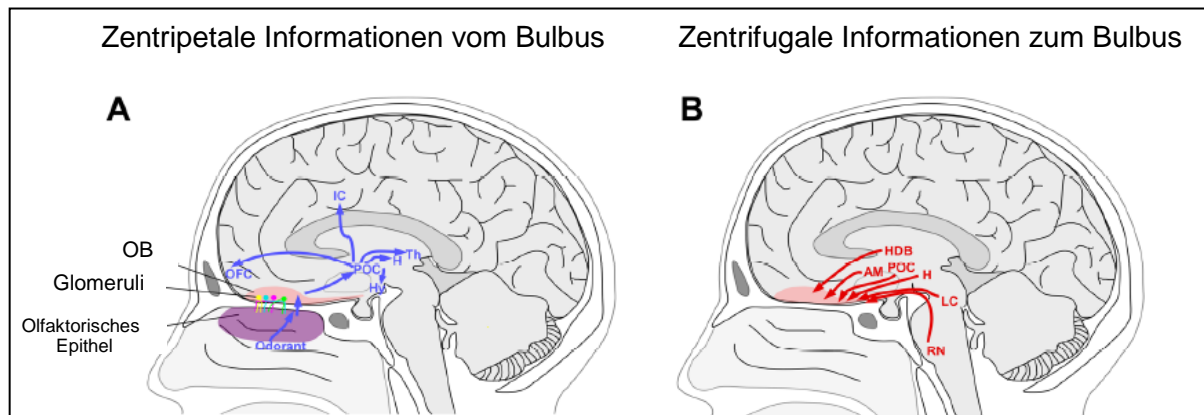


Abb. 17: Informationsfluss vom und zum Bulbus von zentripetal (A) und zentrifugal (B) (in Anlehnung an: Huart et al., 2013, S. 11589, Abb. 2)

(Abb. 17B), ohne deren Informationseingänge der OB atrophiert (Huart et al., 2013, S. 11590). Ein Wegfall der zentripetalen Eingaben durch ein Trauma, einen Virusinfekt oder eine SND (sinunasale Erkrankung) kann laut der erwähnten Autoren aus dem Artikel von Huart et al. (2013, S. 11593) zu einer Verkleinerung des OB-Volumens im Vergleich zu normosmischen Menschen führen. Eine Veränderung der Geruchsschwelle zeigt dabei eine signifikante positive Korrelation mit dem OB-Volumen, was darin begründet liegt, dass die Geruchsschwelle im Gegensatz zur Identifikation und Diskrimination stärker mit der peripheren als mit der zentralen olfaktorischen Funktion verknüpft ist. Somit steht die Bulbusfunktion in einem engen Zusammenhang mit den Peripherieeingängen (Mueller et al., 2005, S. 475; Huart et al., 2013, S. 11594). Aber auch die zentrifugalen Einflüsse sind bei der Plastizität nicht zu vernachlässigen. Patienten mit Temporallappenepilepsie, Depressionen oder multipler Sklerose weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein deutlich geringeres OB-Volumen auf, was vermutlich auf eine verminderte Neurogenese zurückzuführen ist (Huart et al., 2013, S. 11594). Doch die Fähigkeit des OB zur Regeneration ist limitiert, da es neben den Interneuronen auch noch weitere Zellen, wie die Mitralzellen gibt, die bei einmaliger Zerstörung durch einen Infarkt oder eine neurodegenerative Ursache unwiderruflich zerstört sind (Doty, 2003, S. 617). Im Vergleich dazu kann das OE alle Zellen nach einer kompletten Zerstörung wieder neu bilden (Doty, 2003, S. 617). Ein anderer möglicher Mechanismus der Plastizität ist die intrinsische bulbäre Plastizität, welche durch die vorhandenen Progenitorzellen im OB



selbst zustande kommt und den menschlichen OB somit selbst zu einer plastischen Struktur macht (Huart et al., 2013, S. 11591f). Dabei scheint das OB-Volumen eng mit der olfaktorischen Funktion zu korrelieren, da die Wiederherstellung dieser Funktion nach einer pathologischen Veränderung mit einem Anstieg des OB-Volumens verbunden ist, was auch in dem Artikel von Haehner et al. (2008, S. 621) beschrieben wird. Hierbei dient die Volumetrie eher als hilfreiches prognostisches Instrument im Verlauf eines peripheren (PV, PT) Geruchsverlustes, als dass es auf höhere zentralverarbeitende kortikale Prozesse Bezug nimmt (Haehner et al., 2008, S. 621, 623; Huart et al., 2013, S. 11593). Als Ursachen der Volumenabnahme sind die verminderten sensorischen Eingänge in den OB zu sehen (Mueller et al., 2005, S. 477). Außerdem konnte in Studien gezeigt werden, dass sich das OB-Volumen über die Zeit des olfaktorischen Verlustes verringert und dass Patienten mit einer Parosmie einen kleineren OB besitzen als Patienten ohne Parosmie (Mueller et al., 2005, S. 475; Haehner et al., 2008, S. 621). Ferner kann auch die Apoptose ein wichtiger Mechanismus der Plastizität sein, durch die das Geruchssystem fähig ist die Neuronenanzahl im OB anzupassen (Mueller et al., 2005, S. 475). Doch nach Doty (2003, S. 617) scheint es nicht nur morphologische Veränderungen im OB zu geben, sobald der Informationszufluss unterbrochen wird, sondern auch neurochemische, wie z.B. eine Abnahme der Dopamin Konzentration mit Hochregulation dopaminergere D2-Rezeptoren um bis zu 32 %. Dies spiegelt den abnehmenden OB-Metabolismus wider. Wie auch bei den anderen Sinnen nimmt die Riechfunktion im Laufe des Lebens ab und zeigt ebenso eine Abnahme des OB-Volumens (Huart et al., 2013, S. 11592).

Des Weiteren stellt eine mitotische Aktivität sowohl in der neuronalen als auch der epithelialen Zelllinie die Voraussetzung für die Genesung bei PT und PV Riechverlust dar (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 13). Dabei wird eine Spontangenese vor allem bei jüngeren und PV Patienten beobachtet (Keller und Malaspina, 2013, S. 2).

Die Modulation der olfaktorischen Funktion kann dabei sehr schnell von statten gehen oder auch verzögert über Stunden bis Jahre ablaufen, was z.B. durch Alter, psychische Erkrankungen oder Medikamente bedingt sein kann (Finger et al., 2000, S. 268). In einer Studie von Dalton und Wysocki (1996, S. 781) konnte gezeigt werden, dass eine kontinuierliche Exposition gegenüber einem Duftstoff für zwei Wochen im häuslichen Umfeld die Erkennungsschwelle für diesen Duft steigen ließ und die wahrgenommene Intensität für schwache Konzentrationen als reduzierter empfunden wurde. Nach zwei Wochen ohne Exposition hatte sich die Sensitivität der Schwelle allerdings wieder zurückgebildet. Diese Ergebnisse lassen eine langandauernde physiologische Veränderung vermuten (Finger et al., 2000, S. 269). Auf Grundlage der Plastizität des Riechens scheint es eine durch RT induzierte funktionelle Veränderung auf neuronaler Ebene zu geben. Die neuronale Plastizität kann dabei

weit über die olfaktorische Wahrnehmungsveränderung hinausgehen, wie es die neurodegenerativen Erkrankungen zeigen. RT ist ein vielversprechender therapeutischer Behandlungsansatz beim Riechverlust vor allem bei Patienten mit Geruchsverlust nach Infektionen der oberen Atemwege (Kollndorfer et al., 2014, S. 1). Das Phänomen der Plastizität zeigt sich auch in dem typischen Beispiel der anfänglichen Androstenon – Anosmie einiger Menschen, die durch wiederholte Exposition überwunden werden kann. Grund dafür ist wahrscheinlich eine veränderte Rezeptorexpression oder die Vermittlung der Informationen über einen anderen Signalweg (Finger et al., 2000, S. 170).

Eine weitere wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist, wie die Bildung und der Umbau der glomerulären Karte zustande kommen. Um dies zu beantworten, ist vorab zu klären, dass erst durch die aussprossenden Axone der ORN die Bildung der Glomeruli induziert wird (Valle-Leija, 2015, S. 2). Somit kann durch die chronische Exposition gegenüber hochkonzentrierten Riechstoffen die Bildung von mehr Glomeruli im frühen postnatalen Alter angeregt werden (Valle-Leija, 2015, S. 6).

## 2.2 Genese der verschiedenen Riechstörungen

Die Dysosmie (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 3) als ein zusammenfassender Begriff für sowohl qualitative als auch quantitative RS kann durch vielfältige Ursachen bedingt sein. Zu den häufigsten Ursachen zählen SND, ein oberer respiratorischer Infekt (URTI) und Kopftraumata (Hummel et al., 2012, S. 3; Keller und Malaspina, 2013, S. 1). Diese Erkrankungen machen fast zwei Drittel der chronischen An- und

Tab. 1: Charakteristika unterschiedlich bedingter Riechstörungen (Quelle: Hüttenbrink et al., 2013, S. 4, Tab. 2)

Charakteristika von posttraumatischen, postviralen/infektiösen und sinusal bedingten Riechstörungen			
	Schädel-Hirn-Trauma	Infektion des oberen Respirationstraktes	Rhinitis/Sinusitis
wahrscheinliche Ursache	Läsion der olfaktorischen Fasern im Bereich der Lamina cribrosa; Kontusion olfaktorisch bedeutsamer Hirnareale	virale Schädigung des olfaktorischen Epithels	mechanische Verlegung, Ödeme/funktionale Störungen infolge entzündlicher Prozesse der Schleimhaut/des Bulbus olfactorius (?)
vereinzelte Riechindrücke	selten	häufig	häufig
Epithel	Degeneration	Metaplasie, fehlerhafte Entwicklung der ORN	Zeichen der Entzündung, oft normal
Auftreten von Riechstörungen	etwa 5 %	weniger als 1 %	ca. 60 % aller Patienten mit chronischer Sinusitis
typisches Alter	20–50 Jahre	45–65 Jahre	30–60 Jahre
Einsetzen von Riechstörungen	schnell	schnell	langsam
Riechverlust	stark	mittelstark	schwankend
Auftreten von Parosmie	häufig	sehr häufig	eher selten
Wahrscheinlichkeit der Rückbildung der Riechstörung	weniger häufig, Besserung v. a. bei hyposmischen Patienten	häufig, Besserung meist über mehrere Jahre	sehr häufig, Besserung durch OP oder konservative Therapie, allerdings oft nur kurzfristig

## Theoretische Grundlagen

Hyposmien aus (Doty, 2009, S. 77). Einen Überblick über die Merkmale der RS infolge der zuvor erwähnten Ursachen liefert die Tab. 1. Nach Mackay-Sim et al. (2006, S. 763) und Hüttenbrink et al. (2013, S. 2) ist der altersabhängige Geruchsverlust ebenso eine Hauptursache von Riechminderung. Des Weiteren tragen das Rauchverhalten, neurodegenerative Erkrankungen, Neoplasien und ärztliche Interventionen, wie eine Septumplastik oder eine Strahlentherapie zur Entstehung von RS bei (Doty, 2009, S. 77). Die Häufigkeiten variieren dabei zwischen den verschiedenen Quellen, wie Abb. 18 widerspiegelt.

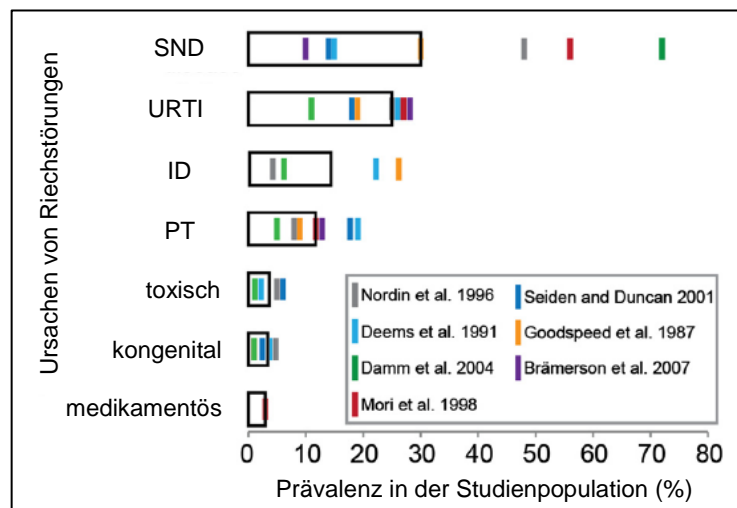


Abb. 18: Ursachen von Riechstörungen und deren Prävalenz in den einzeln aufgeführten Studien; SND= sinunasal disease, URTI= upper respiratory tract infection, ID= idiopathisch, PT= posttraumatisch (in Anlehnung an: Keller und Malaspina, 2013, S.2, Abb.1)

Während Mori et al. (1998) und Damm et al. (2004, S. 679) bei SND von einer Häufigkeit von über 50 % ausgehen, liegt der Mittelwert aller Studien in der Abb. 18 nur bei rund 30 %. Dennoch zählen die SND zu den häufigsten Ursachen von RS, gefolgt vom URTI, der ID Genese und der Schädelverletzung. Die Häufigkeitsverteilung der RS unterscheidet sich in allgemeinen und spezialisierten HNO-Kliniken. So werden im Artikel von Damm et al. (2004, S. 114) sinunasal bedingte RS in allgemeinen HNO-Kliniken mit 72 % angegeben, wobei der Großteil auf die entzündliche Komponente und der geringere Teil auf das respiratorische Problem zurückzuführen ist. Dem gegenüber stehen die spezialisierten Zentren für Riech- und Schmeckstörungen, wie z.B. in Dresden, Wien oder Philadelphia, bei denen es ein Übergewicht an nicht sinunasal bedingten RS gibt (Damm et al., 2004, S. 117). Abb. 19 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Patienten mit RS in Spezialzentren. Diese Daten wurden an 278 Patienten in spezialisierten Zentren in Dresden und Wien erhoben. Es zeigt sich eine Verteilung von 36 % mit PV Genese (URTI), 21 % mit sinunasaler (SND) und 17 % mit PT Ursache. Bei 18 % liegt eine ID Genese vor und 3 % haben eine kongenitale RS. Im Buch von Martin (2013, S. 114) wird angegeben, dass der URTI fast zwei Drittel der totalen und partiellen

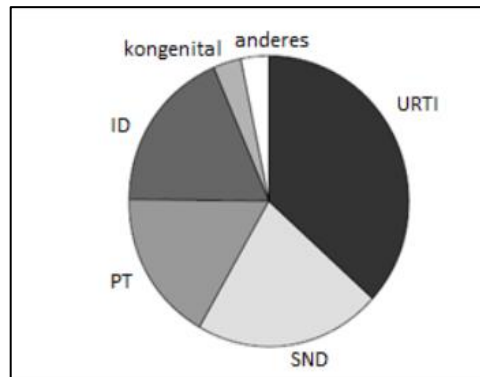


Abb. 19: Häufigkeitsverteilung von Patienten mit RS in Spezialzentren (in Anlehnung an: Temmel et al., 2002, S. 637, Abb. 1)

Riechverluste ausmacht und steht somit im Widerspruch zur Darstellung von Keller und Malaspina (2013). Entsprechend der neuen S2k Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 3), die sich an den Artikel von Damm et al. (2004, S. 115) anlehnt, gibt es eine Verteilung der Häufigkeiten der RS wie in ersichtlich. Den Großteil mit 72 % machen die sinunasalen Ursachen aus, davon sind 53 % bedingt durch nasal entzündliche Prozesse und 19 % durch ein respiratorisches Problem. Daran anschließend sind Patienten mit einer PV (11 %), ID (6 %) und PT (5 %) Genese. Die nicht-sinunasalen RS liegen insgesamt bei 28 %.



Die durch eine URTI, ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) oder toxische Stoffe ausgelöste RS ist bis zu einem gewissen Grad reversibel, wobei die Wahrscheinlichkeit bei der URTI am höchsten ist (Tommel et al., 2002, S. 635; Kollndorfer et al., 2014, S. 265).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es eine Unterscheidung zwischen sinunasalen und nicht-sinunasalen RS gibt. Unter ersterem werden nasale Erkrankungen verstanden, bei denen der obere Respirationstrakt anatomisch oder schwellungsbedingt verändert ist, ohne dass es einen primären Schaden am olfaktorischen System gibt. Anders ist es bei den nicht-SND, bei denen die Schädigung des olfaktorischen Systems vordergründlich ist (Förster et al., 2004, S. 679). Eine genaue Differenzierung der Ursache ist oft auch mit psychophysischen (z. B. Sniffin' Sticks) und elektrophysiologischen (z.B. olfaktorisch evozierte Potentiale) Testverfahren nicht möglich, kann aber mit Hilfe einer genauen Anamnese und klinischen Untersuchung oft gut erreicht werden. Zu einer umfassenden Anamnese zählen dabei Fragen zu dem Beginn, der Dauer, einem eventuell auslösenden Ereignis und einer genauen Beschreibung der Beschwerden (Doty, 2003, S. 462; Hummel und Stuck, 2010, S. 656). Je nach Lokalisation der Schädigung können drei Schädigungsmuster unterschieden werden. Das ist zum einen auf Höhe der Nasenhöhle, wodurch der Transport durch eine Enge z.B. im Rahmen eines Infekts oder durch Polypen eingeschränkt ist. Beim zweiten Schädigungsmuster handelt es sich um einen sensorischen Schaden am OE durch eine virale Invasion oder Toxine. Des Weiteren ist als drittes zu nennen der am kranialsten gelegene Defekt mit Schädigung im Cortex durch einen Unfall oder eine neurodegenerative Erkrankung. Ist die Störung nur vorübergehend und schwankt über die Zeit, dann handelt es sich eher um eine obstruktive als um eine sensorische Schädigung (Martin, 2013, S. 116). Nach Doty (2003, S. 461) sind 1 % der unter 65-jährigen und mehr als 50 % der über 65-jährigen von einer RS betroffen. Diese Angaben unterscheiden sich von denen von Hummel und Stuck (2010, S. 656) und Hüttenbrink et al. (2013, S. 1), welche eine Häufigkeit von 20 % für eine Hyposmie im jüngeren und mittleren Alter und von 25 % im höheren Alter angeben. Nach den Angaben im deutschen Ärzteblatt 14/97 vom 07.04.2000 liegt bei 3 bis 7 % der westlichen Bevölkerung eine RS vor mit einem Anstieg von 60 % bei den 65- bis 80-jährigen Personen auf etwa 75 % bei den über 80-jährigen (Klimek et al., 2000, S. 2). Dabei ist ein partieller Riechverlust häufiger als ein kompletter Verlust (Martin, 2013, S. 115). Von einer Anosmie betroffen sind nur 5 % der Bevölkerung, von denen mehr Männer als Frauen betroffen sind (Hüttenbrink et al., 2013, S. 1; Martin, 2013, S. 115).

### 2.2.1 Postvirale Riechstörung

So wie im vorherigen Gliederungspunkt angegeben, schwanken die Zahlen in Bezug auf die Häufigkeiten und es ist nicht eindeutig, ob RS durch einen URTI führend sind oder doch eher auf Platz zwei oder drei liegen (Doty, 2009, S. 77; Keller und Malaspina, 2013, S. 1; Martin, 2013, S. 114). Nach Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 78) liegt die Prävalenz zwischen

11 und 42 %, was dem in den einzelnen Studien unterschiedlich eingeschlossenem Patientenkollektiv und dem Zentrum der Datenerhebung geschuldet ist. Nach Kühn et al. (2016, S. 5) zeigt sich eine PV RS gehäuft bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahres.

Im Verlauf der Infektgenese, wenn die Symptome wie Husten, Schnupfen, etc. wieder verschwinden, kann es im Rahmen der PV RS dazu kommen, dass der Geruchssinn ohne ein symptomfreies Intervall wegbleibt, vermindert erscheint oder einige Düfte anders wahrgenommen werden als zuvor (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 79; Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Diese Verzerrung von Düften findet sich besonders häufig beim PV Riechverlust und wird in der Literatur mit 10 bis 65 % angegeben (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 77, 79). Das Fehlen des symptomfreien Intervalls zwischen Infekt und Geruchsverlust ist dahingehend von Bedeutung, da es als Abgrenzung zu einer chronischen Sinusitis zu werten ist, die sich über Monate bis Jahre eher schleichend entwickelt (Kühn et al., 2016, S. 5). Der Infekt wird von vielen Patienten oft als schwerer im Vergleich zu bisherigen Infekten beschrieben (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 77). Meist sind diese Infekte viraler Natur, die den periphersten Teil des olfaktorischen Systems, die olfaktorische Schleimhaut, schädigen und in der Lage sind, über OR in das Gehirn einzuwandern (Doty, 2003, S. 463; Mueller et al., 2005, S. 475; Doty, 2009, S. 75,77). Laut Konstantinidis et al. (2006, S. 1) werden der Influenzavirus und Parainfluenzavirus-3 als potentielle Erreger bei dieser Art von RS vermutet. Diese Annahme resultiert aus der Beobachtung der saisonalen Häufung vor allem im März und Mai mit jeweils 13 % der Erkrankungsfälle und aus Biopsien des Epithels der unteren Nasenmuschel von Betroffenen, in denen diese Erreger isoliert wurden (Konstantinidis et al., 2006, S. 1; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 78). Die monatlichen Inzidenzen von post-URTI olfaktorischen Defiziten unterscheiden sich demnach von den in den Wintermonaten häufig auftretenden URTI (Konstantinidis et al., 2006, S. 3). In der Studie von Temmel et al. (2002) zeichnete sich ab, dass Patienten mit einem URTI häufiger hyposmisch als anosmisch ( $p=0,03$ ) waren und der Geruchsverlust meist kürzer war als bei SND oder ID Ätiologie. Gewebeproben zeigten auch, dass sich die ORN und deren Zilien verringerten und dass sensorisches durch respiratorisches Epithel ersetzt wurde (Doty, 2003, S. 463). Durch den Untergang des peripheren Teils des Geruchsapparates wird vermutet, dass dieser sich zum Schutz des Gesamtorganismus opfert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 78). Die verminderte Fähigkeit der Schleimhaut im Alter zur Reinigung oder auch Drogen und Diät erhöhen die Anfälligkeit des olfaktorischen Neuroepithels für solche Erreger (Doty, 2009, S. 77). Es wird vermutet, dass die Epithelstruktur durch die abnehmende Anzahl von ORN umgebaut wird und dadurch der Duftstoff nicht mehr gebunden werden kann (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 78; Martin, 2013, S. 117; Kühn et al., 2016, S. 5). Doch neben den peripheren strukturellen Veränderungen kommt es auch zentral zu einer Abnahme des

## Theoretische Grundlagen

OB-Volumens (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 79). Eine sichere Abgrenzung zur sinunasalen Genese ist meist nur mittels genauer zeitlicher Anamnese und nasaler Endoskopie möglich.

Innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren ist beim PV Riechverlust von einer Spontangenesungsrate von einem bis zwei Drittel der Erkrankten auszugehen, was deutlich über den 10 % der PT RS liegt (Hummel et al., 2012, S. 3), aber auch immer in Bezug zum Lebensalter gesehen werden muss (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 80). Mit zunehmendem Alter sinkt die Regenerationsfähigkeit der ORN und somit sinkt die Wahrscheinlichkeit für die Erholung des Geruchssinns, was sich auch in einer negativen Korrelation zwischen Alter und Erholung in der Studie von Reden et al. (2006, S. 265) zeigt (Doty, 2003, S. 463; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 77, 80). In dieser 14-monatigen retrospektiven Studie kam es bei 32 % der Patienten zu einer Verbesserung des Riechvermögens und steht mit den obigen Angaben im Einklang. Mit zunehmender Dauer der RS kommt es zu einem verstärkten Schädigungsausmaß von olfaktorischen Strukturen, welches die geringere Spontanremissionsrate bei einer bereits länger bestehenden RS erklärt (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 21). Oft wird der Geruchssinn nicht in dem Maße wiedererlangt, wie er vorher war (Kühn et al., 2016, S. 5). Die Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen 2016 von AWMF online (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) untermauern dieses Ergebnis ebenfalls und geben eine 15%ige Verbesserung nach 6 Monaten und eine 30%ige Spontangenesung nach zwölf Monaten bei PV RS an. Faktoren, die sich günstig auf die Genesung auswirken, sind das erhaltene Restriechvermögen, weibliches Geschlecht, junges Alter, Nichtraucherstatus, anfängliche Parosmie und keine Lateralisierung des Riechdefizits (Hummel et al., 2012, S. 3).

### 2.2.2 Posttraumatische Riechstörung

Ein durch ein SHT verursachter Geruchsverlust ist meist durch einen plötzlichen Beginn gekennzeichnet, der von den Betroffenen allerdings erst wahrgenommen wird, wenn die anderen durch das Trauma bedingten Beschwerden abgeklungen sind (Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Ursache dieses Problems ist häufig eine Verletzung der feinen Fila olfactoria, die von der Riechschleimhaut durch die Lamina cribrosa zum OB ziehen und die Informationen weiterleiten (Mueller et al., 2005, S. 475). Kommt es zu einem kompletten Abriss der Riechfäden, z.B. beim Durchtritt durch die cribiforme Platte durch eine knöcherne Verletzung oder eine zu schnelle Verschiebung des Gehirns relativ zur Schädelbasis, fehlt dem OB der Input und er atrophiert aufgrund des retrograden Zelltods (Abb. 21 b) (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 83; Coelho und Costanzo, 2016, S. 138). Doch nicht nur eine Abscherung der Fila kann die Folge eines Unfalls sein, sondern auch die direkte Schädigung des sinunasalen Trakts mit dem OE bei nasalen oder Mittelgesichtsfrakturen (Abb. 21 a) oder auch Verletzungen intrakranieller Strukturen, Schleimhauthämatome oder intrazerebrale Blutungen (Abb. 21 c) (Doty, 2003, S. 630; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 82, 83; Coelho und

Costanzo, 2016, S. 138). Liegt lediglich eine Luftstrombehinderung durch eine Schleimhautschwellung oder einen frakturierten nasalen Knochen vor, kann durch eine chirurgische oder medikamentöse Therapie erfolgreicher interveniert werden als bei einem sensoneuralen Schaden (Coelho und Costanzo, 2016, S. 139). Das Auftreten von Dysosmien ist beim PT Geruchsverlust seltener zu beobachten als beim PV und wird mit 25 bis 33 % angegeben (Doty, 2003, S. 630; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 77). Im Smell and Taste Center der Universität von Pennsylvania sind RS zu einem Fünftel durch Kopftraumata verursacht (Doty, 2009, S. 79). Die Wahrscheinlichkeit des Geruchsverlustes durch einen Unfall steigt mit dessen Schwere, der Stärke der Beschleunigung und der Dauer der



retrograden Amnesie (Doty, 2009, S. 79; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 82). Wenn die Amnesiezeit 24 Stunden überschreitet, zeigt sich eine deutlich geringere Heilungschance, welche unter 10 % liegt (Sumner, 1964, S. 113). Eine Wiederherstellung des Geruchs nach einer Verletzung ist bei jüngeren Patienten wahrscheinlicher als bei älteren Personen, was auf die regenerative Kapazität der ORN zurückzuführen ist (Coelho und Costanzo, 2016, S. 142). Nach Doty et al. (1997, S. 1131) führen okzipitale und temporale Traumata am häufigsten zur Schädigung des Riechens, die allerdings nicht zwangsläufig mit einer Verletzung der Lamina cribrosa verbunden sind. Durch den Aufschlag des Hinterkopfes können sich frontal Contre-Coup Kräfte entwickeln, die zur Zerreißung der Fila olfactoria und einer Kontusion des OB führen und somit das Risiko für einen Riechverlust erhöhen (Förster et al., 2004, S. 680; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 83). Die Inzidenz der Anosmie durch ein Trauma schwankt dabei je nach Quelle von 4 bis 67 % (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 82; Martin, 2013, S. 118). Mit einer partiellen und in einigen Fällen sogar kompletten Erholung des Riechens ist bei 30 bis 40 % der Patienten laut Finger et al. (2000, S. 271) innerhalb eines Jahres zu rechnen. Ähnliche Zahlen liefert auch Doty et al. (1997, S. 1131), der in einem Untersuchungsintervall von einem halben bis 13 Jahren 66 Patienten verglichen hat und beobachtete, dass es bei 37 % eine leichte Verbesserung, bei 45 % keine Veränderung und bei 18 % eine Verschlechterung gab. Im Unterschied dazu schloss die Studie von Reden et al. (2006, S. 267) retrospektiv 99 PT Patienten ein, von denen nur 10 % eine Verbesserung zeigten, 83 % unverändert blieben und 7 % sich verschlechterten. Martin (2013, S. 118) geht bei Betroffenen sogar nur von rund 5 % aus, die ihren Geruch wiedererlangen. Damit liegt die Spontangenesungsrate deutlich unter der des PV olfaktorischen Defizits (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 77). Eine Ursache kann sein, dass durch die Verletzung und den Abriss der Fila olfactoria die Lamina cribrosa bindegewebig durchsetzt wird und somit weniger Axone aus dem Neuroepithel hindurch zum OB gelangen, um Synapsen zu bilden (Jafek et al., 1989, S. 300, 303; Doty, 2003, S. 117; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 85). Das Axon kehrt daraufhin seinen Weg entweder um und kehrt in die Peripherie zurück, bildet Spulen und begibt sich erneut auf den Weg zur Lamina cribrosa oder das OE sendet neue Axone aus (Abb. 22). Das OE verändert durch einen Unfall also auch seine Struktur. Es wirkt desorganisierter, dicker sowie degenerierter und ebenso die Zahl der Zilien ist minimiert (Jafek et al., 1989, S. 300; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 53).

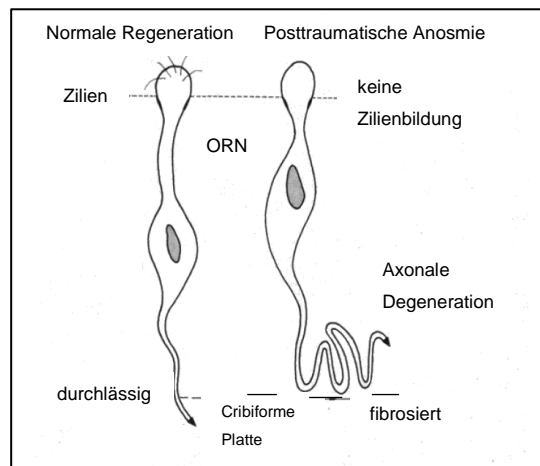


Abb. 22: ORN links: normale ORN-Axon-Regeneration, rechts: Wachstumsveränderung des ORN-Axone nach posttraumatischer Schädigung (in Anlehnung an: Jafek et al., 1989, S. 303, Abb. 5)

### 2.2.3 Idiopathische Riechstörung

Wenn die Rede von einer ID RS ist, dann handelt es sich um einen Riechverlust mit unbekannter Ursache. Diese Diagnose kann erst am Ende der Diagnostik gestellt werden, wenn alle anderen möglichen Ursachen ausgeschlossen wurden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 94). Dies ist meist in Bezug auf die neurodegenerativen Erkrankungen schwierig, da sie nur rückblickend nach einem ausreichend langen Beobachtungszeitraum ausgeschlossen werden können (Hummel und Stuck, 2010, S. 657). Sie gelten somit als gefährdet für die Entwicklung eines IPS oder AD über die Zeit (Hummel et al., 2012, S. 3). Deshalb wird eine gründliche neurologische Diagnostik und ein probatorischer Kortison-Therapieversuch angeraten, der im Falle einer ID Genese keine Wirkung zeigen würde (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 94; Hummel et al., 2012, S. 3). Insgesamt liegt lediglich bei 6 % aller RS eine ID Genese vor (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 94).

### 2.2.4 Sinunasale Riechstörung

Unter sinunasalen RS wird eine Gruppe von RS zusammengefasst, die primär durch eine Luftflussbehinderung zum OE (konduktiv) im Rahmen einer eitrigen oder chronisch hyperplastischen Rhinosinusitis, einer allergischen Rhinitis oder durch nicht entzündliche anatomische Veränderungen oder Schleimhautschwellungen bedingt sind (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 61; Martin, 2013, S. 117). Dreiviertel der diagnostizierten RS sind sinunasal, was jedoch in spezialisierten Zentren eher nicht der Fall ist, da dort vorwiegend PV und PT Patienten vorstellig werden (Damm et al., 2004, S. 114; Hummel und Welge-Lüssen,

2009, S. 61). Häufig berichten die Betroffenen von einem fluktuierenden und schleichenden Verlauf, der sich z.B. durch Manipulation und heiße Duschen zu verbessern scheint und sich bei entsprechender Therapie positiv entwickelt (Keller und Malaspina, 2013, S. 2; Kühn et al., 2016, S. 5). Wird im Rahmen eines medizinischen Eingriffs, wie einer Nasennebenhöhlen-OP oder einer Nasenmuschelverkleinerung das Luftströmungshindernis beseitigt, zeigen die Patienten laut Doty (2003, S. 466) trotzdem keine Normosmie. Dies lässt schlussfolgern, dass es neben der Blockade noch eine zusätzliche Schleimhautveränderung zu geben scheint (Hummel und Stuck, 2010, S. 656). Neben der konduktiven Einschränkung des Luftstroms gibt es einen negativen Einfluss durch bspw. inflammatorische Zellen, die zum Umbau und zur Zerstörung des OE führen können (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 6). Eine subjektive Verbesserung des Geruchssinns nach einer Behandlung empfanden 50 bis 100 %, was sich allerdings objektiv nur bei 25 % der präoperativen Hyposmiker und bei 5 % der präoperativen Anosmiker bestätigte (Hummel und Stuck, 2010, S. 656). Während zu Beginn der Erkrankung das OE unbeeinflusst ist, zeigt sich über einen längeren Zeitraum eine chronische Plattenepithelmetaplasie oder Fibrose (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 54). Mittels Endoskop kann die Riechspalte eingesehen und eventuelle Polypen auf dem Weg dorthin erkannt werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 80).

### 2.2.5 Alter

So wie die Sehstärke und das Hörvermögen durch den Alterungsprozess an Funktion einbüßen, so nimmt auch der Geruchssinn mit zunehmendem Alter ab (Doty, 2009, S. 76; Huart et al., 2013, S. 11592). Doch oftmals wird dieses Defizit nicht so schnell wahrgenommen, weil es eher eine schleichende Abnahme über die Zeit gibt und diese selten erkannt wird (Doty, 2009, S. 76). Während nur 2 % der unter 65-jährigen ein chronisches Problem mit dem Riechen haben, steigt die Zahl zwischen 65 und 80 Jahren auf die Hälfte und bei den über 80-jährigen auf dreiviertel der Bevölkerungsgruppe an (Doty, 2009, S. 76; Doty und Kamath, 2014, S. 1). Die Studie von Nordin und Brämerson (2008) zeigte eine Prävalenz von RS bei den über 53-jährigen von 24,5 % (Nordin und Brämerson, 2008, S. 11).

Die Grundlage für diese altersbedingte Veränderung des Geruchssinns umfasst mehrere Bereiche, unter anderem eine veränderte mukoziliäre Clearance und Schleimzusammensetzung durch ein atrophiertes nasales Epithel, welches den Duftstofftransport, sowie die enzymatische und immunologische Abwehr verändert. Weitere Veränderungen sind die Verknöcherung und Schließung der Löcher der Lamina cribrosa, medikamentöse Nebenwirkungen, eine Abnahme der Rezeptorselektivität für Düfte, erste

Zeichen neurodegenerativer Krankheitspathologien, veränderte Neurotransmitter und letztlich ein über die Lebensjahre kumulativer Schaden der ORN durch wiederholt virale und toxische Einwirkungen (Klimek et al., 2000, S. 3; Doty, 2009, S. 76; Huart et al., 2013, S. 11592; Doty und Kamath, 2014, S. 1,8,9). Dieser kumulative Schaden macht das Epithel anfälliger für äußere Einwirkungen durch beispielsweise einen URTI, was sich auch in der Studie von Temmel et al. (2002) zeigt. Von den insgesamt 278 untersuchten Patienten in der Studie waren 102 Patienten durch einen URTI in ihrem Riechvermögen eingeschränkt und davon insbesondere die über 60-jährigen mit einem Prozentsatz von 55 % betroffen, was auf eine höhere Anfälligkeit und altersabhängige Größenabnahme des OE hindeutet (Temmel et al., 2002, S. 636, 639). Auch das vermehrt im Alter auftretende Schlafapnoe-Syndrom kann sich negativ auf das Riechvermögen auswirken (Doty und Kamath, 2014, S. 8). Die verminderte Regenerationsfähigkeit der Basalzellen im Alter begründet die Abnahme der ORN, die in größerer Zahl untergehen, als dass sie neu gebildet werden (Finger et al., 2000, S. 271; Klimek et al., 2000, S. 3; Hummel et al., 2012, S. 2). Postmortale Studien haben gezeigt, dass die Mitralzellen, die Zahl und Integrität der Glomeruli sowie die glomeruläre Schichtdicke kontinuierlich mit dem Alter abnehmen, was mit einer Abnahme von 10 % pro Jahrzehnt zu verzeichnen ist (Doty, 2009, S. 75; Huart et al., 2013, S. 11592). Ein zu weites Fortschreiten von Nervenfasern aus dem OE in den OB kann zur Bildung ektooper Glomeruli außerhalb der Glomerulusschicht führen und die synaptische Organisation verändern (Huart et al., 2013, S. 11593). Ein anderer Aspekt, der im Alter eine Rolle spielen kann, ist die durch chronische Hirnischämie bedingte Verminderung der Geruchsleistung (Huart et al., 2013, S. 11593). Bei fast einem Drittel der älteren nicht-dementen Patienten wurden auch senile Plaques, Tau-Proteine und neurofibrilläre Bündel gefunden, die in einem Zusammenhang mit der Abnahme des Geruchssinns stehen können (Huart et al., 2013, S. 11593). Es zeigte sich, dass ältere Menschen sich schneller an einen Geruch adaptieren können, es aber länger dauert bis sie für einen neuen Duft wieder empfänglich sind (Finger et al., 2000, S. 271). Mithilfe der psychophysischen Testbatterie konnte ermittelt werden, dass im Alter nicht alle drei erfassten olfaktorischen Funktionen in gleichem Maße beeinträchtigt sind, sondern dass vor allem die Schwelle im Vergleich zur Diskrimination und Identifikation stärker herabgesetzt ist (Huart et al., 2013, S. 11593). Da mithilfe der Schwellenbestimmung am besten die periphere Funktion des olfaktorischen Systems beurteilt werden kann, deutet diese Erkenntnis darauf hin, dass die altersbedingten Veränderungen zumindest teilweise auf die Schädigung des OE zurückzuführen sind und dass die überschwellig dargebotenen Reize weitgehend altersstabil sind (Klimek et al., 2000, S. 4; Huart et al., 2013, S. 11593).

### 2.2.6 Neurodegenerativ

Eine RS kann das erste Symptome der neurodegenerativen Erkrankungen AD und Morbus Parkinson (PD) sein und kann den kognitiven oder motorischen Einschränkungen um vier bis sechs Jahre vorausgehen, was die früh- und differentialdiagnostische Bedeutung der RS hervorhebt (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 107,109). Dies zeigt, dass der OB eine der ersten Hirnstrukturen ist, der eine pathologische Veränderung aufweist (Doty, 2009, S. 78). Eine ID olfaktorische Dysfunktion erfordert deshalb eine weiterführende Diagnostik, da es eines der Kardinalsymptome von AD und PD darstellt (Doty, 2009, S. 78). Laut Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 107) ist ein Zehntel der Anosmien und Hyposmien der über 65-jährigen durch neurodegenerative Erkrankungen bedingt.

Nach Herold (2015) wird von einer klinisch wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer Typ gesprochen, wenn der Patient ein fortschreitendes kognitives Defizit aufweist, was sich aus einer Gedächtnisstörung und einem Mangel eines anderen kognitiven Bereiches zusammensetzt, wie z.B. der Sprache oder dem Verhalten. Andere Ursachen für diesen Zustand, wie u.a. entzündliche Veränderungen, müssen zuvor ausgeschlossen werden. Eine sichere Diagnose ist nur histologisch und somit meist erst postmortem möglich (Herold, 2015, S. 953). Die AD ist die häufigste Form der Demenz (Finger et al., 2000, S. 273). Einige Hirnstrukturen, die bei der AD betroffen sind, sind auch in den olfaktorischen Prozess involviert. Darunter fallen das OE, der enterorhinale und piriforme Cortex, sowie der Hippocampus. Meist ist die nasale Passage unbeeinträchtigt und die Patienten zeigen zu 85 bis 90 % eine Hyposmie mit Diskriminierungs- und Identifizierungsschwäche mit weitgehend unbeeinflusstem Geschmack (Doty, 2003, S. 479; Martin, 2013, S. 129). Eine positive Testung der Geruchsverminderung erlaubt auch eine Unterscheidung zwischen Patienten mit AD und Patienten mit kognitiven Veränderungen durch eine affektive Störung (Doty, 2003, S. 480).

Beim PD wird im Rahmen einer eingeschränkten Riechleistung nur das IPS betrachtet. Es zählt zu den Basalganglienerkrankungen und führt durch einen Dopamin Mangel in der Substantia nigra und somit folglich auch im Striatum zur typischen Symptomkonstellation aus Tremor, Rigor, Bradykinese und posturaler Instabilität (Berg, 2016, S. 592). Eine RS liegt bei einem größeren Teil der Patienten als ein Tremor vor (Doty, 2003, S. 484). Die Beobachtungen werden von dem patho-anatomischen Stadienmodell nach Braak gestützt, nach dem im Stadium eins nur der OB und erst im Stadium drei die Substantia nigra betroffen ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 109).

Bei der quantitativen Riechtestung zeigen sich bei 80 bis 100 % der betroffenen Menschen mit IPS oder AD im Vergleich zum Normwert der Riechfunktion von jungen gesunden Personen

schon in frühen Krankheitsstadien pathologische Ergebnisse. Diese liegen im Rahmen einer Hyposmie oder auch Anosmie vor und sind bei atypischen Parkinson-Syndromen eher selten zu beobachten. Werden jedoch altersbezogene Normwerte herangezogen, lässt sich eine RS immer noch bei 75 % der Patienten diagnostizieren (Doty, 2009, S. 76; Hüttenbrink et al., 2013, S. 3; Berg, 2016, S. 594). Weniger als 15 % von diesen sind sich des Problems aber überhaupt bewusst. Mittels Bildgebung konnte eine verminderte Aktivität zentraler geruchsverarbeitender Strukturen detektiert werden (Doty, 2009, S. 76). Über die Zeit schreitet der Geruchsverlust zunehmend fort (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 109). Mittels der olfaktorischen Testung ist eine Unterscheidung zwischen einer beginnenden AD und dem IPS nicht möglich und es bedarf deshalb weiterer Diagnostik (Hüttenbrink et al., 2013, S. 4). Ein Nichtansprechen des Geruchssinns auf eine dopaminerge Therapie und eine 100%ige Steigerung der dopaminergen Neuronen im OB, welche mittels immunhistochemischer Färbung der Tyrosin-Hydroxylase gezeigt werden konnte, sind hinweisend auf eine eventuelle Zunahme der lateralen Hemmung oder auch auf einen defekten Dopamin Rezeptor (Doty, 2003, S. 514; Takeda et al., 2007, S. 2; Doty, 2009, S. 78; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 109). Die Tyrosin-Hydroxylase ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym in der Dopamin Synthese (Doty, 2012, S. 22). Während beim AD ein Zusammenhang zwischen den kognitiven Veränderungen und der Riechleistung besteht, ist beim IPS die Schwere der motorischen Einschränkungen nicht mit dem Ausmaß des Riechdefizits in Verbindung zu bringen (Doty, 2009, S. 78; Hüttenbrink et al., 2013, S. 4).

Die neurodegenerative Erkrankung Huntington Disease oder auch nicht-neurodegenerative Erkrankungen wie das Down Syndrom, Schizophrenie, Epilepsie, Multiple Sklerose etc. sind einhergehend mit einer Einschränkung des Geruchs, jedoch nicht in dem Maße wie es beim IPS und dem AD der Fall ist (Doty, 2009, S. 78).

## 2.3 Quantitative Riechstörungen: Anosmie, Hyposmie

Eine quantitative RS beschreibt einen von der Norm abweichenden Geruchssinn in Bezug auf die Konzentration von Duftstoffen. Sie machen im Vergleich zu den qualitativen RS den größeren Teil der RS aus und können mittels standardisierter Tests zunehmend objektiviert werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 127; Croy et al., 2014, S. 186). Es werden dabei Anosmie, Hyposmie, Normosmie und Hyperosmie unterschieden. Dabei wird die wahrgenommene Stärke des dargebotenen Duftes in einen Vergleich zum durchschnittlich riechenden Normosmiker gesetzt. Normosmie beschreibt die für den Durchschnitt der Bevölkerung geltende normale Riechleistung, die entweder altersadaptiert oder an der jungen gesunden Norm erhoben wurde (Klimek et al., 2000, S. 2). Bei der kompletten Anosmie handelt es sich um die Unfähigkeit qualitativ olfaktorische Empfindungen zu detektieren, was meist kongenital bedingt ist (Finger et al., 2000, S. 270; Doty, 2003, S. 461). Überwiegend liegt allerdings eine funktionelle Anosmie vor, bei der noch ein geringes Restriechvermögen vorhanden ist (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 44). Nach Temmel et al. (2002) steigt mit der Dauer der Riechminderung die Präsenz von Anosmien im Vergleich zu den Hyposmien mit einer signifikanten Differenz ab 48 Monaten. Ist der Geruchssinn nur teilweise für bestimmte Duftstoffgruppen beeinträchtigt, wird von einer partiellen Anosmie gesprochen, die meist ohne pathologische Bedeutung ist (Förster et al., 2004, S. 680; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 49; Martin, 2013, S. 116). Dem gegenüber stehen Hyposmie und Hyperosmie mit einer verminderten bzw. erhöhten Sensitivität des olfaktorischen Systems für sämtliche Düfte (Martin, 2013, S. 116). Tab. 2 gibt einen Überblick über die quantitativen RS.

Tab. 2: Klassifikation von Riechstörungen (Quelle: Hüttenbrink et al., 2013, S. 2, Tab. 1)

<b>Klassifikation der Riechstörungen</b>		
	Riechstörung (Dysosmie)	
Quantitativ	Hyperosmie	Überempfindlichkeit
	Normosmie	normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie (funktionale Anosmie, spezifische Anosmie)	<p><b>komplette Anosmie:</b> vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar</p> <p><b>funktionale Anosmie:</b> sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung</p> <p><b>partielle Anosmie:</b> im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff/einer Duftstoffgruppe i. d. R. ohne pathologische Bedeutung</p>

Die im American Journal of Medicine von Landis und Hummel (2006, S. 92) angebrachten Studien zeigen eine Häufigkeit von 5 % an über 45-jährigen Anosmikern und von 15 % der Bevölkerung mit einer Hyposmie. Die neue S2k-Leitlinie vom Oktober 2016 beschreibt den Anteil von funktioneller Anosmie in der Gesamtbevölkerung im deutschsprachigen Raum mit 3,6 % und den der Hyposmiker mit 18 % (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 3). Auch die Studie von Brämerson et al. (2004) zeigte eine Prävalenz von olfaktorischer Dysfunktion bei 18,9 % von über 1000 eingeschlossenen Schweden, zusammengesetzt aus 5,8 % Anosmikern und 13,1 % Hyposmikern (Brämerson et al., 2004, S. 733). Mit Hilfe geeigneter Testverfahren, wie beispielsweise dem Sniffin'-Sticks-Test, kann die Einteilung in die verschiedenen Stufen der quantitativen RS erfolgen (siehe Kap. 3.3).

### 2.4 Qualitative Riechstörungen: Parosmie, Phantosmie

Ist die Rede von einer qualitativen RS, wird darunter eine verzerrte Wahrnehmung von Düften verstanden (Leopold, 2002, S. 611; Doty, 2009, S. 76). Zwischen 10 und 60 % der Patienten mit RS haben dieses Erleben und beschreiben es oft als unangenehm, chemisch oder verbrannt (Keller und Malaspina, 2013, S. 1,11). Meist sind Patienten mit PV, seltener mit PT Genese betroffen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 79; Hummel et al., 2012, S. 2) und laut Keller und Malaspina (2013, S. 1) sind es häufiger Patienten mit einer weniger schwerwiegenden quantitativen RS. Wird die quantitative RS erfolgreich therapiert, ist meist auch eine Verbesserung der qualitativen Wahrnehmung zu verzeichnen (Keller und Malaspina, 2013, S. 2). Es gilt dabei zwei Arten von qualitativen RS zu unterscheiden. Das ist zum einen die Parosmie, welche bei Leopold (2002) auch als Troposmie bezeichnet wird, und zum anderen die Phantosmie. Bei ersterer wird ein anwesender Duftstoff verändert im Vergleich zu dem im Gedächtnis gespeicherten Riecheindruck empfunden (Leopold, 2002, S. 611; Croy et al., 2014, S. 186). Als Ursache kann es sowohl periphere als auch zentrale Gründe geben. Bei der peripheren Theorie wird von einem Funktionsverlust der ORN ausgegangen, welche dadurch ein inkomplettes Bild des Duftstoffs erzeugen. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der zentralen Theorie um eine Störung integrativer und interpretativer Zentren (Leopold, 2002, S. 611). Die Patienten geben dabei entweder an, dass alle Düfte identisch verändert undefinierbar riechen, oder dass jeder Duft anders, aber definierbar riecht (Leopold, 2002, S. 612). Ist von Phantosmie die Rede, kommt es zu einer spontanen Geruchsempfindung ohne äußere Reizeinwirkung, also ohne eine relevante Geruchsquelle, die länger als ein paar Sekunden anhält und sich somit von der olfaktorischen Halluzination



## Theoretische Grundlagen

abgrenzt (Leopold, 2002, S. 611; Doty, 2009, S. 76; Hummel et al., 2012, S. 2). Auch hier können periphere und zentrale Ursachen unterschieden werden. Es handelt sich wahrscheinlich um ORN, die abnormale Signale zum ZNS senden, sowie zentrale überfunktionelle Hirnareale, die selbstständig Geruchsempfindungen generieren (Leopold, 2002, S. 612). Davon abzugrenzen ist der Phantomgeruch, der Teil einer komplexen psychischen Erkrankung ist und im Vergleich zur Phantomsie nicht isoliert vorkommt (Croy et al., 2014, S. 186). Die qualitative Verzerrung scheint somit im Zusammenhang mit neuronalen Re- und Degenerationen aufzutreten, bei denen ein Teilverlust der ORN zu einem in der Integrität gestörten Gesamtbild führt (Leopold, 2002, S. 613; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 79f). Die Abb. 23 stellt bildlich die Entstehung einer Parosmie dar. Der

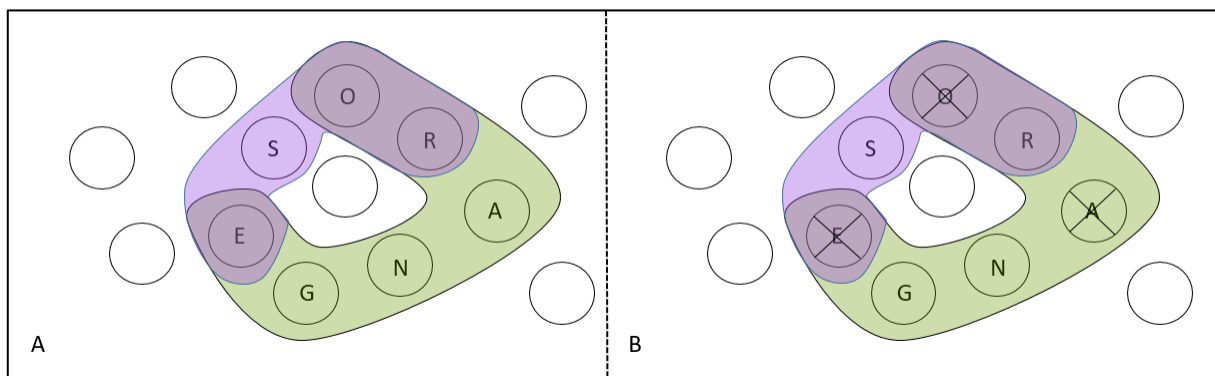


Abb. 23: Bildliche Darstellung der Entstehung einer Parosmie A: gesunde Wahrnehmung der Gerüche ROSE und ORANGE; B: Parosmie durch teilweise Beschädigung der Rezeptoren, „RS“ statt „ROSE“ und „RNG“ statt „ORANGE“ (in Anlehnung an: Hummel und Welge-Lüssen, S. 80, Abb. 6.2)

genaue molekulare Mechanismus und der Entstehungsort sind aber bislang noch unklar (Mueller et al., 2005, S. 477). Ein Testverfahren zur objektiven Bestimmung von Parosmie und Phantomsie ist bislang noch nicht auf dem Markt. Deshalb wird auf die Beschreibung durch den Patienten zurückgegriffen, die anhand von drei gezielten Fragen mittels der 4-Punkte Skala (0-3 Punkte) kategorisiert werden kann. Es geht dabei um die Überprüfung der Häufigkeit, der Intensität und der daraus resultierenden Konsequenzen. Eine mindestens täglich auftretende Dysosmie von starker Intensität mit der Folge einer Gewichtsabnahme oder auch der Vermeidung bestimmter Handlungen und Räume, ergibt in der Summe eine Punktzahl von drei, welche sich aus dem maximal einen zu erreichendem Punkt pro Kategorie zusammensetzt (Hummel und Stuck, 2010, S. 54). In der Studie von Mueller et al. (2005, S. 477) zeigte sich auch, dass bei Patienten mit einer Parosmie das OB-Volumen deutlich kleiner war im Vergleich zu Patienten ohne Parosmie. Dies lässt vermuten, dass durch die Abnahme von Interneuronen im OB die laterale Hemmung vermindert wird und dadurch ein

## Theoretische Grundlagen

ungeordneteres Aktivierungsmuster entsteht, welches den verzerrten Geruch ausmacht (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 54). Haben Patienten neben dem quantitativen Riechdefizit auch noch eine qualitative Verzerrung, fällt ihnen die Bewältigung im Umgang mit der RS meist schwerer, da die Beeinflussung der Lebensqualität durch die ständige Erinnerung an das Problem meist stärker ist (Leopold, 2002, S. 611; Croy et al., 2014, S. 187). Die Missempfindungen können gelegentlich gestoppt werden, indem ein Nasenloch mittels „nasal saline drops“ okkludiert wird (Leopold, 2002, S. 612) oder eine Rhinitis medicamentosa durch Oxymetazolin HCl- Nasentropfen hervorgerufen wird, um dadurch den Luftstrom zur Riechspalte zu blockieren. Auch eine Anästhesie von ORN kann temporär Linderung schaffen, jedoch mit der Gefahr dass der Geruch dadurch gänzlich verschwindet (Leopold, 2002, S. 612).

## 2.5 Therapieansätze bei Riechstörungen

Einige Therapieoptionen bei RS wurden schon wissenschaftlich untersucht, jedoch bisher ohne bahnbrechenden Erfolg bei allen Formen von RS. Im Folgenden soll auf einzelne Therapieansätze zur Behandlung von olfaktorischen Störungen eingegangen werden. Diese sind in der Abb. 24 als Übersicht dargestellt. Grundsätzlich wird dabei zwischen einer sinunasalen und nicht-sinunasalen Genese unterschieden.

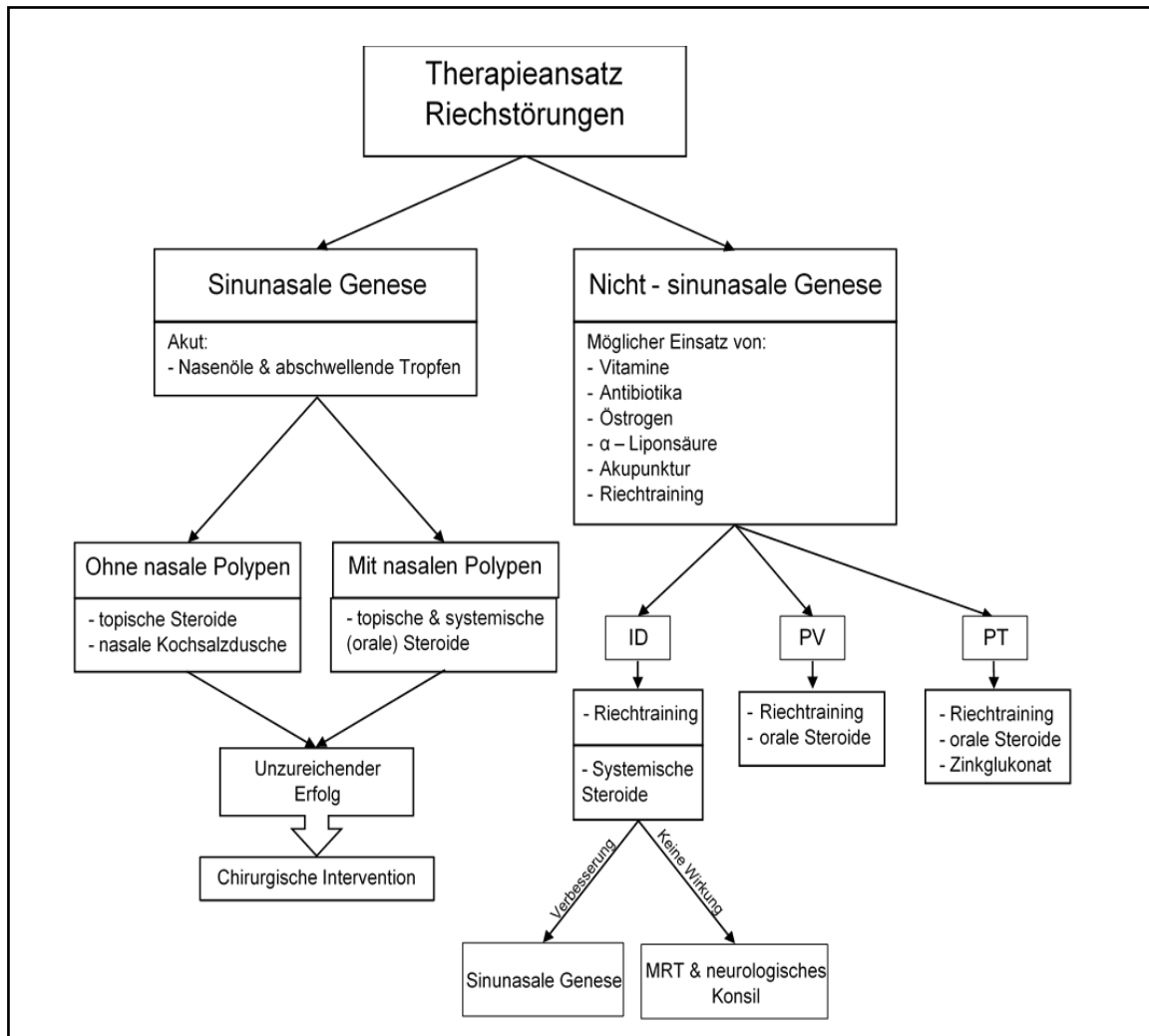


Abb. 24: Therapieansätze bei Riechstörungen (in Anlehnung an: Damm et al., 2004; Förster et al., 2004; Heilmann et al., 2004; Fokkens et al., 2012; Kühn et al., 2016)

Die Erfolgswahrscheinlichkeit der Erholung des Geruchssinns sinkt mit bestehender Dauer der RS und muss ins Verhältnis zu den angewandten Therapieformen gesetzt werden (Temmel et al., 2002, S. 635).

Beginnend mit der sinunasalen Genese einer RS, die in der Therapie wohl am erfolgsversprechendsten scheint, empfehlen Fokkens et al. (2012, S. 214) im „European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012“ bei einer chronischen Rhinosinusitis ohne nasale Polypen topische Steroide und eine nasale Kochsalzdsuche mit dem Empfehlungsgrad A, was auch schon 1997 durch eine Studie von Mott et al. (1997, S. 367) gezeigt wurde. Nach Hummel et al. (2012, S. 7) kann durch topische Steroide lediglich eine kurzfristige Besserung des Riechens erreicht werden, mit der Begründung dass die Riechspalte vom Medikament nur unzureichend erreicht und lediglich die Nasendurchgängigkeit bei SND durch das nasal applizierte Spray verbessert wird (Heilmann et al., 2004, S. 3). Der entzündliche Prozess kann auch im OB oder in höheren kortikalen Strukturen liegen und dann nicht von den topischen Steroiden, sondern nur von Systemischen erreicht werden (Hummel et al., 2012, S. 7). Um besser an den Wirkungsort zu gelangen, wird im Artikel von Hüttenbrink et al. (2013, S.5) eine Empfehlung zur Verwendung eines extralangen Applikators oder der Verabreichung in Kopf-Hänge-Lage ausgesprochen. Bleibt eine Besserung aus, kann auch bei gegebener Indikation die chirurgische Intervention durch beispielsweise eine Septumplastik oder Nasenmuschelverkleinerung in Betracht gezogen werden (Förster et al., 2004, S. 682; Drews und Hummel, 2016, S. 122). Die chirurgische Intervention bei RS wird nicht empfohlen und soll nach der Leitlinie 2016 eine Einzelfallentscheidung bleiben, da eine OP das Risiko einer Riechverschlechterung birgt (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 14). Ebenso zeigte sich in einer Studie von Hummel und Stuck (2010, S. 659), dass durch den Einsatz des topischen Kortikosteroids Mometason bei einer allergischen Rhinitis eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle erreicht wurde. Liegen zusätzlich nasale Polypen vor, wird eine Behandlungsempfehlung Grad A sowohl für die topischen als auch für die oralen Steroide gegeben (Fokkens et al., 2012, S. 216f; Banglawala et al., 2014, S. 986). Dabei liegt laut Damm et al. (2004, S. 117) der Nutzen der topischen Steroide nur in der Verbesserung der nasalen Polyp-Rückbildung, jedoch nicht in einer Verbesserung des Geruchssinns, was einen Widerspruch zum Einsatz von topischen Steroiden bei einer chronischen Rhinosinusitis ohne Polypen darstellt. Analog zu der neuen Leitlinie 2016 tragen die Steroide weniger zu einer Verbesserung des Geruchssinns bei als vielmehr zu einer Behandlung der gesamten Erkrankung (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 17). Die Dosis des verabreichten Kortikosteroids und die Therapiedauer sind in den verschiedenen Kliniken sehr uneinheitlich (Hummel und Stuck, 2010, S. 658). Nach Damm et al. (2004, S. 115) gibt es eine Schwankungsbreite der Therapiedauer von einer Woche bis zu 9 Monaten und der Dosierung systemischer Steroide von 20-250 mg/d. Hummel et al. (2012, S. 7) raten bei der systemischen Steroidtherapie zu einem Dosierschema in Form eines Intensivkurses. Beginnend mit 40 mg wird alle zwei Tage

eine Dosisreduktion um 5 mg vorgenommen. Dies kann auch bei einer ID Genese angewandt werden, um einen entzündlichen Prozess auszuschließen (Hummel et al., 2012, S. 7). Hierbei gilt nach Förster et al. (2004, S. 682) eine zehn- bis zwölf-tägige systemische Kortisontherapie (60 mg Prednisolonäquivalent) als gerechtfertigt. Kommt es zu einer Verbesserung, ist von einer sinunasalen Ursache auszugehen. Bleibt der Geruchsverlust hingegen unverändert, müssen weitere Untersuchungen wie MRT und neurologisches Konsil durchgeführt werden, um eine neurodegenerative Erkrankung auszuschließen (Förster et al., 2004, S. 682). Die Wirkung der steroidhaltigen Therapie ist wahrscheinlich antiinflammatorisch. Sie kann jedoch nicht als alleinige Wirkung gesehen werden, da es auch Effekte durch orale Kortikosteroide (40 mg/d Prednisolon ausschleichend über 21 Tage) bei PV und ID Ätiologie gibt, die eventuell in der Beeinflussung der Natrium-Kalium-ATPase in den ORN oder der Glukokortikoidrezeptoren begründet liegen (Damm et al., 2004, S. 117; Heilmann et al., 2004, S. 1; Hummel und Stuck, 2010, S. 658). Jedoch profitieren nach Schriever et al. (2012, S. 284) Patienten mit sinunasaler Genese vorrangig von der systemischen Prednisolon Behandlung. In der Studie von Damm et al. (2004, S. 115) wurden bei sinunasaler Genese 68 % der Patienten mittels Steroide und Antibiotika und bei PV Genese 48 % mittels Steroide und 34 % mit Vitaminen (insbesondere Vitamin B12) behandelt, während bei der PT Genese die Verordnung von Vitaminen mit 16 % führend war, gefolgt von Zink und Steroiden. Kühn et al. (2016) erweitern das Therapiespektrum bei der chronischen Rhinosinusitis um schleimhautpflegende Nasenöle und abschwellende Nasentropfen im Akutfall. Nach Hummel und Stuck (2010, S. 658) liegen zur medikamentösen Therapie bisher noch keine festen Standards vor. Deshalb sind in der Praxis eine Reihe von Medikamenten zu finden, welche vor allem bei RS nicht-sinunasaler Genese zum Einsatz kommen, ohne dass es dafür einen Wirksamkeitsnachweis gibt (Förster et al., 2004, S. 682). Zu diesen Medikamenten zählen:

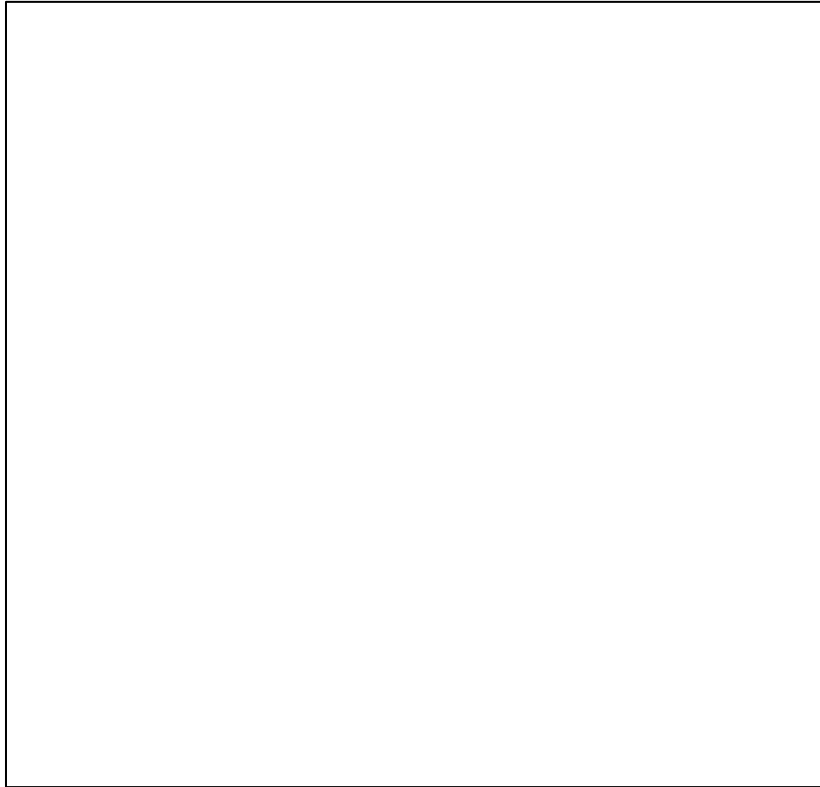
- Vitamin A, B6, B12
- Minocyclin
- Östrogen
- Zink
- Alphaliponsäure

Bei dem Antibiotikum Minocyclin bestand der Verdacht der antientzündlichen Wirkung, die auch für die Steroide vermutet wird. Hinzu kam bei dem Antibiotikum die antiapoptische Wirkung mit einer damit verbundenen Beschleunigung der ORN-Erholung. Diese Wirkungen vom Minocyclin wurden in der doppelblinden Studie von Reden et al. (2011, S. 2) mit 55 PV Patienten nicht bestätigt. Hierbei wurde gezeigt, dass Minocyclin sich nicht wesentlich auf eine Besserung des Geruchssinns im Vergleich zu Placebo auswirken konnte (Hummel und Stuck, 2010, S. 658). Somit gilt der Einsatz von Antibiotika, auch laut Damm et al. (2004, S. 118), als

rein empirisch. Außerdem beschreibt Hummel et al. (2012, S. 7) den Einsatz von Östrogen, Zink, Minocyclin, Vitamin A (10.000 IE oral über vier Wochen) und Akupunktur ebenfalls als unwirksam. Bei der Verordnung von Zink wird wohlmöglich verwechselt, dass dies nicht für die Therapie von RS, sondern eher bei ID Dysgeusie zum Einsatz kommen soll (Hummel und Stuck, 2010, S. 659). Allerdings wird in der Leitlinie S. 26 ein Therapieversuch mit Zinkglukoronat und ggf. systemischen Steroiden empfohlen (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016). Die Studie von Reden et al. (2012, S. 2) zur Therapie von RS bei PV und PT Patienten mittels systemisch verabreichtem Vitamin A (10.000 IE) über drei Monate zeigte keinen Effekt. Der vermehrte Einsatz von Vitamin A und B12 wird durch Damm et al. (2004, S. 118) aufgrund der unzureichenden Datenlage als nicht gerechtfertigt eingeschätzt und führt im Fall des Vitamin A nur bei einem Vitaminmangel zur signifikanten Besserung des Riechvermögens. Lediglich die Therapie mit Alpha-Liponsäure (600 mg/d über 4,5 Monate im Durchschnitt) wies in der Studie von Hummel et al. (2002, S. 2076) eine deutliche Verbesserung der Riechleistung bei PV Patienten auf, die jünger als 60 Jahre alt waren, jedoch ohne Vorlage einer Kontrollgruppe (Drews und Hummel, 2016, S. 126). Dieser Effekt wird im Buch von Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 81) allerdings negiert und muss laut der neuen Leitlinie zu Riech- und Schmeckstörungen 2016 durch eine größere Fallzahl belegt werden. Des Weiteren berichten Kühn et al. (2016, S. 17f.) von einem erfolgreichen Therapieansatz des RT bei PV, PT und ID RS, auf den im nachfolgenden Kap. 2.6 detaillierter eingegangen wird. Laut der aktuellen Leitlinie 2016, S.25 wird das RT beim PV und PT Riechverlust im ersten Jahr nach dem Auftreten des Dysosmie angeraten. Sehr umstritten ist der Einsatz der Akupunktur. Während es im Rahmen einer Studie von Hauswald (1999) mit 80 eingeschlossenen Patienten bei einer 2-mal wöchentlichen Behandlung zu einer 70%ige Besserung bei den PV Hyposmikern kam, brachte eine Akupunktur im anosmischen Bereich keine signifikante Verbesserung (Hauswald et al., 1999). Ebenso wurden die Vorteile der Akupunktur verglichen mit Vitamin B bei PV Patienten im Rahmen der Studie von Vent et al. (2010) durch Silas und Doty widerlegt (Silas und Doty, 2010, S. 603).

Aufgrund der fehlenden Standards gibt es auch uneinheitliche Therapiepläne in 69 deutschen, 19 österreichischen und zwölf Schweizer HNO-Kliniken, die im Rahmen der Studie „Olfactory dysfunctions: Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland“ von Damm et al. (2004) befragt wurden. Alle befragten Kliniken gaben die Verordnung von Pharmakotherapie an, wie in Abb. 25 dargestellt, wobei lokales Kortison unabhängig von der Genese mit über 80 % führend war, gefolgt von der systemischen Verabreichung (65 %). Dies steht im Widerspruch zur Studie von Heilmann et al. (2004), welche ergab, dass Mometason Nasenspray keine signifikante Besserung der Riechleistung bewirkte. Bei einer

systematischen Verabreichung zeigten sich hingegen schon Verbesserungen, die auch bei PV- und ID- Genese nachgewiesen werden konnten (Heilmann et al., 2004, S. 1). Der Verordnung von Kortikosteroiden folgt das Rezeptieren von Antibiotika (57 %), Vitaminen und Spurenelementen.



Weniger als 6 % der befragten Kliniken bringen alternative Behandlungsmöglichkeiten, wie RT, Akupunktur oder Homöopathie zum Einsatz (Damm et al., 2004, S. 114f). Ein aufklärendes Krankheitsgespräch mit Hilfestellungen zur Krankheitsbewältigung ist in jedem Fall ratsam (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 12).

### 2.6 Riechtraining als ein Bestandteil der Therapie von Riechstörungen

Als RT wird die regelmäßig wiederholte Geruchsexposition mit einem oder mehreren Duftstoffen bezeichnet. Die Duftstoffe werden aktiv und bewusst wahrgenommen. Um mehr Duftmoleküle zum OE zu transportieren, kann durch Schnüffeln der Luststrom verstärkt werden (Martin, 2013, S. 2). „Die Regenerationsfähigkeit und Neuroplastizität des

olfaktorischen Systems lassen trotz eingeschränkter Therapieoptionen bei einigen Erkrankungen positive Prognosen über den Verlauf zu.“ (Kühn et al., 2016, S. 4). Diesen Funktionsvorteil des Geruchssinns macht sich das RT zunutze, da durch das RT eine Verlängerung der Neuronenüberlebenszeit vermutet wird (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 17). Durch das zweimal tägliche Schnüffeln am Morgen und am Abend an verschiedenen Düften soll die Regenerationsfähigkeit der ORN im OB und die Regeneration des OE angeregt werden und dadurch ein Leistungserhalt oder auch eine -steigerung erzielt werden (Wang et al., 2004, S. 237; Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 139; Kollndorfer et al., 2014, S. 2). Nicht zu empfehlen ist eine dauerhafte Exposition gegenüber dem Duftstoff, da es infolgedessen zu einem Gewöhnungseffekt kommt (Kühn et al., 2016, S. 17f). Nach Hummel et al. (2009a, S. 496) zeigte sich durch ein zwölfwöchiges RT mit den Düften Rose, Eukalyptus, Zitrone und Nelke bei zehn von 36 Patienten (28 %) eine Steigerung der olfaktorischen Funktion. Daraufhin gab es ab 2009 eine Reihe von Studien, die sich mit dem Thema RT bei Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion beschäftigten. Auf jene Studien wird im Rahmen der Diskussion Bezug genommen und die Wirksamkeit der vorliegenden Studie in Vergleich zu den zahlreich durchgeführten Studien seit 2009 gesetzt.



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, klinisch randomisierte, unverblindete und kontrollierte Interventionsstudie, die am 13.08.2014 mit der Ethikantragsnummer EK 312082014 von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden positiv begutachtet wurde. Die Patientenklientel wurde am 06.02.2015 um die ID RS erweitert und ebenfalls genehmigt. Die Studie erfolgte unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki. Studienleiter ist Prof. Dr. med. Thomas Hummel, Leiter des Funktionsbereiches Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde des Universitätsklinikums Dresden. Die Stichprobengröße wurde anhand der G-Power Software (Faul et al., 2007) ermittelt. Um mäßige Effekte von  $f = 0,25$  zu erkennen (Sorokowska et al., 2017) sollte die Stichprobengröße mindestens 90 Probanden umfassen. Um diese Mindestanzahl zu erreichen, wurden fast doppelt so viele Teilnehmer rekrutiert. Die Gesamtanzahl belief sich zu Beginn des RT auf 179 Patienten.

Die Patienten stellten sich im Zeitraum vom 13.10.2014 bis 07.03.2016 in der Abteilung Riechen und Schmecken der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität Dresden aufgrund subjektiv vermindertem Geruchs oder Feingeschmacks vor. Innerhalb dieser Sprechstunden wurden die Patienten rekrutiert und im Zeitraum vom 09.04.2015 bis 26.09.2016 zu einer zweiten Testung erneut vorstellig. Die Teilnahme der Patienten erfolgte auf freiwilliger Basis und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden. Die Patienten wurden über den Hintergrund, das Ziel und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde sowohl mündlich als auch durch eine schriftliche Einwilligungsgenehmigung festgehalten, in der die Zustimmung für die anonyme Aufzeichnung, wissenschaftliche Auswertung und Weitergabe persönlicher Daten im Rahmen der Studie erteilt wurde.

Nach einer HNO-ärztlichen Untersuchung der Patienten mittels Endoskopie von Nase und Nasenrachenraum, und der Beurteilung der Riechspalte durch einen Arzt erfolgte bei der ersten Vorstellung das Anamnesegespräch. Dieses wurde nach einem standardisierten Bogen im Funktionsbereich Riechen und Schmecken durchgeführt mit der Klärung von u.a. dem Raucherstatus, Alkohol- und Drogenkonsum, Medikamenteneinnahmen und Voroperationen an der Nase (Anhang 4, 5). Die aktuelle Beschwerdesymptomatik und der zeitliche Zusammenhang zwischen der Entstehung der RS und einem auslösenden Ereignis wurde erfragt und dokumentiert. Im Anschluss dessen wurde mittels Sniffin' Sticks der SDI-Wert

## Material und Methoden

ermittelt und die Patienten als anosmisch, hyposmisch oder normosmisch klassifiziert. Stellten sich die Patienten mit einer RS vor, erfüllten die Einschlusskriterien und hatten Interesse an der Studienteilnahme, erfolgte eine randomisierte Zuteilung in die drei verschiedenen TG. Gruppe 1 führte das RT mit vier verschiedenen einzelnen Molekülen durch, Gruppe 2 mit vier gemischten Düften und Gruppe 3 war durch den häufigen Austausch von jeweils vier (komplexen) Düften alle zwei Monate charakterisiert. Die detaillierte Trainingsdurchführung findet sich im Kap. 3.4. Nach der Einführung in den Ablauf und die wöchentliche Dokumentation des häuslichen RT wurden die Patienten erst nach einer sechsmonatigen Trainingsphase erneut telefonisch kontaktiert, um einen Wiedervorstellungstermin zu vereinbaren. An diesem Termin wurde erneut der Sniffin'-Sticks-Test zur Ermittlung des SDI-Wertes durchgeführt, der Dokumentationsbogen eingesammelt und das subjektive Erfolgsempfinden des RT erfragt. Insgesamt dauerten diese Untersuchungen im Schnitt jeweils 30 Minuten pro Sitzung. Der Studienablauf ist grafisch in der Abb. 26 zusammengefasst.

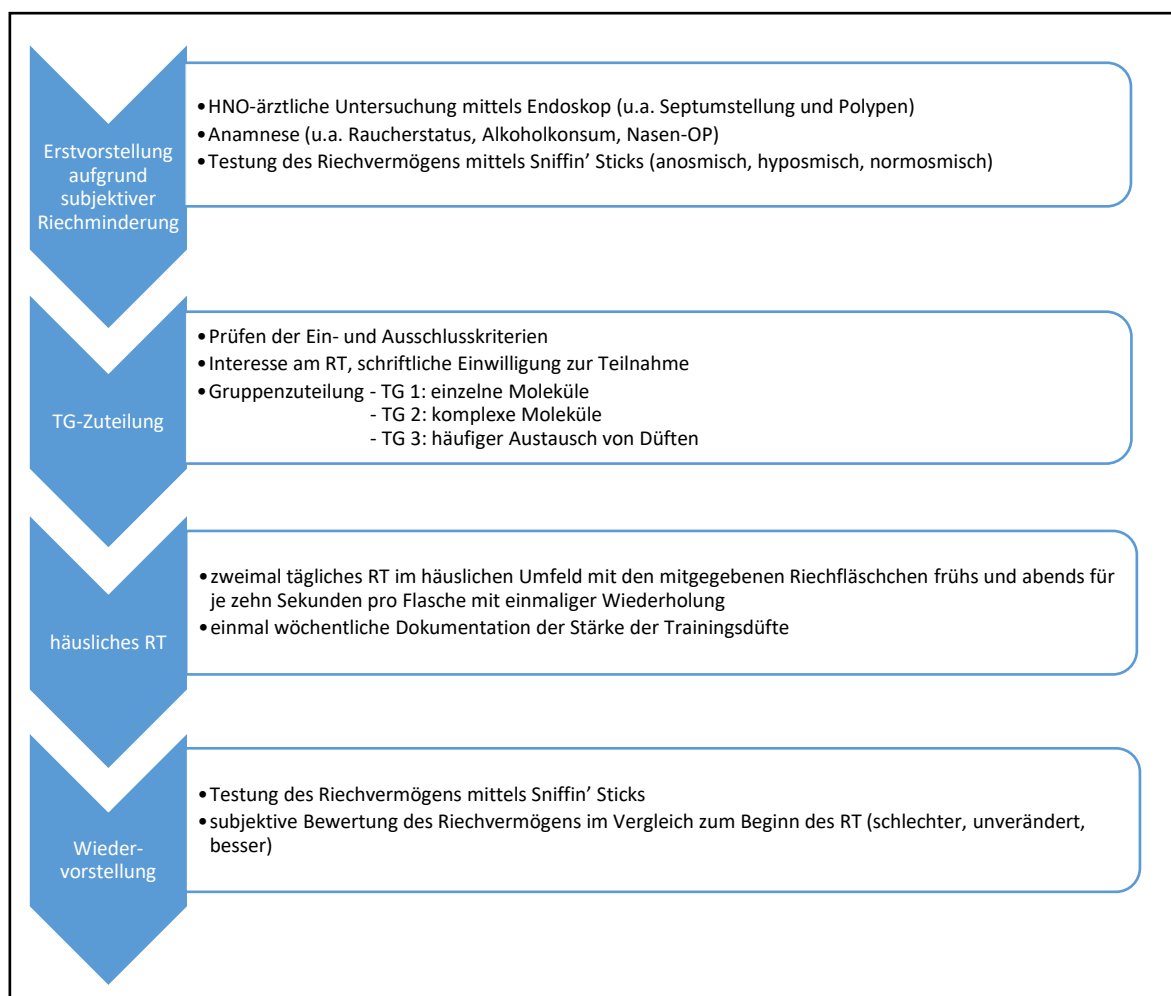


Abb. 26: Ablauf der Studie beginnend mit der Erstvorstellung bis zum Wiedervorstellungstermin

### 3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden

Die Patienten mussten vor Aufnahme in die Studie einige Fragen beantworten, um die Kriterien für Ein- und Ausschluss festmachen zu können. Das Mindestalter betrug 18 Jahre und es galt eine freiwillige Bereiterklärung für die Studie. Außerdem wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen subjektiv verminderten Geruchssinn nach einem Virusinfekt im Rahmen eines URTI (postviral), einem Unfall (posttraumatisch) und durch eine bis zu diesem Zeitpunkt noch unklare Ursache (idiopathisch) angaben. 98 % der Patienten mit subjektiver Riechminderung zeigten auch bei der Testung mit den Sniffin' Sticks eine Hyp-/Anosmie. Demgegenüber handelte es sich bei den folgenden Angaben um Ausschlusskriterien: Alter unter 18 Jahren, Schwangerschaft, gesundheitliche Beeinträchtigungen durch z.B. PD, AD oder Niereninsuffizienz, die mit einer RS einhergehend sein könnten. Des Weiteren führte die Diagnose einer akuten bzw. chronischen Entzündung der Nase und Nasennebenhöhlen, die durch die vorangegangene HNO-ärztliche Untersuchung festgestellt wurde, zum Studienausschluss (Anhang 6).

### 3.3 Testung des orthonasalen Riechvermögens mittels „Sniffin' Sticks“

Mittels geeigneter Testverfahren kann das Ausmaß quantitativer RS (siehe Kap. 2.3) ermittelt werden. Es existieren ungefähr 200 psychophysische Testverfahren, von denen nur wenige validiert sind (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 43). Im Fall dieser Studie wurde die Sniffin'-Sticks-Testbatterie gewählt, die auf kognitive Leistungsfähigkeit und die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist. Diese wird von der Arbeitsgruppe für Olfaction and Gustation der deutschen Gesellschaft für HNO-Medizin empfohlen (Hummel et al., 2012, S. 5). Laut der S2k Leitlinie (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 9) finden die Stifte in 91 % der befragten HNO-Kliniken Anwendung. Diese Stifte wurden 1997 von Hummel et al. entwickelt, um einen wiederverwendbaren Testkit mit sowohl verbalen als auch nonverbalen Ansätzen zu besitzen (Hummel et al., 1997, S. 40; Hummel et al., 2007, S. 237). Es ist wichtig eine objektive Messmethode zur Charakterisierung der Natur und dem Grad des chemosensorischen Problems zur Verfügung zu haben, um die Gültigkeit der Beschwerden eines Patienten zu erfassen, sie zu spezifizieren und zuverlässig Veränderungen über einen Zeitraum zu dokumentieren, da die subjektive Einschätzung oft abweichend ist von der objektiven Erhebung. Weiterhin ist die objektive Erfassung des Riechvermögens auch für die Vergütung einer Behinderung von Bedeutung, die damit gutachterlich festgehalten werden kann (Doty, 2003, S. 462; Doty, 2009, S. 76). Im

## Material und Methoden

Allgemeinen hat die bilaterale Testung eine größere klinische Relevanz als die seitengetrennte Testung, jedoch wird hierbei immer die bessere Nasenseite bewertet (Doty, 2009, S. 76). Um optimale Testergebnisse zu erhalten, sollte der Raum ruhig und geruchsneutral sein, da sich die Patienten konzentrieren müssen und Adaptionsvorgänge verhindert werden sollen (Stuck et al., 2014, S. 328; Rumeau et al., 2016, S. 203). Während der Untersuchung trägt der Untersucher Handschuhe, um den Geruch von Cremes oder Ähnlichem zu verhüllen (Rumeau et al., 2016, S. 203). Die verwendeten Sniffin' Sticks sind für die orthonasale Testung entworfen und umfassen drei Untertests. Diese setzen sich zusammen aus der Ermittlung der Erkennungsschwelle, der Geruchsdiskriminierung und der Geruchserkennung (Kollindorfer et al., 2014, S. 2), wobei es sich bei den zwei Letztgenannten um überschwellige Tests handelt (Hummel et al., 2012, S. 5). Werden die Einzelergebnisse der drei Tests summiert, erhält man in der Summe den SDI-Wert, mit:

„S“ für Schwelle,

„D“ für Diskriminierung und

„I“ für Identifikation.

Die anfängliche Klassifizierung von SDI-Scores definierte eine funktionelle Anosmie ab einem SDI-Wert  $\leq 16,5$  Punkten, eine Normosmie ab einem SDI-Wert  $> 30,5$  Punkten und eine Hyposmie als Punktzahl zwischen diesen beiden Werten (Rumeau et al., 2016, S. 205; Hummel, 2017, S. 65). Auch wenn die Normalwerte nachträglich noch einmal gestaffelt nach Geschlecht und Alter verändert wurden, nachdem eine Studie von Hummel et al. (2007) an einer größeren Kohorte mit über 3000 Probanden durchgeführt wurden ist, wird sich in der Praxis an den Normwerten der 16- bis 35-jährigen unabhängig vom Alter der Patienten orientiert. Nach der Kohortenstudie von Hummel et al. (2007) liegt eine Normosmie bei einem SDI-Wert vor, der größer ist als die 10. Perzentile der Verteilung der Normalwerte der Studienpopulation gestaffelt nach Geschlecht und Alter (Hummel et al., 2007, S. 3; Rumeau et al., 2016, S. 205). Es wird also eine „Grenze zwischen Normosmie und Hyposmie in der Regel bei der 10. Perzentile der Verteilung der Riechleistung festgelegt“ (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47).

Diese Arbeit orientiert sich bei der Einteilung der quantitativen RS an der 10. Perzentile der SDI-Werte der 16- bis 35-jährigen, angelehnt an der Studie von Hummel et al. (2007, S. 240), die als Grenze von Normosmie zur Hyposmie einen SDI-Wert von 30,5 Punkten und zwischen Anosmie und Hyposmie einen Cut-off-Wert von 16,5 Punkten definiert (Abb. 27). Die drei Untersuchungsbereiche Schwelle, Diskriminierung und Identifikation sind so konzipiert, dass nach dem „Forced choice paradigm“ immer eine Antwort gegeben werden muss, egal ob der Patient einen Geruch wahrnimmt oder nicht. Dies erhöht die Testzuverlässigkeit (Hummel et

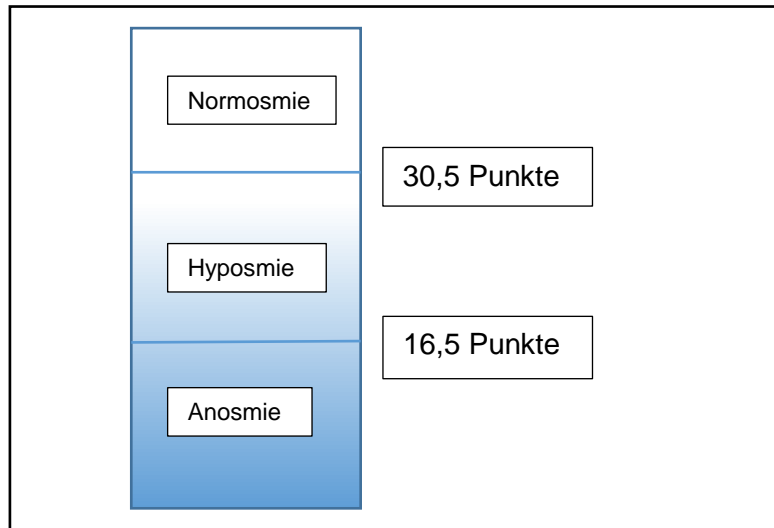


Abb. 27: SDI Cut-off-Werte (in Anlehnung an: Hummel et al., 2007, S. 240)

al., 2012, S. 5). Ab einer Änderung des SDI-Wertes von mindestens 5,5 Punkten (Gudziol et al., 2006, S. 1861) zwischen zwei Untersuchungen wird von einer klinisch signifikanten Änderung gesprochen. Eine klare Unterscheidung mittels der Stifte in eine periphere oder zentrale Schädigung bei dem jeweiligen Patienten und welche Ätiologie der RS zugrunde liegt, ist nicht möglich (Temmel et al., 2002, S. 639). Es können nur Vermutungen daraus hervorgehen, da mit jedem Test verschiedene Strukturen der olfaktorischen Informationsverarbeitung unterschiedlich stark angesprochen werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47; Hummel et al., 2012, S. 5). Ist beispielsweise nur die Riechschwelle verändert, deutet dies eher auf eine periphere Schädigung hin, während bei einer verminderten Diskriminationsfähigkeit der Verdacht einer ZNS Schädigung nahe liegt (Hüttenbrink et al., 2013, S. 3).

Zur Geruchsdarbietung werden filzstiftähnliche Vorrichtungen (Abb. 28, Abb. 29, Abb. 30) verwendet, die mit flüssigen Geruchsstoffen oder in Propylenglykol gelösten Geruchsstoffen gefüllt sind. Das Gesamtvolumen beträgt bis zu 4 ml. Nach Entfernung der Kappe wird der Duftstoff in einer konstanten Konzentration für ungefähr drei Sekunden in einem Abstand von 2 bis 3 cm unter der Nase freigesetzt (Hummel et al., 1997, S. 40; Kollndorfer et al., 2014, S. 2). Vorteil dieser Stifte ist, dass sie wiederholt einsetzbar und ein ½ bis 1 Jahr haltbar sind (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 44). Das Ergebnis wird auf einem dafür vorgesehenen Bogen festgehalten (Anhang 7).



Abb. 28: Testbatterie SDI-Test, Sniffin' Sticks Burkhard GmbH



Abb. 29: Riechstift Schwelle



Abb. 30: Riechstift Diskriminierung

### 3.3.1 Schwellentest

Der erste Teil der „Sniffin' Sticks extended“ Reihe von Burghart Messtechnik GmbH ist der Schwellentest. Er hat zum Ziel, die geringste Konzentration des dargebotenen Duftes zu bestimmen, bei der die Person einen Geruch wahrnimmt (Martin, 2013, S. 12). Er dient der Beurteilung der peripheren Riechleistung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 46). Der Test besteht aus insgesamt 48 Stiften zu jeweils 16 Triplets. Ein Tripletts setzt sich zusammen aus einem Stick mit rotem Stift-Ende, der als Target entweder mit n-Butanol (Beschriftungsfarbe Rot) oder mit 2-Phenethylamin (PEA) (Beschriftungsfarbe Schwarz) gefüllt ist, da diese zwei Stoffe eine geringe Trigemini-Komponente aufweisen (Hummel et al., 2012, S. 5; Rumeau et al., 2016, S. 204). Die anderen beiden Stifte mit jeweils einem grünen und einem blauen Stift-Ende enthalten als sogenannte Blanks nur das Lösungsmittel Propylenglykol (Burghart Messtechnik, 2017, S. 5). Der Stift mit dem roten Stift-Ende des Tripletts mit der Nummer 16 ist am niedrigsten konzentriert mit n-Butanol bzw. PEA und steigert sich auf die maximale Konzentration bis zum Stift Nummer eins (Rumeau et al., 2016, S. 205; Hummel, 2017, S. 17). Bei den Stiften handelt es sich um eine Verdünnungsserie in 16 Stufen beginnend bei Stift Nummer eins mit einer 4%igen Stammlösung in einer 1:2 Verdünnung mit dem Lösungsmittel (Hummel et al., 2007, S. 238; Hummel et al., 2012, S. 5). Um den Patienten mit dem Geruch vertraut zu machen, wird ihm zu Beginn der Testung der Stift mit der Nummer eins zum Riechen gegeben. Anschließend bekommt der Patient die Augen verbunden, um eine visuelle Identifikation nach Farben zu verhindern und die Testreihe startet mit Stift Nummer 16 (Hummel et al., 1997, S. 41). Dem Patienten werden nacheinander drei Stifte unter die Nase gehalten und er muss erkennen, welcher der drei Sticks mit dem Duftstoff gefüllt ist. Dabei muss er sich bei jedem Tripletts für einen Stift entscheiden und darf sich auch bei Unsicherheit nicht der Entscheidung entziehen (Martin, 2013, S. 12; Rumeau et al., 2016, S. 204). Zwischen zwei Tripletts ist eine kurze Erholung von 30 Sekunden vorgesehen (Rumeau et al., 2016, S.

## Material und Methoden

205). Liegt der zu Testende mit seiner Antwort falsch, wird die Konzentration schrittweise erhöht. Der Untersucher geht in zweier Schritten auf dem Untersuchungsbogen nach oben, wie in Abb. 31 ersichtlich von der Nummer 16 auf die Nummer 14 und fährt nach gleichem Schema fort, nur in einer anderen Reihenfolge der Stifte (Hummel et al., 2012, S. 5). Nach

				10	8	10	8
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8	xx				xx		xx
9		xx	xx		x-	xx	x-
10	-	xx	x-	-		-	
11		x-					
12	-						
13							
14	-						
15							
16	-						

Schwellenwert:  
 $(10+8+10+8) : 4 = 9$

- : falsche Antwort  
 x : richtige Antwort (Stift mit rotem Stifende erkannt)

Abb. 31: Ermittlung des Schwellenwertes (S) (in Anlehnung an: Hummel et al., 2012)

oben springen bedeutet in diesem Fall, eine höhere Konzentration zu wählen und umgekehrt. Dies wird so lange durchgeführt bis der Patient zweimal hintereinander den richtigen Stift (rote Kappe) angibt. Dies entspricht der Überschreitung seiner Geruchsschwelle (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47; Hummel, 2017, S. 18,19). An diesem Punkt beginnt die Schwellentestung, welche ab diesem Zeitpunkt nur noch in einer Schritten erfolgt. Wird eine Konzentration zweimal hintereinander richtig erkannt, wie im Beispiel der Abb. 31 bei Stift Nummer acht, bietet der Untersucher dem Patienten als nächstes den Stift mit der nächst niedrigeren Konzentration an, was in diesem Fall die Nummer neun wäre (Hummel et al., 2012, S. 5). Bei einer falschen Antwort wird zur nächst höheren Konzentration (niedrigere Zahl), was in diesem Beispiel die Stiftnummer Acht wäre, gewechselt. Liegt der Patient jedoch auch hier wieder mit seiner Aussage richtig, wird die Verdünnung neun erneut dem Patienten dargeboten und bei zweimalig richtiger Antwort auch als erkannt gewertet und erneut eine Verdünnungsstufe nach unten gegangen. Dies setzt sich solange fort bis er falsch liegt und der Untersucher auf eine niedrigere Verdünnung wechselt (Hummel, 2017, S. 19). Diese, als Up-and-Down Technik in Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 137) beschriebene Ermittlung der Wendepunkte, gilt als Grundlage der Bestimmung des Schwellenwertes. Daraus ergeben sich in Spalte eins, drei, fünf und sieben die oberen Wendepunkte, die durch eine zweimal hintereinander richtig gegebene Antwort bei einer bestimmten Konzentration zustande

kommen (xx) und in Spalte zwei, vier und sechs die unteren Wendepunkt, gebildet aus den einfach falschen Antworten oder einer richtigen und einer falschen Antwort ( – / x– ). Von den sieben erhaltenen Wendepunkten werden die letzten vier aus Spalte vier bis sieben zur Berechnung des Mittelwertes herangezogen. Die Summe der vier Wendepunkte dividiert durch vier ergibt den Schwellenwert „S“ (Daum et al., 2000, S. 645; Hummel, 2017, S. 57). Die maximale Punktzahl des Tests liegt bei 16 Punkten. Der minimale Wert beträgt einen Punkt, wenn der Patient auch die höchste Konzentration der Testreihe nicht korrekt herausfinden kann (Kobal et al., 2000, S. 206; Kollndorfer et al., 2014, S. 2).

Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 48) beschreiben zwei Schwellenkonzepte, die die Unregelmäßigkeiten bei der Detektion des Schwellenwertes zu erklären versuchen. Das ist zum einen die klassische Schwellentheorie nach Fechner (1860), nach der die Schwelle ein fester Punkt auf dem internen Reizkontinuum ist, bei dem der Umschlagpunkt immer identisch ist bei einer Person zwischen Wahrnehmung und Nicht-Wahrnehmung. Schwankungen entstehen nur durch Änderungen in Aufmerksamkeit und Motivation, die unter dem Begriff Beurteilungskontinuum zusammengefasst werden können. Dem gegenüber steht die moderne „Signalentdeckungstheorie“, die die Schwelle nicht als fixen Punkt, sondern als Bereich umschreibt. Die Reizschwelle ist also die Reizstärke, bei der 50 % der Düfte erkannt werden. Außerdem ist diese personenabhängig, je nachdem ob sich der Patient für oder gegen eine Wahrnehmung entscheidet. Minimiert wird dieser Fehler durch die Forced-Choice Methode, bei der immer eine Antwort gegeben werden muss.

### 3.3.2 Diskriminationstest

Der zweite Test der Testbatterie ist der Diskriminationstest. Mittels dieses Testes wird die Fähigkeit des Patienten untersucht, in wie weit er Gerüche voneinander unterscheiden kann (Hummel et al., 2012, S. 5). Es handelt sich um einen überschwelligen Test, der ebenfalls wie der Schwellentest aus 48 Stiften zu jeweils 16 Tripletts besteht, aber mit grüner Schrift versehen ist (Hummel et al., 1997, S. 41; Rumeau et al., 2016, S. 205). Dem Patienten werden auch hier verblindet nacheinander alle drei Stifte eines Tripletts einmal für jeweils drei Sekunden unter die Nase gehalten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47; Kühn et al., 2016, S. 8). Die Sticks mit der blauen und roten Kappe enthalten dabei den gleichen Duftstoff in hoher Konzentration, während sich der Stift mit der grünen Kappe unterscheidet und vom Patienten als dieser herausgefunden werden soll (Rumeau et al., 2016, S. 205). Auch bei dieser Testreihe muss der Patient nach dem „forced-choice“ Prinzip eine Antwort geben (Hummel et al., 1997, S. 39). Zwischen den einzelnen Tripletts muss dann eine Pause von



## Material und Methoden

30 Sekunden eingehalten werden. Es werden nacheinander alle 16 Triplets getestet. Der Untersucher dokumentiert auf dem Bogen mittels eines Kreuzes die Farbe des Stiftes, die vom Patienten als anders empfunden wurde (Abb. 32). Bei diesem Test kann eine Punktzahl von minimal 0 und maximal 16 Punkten erreicht werden (Rumeau et al., 2016, S. 205). Mit Hilfe des Diskriminationstests werden vorwiegend höhere kortikale Funktionen reflektiert (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47).

SNIFFIN' STICKS - DISKRIMINIERUNG (beidseitige Testung)																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis : \_\_\_\_\_

Abb. 32: Diskriminationstest

### 3.3.3 Identifikationstest

Der dritte und letzte Test der erweiterten Sniffin'-Sticks-Testreihe ist der überschwellige Identifikationstest. Er stellt die Aufgabe an den Patienten 16 Düfte richtig zu benennen. Dafür hat er pro Duft immer vier Auswahlmöglichkeiten auf einer Karte entweder in Form von Bildern oder Wörtern zur Verfügung und muss den am besten auf den Geruch zutreffenden Begriff auswählen (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 47; Hummel, 2017, S. 63). Der Untersucher setzt entsprechend der Patientenantwort das Kreuz auf den in Abb. 33 gezeigten Bogen. Die Stifte haben die Beschriftungsfarbe Blau. Die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 16. Wie auch der Diskriminationstest steht der Identifikationstest für die Darstellung der kortikalen komplexen Funktionen zur Verfügung (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 46). Der Identifikationstest ähnelt dem UPSIT-Test (University of Pennsylvania Smell Identification Test), nur dass statt der 40 mikroverkapselten Düfte lediglich 16 Düfte in Stiften präsentiert werden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 46; Hummel et al., 2012, S. 5).

Am Ende werden die drei Einzelergebnisse summiert und ergeben den SDI-Wert.

**SNIFFIN' STICKS - ERKENNUNG** (beidseitige Testung)

1	<input checked="" type="checkbox"/> Orange	<input type="checkbox"/> Brombeere	<input type="checkbox"/> Erdbeere	<input type="checkbox"/> Ananas
2	<input type="checkbox"/> Rauch	<input checked="" type="checkbox"/> Schuhleder	<input type="checkbox"/> Klebstoff	<input type="checkbox"/> Gras
3	<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Vanille	<input checked="" type="checkbox"/> Zimt	<input type="checkbox"/> Schokolade
4	<input type="checkbox"/> Schnittlauch	<input type="checkbox"/> Zwiebel	<input type="checkbox"/> Fichte	<input checked="" type="checkbox"/> Pfefferminz
5	<input type="checkbox"/> Kokos	<input type="checkbox"/> Kirsche	<input type="checkbox"/> Walnuss	<input checked="" type="checkbox"/> Banane
6	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input type="checkbox"/> Apfel	<input checked="" type="checkbox"/> Zitrone	<input type="checkbox"/> Grapefruit
7	<input type="checkbox"/> Gummibär	<input checked="" type="checkbox"/> Lakritz	<input type="checkbox"/> Kaugummi	<input type="checkbox"/> Kekse
8	<input checked="" type="checkbox"/> Terpentin	<input type="checkbox"/> Gummi	<input type="checkbox"/> Menthol	<input type="checkbox"/> Senf
9	<input checked="" type="checkbox"/> Knoblauch	<input type="checkbox"/> Zwiebel	<input type="checkbox"/> Sauerkraut	<input type="checkbox"/> Möhren
10	<input type="checkbox"/> Zigarette	<input checked="" type="checkbox"/> Kaffee	<input type="checkbox"/> Wein	<input type="checkbox"/> Kerzenrauch
11	<input type="checkbox"/> Melone	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input checked="" type="checkbox"/> Apfel	<input type="checkbox"/> Orange
12	<input type="checkbox"/> Senf	<input type="checkbox"/> Pfeffer	<input type="checkbox"/> Zimt	<input checked="" type="checkbox"/> Gewürznelke
13	<input type="checkbox"/> Birne	<input type="checkbox"/> Pflaume	<input type="checkbox"/> Pfirsich	<input checked="" type="checkbox"/> Ananas
14	<input type="checkbox"/> Kamille	<input type="checkbox"/> Himbeere	<input checked="" type="checkbox"/> Rose	<input type="checkbox"/> Kirsche
15	<input type="checkbox"/> Rum	<input checked="" type="checkbox"/> Anis	<input type="checkbox"/> Honig	<input type="checkbox"/> Fichte
16	<input checked="" type="checkbox"/> Fisch	<input type="checkbox"/> Brot	<input type="checkbox"/> Käse	<input type="checkbox"/> Schinken

Ergebnis : \_\_\_\_\_

Abb. 33: Identifikationstest mit den in grün richtig markierten Feldern

### 3.4 Durchführung des Riechtrainings

Nachdem die Patienten die Untersuchung und den Riechtest abgeschlossen und sich für die Studienteilnahme entschieden hatten, wurden sie in den Ablauf des RT eingeführt. Die Zuteilung zu den TG erfolgte dabei rein zufällig. Es wurden drei TG gebildet. Sie erhielten für das häusliche Training je nach Gruppe vier oder zwölf mit Duftstoff gefüllte Fläschchen (Abb. 34). Die Patienten wurden instruiert das Training zweimal täglich jeweils am Morgen und am



Abb. 34: Vier mit Duftstoff gefüllte Gläser

Abend durchzuführen. Nach dem Aufschrauben des Gläschens wurde an dem jeweiligen Duft für zehn Sekunden gerochen, anschließend das Gläschen wieder verschlossen und mit dem nächsten Duft fortgefahren bis an allen vier Gläsern gerochen wurde. Nach einer kurzen Pause wurde dieser Vorgang wiederholt. TG 1 übte dabei mit vier Düften, die sich aus einzelnen

Molekülen zusammensetzten, TG 2 hatte zum Training ebenfalls vier Düfte, die aber aus komplexen Stoffen aufgebaut waren und TG 3 wechselte alle zwei Monate zwischen den Riechquartetts, wodurch sie insgesamt über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,5 Monaten mit zwölf verschiedenen Düften übte. Die durchschnittliche Trainingszeit war in TG 1 und 2 mit 6,3 Monaten etwas geringer als in der 3. Gruppe. Nach dem selbstständig durchgeführten RT wurden die Patienten zu einer Wiedervorstellung (WV) eingeladen.

### 3.5 Zusammensetzung der Riechtrainingsdüfte

Bevor die genaue Zusammenstellung der RT-Düfte erläutert wird, erfolgt die Definition des Begriffes Duftstoff. Unter Duftstoff wird jegliche flüchtige Chemikalie verstanden, die durch Interaktion mit dem OE eine Geruchsempfindung auslöst. Als wichtige chemische Eigenschaften sind dabei unter anderem die Flüchtigkeit, seine Löslichkeit im nasalen Schleim, das Molekulargewicht, die Polarität und das Vorhandensein von Seitengruppen zu nennen (Finger et al., 2000, S. 258). Die Chemikalie muss also ausreichend flüchtig sein, um leicht zu verdunsten (Dampfdruck um 0,01 mmHg bei Umgebungstemperatur), eine relative Molekülmasse unter 300 haben und stark hydrophobe Regionen besitzen, um als Geruch wahrgenommen zu werden (Finger et al., 2000, S. 258).

Am Beispiel des Kaffee Aromas wird deutlich, dass nicht alle Anteile zum Geruch beitragen, denn von den 800 verschiedenen Chemikalien sind nur 20-30 für den charakteristischen Geruch verantwortlich (Finger et al., 2000, S. 258). Die meisten Düfte sind komplex, das heißt sie sind eine Mischung aus mehreren Einzelkomponenten (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 26). Doch dies muss nach Hummel und Welge-Lüssen (2009, S. 26) nicht zur Folge haben, dass dadurch mehr Glomeruli aktiviert werden, sondern es kann auch darin begründet liegen, dass auf OB-Ebene eine komplexere Interneuronenaktivierung stattfindet.

In der Tab. 3 sind die Duftstoffe aufgeführt, mit denen die Patienten der einzelnen Gruppen trainierten. Die Auswahl der Trainingsdüfte ist an das Geruchsprisma von Henning (1916) angelehnt. Es stellt die 6 olfaktorischen Grundqualitäten dar, die er als primäre Gerüche definiert. Dazu zählen neben blumig, faul und fruchtig auch aromatisch, brenzlich und harzig.

Tab. 3: Darstellung der Trainingsdüfte der einzelnen TG

Trainingsdüfte				
<b>TG 1</b> Woche: 1-24	Citronellal (fruchtig)	trans-Anethol (blumig)	Eucalyptol (harzig)	Eugenol (aromatisch)
<b>TG 2</b> Woche: 1-24	Eucalyptusöl (# S0100741)	Nelkenöl (# S0100148)	Rosenöl (# P0604034)	Zitronenöl (# P0119551)
<b>TG 3</b> Woche: 1-8	Rosenöl (# P0604034)	Nelkenöl (# S0100148)	Eucalyptusöl (# S0100741)	Zitronenöl (# P0119551)
<b>TG 3</b> Woche: 9-16	Zimtrindenöl (# S0100148)	Thymianöl (# P0604644)	Schokoladen- Aroma (# P0603444)	Pfirsich-Aroma (# P0606040)
<b>TG 3</b> Woche: 17-24	Kaffee-Aroma (# P0604646)	Lavendel (# P0123527)	Honig (# P0610351)	Erdbeer-Aroma (# P0603875)

TG 1 trainierte 24 Wochen mit vier einzelnen Moleküldüften (Einzelmolekül-Substanzen, Sigma-Aldrich, Deisenhofen, Deutschland), TG 2 führte 24 Wochen ein „komplexes“ RT durch mit vier Geruchsstoffmischungen mit dominanten Anteilen von Eucalyptus, Nelke, Rose und Zitrone (multimolekulare Substanzen von Frey und Lau, Henstedt, Deutschland) und TG 3 wechselte alle zwei Monate zwischen jeweils vier Duftstoffen aus (multimolekulare Substanzen von Frey und Lau, Henstedt, Deutschland). Die Patienten erhielten die Düfte in vier bzw. zwölf braunen 50 ml-Gläsern, die mit einem jeweils 1 ml getränkten Wattetupfer bestückt waren, um ein Auslaufen zu verhindern. Die Gläser waren nur mit Nummern versehen und dem Patienten war nicht bekannt, welcher Duftstoff sich in welchem Glas befand.

### 3.6 Dokumentationsbogen

Der zur Testung ausgehändigte Dokumentationsbogen (Anhang 8) galt der subjektiven Einschätzung der Patienten im häuslichen Training über die Zeit. Einmal in der Woche dokumentierten sie dort die Wahrnehmung der Stärke der einzelnen Trainingsdüfte. Die Skala erstreckte sich von 0-10 Punkte, wobei 0 als keine Wahrnehmung und 10 als sehr intensiver Duft zu werten ist (Abb. 35). TG 1 und 2 bewerteten dabei über den Trainingszeitraum immer die vier gleichen Düfte, während TG 3 in den Wochen eins bis acht die ersten vier Düfte (Rose, Nelke, Eukalyptus und Zitrone) einschätzte, in den Wochen 9-16 die nächsten vier Düfte

## Material und Methoden

(Zimtrinde, Thymian, Schokolade und Pfirsich) bewertete und schlussendlich in den Wochen 17-24 die letzten vier Düfte (Kaffee, Lavendel, Honig und Erdbeere) evaluierte.

<b>Riechtraining – Dokumentation</b>												
1. Woche -Datum:												
Duft 1	Stärke des Geruchs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Duft 2	Stärke des Geruchs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Duft 3	Stärke des Geruchs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Duft 4	Stärke des Geruchs	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Besonderes.....												
.....												

Abb. 35: Eine Zeile des Dokumentationsbogens (1. Woche)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenaufbereitung und Datenauswertung erfolgte mit den Programmen Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 23 (International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences). Dabei wurden im Rahmen der deskriptiven Analyse neben dem Mittelwert und der Standardabweichung auch die absoluten und relativen Häufigkeiten der vorliegenden Daten ermittelt. Darüber hinaus wurde der  $\chi^2$ -Test nach Pearson angewandt, um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen zu eruieren. Des Weiteren erfolgte der Einsatz der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, analysis of variance), um die Mittelwerte und Varianzen einzelner Daten zwischen den TG und innerhalb der Gruppen zu vergleichen. Da die Studie mehr als zwei TG umfasste, überstieg dies die Voraussetzungen eines t-Tests und erforderte den Einsatz einer ANOVA. Die ANOVA wurde benutzt für den Vergleich der Ergebnisse der Riechtestung zwischen den drei TG, die mittels Sniffin'-Sticks-Test eruiert wurden. Die zentrale Fragestellung der Analyse lautete, ob sich die Mittelwertveränderungen zwischen Beginn und Ende des RT zwischen den drei TG signifikant voneinander unterschieden. Die Analyse erfolgte durch den Vergleich der Varianz innerhalb einer Gruppe und zwischen den Gruppen. Das Signifikanzlevel wurde auf  $p=0,05$  gesetzt.

## 4.2 Deskriptive Analyse

In der vorliegenden Studie wurden n = 179 Patienten, davon 85 Männer und 94 Frauen mit PV, PT oder ID RS eingeschlossen. Von den 179 Patienten stellten sich 132 zur WV vor, was einem Drop-out von ungefähr 25 % entsprach. Drop-out Gründe waren vorwiegend der Zeitmangel der Patienten für eine WV oder eine fehlgeschlagene Kontaktaufnahme. Eine Person wurde aufgrund eines SDI-Wertes > 30,5 Punkte vor Beginn des RT aus der Studie ausgeschlossen. Absolute Zahlenwerte können der Abb. 36 entnommen werden.

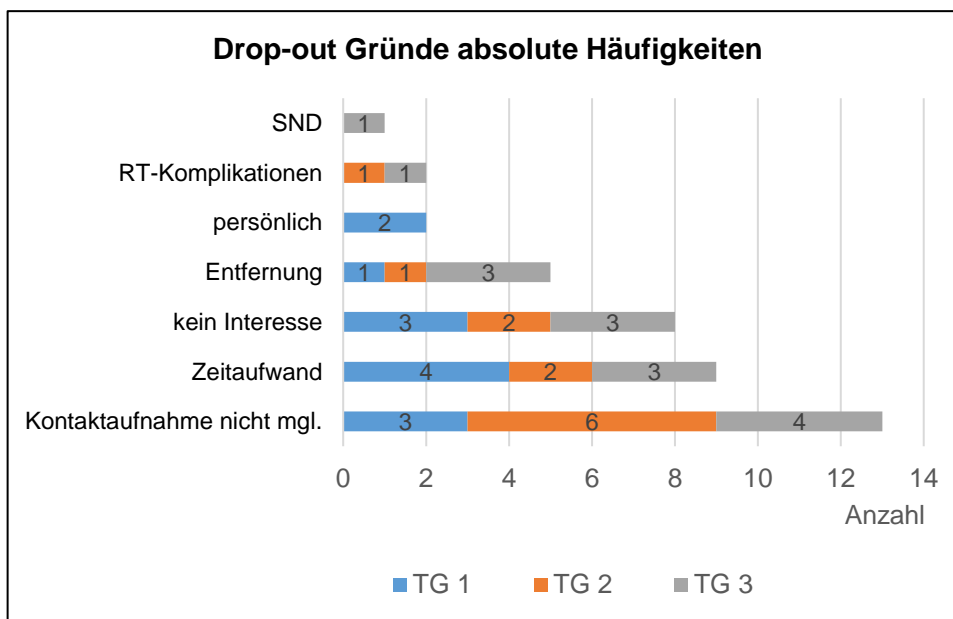


Abb. 36: Drop-out Gründe in der Studie mit Angabe der absoluten Zahlenwerte

Insgesamt konnten 179 Patienten für das RT rekrutiert werden. Ausschließlich 132 Patienten haben den Wiedervorstellungstermin wahrgenommen, sodass eine Differenzberechnung des SDI-Wertes zwischen vorher und nachher nur für diese Patientenzahl erfolgte. Bei den Daten der Parosmie- und Phantosmiegradveränderung sowie dem subjektiven Empfinden nach dem RT lag der Datensatz bei 156 bzw. 160 Patienten, da diese Informationen telefonisch erfasst werden konnten. Zur Datenauswertung wurden somit die Ergebnisse von 132 oder 156-160 Patienten herangezogen. Wie in Abb. 37 ersichtlich, waren von den 132 Patienten 57 mit einer PV Genese, 24 mit einer PT und 51 mit einer ID. Die Zuordnung zur jeweiligen TG erfolgte rein zufällig, sodass von einer Randomisierung gesprochen werden kann. In die TG 1 wurden 62 Patienten eingeschlossen, von denen sich 48 wiedervorstellten, in TG 2 waren 46 von insgesamt 61 Patienten zur Zweitvorstellung und in TG 3 stellten sich 38 von 56 Patienten wieder vor.

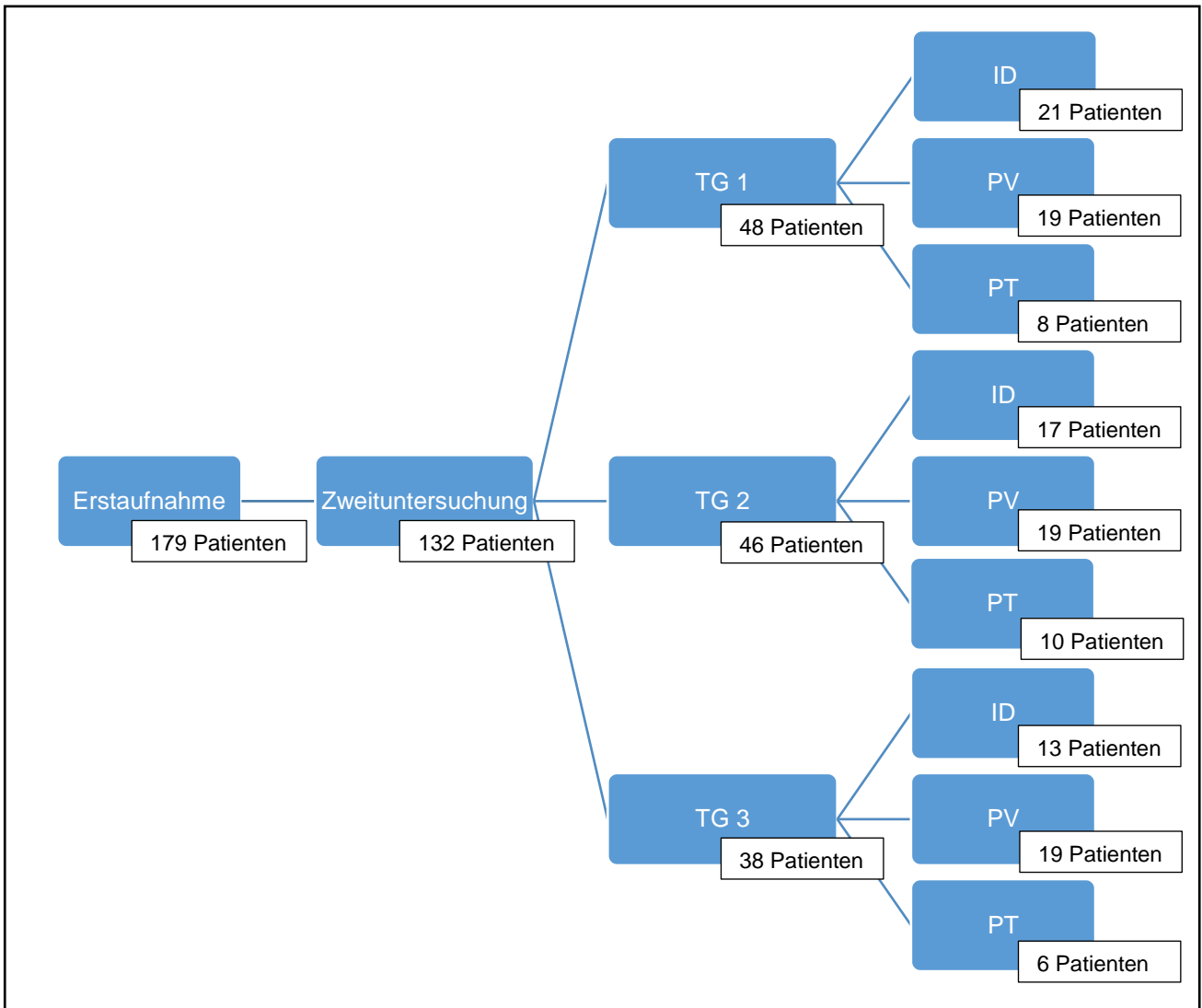


Abb. 37: TG-Verteilung mit Aufschlüsselung der Genese

Bei Betrachtung der Patienten, die das **RT nicht zu Ende** führten, zeigte sich ein **signifikant höherer mittlerer SDI-Wert bei der Erstuntersuchung** ( $MW = 20,4 \pm 6,2$ ) als bei den Patienten, die das RT abgeschlossen haben ( $MW = 16,5 \pm 6,7$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Schwere der olfaktorischen Beeinträchtigung das Durchhaltevermögen zur Durchführung des RT beeinflusste ( $t(177) = 3,45$ ;  $p = 0,01$ ).

Die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen RS-Genese und deren geschlechtsspezifische Verteilung in den TG kann der Abb. 37 und der Tab. 4 entnommen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den TG bezüglich der Verteilung der Genese ( $\chi^2(4) = 0,82$ ;  $p = 0,94$ ).



## Ergebnisse

Tab. 4: RS-Genese in den drei TG mit geschlechtsspezifischer Zuteilung

Kriterien	TG 1		TG 2		TG 3	
	n	%	n	%	n	%
Anzahl Wiedervorstelliger	48	36,1	46	34,6	38	29,3
ID ♀	9	6,8	11	8,3	4	2,9
ID ♂	12	9,0	6	4,6	9	6,8
PV ♀	9	6,8	13	9,8	9	6,8
PV ♂	10	7,5	6	4,5	10	8,3
PT ♀	3	2,3	5	3,7	3	2,3
PT ♂	5	3,7	5	3,7	3	2,3

Die Geschlechterverteilung war mit 66 Frauen und 66 Männern ausgeglichen (Tab. 5, Abb. 38). Bei der Verteilung von Männern und Frauen auf die TG zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $\chi^2(2) = 3,83$ ;  $p = 0,15$ ).

Tab. 5: Geschlechterverteilung

Geschlecht	TG 1		TG 2		TG 3	
	n	%	n	%	n	%
♀	21	43,75	29	63,0	16	42,0
♂	27	56,25	17	37,0	22	58,0

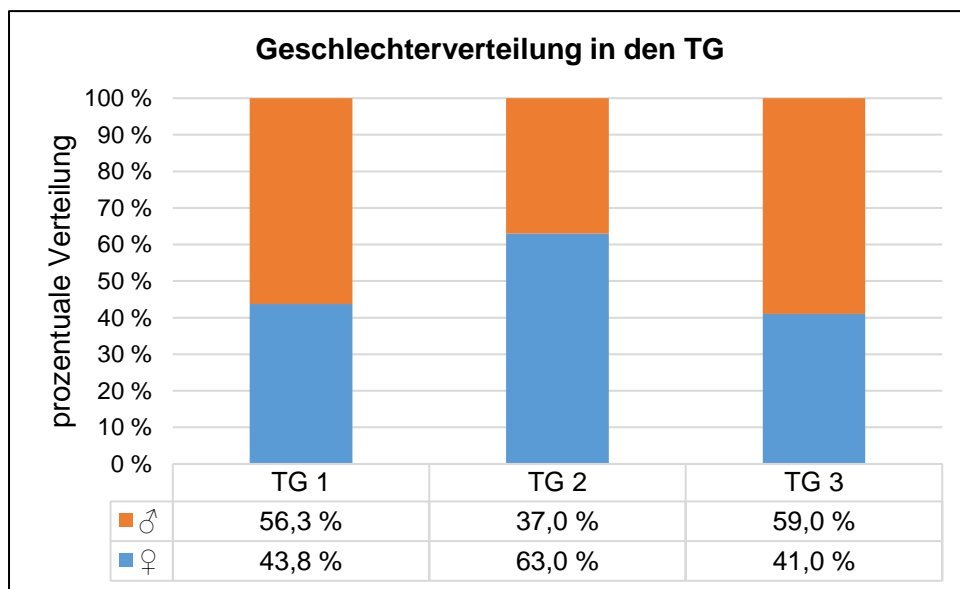


Abb. 38: Relative Häufigkeiten der Verteilung von Männern und Frauen in den TG

Das Alter variierte zwischen 27-82 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren (SD  $\pm$  11,69 Jahre). Die mittlere Altersverteilung und deren Standardabweichung in den jeweiligen TG ist in der Tab. 6 und der Abb. 39 dargestellt. Zusätzlich beinhaltet die Tab. 6 die

## Ergebnisse

absolute und relative Patientenzahl in den entsprechenden Altersgruppen. Bei dem Vergleich des mittleren Alters war ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den TG zu eruieren ( $F(2;129) = 0,18$ ;  $p = 0,83$ ). Somit waren bezüglich Geschlecht und Alter gleiche Voraussetzungen gegeben.

Tab. 6: Mittlere Altersverteilung (MW) und Standardabweichung (SD) in den TG, sowie im unteren Teil: Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Anzahl der Patienten in den verschiedenen Altersgruppen

Alter in Jahren	TG 1		TG 2		TG 3	
	n	%	n	%	n	%
18-35	0	0	3	6,5	1	2,5
36-55	23	48	13	28,3	14	38,5
> 55	25	52	30	65,2	23	59
MW	59,04		60,39		59,00	
SD	10,75		13,29		10,68	

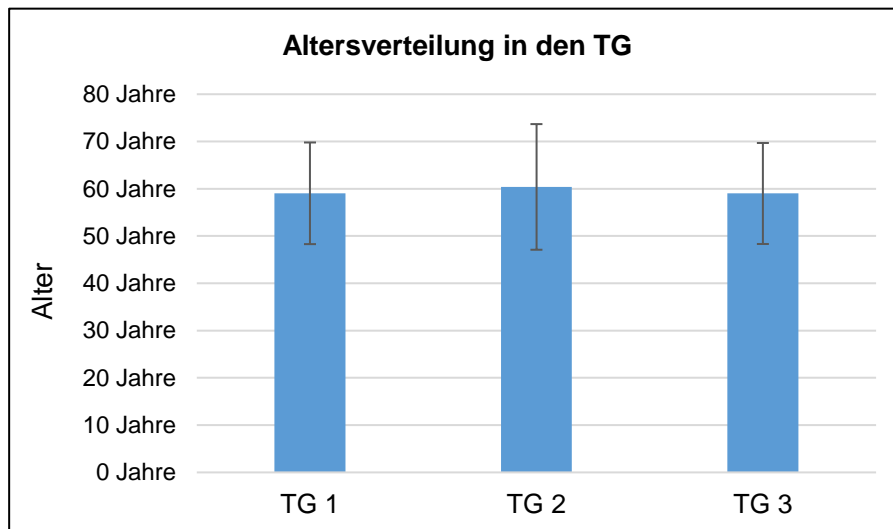


Abb. 39: Altersverteilung in den drei TG mit Darstellung der Mittelwerte (Balken) und Standardabweichungen (Linien)

Die zur WV erschienenen Patienten hatten im Schnitt eine 6,4-monatige Trainingszeit ( $MW \pm SD = 6,4 \pm 1,04$ ; Min = 4 Monate; Max = 12,5 Monate), die sich zwischen den TG nicht signifikant unterschied ( $F(2;129) = 0,62$ ;  $p = 0,54$ ). Die mittleren Trainingszeiträume und deren Standardabweichungen in den jeweiligen TG sind in der Tab. 7 und der Abb. 40 dargestellt.

Tab. 7: Mittlerer Trainingszeitraum (MW) und Standardabweichung (SD) in den TG

	TG 1		TG 2		TG 3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Trainingszeitraum in Monaten</b>	6,29	1,27	6,35	0,75	6,53	1,01

## Ergebnisse

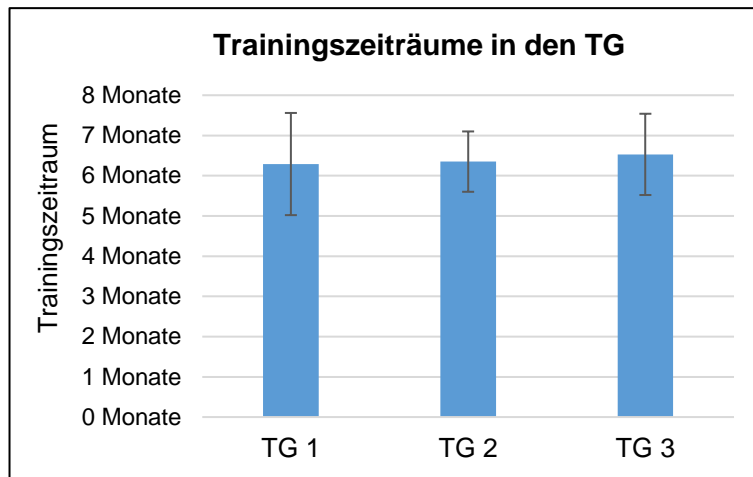


Abb. 40: Trainingszeiträume in den drei TG mit Darstellung der Mittelwerte (Balken) und SD (Linie)

Die Riechstörungsdauer bei der Erstvorstellung aller Studienpatienten ( $n = 178$ ) betrug im Mittel 19,4 Monate ( $SD \pm 31,7$ ). Bei alleiniger Betrachtung der Erkrankungszeiträume der Wiedervorstelligen reduzierte sich der Mittelwert auf 19,2 Monate ( $SD \pm 31,6$ ). Tab. 8 und Abb. 42 stellen die mittlere Riechstörungsdauer und deren Standardabweichung für die einzelnen TG dar. Zusätzlich sind in Tab. 8 die absoluten und relativen Häufigkeiten für die entsprechenden Zeiträume der Erkrankungsdauer aufgelistet. Die Dauer des Geruchsverlustes variierte zwischen den TG nicht signifikant ( $F(2;128) = 0,08$ ;  $p = 0,93$ ).

Tab. 8: Mittlere Riechstörungsdauer (MW) und Standardabweichung (SD), sowie absolute und relative Häufigkeiten

Riechstörungsdauer in Monaten	TG 1		TG 2		TG 3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
		22,4	34,42	14,47	14,29	20,67
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
< 6	16	33,3	16	34,8	10	25,6
6-12	14	29,2	9	19,6	19	48,8
13-24	6	12,5	13	28,2	5	12,8
> 24	12	25	8	17,4	5	12,8

## Ergebnisse

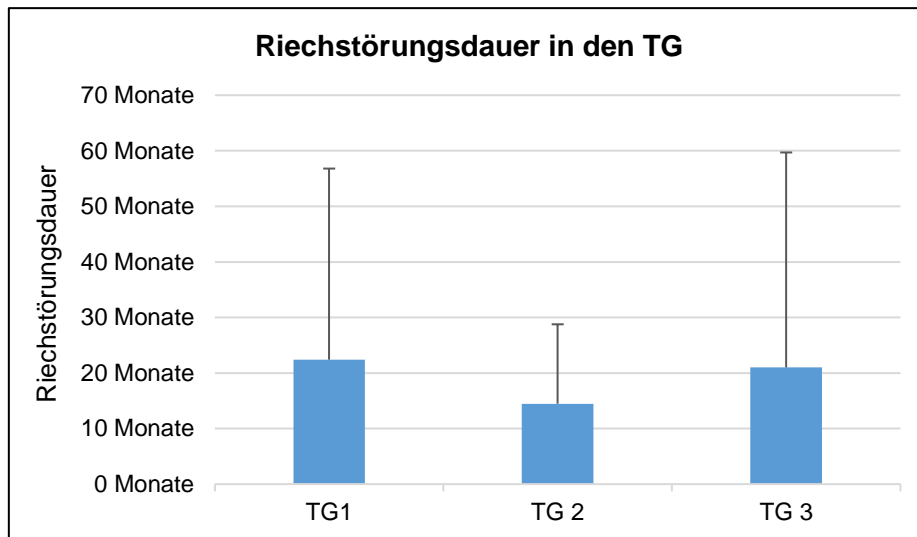


Abb. 42: Riechstörungsdauer der wiedervorstelligen Patienten in den drei TG mit Mittelwertdarstellung (Balken) und Standardabweichung (Linien)

Weiterhin sind die Mittelwerte der SDI-Ergebnisse der drei TG vor und nach dem RT in der Abb. 41 aufgeführt. Eine genaue Aufschlüsselung in die Einzelergebnisse S, D und I, sowie eine Differenzberechnung findet sich im Kap. 4.5. TG 1 hatte zu Beginn des RT einen mittleren SDI-Wert von 16,2 Punkten, der sich bis zum Ende auf 18,3 Punkte erhöhte. Bei TG 2 stieg der Wert von 16,3 auf 19 Punkte und in TG 3 war der höchste mittlere SDI-Wert zu Beginn mit 17,3 Punkten und auch am Ende mit 20 Punkten zu verzeichnen. Zu Beginn des RT war kein signifikanter Unterschied im SDI-Wert zwischen den TG existent, was die Grundlage für gleiche Voraussetzungen war ( $F(2;129) = 0,17$ ;  $p = 0,85$ ). Bei der Betrachtung der **SDI-Wert Veränderung zwischen Beginn und Ende des RT** zeigte sich **innerhalb der einzelnen TG** ein **signifikanter Unterschied** im t-Test für gepaarte Stichproben.

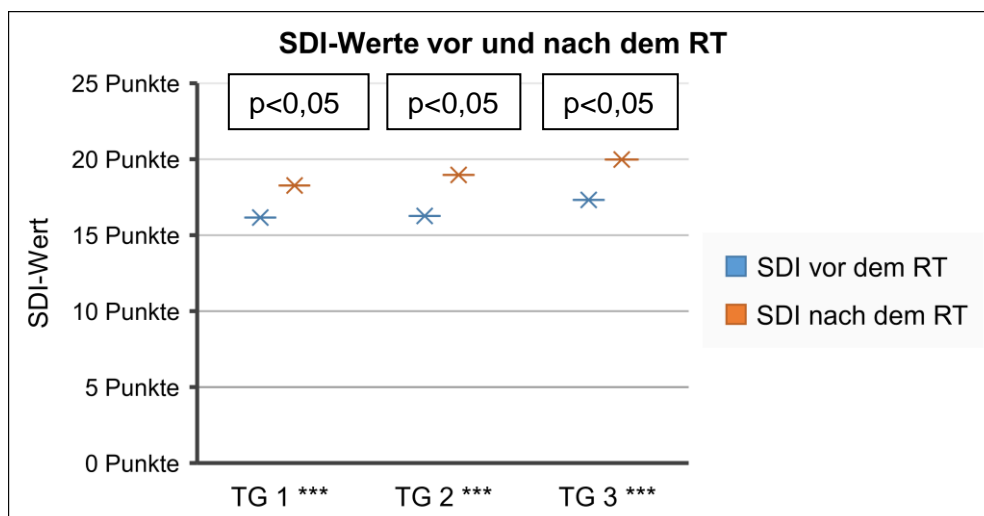


Abb. 41: Mittelwerte der Sniffin'-Sticks-Testergebnisse in den drei TG vor und nach dem RT; \*\*\*  $\triangleq$  signifikanter Unterschied zwischen Beginn und Ende des RT

## Ergebnisse

Des Weiteren wurden im Rahmen der Erstaufnahme Informationen der Patientenvorgeschichte erhoben, die in einem möglichen Zusammenhang mit der RS stehen. Der folgenden Tab. 9 und Abb. 43 sind die absoluten Häufigkeiten, die im Anamnesegespräch erhobenen Daten in den einzelnen Gruppen zu entnehmen. Im Rahmen der Anamnese wurden der Raucherstatus, Alkoholkonsumgewohnheiten, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Nasen-Operationen und Polypen im sinunasalen Raum, Asthmaerkrankung, ein die RS auslösendes SHT und im familiären Bereich bekannte Erkrankungen an AD oder PD erfragt.

Tab. 9: Anamnesedaten

	TG 1	TG 2	TG 3
<b>Anamnesedaten</b>	n	n	n
Raucher	7	10	9
Alkoholkonsum gelegentlich	37	41	39
Alkoholkonsum regelmäßig	6	6	5
Medikamenteneinnahme	44	46	38
Nasen-OP	12	7	7
Polypen	4	4	2
Asthma	2	4	8
SHT	7	11	8
familiärer AD/ PD	9	5	9

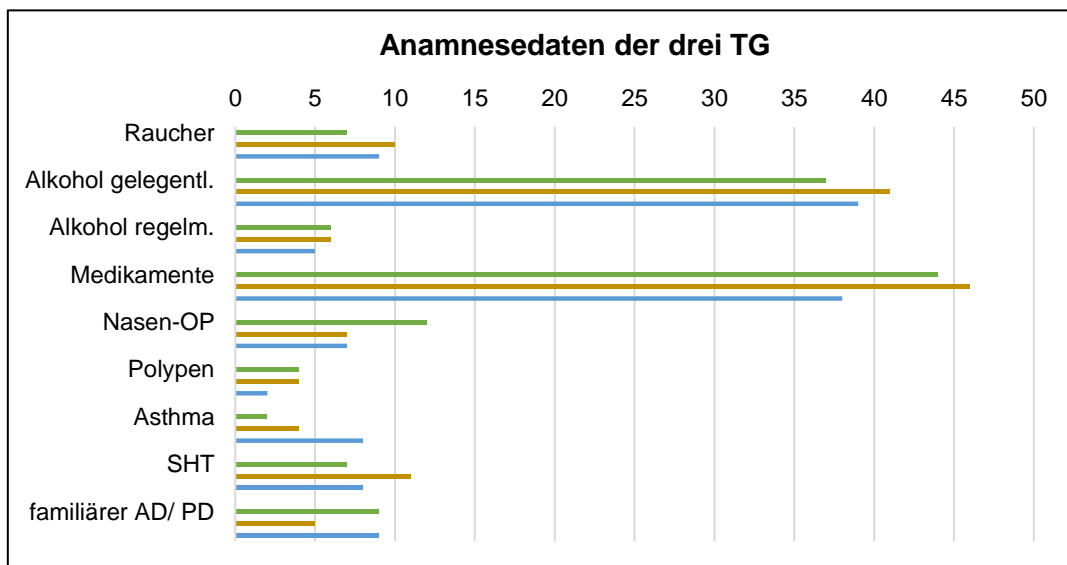


Abb. 43: Absolute Häufigkeiten der Anamnesedaten in den drei TG (grün: TG 1, braun: TG 2, blau: TG 3)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zu Beginn der Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich Geschlecht ( $\chi^2(2) = 3,83$ ;  $p = 0,15$ ), Alter ( $F(2;129) = 0,18$ ;  $p = 0,83$ ),

## Ergebnisse

Erkrankungsdauer ( $F(2;128) = 0,08$ ;  $p = 0,93$ ) und anfänglich olfaktorischer Leistung im Sniffin'-Sticks-Test ( $F(2;129) = 0,17$ ;  $p = 0,85$ ) vorlagen, was mittels einfaktorierter ANOVA und  $\chi^2$ -Test ermittelt wurde. In diese Betrachtung wurden nur die Patienten eingeschlossen, welche auch zum Kontrolltermin erschienen sind. Diese Patienten wiesen am Ende des RT auch keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Trainingszeitraums auf ( $F(2;129) = 0,62$ ;  $p = 0,54$ ).

### 4.3 SDI-Wert Veränderung durch Riechtraining im Trainingsgruppenvergleich

Grundlage der Bewertung des Erfolges des RT war die SDI-Wert Veränderung, die mittels Sniffin' Sticks ermittelt wurde und getrennt für die Einzelwerte Schwelle, Diskriminierung und Identifikation untersucht wurde. In diesem Gliederungspunkt geht es um den Vergleich der SDI-Differenz zwischen Anfang und Ende des RT zwischen den TG.

Die vergleichende Analyse zur Darstellung von Unterschieden in den Mittelwerten der SDI-Wert Veränderungen in Abhängigkeit von der TG-Zugehörigkeit wurde mittels ANOVA durchgeführt. Tab. 10 und Abb. 44 geben einen Überblick über die Ergebnisse der olfaktorischen Leistungsmessung vor und nach dem RT und die sich daraus ergebenden Differenzen in den einzelnen TG.

Tab. 10: Ergebnisse der olfaktorischen Leistungsmessung vor und nach dem RT mit Darstellung der Mittelwerte (MW), Standardabweichungen (SD), F-Werte und p-Werte

	TG 1		TG 2		TG 3		ANOVA	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	F	p-Wert
SDI vorher (alle)	17,6	6,55	16,9	6,4	18,08	7,43	0,45	0,64
SDI vorher (nur WV)	16,16	6,21	16,26	6,27	17,32	7,58		
S vorher	2,53	2,57	1,85	1,76	2,63	2,65	1,12	0,33
D vorher	7,4	3,11	7,85	3,5	7,92	3,42	0,16	0,85
I vorher	6,23	2,99	6,57	3,1	6,77	3,42	0,23	0,8
SDI nachher	18,26	6,89	18,96	7,69	19,98	8,33		
S nachher	3	2,26	3,63	3,18	3,93	3,66		
D nachher	8,04	3,12	7,93	3,12	7,92	3,29		
I nachher	7,21	3,3	7,39	3,62	7,26	3,29		
$\Delta$ SDI	<b>2,1</b>	5,05	<b>2,7</b>	5,74	<b>2,66</b>	5,52	0,17	0,85
$\Delta$ S	0,48	3,02	1,78	3,25	1,3	3,2	2,05	0,13
$\Delta$ D	0,65	2,85	0,09	3,07	0	4,43	0,47	0,63
$\Delta$ I	0,98	2,56	0,83	2,5	0,43	3,22	0,46	0,63

## Ergebnisse

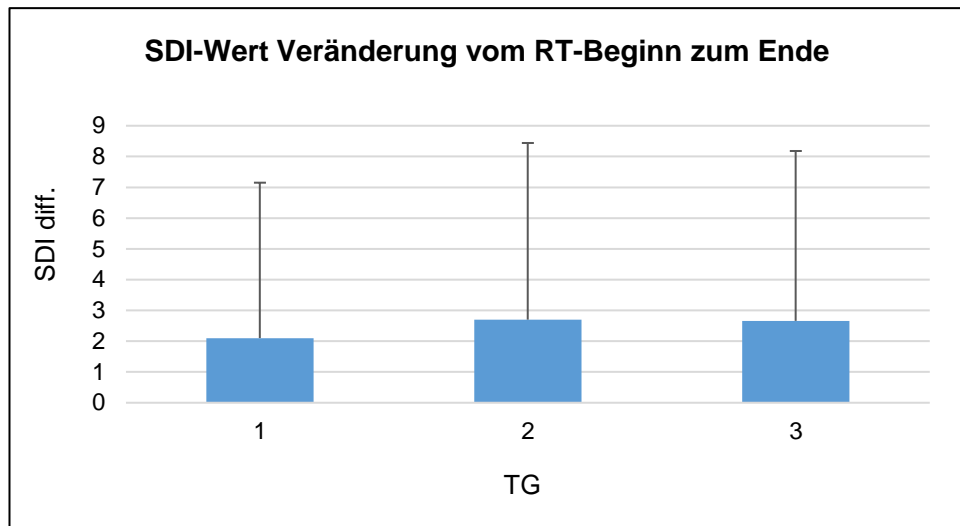


Abb. 44: SDI-Wert Veränderung vom Ende des RT im Vergleich zum Beginn mit Mittelwertdarstellung (Balken) und Standardabweichung (Linie)

Der größte Mittelwertunterschied (Abb. 44) in der SDI-Wert Veränderung war in TG 2 zu verzeichnen mit 2,7 Punkten, gefolgt von TG 3 mit 2,66 Punkten und in TG 1 war mit 2,1 Punkten die geringste Differenz zu erkennen. Die einfaktorielle ANOVA ergab einen nicht signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der SDI-Differenz zwischen den Gruppen ( $F(2;130) = 0,17$ ;  $p = 0,85$ ). Auch in den Einzelwertdifferenzen Schwelle, Diskriminierung und Identifikation zwischen Beginn und Ende des RT war der Test im Gruppenvergleich nicht signifikant ( $F(2;130) < 2,1$ ;  $p > 0,13$ ). Der größte Mittelwertunterschied war dabei bei der Schwellentestung zu sehen. Hierbei zeigte sich im Post-hoc-Test bei der Schwellendifferenz zwischen TG 1 und 2 ein p-Wert von 0,14 mit einer mittleren Differenz von 1,3 Punkten zugunsten der TG 2, was die höchste Tendenz der Signifikanz im Gruppenvergleich bezüglich des SDI-Wertes darstellte.

Eine andere Darstellung liefert das nachfolgende Boxplot über die SDI-Wert Veränderung nach dem RT (Abb. 45). Auf der x-Achse sind die TG mit den Auflistungen der Untertestergebnisse abgebildet. Die y-Achse zeigt die Punktedifferenz im Sniffin'-Sticks-Test. Die obere und untere Begrenzung der Elemente repräsentieren die 75. und 25. Perzentile mit dem Median, der als Horizontale diese Box schneidet. Die Ausläufer spiegeln das Maximum und Minimum wider.

Die Wahl der Trainingsmethode hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die objektive Riechleistung, die durch den SDI-Wert widergespiegelt wird.

## Ergebnisse

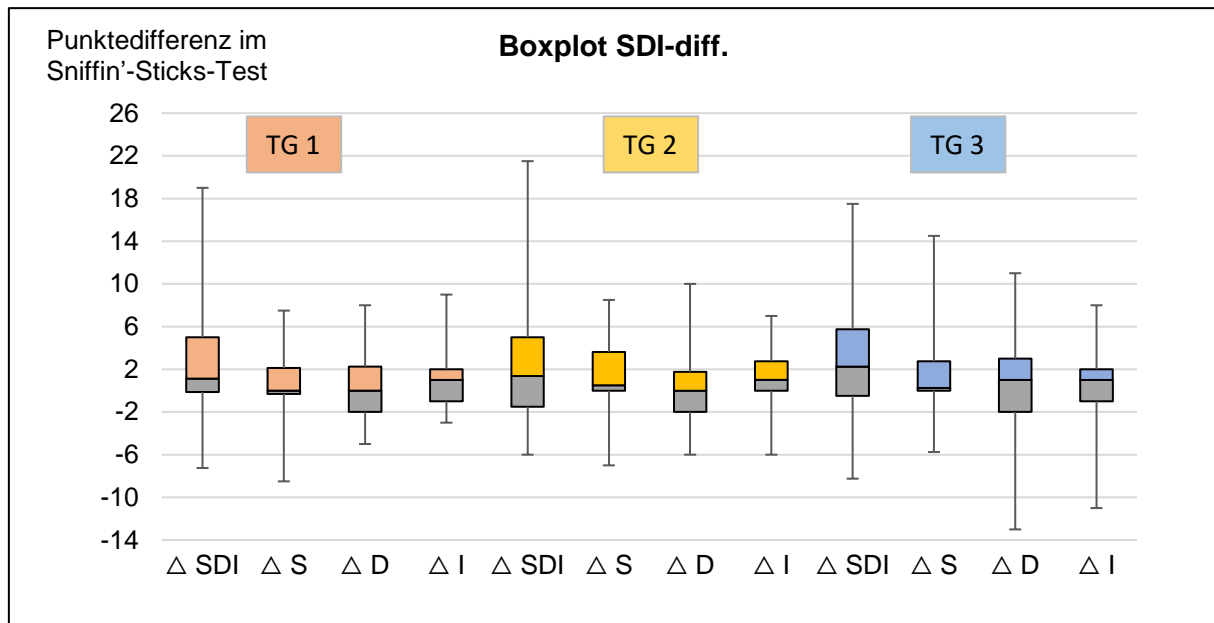


Abb. 45: Boxplot der SDI Differenzen ( $\Delta$ ) zwischen Ende und Beginn des RT in den drei TG mit Darstellung der Veränderung der Untertestergebnisse Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I)

### 4.4 Abhängigkeit der SDI-Veränderung von verschiedenen Variablen

#### 4.4.1 Ursache der Riechstörungen

Wurde eine separate Betrachtung der SDI-Wert Veränderungen für die einzelnen TG anhand der Ursachen der RS angestellt, zu denen im Fall dieser Studie die PV ( $F(2;54) = 0,02$ ;  $p = 0,99$ ), PT ( $F(2;20) = 1,13$ ;  $p = 0,34$ ) und ID ( $F(2;47) = 1,93$ ;  $p = 0,16$ ) Genese zählte, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der einfaktoriellen ANOVA. Auch zeigten die Untertestergebnisse in der einzelnen Betrachtung von S, D und I im TG-Vergleich unter Berücksichtigung der Kovariable „RS-Ursache“ keine signifikanten Differenzen ( $p > 0,16$ ). Im  $\chi^2$ -Test zeigte sich ein **signifikanter Zusammenhang zwischen der Genese und dem zu Beginn evaluierten SDI-Wert** der 179 Patienten ( $\chi^2(4) = 13,03$ ;  $p = 0,01$ ). Dabei waren Patienten mit **PT-Genese verhältnismäßig häufiger von einer Anosmie** betroffen, während bei den **PV-Patienten** eher eine **Hyposmie** diagnostiziert wurde. Die absoluten Zahlenwerte von Anosmikern und Hyposmikern bei PV, ID und PT RS können der Abb. 47 entnommen werden.



## Ergebnisse

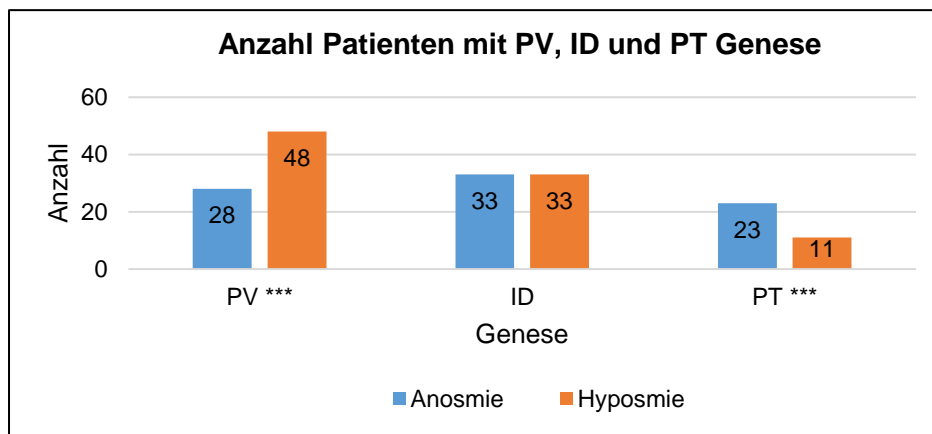


Abb. 47: Darstellung der absoluten Anzahl an Anosmikern und Hyposmikern unterteilt nach PV (postviraler), ID (idiopathischer) und PT (posttraumatischer) Genese, \*\*\*  $\triangleq$  signifikanter Zusammenhang zwischen Genese quantitativer RS zu RT-Beginn

Bei alleiniger Betrachtung der Genese ohne Berücksichtigung der TG-Zugehörigkeit fiel im Vergleich der Patienten mit **PV- und ID Genese** ein **signifikanter Effekt** der Ursache des olfaktorischen Verlustes auf die **SDI-Punktzahl** auf ( $F(1;101) = 9,3$ ;  $p < 0,05$ ). Im Vergleich zeigte sich, dass die PV Patienten nach dem RT insgesamt bessere Ergebnisse im Sniffin'-Sticks-Test erzielten als die ID Patienten. Die mittlere SDI-Wert Differenz lag bei den PV Patienten bei 4,33 Punkten und bei den ID Patienten bei 0,65 Punkten. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass RT in der PV Gruppe effektiver war als bei Patienten mit ID Genese, jedoch unabhängig von der TG-Zugehörigkeit. Im Vergleich von der ersten zur zweiten Sitzung war dieses Ergebnis **signifikant** stärker ausgeprägt bei den **PV Patienten** im Gesamt-SDI-Wert und in den Untertestergebnissen der **Schwelle** ( $F(1;101) = 4,7$ ;  $p = 0,03$ ;  $\eta^2 = 0,05$ ) und der **Identifikation** ( $F(1;101) = 4,8$ ;  $p = 0,03$ ;  $\eta^2 = 0,05$ ). In der Abb. 47 sind die Mittelwerte und deren Standardabweichungen der erreichten Punktzahl im Sniffin'-Sticks-Test vor und nach dem RT grafisch dargestellt. Es fand eine genaue Aufschlüsselung für den SDI-/ Schwellen-/

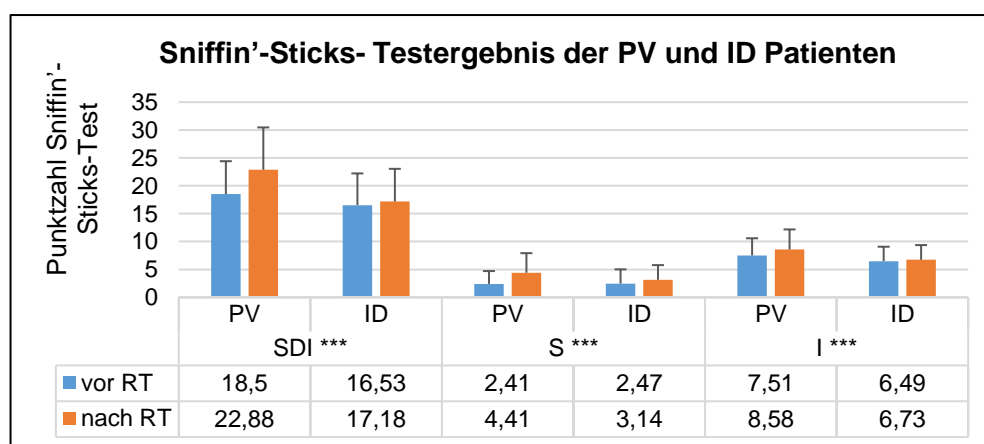


Abb. 46: SDI-Werte vor und nach RT bei PV und ID Patienten klientel mit Mittelwertdarstellung (Balken) und Standardabweichung (Linien) (RT: Riechtraining; PV: postviral; ID: idiopathisch, S: Schwelle; I: Identifikation); \*\*\*  $\triangleq$  signifikanter Effekt der Genese auf den Wert

## Ergebnisse

und Identifikationswert unterteilt in PV und ID Genese statt.

### 4.4.2 Riechstörungsdauer

Die zur WV erschienenen Patienten hatten zur Erstvorstellung einen im Schnitt 19,2-monatigen Krankheitsverlauf (MW  $\pm$  SD = 19,18  $\pm$  30,73). In der Korrelationsanalyse nach Pearson zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen der **SDI-Wert Veränderung** über die Zeit und der **Riechstörungsdauer** konnte eine **signifikante Korrelation** eruiert werden ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 132$ ), die sich bezüglich der Untertestergebnisse nur in der Differenz der **Diskriminationsfähigkeit** widerspiegelte ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,01$ ;  $n = 132$ ). Bei der isolierten Betrachtung der einzelnen TG konnte keine signifikante Korrelation ermittelt werden. Da der Korrelationskoeffizient einen negativen Wert aufweist, kann von einem negativen linearen Zusammenhang zwischen Riechstörungsdauer und SDI-Differenz ausgegangen werden. Dies bedeutet, dass mit zunehmender Krankheitsdauer die SDI-Wert Veränderung durch das RT geringer wurde. In der Abb. 48 ist der Mittelwert der Punktedifferenz im Sniffin'-Sticks-Test für den SDI-Wert und den D-Wert unterteilt nach vier Zeiträumen der Riechstörungsdauer ersichtlich.

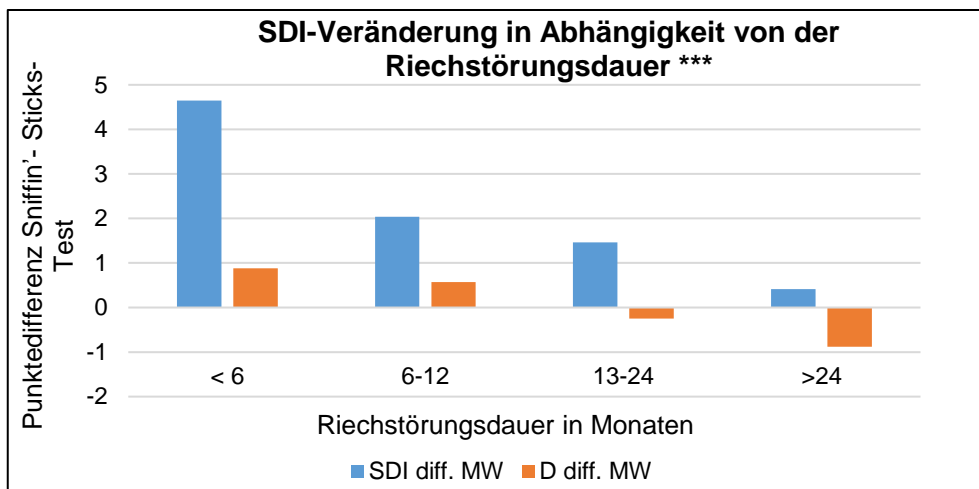


Abb. 48: Mittlere SDI-Veränderung zwischen Ende und Beginn des RT in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer, Mittelwerte als Balken dargestellt, blau: SDI-Differenz, orange: Diskriminationsdifferenz; \*\*\*  $\triangleq$  signifikanter Zusammenhang

Eine **negative Korrelation** existierte des Weiteren zwischen der **RS-Dauer** und der **subjektiv wahrgenommenen Verbesserung** des Geruchssinns. Mit zunehmender Dauer des Geruchsverlustes nahm signifikant die Anzahl derer ab, die eine subjektive Verbesserung durch das RT verspürten, was der negative Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigte ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,03$ ;  $n = 132$ ). Der prozentuale Anteil der Patienten, die nach dem RT eine subjektive Verbesserung angaben, ist der Abb. 49 zu entnehmen.

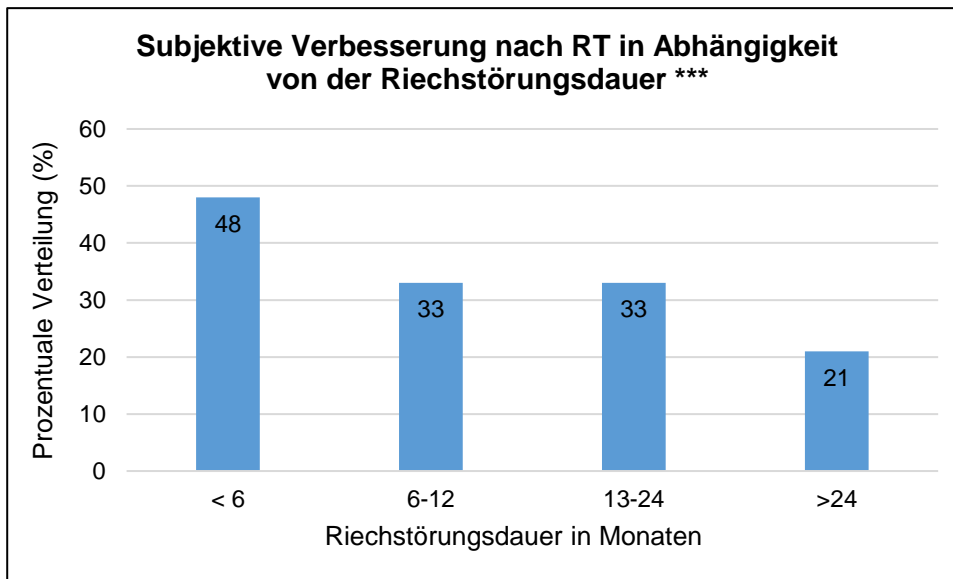


Abb. 49: Subjektive Verbesserung des Geruchssinns in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer, \*\*\*  $\triangleq$  signifikanter Zusammenhang

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die **SDI-Veränderung in Abhängigkeit zur Riechstörungsdauer** steht ( $-0,29 < r < -0,26$ ).

#### 4.4.3 Trainingszeit

Um zu überprüfen, ob die Änderung des SDI-Wertes zwischen den beiden Sitzungen durch die Länge des RT erklärt werden kann, wurde eine weitere Korrelationsanalyse nach Pearson angelegt, die zeigte, dass es in den einzelnen TG keine signifikante Korrelation zwischen den zwei Variablen gab ( $-0,133 < r < 0,165$ ). Der Trainingserfolg war somit unabhängig von der Trainingsdauer, welche sich von minimal vier bis maximal 12,5 Monaten erstreckte.

#### 4.4.4 Alter

Der Einfluss des Alters auf das Riechvermögen wurde bereits in Kap. 2.2.5 beschrieben. Deshalb wurde auch in dieser Studie ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der SDI-Veränderung mittels Rangkorrelation nach Spearman untersucht. Bei Betrachtung aller drei TG stand das Alter in keinem signifikanten Zusammenhang mit der SDI-Veränderung ( $\rho = -0,11$ ;  $p = 0,23$ ;  $n = 133$ ). Eine Rangkorrelation zeigte sich ausschließlich zwischen dem Alter und der Veränderung der Identifikationsfähigkeit im Sniffin'-Sticks-Test ( $\rho = -0,19$ ;  $p = 0,03$ ;  $n = 133$ ). Das negative Vorzeichen ließ erkennen, dass es sich um eine inverse Beziehung zwischen dem Alter und der Veränderung der Identifikationsfähigkeit handelte.

## Ergebnisse

### 4.4.5 Geschlecht

Ein weiterer wichtiger Parameter, der im Zusammenhang mit einem Riechverlust betrachtet wurde, war das Geschlecht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Klassifizierung in die quantitativen RS Anosmie und Hyposmie zu Beginn des RT und dem Geschlecht (Tab. 11). Es bestand somit ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis bei Anosmikern und Hyposmikern ( $\chi^2(2) = 1,12$ ;  $p = 0,57$ ).

Tab. 11: Aufteilung der Patienten nach Geschlecht und quantitativer Riechleistung (absolute Anzahl)

		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	Weiblich	
<b>Quantitative Riechleistung</b>	Anosmie	37	47	84
	Hyposmie	47	45	92
	Normosmie	1	2	3
<b>Gesamtanzahl</b>		85	94	179

Die Verbesserung des SDI-Wertes war ebenso unabhängig von dem Geschlecht. Während sich die männlichen Patienten im Mittel um 2,0 (+/- SD = 5,0) Punkte im SDI-Wert verbesserten, lag diese Differenz bei den Frauen bei 2,9 (+/- SD = 6,0) Punkten (Tab. 12). Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich in der SDI-Wert Veränderung zwischen Beginn und Ende des RT kein Geschlechterunterschied ( $t(131) = -0,92$ ;  $p = 0,36$ ).

Tab. 12: SDI-Differenz zwischen Beginn und Ende des RT aufgeteilt nach männlichem und weiblichem Geschlecht mit Darstellung von n (Anzahl), MW (Mittelwert) und SD (Standardabweichung), sowie dem t- und p-Wert

		Geschlecht		t-Test	
		Männlich	Weiblich	t	p-Wert
<b>n</b>	SDI - Differenz	67	66		
<b>MW</b>	SDI - Differenz	2,0	2,9	<b>-0,92</b>	<b>0,36</b>
<b>SD</b>	SDI - Differenz	5,0	6,0		

### 4.5 Veränderungen des SDI-Wertes über die Zeit

Unter der ganzheitlichen Betrachtung aller drei TG über die Zeit zwischen Beginn und Ende der Trainingsperiode zeigte sich eine SDI-Differenz mit einem statistischen Mittelwert von 2,55

## Ergebnisse

Punkten (MW  $\pm$  SD = 2,55  $\pm$  5,38), wobei der größte Anstieg in der Schwellenwertveränderung zu sehen war (MW  $\pm$  SD = 1,2  $\pm$  3,17). Paarweise Vergleiche zeigten, dass sich der SDI-Wert über die gesamte Stichprobe zwischen der ersten (MW = 16,45  $\pm$  6,6) und der zweiten (MW = 19  $\pm$  7,7) Sitzung somit deutlich verbesserte. Unter Verwendung des t-Test für gepaarte Stichproben zeigte sich, dass das **RT einen statistisch signifikanten Einfluss auf den SDI-Wert hatte** ( $t = -5,22$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 133$ ), sowohl in **TG 1** ( $t = -2,85$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 48$ ), **TG 2** ( $t = -3,15$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 46$ ) als auch in **TG 3** ( $t = -0,97$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 39$ ). In den Untertestergebnissen drückte sich dies wie folgt aus. Im **Schwellen- und Identifikationstest** zeigte sich beim Zusammenschluss aller drei TG zu einer einzigen Gruppe eine **signifikante Verbesserung** zwischen vorher und nachher ( $p < 0,05$ ). Der **Schwellenwert** zeigte einen **signifikanten Anstieg in TG 2** ( $t = -3,72$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 46$ ) und **TG 3** ( $t = -3,03$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 38$ ). Bei der Diskrimination konnte in keiner Gruppe eine signifikante Verbesserung ermittelt werden und bei der **Identifikation** zeigte sich eine **Signifikanz in TG 1** ( $t = -2,65$ ;  $p = 0,01$ ;  $n = 48$ ) und **TG 2** ( $t = -2,24$ ;  $p = 0,03$ ;  $n = 46$ ) (siehe Abb. 50).

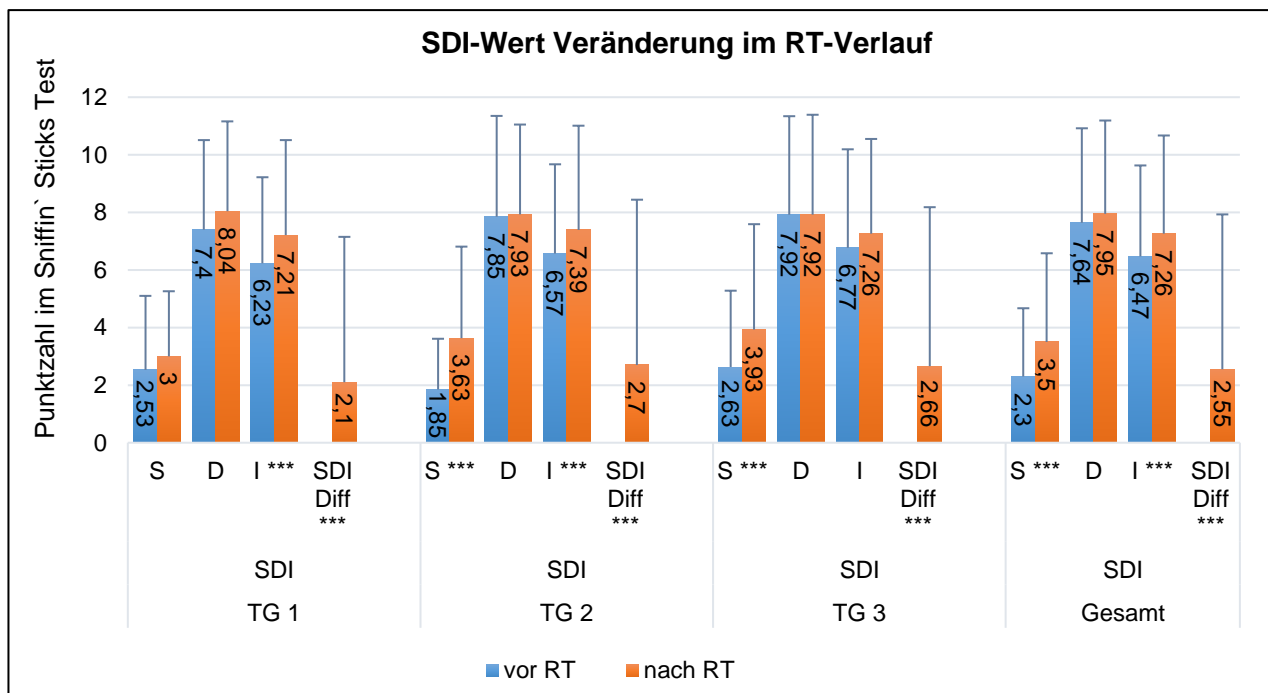


Abb. 50: SDI-Wert Veränderung über die Zeit in den TG mit Darstellung der Schwelle (S), der Diskrimination (D), der Identifikation (I) und der Gesamt-SDI-Wert Veränderung; \*\*\*  $\triangleq$  signifikante Veränderung

Neben der statistisch signifikanten Veränderung des SDI-Wertes über die Zeit wurde auch die klinische Relevanz (Gudziol et al., 2006, S. 1861) der olfaktorischen Funktionsveränderung untersucht, von der laut Gudziol et al. (2006) ab einer Punktedifferenz von 5,5 Punkten im Sniffin'-Sticks-Test gesprochen werden kann. Beim Vergleich der Anzahl der Patienten in den drei TG, die diese Punktzahl erreichten und überschritten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den TG ( $\chi^2(2) = 0,71$ ;  $p = 0,7$ ), was der Tab. 13 entnommen werden

## Ergebnisse

kann. Sowohl die genaue Anzahl der Patienten mit einer klinisch signifikanten Verbesserung nach dem RT in den drei TG, also auch der verhältnismäßige Anteil derer zur gesamten TG, sind der Tab. 13 zu entnehmen. Die prozentuale Aufteilung der Patienten mit und ohne klinisch signifikante Verbesserung nach dem RT in den drei TG ist grafisch in der Abb. 51 dargestellt. Bei der Ergebnisdarstellung nach der Gruppierung in die Geruchsverlust-Ursachen PV und ID gab es einen **signifikanten Unterschied** ( $\chi^2(1) = 17,5$ ;  $p < 0,001$ ), der darauf hinwies, dass **mehr PV Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung als die ID Patienten** zeigten. Die absoluten und relativen Zahlenwerte sind in der Tab. 13 zu finden, sowie in Abb. 51 und Abb. 52 als Kreisdiagramme anteilmäßig aufgeschlüsselt für die jeweiligen TG bzw. die unterschiedlichen Genesen.

Tab. 13: Klinisch signifikante Verbesserung nach dem RT in den TG bzw. bei verschiedener Genese (PV = postviral; PT = posttraumatisch; ID = idiopathisch) in absoluten und relativen Zahlenwerten (n = Anzahl an Patienten in dieser Gruppe); \*\*\*  $\triangleq$  signifikant höherer Anteil an PV Patienten mit klinischer Verbesserung im Vergleich zu den ID und PT Patienten

TG/ Genese	Patientenanzahl mit klinisch signifikanter Verbesserung	Anteil
1 Einzelne Moleküle (n = 48)	10	20,8 %
2 Komplexe Moleküle (n = 46)	10	21,7 %
3 Häufiger Austausch (n = 38)	11	29,0 %
PV *** (n = 57)	23	40,3 %
PT (n = 24)	5	20,8 %
ID (n = 51)	3	5,9 %

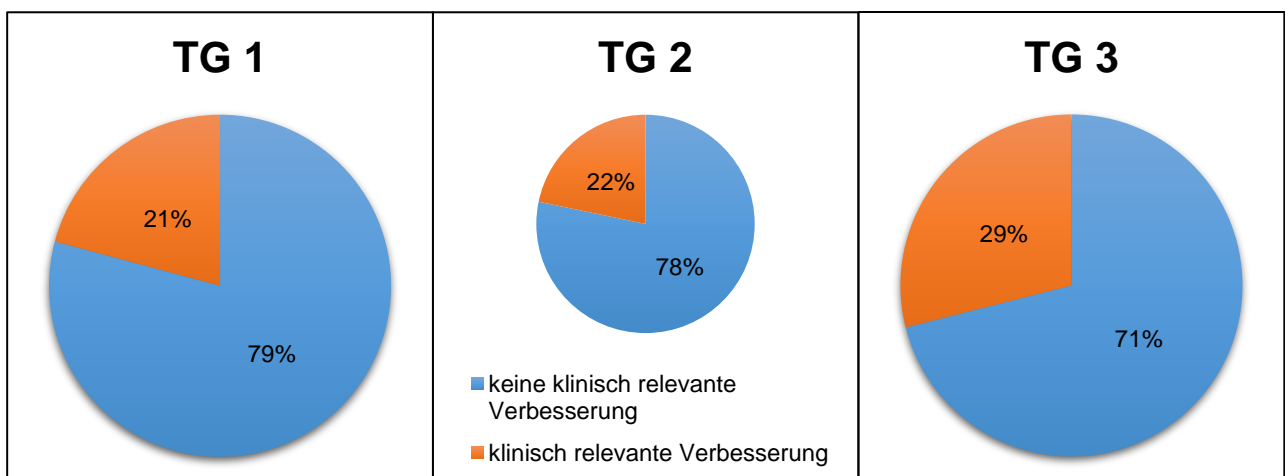


Abb. 51: Klinisch relevante (orange) und nicht relevante (blau) Verbesserung des Geruchssinns im Sinne einer Verbesserung des SDI-Wertes von mindestens 5,5 Punkte im Sniffin'-Sticks-Test mit Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten in den TG

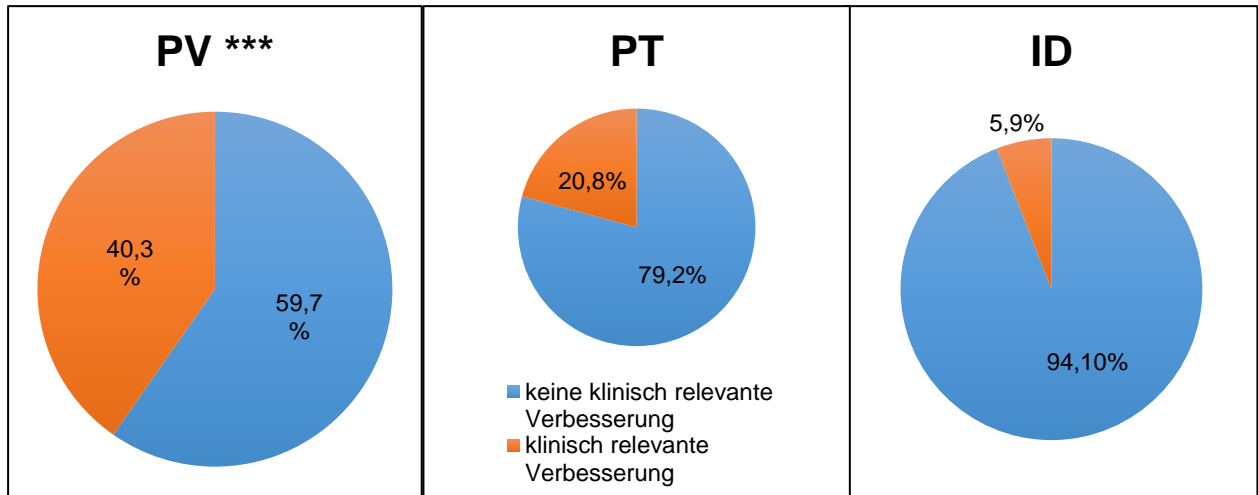


Abb. 52: klinisch relevante (orange) und nicht relevante (blau) Verbesserung des Geruchssinns im Sinne einer Verbesserung des SDI-Wertes von mindestens 5,5 Punkte im Sniffin'-Sticks-Test mit Darstellung der prozentualen Verteilung der Patienten mit PV (postviral), PT (posttraumatischer) und ID (idiopathischer) Genese

#### 4.6 Der Einfluss des Riechtrainings auf Parosmie und Phantosmie

Zur Überprüfung eines signifikanten Unterschiedes des Parosmie- und Phantosmiegrades zwischen Beginn und Ende des RT wurde der Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben verwendet. Ziel des Tests war es, herauszufinden ob die zentralen Tendenzen zweier abhängiger Stichproben verschieden voneinander waren. Der Betrag der Änderung des Parosmie- und Phantosmiegrades erstreckte sich dabei von 0 bis 3. Ein positiver Wert entsprach dabei einer Zunahme und ein negativer Wert einer Abnahme der Geruchsverzerrung nach dem RT. Von einem negativen Rang ist die Rede, wenn der Dysosmiegrad nach dem RT geringer war als vor dem RT. Um einen positiven Rang handelt es sich, wenn die Dysosmie nach dem RT stärker war als vor dem RT. Kommt eine Differenz mehrfach vor, wird von „Bindung“ gesprochen, da aus den aufsummierten Rängen der Mittelwert gebildet wird. Von 156 Patienten konnte eine Differenz des Dysosmie-Grades erhoben werden.

Dabei zeigte sich bei der Parosmiegrad-Veränderung kein signifikanter Unterschied (asymptotischer Wilcoxon Test:  $z = -0,49$ ;  $p = 0,63$ ;  $n = 156$ ), bei der Phantosmie hingegen war ein signifikanter Unterschied zu finden (asymptotischer Wilcoxon Test:  $z = -2,44$ ;  $p = 0,02$ ;  $n = 156$ ). **Der Phantosmiegrad war nach dem RT signifikant geringer als zuvor.** Mit einer Effektstärke von  $r = 0,2$  nach Cohen liegt nur ein schwacher Effekt des RT auf den Phantosmiegrad vor. In der Tab. 14 sind die Anzahl der Patienten, Mittelwerte der Dysosmiegrade, Standardabweichungen und statistischer Werte für Parosmie und Phantosmie jeweils separat gelistet.

## Ergebnisse

Tab. 14: Darstellung der Anzahl der Patienten N, die vor und nach dem RT Angaben zur Dysosmie machten: Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) des Parosmie- und Phantosmiegrades, absolute Anzahl und mittlerer Rang der positiven und negativen Ränge, sowie Angabe der Anzahl der Messwerte, die „gebunden“ vorkamen, statistische Werte: z-Wert und p-Wert (Signifikanz); \*\*\*  $\triangleq$  signifikante Veränderung zwischen Beginn und Ende des RT

		n	MW/ mittlerer Rang	SD	z	p
<b>Parosmie</b>	vor dem RT	179	0,48	0,8		
	nach dem RT	156	0,46	0,6	-0,49	0,63
	negative Ränge	20	19,1			
	positive Ränge	17	18,9			
	Bindungen	119				
<b>Phantosmie ***</b>	vor dem RT	179	0,3	0,8		
	nach dem RT	156	0,16	0,4	-2,44	<b>0,02</b>
	negative Ränge	22	17,6			
	positive Ränge	10	14,1			
	Bindungen	124				

### 4.6.1 Parosmie- und Phantosmiegrad Veränderung im Trainingsgruppenvergleich

Ob die TG-Zugehörigkeit einen Einfluss auf die Entwicklung des Parosmie- und Phantosmiegrades hatte, wurde mittels des  $\chi^2$ -Tests nach Pearson ermittelt. Hierbei entsprach, ebenso wie im Kap. 4.6 beschrieben, ein positiver Wert einer Zunahme und ein negativer Wert einer Abnahme der Geruchsverzerrung nach dem RT. In Tab. 15 ist je nach TG die Anzahl der Patienten angegeben, die nach dem RT eine entsprechende Parosmiegrad Veränderung von -3 bis +2 Punkten zeigte. Ebenso verhält es sich mit der Tab. 16, die die Phantosmiegrad Veränderung zwischen Beginn und Ende des RT darstellt.

Tab. 15: Patientenanzahl mit entsprechender Parosmiegrad Veränderung vor dem RT und nach dem RT, positiver Wert = Verschlechterung des Parosmiegrades, negativer Wert = Verbesserung des Parosmiegrades am Ende des RT

		Parosmiegrad Differenz						Gesamtanzahl
		-3	-2	-1	0	1	2	
<b>TG</b>	<b>1</b>	1	0	4	33	6	4	48
	<b>2</b>	0	3	4	44	3	2	56
	<b>3</b>	0	3	5	42	2	0	52
Gesamtanzahl		1	6	13	119	11	6	156



## Ergebnisse

Tab. 16: Patientenzahl mit entsprechender Phantosmiegrad Veränderung vor dem RT und nach dem RT, positiver Wert = Verschlechterung des Phantosmiegrades, negativer Wert = Verbesserung des Phantosmiegrades am Ende des RT

	Phantosmiegrad Differenz							Gesamtanzahl
		-3	-2	-1	0	1	2	
<b>TG</b>	<b>1</b>	0	0	4	37	6	1	48
	<b>2</b>	1	2	5	46	2	0	56
	<b>3</b>	0	4	6	41	1	0	52
Gesamtanzahl		1	6	15	124	9	1	156

Die Veränderung der Stärke der Parosmie nach dem RT war im TG-Vergleich nicht signifikant verschieden voneinander ( $\chi^2(10) = 13,2$ ;  $p = 0,2$ ). Somit war die Verteilung der Parosmie-Veränderung über die Kategorie der Trainingsdüfte identisch. Im Kruskal Wallis Test für unabhängige Stichproben ergab sich eine Tendenz zur Signifikanz ( $p = 0,07$ ). Bei der Entwicklung des Grades der Phantosmie zeigte sich im  $\chi^2$ -Test nach Pearson kein signifikanter Unterschied zwischen den TG ( $\chi^2(10) = 13,86$ ;  $p = 0,18$ ). Die Abb. 53 stellt grafisch die mittlere Differenz des Parosmiegrades (blau) und Phantosmiegrades (orange) in den jeweiligen TG nach dem RT dar.

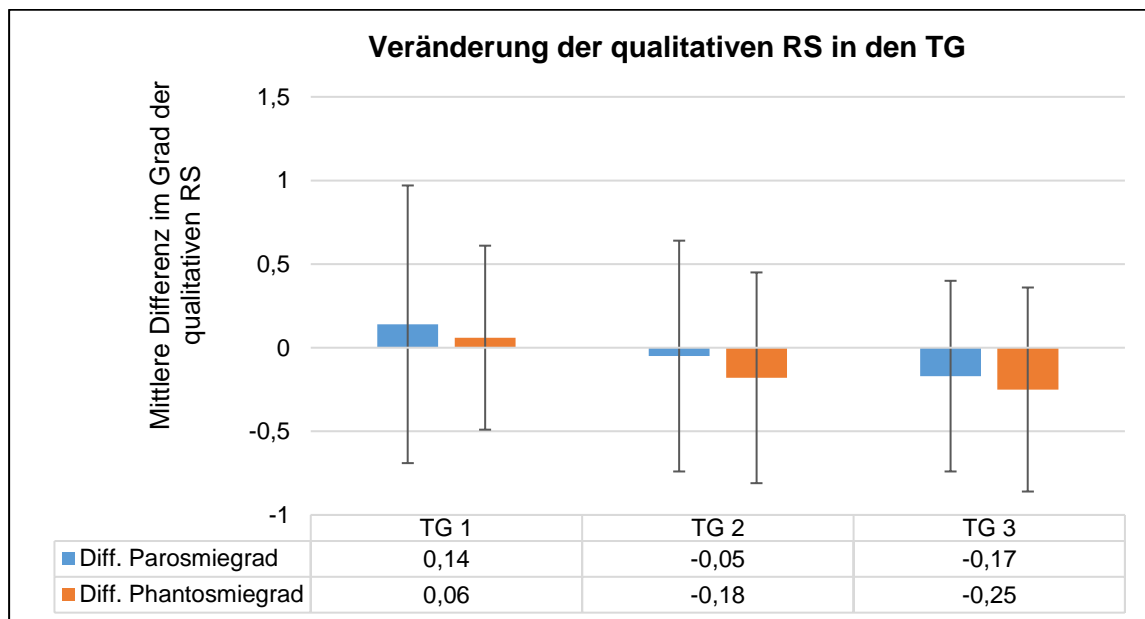


Abb. 53: Änderung des Parosmie- (blau) und Phantosmiegrades (orange) nach dem RT mit der Darstellung der Mittelwerte (Balken) und Standardabweichungen (Linien) in den TG; ein positiver Wert spiegelte eine Zunahme und ein negativer Wert eine Abnahme der qualitativen RS nach dem RT wider

Zu nicht signifikanten Ergebnissen führten auch die  $\chi^2$ -Tests, die den Zusammenhang von Anosmikern und Hyposmikern und deren Entwicklung des Parosmiegrades ( $\chi^2(10) = 3,2$ ;  $p = 0,98$ ) und Phantosmiegrades ( $\chi^2(10) = 3,38$ ;  $p = 0,97$ ) untersuchten. Die quantitative RS

## Ergebnisse

scheint nicht mit der Entwicklung der qualitativen RS zu korrelieren. In der Abb. 54 ist die Anzahl der Patienten unterteilt in Anosmiker und Hyposmiker dargestellt, die entweder eine Zunahme (positives Vorzeichen), eine Abnahme (negatives Vorzeichen) oder keine Veränderung (Zahl 0) durch das RT im Grad der quantitativen RS angeben.

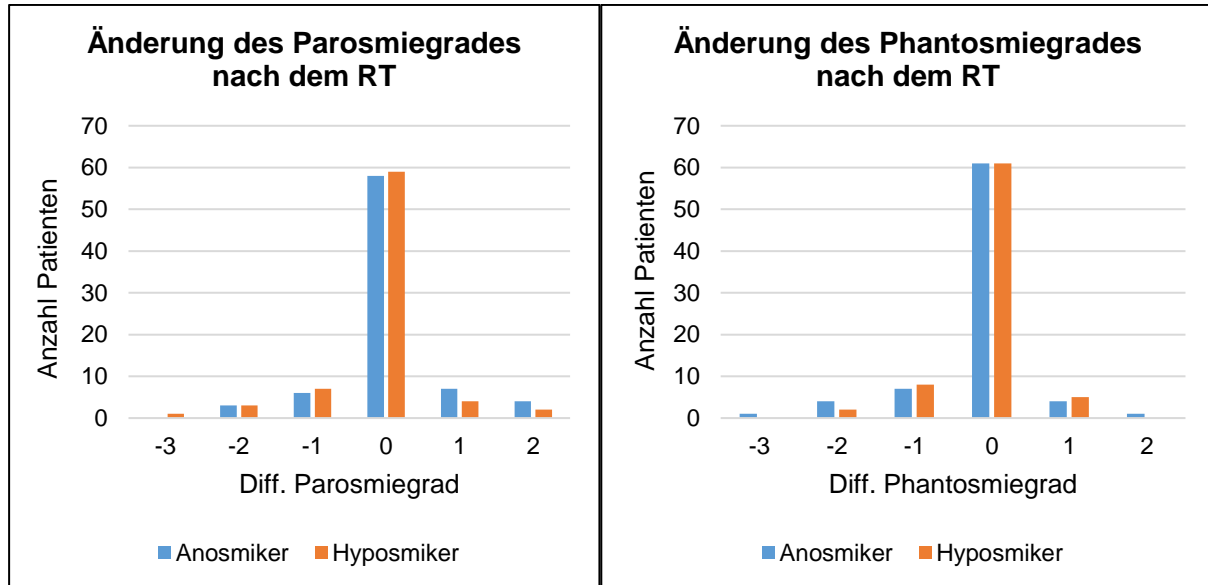


Abb. 54: Differenz im Parosmie- (links) und Phantosmiegrad (rechts) nach dem RT, Darstellung der absoluten Häufigkeiten der Patienten mit anosmischer (blau) und hyposmischer (orange) RS unterteilt nach der Stärke der Veränderung der qualitativen RS

### 4.7 Veränderungen der subjektiven Riechleistung

Am Ende des RT sollten die Patienten ihren subjektiven Trainingserfolg bewerten und hatten dabei die Auswahl zwischen besser (+1), unverändert (0) oder schlechter (-1). Hierfür lagen die Daten von 132 erneut vorstelligen Patienten vor. Bei Betrachtung der Patienten, die einen subjektiven Erfolg verzeichnen konnten, zeigte sich kein Gruppenunterschied ( $F(2;130) = 0,5$ ;  $p = 0,6$ ). Auch im  $\chi^2$ -Test ergab sich kein Zusammenhang zwischen der TG-Zugehörigkeiten und der subjektiven Riechleistungsveränderung ( $\chi^2(4) = 2,62$ ;  $p = 0,6$ ). Durch Aufsummieren der Zahlen, die den subjektiven Veränderungen zugewiesen wurden, konnten Mittelwerte gebildet werden, die in allen drei TG ein positives Vorzeichen aufwiesen und somit in der Tendenz eine subjektive Verbesserung zeigten. Die Mittelwerte der subjektiven Wahrnehmungsänderung in den jeweiligen TG sind der Abb. 55 zu entnehmen. Der höchste Anstieg des MW war in TG 3 zu verzeichnen (MW = 0,38).

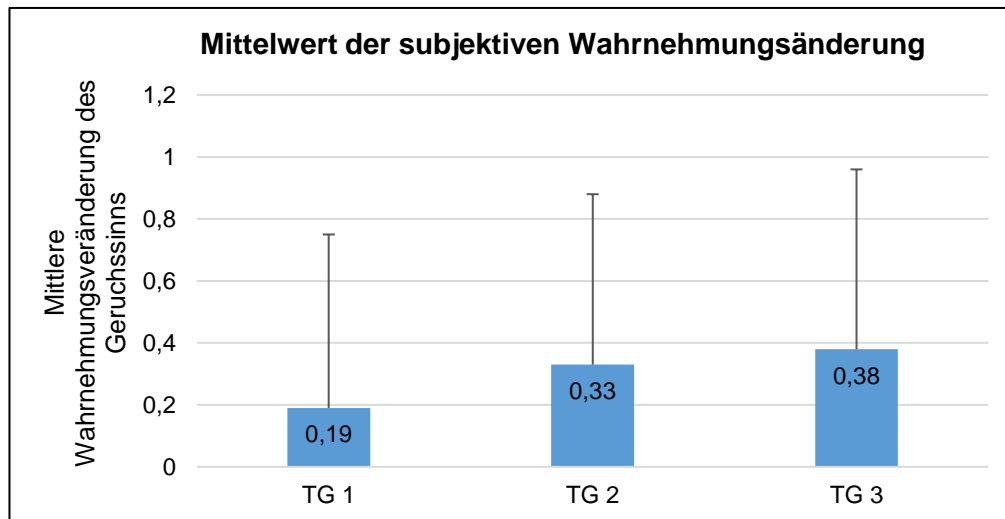


Abb. 55: Subjektive Wahrnehmungsveränderung nach RT (+1: besser; 0: unverändert; -1: schlechter) mit Darstellung der Mittelwerte (Balken) und Standardabweichungen (Linien) in den einzelnen TG

#### 4.8 Korrelation der Selbsteinschätzung mit objektiver SDI Veränderung

Gaben die Patienten nach dem RT eine Verbesserung des Geruchssinns an, wurde dies als „besser“ durch +1 dokumentiert. Zur Überprüfung von linearen Zusammenhängen wurde die Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten  $r$  angewandt. Dort zeigte sich eine **positive Korrelation zwischen subjektiver Riechleistungsbesserung und Verbesserung im SDI-Wert in allen drei TG** ( $0,82 < r < 0,85$ ;  $p < 0,05$ ).

Nach dem  $\chi^2$ -Test gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der subjektiven Riechveränderung und der kategorialen Einteilung der Patienten anhand ihres SDI-Wertes in Anosmiker und Hyposmiker ( $\chi^2(4) = 1,89$ ;  $p = 0,8$ ). Beide Gruppen zeigten ähnliche Veränderungen der subjektiven Wahrnehmung.

#### 4.9 Die prozentuale Verteilung von Anosmikern und Hyposmikern

Die Anzahl der Patienten mit quantitativer RS präsentierte sich zu Beginn des RT mit 69 Anosmiker und 63 Hyposmiker. Nach dem RT waren es 56 Anosmiker, 66 Hyposmiker und 11 Normosmiker (Abb. 56).

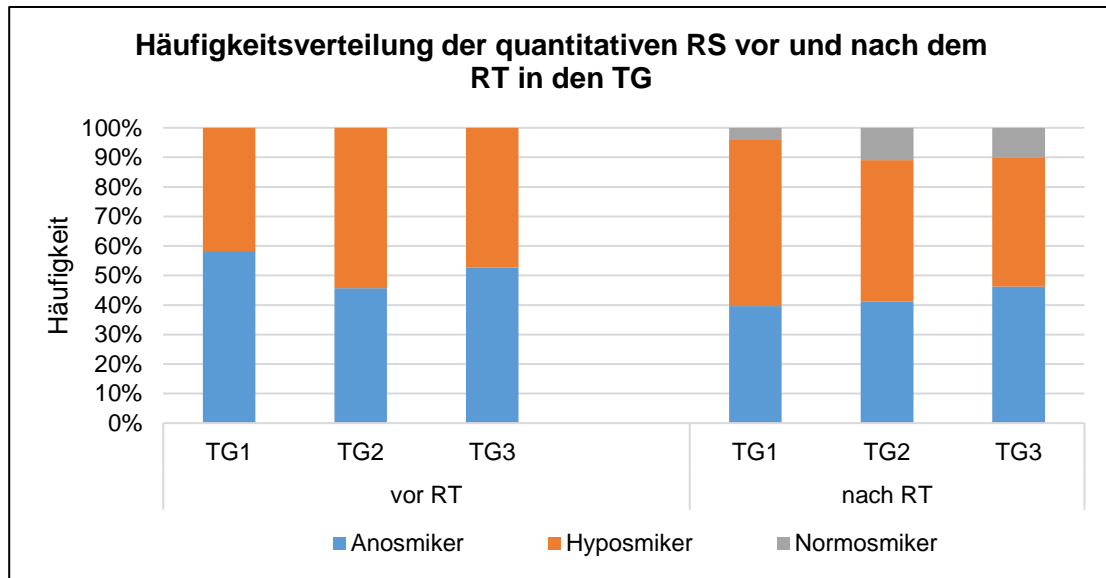


Abb. 56: Prozentuale Verteilung von Anosmikern (blau), Hyposmikern (orange) und Normosmikern (grau) vor und nach dem RT in den jeweiligen TG

Von insgesamt 69 Anosmikern in allen drei TG mit einem SDI-Wert < 16,5 Punkte kam es zu einer SDI-Wert Zunahme im Laufe des RT im Mittel von 3,6 Punkten (SD  $\pm$  5,65). Bei den 63 Hyposmikern existierte lediglich ein Zuwachs von 1,4 Punkten (SD  $\pm$  4,92). Der deutlichste mittlere Anstieg war sowohl bei den Anosmikern als auch bei den Hyposmikern im Schwellenwert erkennbar (MW Anosmiker = 1,3 Punkte und MW Hyposmiker = 1,1 Punkte). In einer vergleichenden Darstellung mittels t-Test für unabhängige Stichproben gab es zwischen den **Anosmikern und Hyposmikern einen signifikanten Unterschied bezüglich der SDI-Veränderung** ( $t = 2,33$ ;  $df = 130$ ;  $p = 0,02$ ). Die Anosmiker hatten einen signifikant höheren SDI-Wert Anstieg als die Hyposmiker. Bei der Betrachtung der Untergruppentests war dieser signifikante Unterschied nur bezüglich **des D-Wertes** zu verzeichnen ( $t = 3,43$ ;  $df = 130$ ;  $p < 0,05$ ). Bei der Gegenüberstellung der Anosmiker und Hyposmiker mit dem Fokus auf der Selbsteinschätzung des Riechvermögens nach dem RT zeigte sich, dass die **Anosmiker sich subjektiv signifikant besser einschätzten als die Hyposmiker** ( $t = 2,48$ ;  $df = 130$ ;  $p = 0,01$ ).

## 4.10 Dokumentationsbogen

Durch den vom Patienten ausgefüllten Dokumentationsbogen während des RT, konnte die subjektive Riechleistung bezüglich der verwendeten Düfte wöchentlich erfasst und anschließend ausgewertet werden. TG 1 trainierte, wie bereits in Kap. 3.5 erwähnt, über 24 Wochen mit vier einfachen Düften. Im t-Test für gepaarte Stichproben konnte kein Unterschied der subjektiven Wahrnehmung für diese vier Düfte zwischen den Wochen eruiert werden ( $-1,363 < t < 0,798$ ;  $p > 0,181$ ). Dies legte sich in **TG 2** anders dar (Abb. 57). Diese Gruppe trainierte über 24 Wochen mit vier komplexen Düfte. Für den Duft 2 (**Nelkenöl**) ( $t(36) = -3,62$ ;  $p < 0,05$ ) und Duft 4 (**Zitronenöl**) ( $t(35) = -2,79$ ;  $p < 0,05$ ) konnte **zwischen Woche 1 und Woche 24 eine signifikante Verbesserung** der Duftwahrnehmung anhand der Skala erzielt werden. Eine solche Verbesserung existierte ebenso für den Duft 1 (**Eucalyptusöl**) zwischen den **Wochen 8 und 16** ( $t(36) = -2,7$ ;  $p = 0,01$ ) und für den Duft 3 (**Rosenöl**) zwischen **den Wochen 8 und 24** ( $t(19) = -3,12$ ;  $p < 0,05$ ).

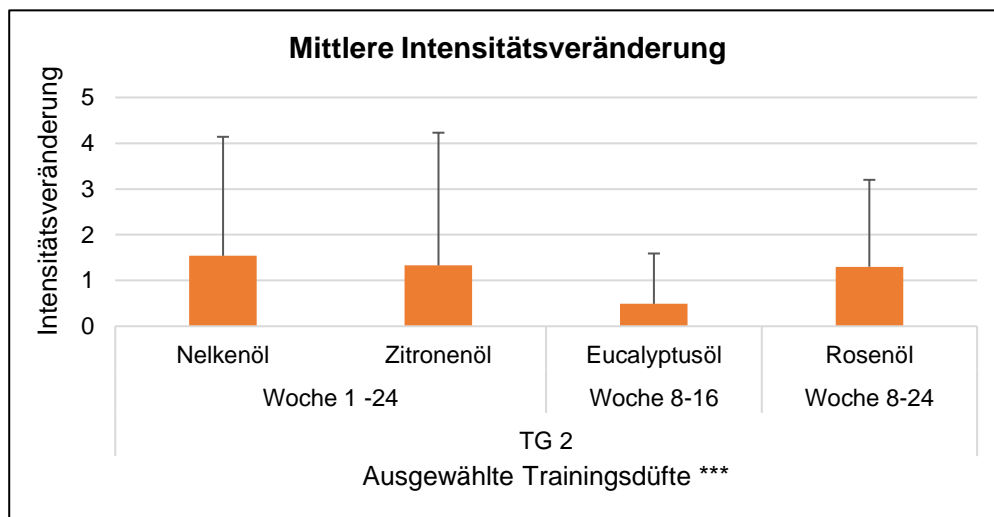


Abb. 57: Mittlere Intensitätsveränderung von ausgewählten Trainingsdüften in TG 2, die in einem bestimmten Zeitfenster bei den Patienten im Mittel einen signifikanten Anstieg der Intensitätswahrnehmung verursachten (\*\*); Mittelwerte als Balken und Standardabweichungen als Linien dargestellt

In **TG 3** gestaltetet sich das RT komplexer, da die Düfte alle acht Wochen getauscht wurden (Abb. 58). Signifikante Verbesserungen der Duftwahrnehmungen waren in der ersten Charge nicht zu erkennen, die identisch mit den Trainingsdüften der TG 2 waren. Im zweiten Block (**Wochen 9-16**) zeigte sich lediglich für den ersten Duft (**Zimtrindenöl**) eine **signifikante Verbesserung** ( $t(37) = -2,07$ ;  $p < 0,05$ ). Das prägnanteste Ergebnis dieser Gruppe war im dritten Duftstoffblock zu verzeichnen. Hierbei kam es bei Duft 1 (**Kaffee**), 2 (**Lavendel**) und

## Ergebnisse

3 (Honig) zu einer **signifikanten Zunahme** der subjektiven Wahrnehmung **zwischen den Wochen 17 und 24** ( $t(37) < -3,05$ ;  $p < 0,04$ ).

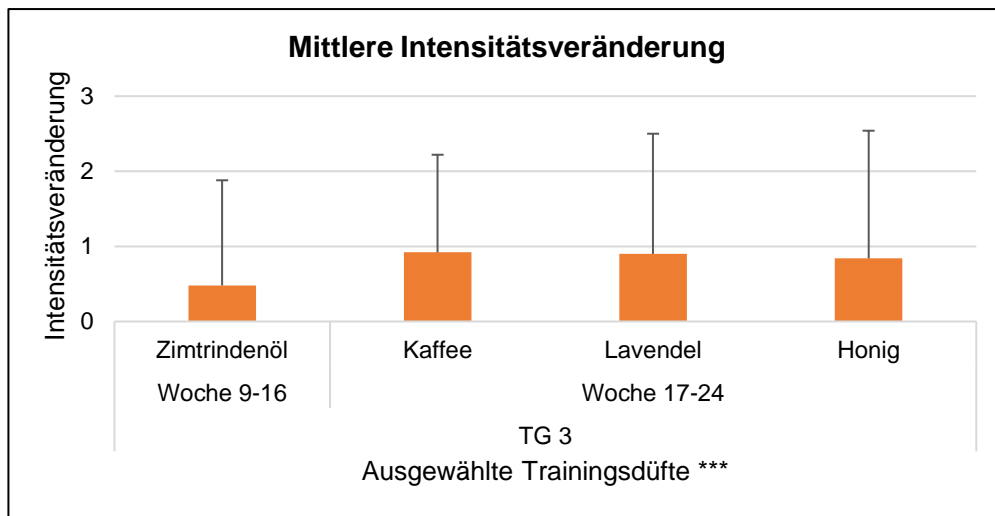


Abb. 58: Mittlere Intensitätsveränderung von ausgewählten Trainingsdüften in TG 3, die in einem bestimmten Zeitfenster bei den Patienten im Mittel einen signifikanten Anstieg der Intensitätswahrnehmung verursachten (\*\*\*) ; Mittelwerte als Balken und Standardabweichungen als Linien dargestellt

## 5 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde der Effekt des RT in Abhängigkeit von den verwendeten Duftstoffen untersucht. Es wurde überprüft, ob durch eine Veränderung der Trainingsdüfte von einfachen zu komplexen Molekülen und durch einen häufigen Austausch der Düfte alle zwei Monate eine Verbesserung des Trainingserfolges erzielt werden konnte. Im Folgenden wird Bezug genommen zu den im Kapitel 1.2 gestellten Forschungsfragen.

*1. Kann der Einfluss des RT auf den Geruchssinn gesteigert werden, indem der Duftstoff während einer sechsmonatigen Trainingszeit alle zwei Monate ausgetauscht wird im Vergleich zum sechsmonatigen Training mit den gleichen Düften, wobei eine Gruppe mit einfachen und die andere Gruppe mit komplexen Düften trainiert?*

Die im RT verwendeten Düfte in den TG bzw. der häufige Duftaustausch führten zu keinem signifikanten Unterschied in der objektiven ( $F(2;130) = 0,17$ ;  $p = 0,85$ ) und subjektiven ( $\chi^2(4) = 2,62$ ;  $p = 0,62$ ) Riechwahrnehmung. Somit scheint die Wirksamkeit des RT weder abhängig von der Komplexität der Düfte, noch von der Veränderung der Düfte zu sein (siehe Kap. 4.3).

*2. Hat die Genese einen Einfluss auf die SDI-Wert Veränderung durch das RT?*

Die Forschungsfrage lässt sich bestätigen, da die SDI-Wert Veränderung bei Patienten mit Geruchsverlust nach einem Infekt signifikant stärker ausgeprägt war, als bei Patienten mit einem ID Geruchsverlust ( $F(1;101) = 9,3$ ;  $p < 0,05$ ). Neben der objektiven Steigerung des SDI-Wertes war auch eine klinisch relevante Verbesserung des Geruchssinns signifikant stärker bei den PV als bei den ID Patienten zu beobachten ( $\chi^2(1) = 17,5$ ;  $p < 0,05$ ) (siehe Kap. 4.4.1).

*3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der SDI-Wert Veränderung durch das RT und dem Alter bzw. der Trainingsdauer?*

Laut der aktuellen Studienergebnisse scheint die SDI-Veränderung unabhängig vom Alter ( $\rho = -0,11$ ;  $p = 0,23$ ,  $n = 133$ ) und der Trainingsdauer ( $-0,13 < r < 0,17$ ) zu sein. Es scheint lediglich eine negative Korrelation zwischen dem Alter und der Identifikationsfähigkeit von Düften zu geben ( $\rho = -0,19$ ;  $p = 0,03$ ;  $n = 133$ ) (siehe Kap. 4.4.3 und Kap. 4.4.4).

*4. Gibt es einen signifikanten Unterschied des SDI-Wertes über die Zeit unabhängig von der TG-Zugehörigkeit?*

RT kann als eine wirksame Methode der olfaktorischen Systemrehabilitation angesehen werden, da bei Zusammenschluss aller Trainingspatienten zu einer Gruppe

eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes im Vergleich vom Anfang zum Ende des RT zu erkennen war ( $t = -5,22$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 133$ ) (siehe Kap. 4.5).

### *5. Wie wirkt sich das RT auf die qualitativen RS aus?*

Während sich bei der Parosmie kein signifikanter Unterschied zwischen Beginn und Ende des RT zeigte, wies der Phantasmiegrad zum Ende des RT einen signifikant geringeren Wert auf (Wilcoxon Test:  $z = -2,44$ ;  $p = 0,02$ ;  $n = 156$ ). Im TG-Vergleich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich einer Veränderung der qualitativen RS gefunden werden (siehe Kap. 4.6).

### *6. Korreliert das subjektive Geruchsempfinden mit der SDI-Wert Veränderung?*

Eine subjektive Riechleistungsverbesserung korrelierte in allen drei TG mit einer Zunahme des SDI-Wertes ( $0,82 < r < 0,85$ ;  $p < 0,05$ ) (siehe Kap. 4.8).

### *7. Gibt es zu Beginn des RT einen Zusammenhang zwischen der Genese und der Stärke der quantitativen RS?*

Vor Beginn des RT zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Genese und der Anzahl Patienten mit einer quantitativen RS. Hierbei gab es unter den PT Patienten signifikant mehr Anosmiker, während es sich bei den PV Patienten eher um Hyposmiker handelte ( $\chi^2(4) = 13,03$ ;  $p = 0,01$ ) (siehe Kap. 4.9).

## 5.1 SDI-Wert Veränderungen durch das RT

Bei der Betrachtung von TG 1, 2 und 3 zeigte sich im Zeitverlauf, von Beginn bis Ende des RT, eine signifikante Verbesserung des objektiven Riechvermögens anhand des Sniffin'-Sticks-Test (MW = +2,6 Punkte). Im t-Test für gepaarte Stichproben war dieser signifikante Unterschied zwischen vorher und nachher sowohl im SDI-Wert gesamt, als auch bei den Untertestergebnissen für Schwelle und Identifikation zu verzeichnen. Dieser positive Effekt des RT steht im Einklang mit einer Reihe vorheriger Studien. Bereits Youngentob und Kent (1995, S. 82) beschrieben in ihrer Studie, dass bei Ratten durch eine wiederholte Duftstoffexposition die Sensitivität des Geruchssinns gesteigert werden konnte. 14 Jahre später im Jahre 2009 wurde der Einfluss der Duftstoffexposition auf die olfaktorische Funktion des Menschen untersucht. Dies erfolgte im Rahmen eines kontrollierten RT über zwölf Wochen mit 40 Patienten (Hummel et al., 2009a). Die zum Einsatz gekommenen Trainingsdüfte wurden nach dem Geruchsprisma von Henning gewählt und bestanden aus PEA, Citronellal, Eugenol und Eucalyptol (Hummel et al., 2009a, S. 497). Diese Düfte wurden in der vorliegenden Studie bis auf eine Ausnahme auch in der TG 1 verwendet. Anstelle des



## Diskussion

PEA kam trans-Anethol zum Einsatz. Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (2016, S. 23) vermuteten Hummel et al. (2009a), Livermore und Laing (1996), sowie Wang et al. (2004), dass das RT zu einer besseren Regeneration ORN beitragen kann. 28 % der Studienteilnehmer konnten eine deutliche Verbesserung im SDI-Wert erzielen im Vergleich zu denen, die kein RT durchführten. Zum Patientengut der Studie zählten sowohl PV, PT als auch ID Patienten, was im Einklang zur vorliegenden Studie steht. Dass sich der Geruchssinn über die Zeit verändern und auch erholen kann, belegt die Studie von Wang et al. (2004), in der gezeigt wurde, dass durch wiederholte Exposition gegenüber Androstenonen die Sensitivität demgegenüber zunimmt. Bei Hinzunahme aktuellerer Studien oder systematischer Überblicke, wie die von Damm et al. (2014); Geißler et al. (2014); Pekala et al. (2016); Sorokowska et al. (2017) wird der erfolgreiche Einsatz des RT bei der Behandlung einer Geruchsleistungseinschränkung hervorgehoben. Als Voraussetzung für ein wirkungsvolles RT gilt die Plastizität des olfaktorischen Systems, wie bereits im Kap. 2.1.4 beschrieben. Das regelmäßige Training mit diversen Duftreizen ist dabei mit einer erhöhten Nervenaktivität verbunden, welche zu einer neuronalen Umstrukturierung führt (Maletic-Savatic et al., 1999). Die erst kürzlich veröffentlichte Studie von Altundag et al. (2015) zeigte, dass durch ein regelmäßiges durchgeführtes RT die Regeneration des olfaktorischen Systems angeregt werden kann. Dabei gilt es, eine Veränderung des Schwellenwertes von den Abweichungen im überschwelligem Diskriminations- und Identifikationstest abzugrenzen. Während eine Veränderung in der Schwelle auf periphere Ursachen zurückzuführen ist, liegt bei den beiden überschwelligem Tests zumeist die zentrale, komplexe Verarbeitung im Fokus (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 46). Da bei der vorliegenden Studie sowohl der Schwellen- als auch der Identifikationswert im Sniffin'-Sticks-Test angestiegen sind, lässt sich eine periphere und zentrale Ansprechbarkeit durch das RT vermuten. Die signifikante Erhöhung der Identifikationsfähigkeit der Patienten, welche auch in früheren Berichten bestätigt wird, zeigt, dass RT kognitive Veränderungen hervorrufen kann, was zu einer verbesserten Wahrnehmung von überschwelligem Gerüchen führt (Fleiner et al., 2012; Altundag et al., 2015). Zudem konnten im Tierversuch verstärkte synaptische Signale zwischen dem orbitofrontalen und dem piriformen Kortex bei Ratten nachgewiesen werden, die zuvor ein RT absolviert hatten, was auf zentrale Veränderungen durch das RT schließen lässt (Cohen et al., 2008).

Allerdings existiert neben der zentralen Komponente auch eine signifikante Wirkung des RT auf die olfaktorische Empfindlichkeit (Schwelle), was darauf hindeutet, dass RT auch einen Einfluss auf das periphere olfaktorische System der Patienten haben könnte, z.B. durch eine Erhöhung des Volumens des OB. Gudziol et al. (2009) zeigte dabei in seiner Studie, dass eine

Zunahme des Riechkolbenvolumens signifikant mit einer Zunahme der Geruchsschwelle korreliert. Diesen Zusammenhang stellte er bei Patienten mit sinunasaler Genese her. Eine Verbesserung der Schwelle durch das RT steht jedoch nicht in Übereinstimmung mit der Metaanalyse von Sorokowska et al. (2017), die 13 RT-Studien miteinander verglichen und dabei nur eine kleine bis mäßige Wirkung des RT auf den Schwellenwert fanden. Allerdings zeigte das OE bei Ratten nach dem RT eine gesteigerte Aktivität der ORN, was wiederum für eine periphere Veränderung spricht (Youngentob und Kent, 1995). Die vorliegende Studie legt die Vermutung nahe, dass das RT sowohl kognitive Prozesse, die an der Geruchswahrnehmung beteiligt sind, als auch neuronale Prozesse, die für die Geruchsdetektion verantwortlich sind, positiv beeinflussen kann. Bei der Betrachtung der SDI-Wert Veränderung über die Zeit darf nicht außer Betracht gelassen werden, dass es neben dem RT-Erfolg auch zu einem gewissen Anteil an Spontanremissionen kommt. Diese spontane Erholung des Geruchssinns konnte in der vorliegenden Studie nicht analysiert werden, da es keine Kontrollgruppe gab, jedoch ist dieser Effekt in anderen Studien gezeigt wurden. Während Pekala et al. (2016) in der Metaanalyse von über 35 % Spontanerholungsrate bei PV Patienten innerhalb eines Jahres schreiben, gehen Reden et al. (2011) von 20 % innerhalb von 7 Monaten aus. Aber auch bereits der Artikel von Reden et al. (2006) berichtete von einer Spontanremission des Geruchssinns bei PV Patienten von 32 % innerhalb eines Jahres.

### 5.1.1 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit der Trainingsgruppenzugehörigkeit

Die Effektivität des RT wurde bereits in einer Vielzahl von Studien festgehalten, jedoch gibt es bisher noch kein klares Trainingskonzept bezüglich der verwendeten Anzahl an Düften und ob ein Austausch von Düften Einfluss auf den Trainingserfolg hat. Die aktuelle Studie war darauf ausgelegt das ideale Protokoll für das RT bei Patienten mit olfaktorischer Beeinträchtigung zu bestimmen, wobei der Schwerpunkt auf der Anzahl und Qualität der verwendeten Gerüche lag. Der zugrundeliegende Mechanismus für die Wirksamkeit des RT scheint sich auf die Regelmäßigkeit der Duftstoffexposition zu stützen und liegt in der Regeneration von ORN (Altundag et al., 2015, S. 1765). Die Ergebnisse der Studie von Altundag et al. (2015) stehen jedoch im Widerspruch zur vorliegenden Studie, da diese Studie 85 PV Patienten einschloss. Die Patienten wurden in drei TG eingeteilt. TG 1 führte ähnlich der TG 3 der vorliegenden Studie ein modifiziertes RT mit drei Sets zu je vier verschiedenen Düften durch. Der Wechsel der Düfte zur Stimulation der verschiedenen OR fand jedoch nicht wie in der vorliegenden Studie in den Wochen 8 und 16, sondern in den Wochen 12 und 24 statt. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass eine Gruppe bei Altundag et al. (2015) als Kontrollgruppe

## Diskussion

ohne RT diente, während in der vorliegenden Studie das klassische RT wie bei Hummel et al. (2009a) nochmals modifiziert wurde in einer der TG durch die Verwendung von vier anderen Trainingsdüften. Es zeigte sich in der Vergleichsstudie, dass die Patienten mit einem häufigen Austausch der Trainingsdüfte deutlich bessere Ergebnisse erzielten in der Diskrimination und Identifikation der Düfte. Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Die einfaktorielle ANOVA ergab einen nicht-signifikanten Unterschied in den Mittelwerten der SDI-Differenz zwischen den drei TG ( $F(2;130) = 0,17; p = 0,85$ ). Die unterschiedliche Zusammenstellung der Düfte in den einzelnen TG hatten demnach keinen signifikanten Einfluss auf den RT-Erfolg. Weder der Austausch der Geruchsstoffe noch die molekulare Komplexität der Düfte beeinflussten die Veränderung der olfaktorischen Funktion signifikant verschieden, obwohl es in allen drei TG eine signifikante Verbesserung der Testergebnisse gab. Somit sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht kongruent mit der Aussage der Leitlinie von Riech- und Schmeckstörungen, dass ein „Wechsel der verwendeten Gerüche die Wirksamkeit der Behandlung verbessert“ (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 24). Darüber hinaus beeinflusste der Aufbau des RT den Anteil der Patienten nicht, die sich "klinisch signifikant" verbesserten (Änderung der SDI-Punktzahl nach dem Training von 5,5 Punkten oder mehr). Im Durchschnitt war jedoch die klinische Verbesserung bei den Patienten am größten, die die Gerüche regelmäßig austauschten. Dies widerspricht der früheren Studie, die besagt, dass Modifikationen im RT die Wirksamkeit deutlich verbessern können (Altundag et al., 2015). Als Ursache dieser abweichenden Studienergebnisse lässt sich vermuten, dass in der vorliegenden Studie der Wechsel der Trainingsdüfte in der TG 3 zu früh erfolgte oder dass die verschiedenen Düfte einen Beitrag zum Trainingserfolg lieferten. Des Weiteren können diese Diskrepanzen durch die unterschiedlichen Genesen der Patienten zustande gekommen sein. In der Studie von Altundag et al. (2015) waren nur Patienten mit PV Geruchsverlust eingeschlossen, von denen bekannt war, dass sie eher auf RT reagieren als andere Ätiologie des Geruchsverlustes (Hummel et al., 2009a). In der vorliegenden Studie wurde dieses Patientengut um ID und PT erweitert, die nur eine geringere Ansprechbarkeit auf das RT zeigten und somit den TG-Vergleich beeinflusst haben könnten (Hummel et al., 2009a). Außerdem wurden Langzeiteffekte des RT, wie bei Konstantinidis et al. (2016) in dieser Studie nicht betrachtet. Es besteht die Möglichkeit, dass durch komplexe Düfte oder den Austausch der Düfte eine stabilere Verbesserung der olfaktorischen Funktion erreicht werden kann, was Gegenstand zukünftiger Studien sein kann.

### 5.1.2 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Genese

Bei der Auswertung der Daten hinsichtlich der Genese der Patienten PV, PT und ID, zeigte sich ein signifikanter Effekt der Riechstörungsursache auf die SDI-Punktzahl. Bei dem Vergleich der Patienten mit PV und ID Genese war dabei ein signifikanter Effekt der Ursache des olfaktorischen Verlustes auf die SDI-Punktzahl zu verzeichnen ( $F(1;101) = 9,3, p < 0,05$ ). PV Patienten waren signifikant besser als die ID Patienten im gesamt SDI-Wert, sowie in der Schwelle und bei der Identifikation der Gerüche nach dem RT. Eine Ursache dieses Unterschiedes kann in der höheren Spontanerholungsrate der PV Patienten liegen (Hummel et al., 2009b; Reden et al., 2011). Die Erkenntnisse zeigen außerdem einen Zusammenhang zwischen der Ursache der olfaktorischen Einschränkung durch einen Infekt und der besseren Rehabilität. Eine Verbesserung des Schwellenwertes im Sniffin'-Sticks-Test unterstützt das Argument früherer Studien, dass sich die Fähigkeit der Rehabilitation aus der Tatsache ergibt, dass PV Patienten durch den Infekt einen Schaden im peripheren Teil des olfaktorischen Systems erleiden (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 78). Das RT könnte hierbei einen Einfluss auf eine Erhöhung der Anzahl der OR (Youngentob und Kent, 1995) oder eine Vergrößerung des OB haben (Gudziol et al., 2009). Weiterhin konnte durch das RT auch die Identifikation im Sniffin'-Sticks-Test bei PV Patienten deutlich gesteigert werden, was auf eine Veränderung höherer kognitiver Funktionen hindeutet (Lötsch et al., 2008; Altundag et al., 2015). Ebenso untersuchten Konstantinidis et al. (2013) in einer 16-wöchigen RT-Studie die Auswirkung der Genese auf den RT-Erfolg. Es konnte dabei ein Anstieg im Sniffin' Sticks Test bei 67,8 % der PV Patienten und bei 33,2 % der PT Patienten gemessen werden. Dieses Ergebnis zeigt ebenso eine bessere Ansprechbarkeit des RT bei PV Genese und wird zudem auch von der Studie von Reden et al. (2006) untermauert.

Des Weiteren zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass zu Beginn des RT Patienten mit einer PT RS signifikant häufiger anosmisch waren, während die PV Patienten häufiger als hyposmisch zu klassifizieren waren. Diese häufiger auftretende Anosmie bei PT Genese kann durch einen oftmals kompletten Abriss der Riechfäden z.B. beim Durchtritt durch die cribiforme Platte durch eine knöcherner Verletzung oder durch eine zu schnelle Verschiebung des Gehirns relativ zur Schädelbasis zustande kommen. Infolgedessen fehlt dem OB der Input und er atrophiert aufgrund des retrograden Zelltodes (Hummel und Welge-Lüssen, 2009; Coelho und Costanzo, 2016).

### 5.1.3 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit vom Alter

Bei der Durchführung der Korrelationsanalyse zwischen Alter und SDI-Wert Veränderung zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang. Eine Rangkorrelation nach Spearman fand sich nur für das Alter und die Veränderung der Identifikationsleistung und wies dabei eine gegenseitige Beziehung auf. Dies lässt vermuten, dass mit steigendem Alter die Fähigkeit der Zuordnung von Gerüchen abnimmt. Nach Damm et al. (2014) nimmt die Regeneration der ORN mit dem Alter ab, was zu einer reduzierten Anzahl von Neuronen führt und dadurch eine Abnahme der Identifikation erklären könnte. Reden et al. (2006) berichteten über eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Erholungsrate des Geruchssinns. Diese Rate lag bei den unter 40-jährigen bei 47 % und verringerte sich bei den über 69-jährigen auf 7 %. Diese abweichenden Testergebnisse zur vorliegenden Studie können in dem abweichenden demografischen Aufbau begründet liegen. Während in der Studie von Reden et al. (2006) das Durchschnittsalter bei 55,3 Jahren lag mit einer Altersspanne von 17-82 Jahren, war das Durchschnittsalter in der vorliegenden Studie bei 60 Jahren und wies eine Spanne von 27-82 Jahren auf. Das höhere mittlere Alter der Patienten könnte dabei Einfluss auf die verminderte Regenerationsfähigkeit der ORN genommen haben.

### 5.1.4 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zu Beginn der Studie lag ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis zwischen Männern und Frauen bezüglich der Verteilung der quantitativen RS vor. Bei Beobachtungen der SDI-Wert Veränderungen nach dem RT zeigte sich ebenso eine geschlechterunabhängig SDI-Differenz. Während Briner und Simmen (1999) dem weiblichen Geruchssinn eine höhere Leistung zuschrieben als dem männlichen Geruchssinn, fanden Frasnelli und Hummel (2005) keinen signifikanten Unterschied der Riechleistung zwischen den Geschlechtern. Sie stellten allerdings fest, dass Frauen einem höheren Leidensdruck ausgesetzt waren als Männer. Dies könnte bedeuten, dass Frauen eher einen Arzt aufsuchen und dass sie aufgrund dieses Leidensdrucks das RT auch konsequenter verfolgen. Weiterhin scheint es nach Hummel et al. (2012, S. 2) eine Geschlechterdifferenzierung bei der Riechleistung zu geben. Als mögliche Gründe, die dabei eine Rolle spielen, werden hormonelle Wirkungen und ein möglicherweise höheres soziales Bewusstsein des Geruchssinns der Frauen gesehen, welches wiederum zur Folge haben könnte, dass das RT regelmäßiger durchgeführt wurde.

### 5.1.5 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Trainingszeit

Die Studienlage bezüglich der Auswirkung einer Verlängerung des Zeitraums des RT auf die Wirksamkeit des RT ist nicht eindeutig. Während einige Studien eine signifikante Zunahme nach 32 Wochen RT aufweisen (Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014), zeigen andere Studien keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer verlängerten Trainingsdauer und dem Erfolg des RT (Fleiner et al., 2012; Altundag et al., 2015). In der aktuellen Studie konnte kein Zusammenhang in der Korrelationsanalyse nach Pearson zwischen Trainingsdauer und RT-Erfolg, welcher anhand einer SDI-Wert Verbesserung beurteilt wurde, festgestellt werden. Die Trainingsdauer lag in der vorliegenden Studie bei durchschnittlich 26 Wochen. Nach Konstantinidis et al. (2016) gibt es eine anfänglich schnelle und eine darauffolgende langsame Phase, in denen sich das olfaktorische System zu verbessern scheint. Die erste Phase, die innerhalb der ersten 16 Wochen stattfindet, bringt vor allem klinische Verbesserungen, während in der zweiten Phase eine neuronale Reorganisation stattfindet (Konstantinidis et al., 2016). Das optimale Protokoll über den Trainingszeitraum gilt es in zukünftigen Studien weiter zu erforschen, da es bisher keine einheitlichen Standards gibt.

### 5.1.6 SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der Riechstörungsdauer

Wurde die SDI-Wert Veränderung in Abhängigkeit von der RS-Dauer, die die Patienten zu Beginn des RT angaben, betrachtet, zeigte sich in der aktuellen Studie, dass es zwischen diesen beiden Parametern eine signifikante Korrelation gab. Mit zunehmender Krankheitsdauer zeigte sich eine Abnahme der SDI-Wert Veränderung nach dem RT. Diesen gegensinnigen Zusammenhang spiegelten auch andere Studien wider, wie die von Konstantinidis et al. (2013); Damm et al. (2014); Altundag et al. (2015) und Konstantinidis et al. (2016). Altundag et al. (2015) untersuchten die Veränderung des SDI-Wertes nach 36 Wochen RT und stellten fest, dass die Verbesserung umso größer war, umso geringer die Dauer des olfaktorischen Verlustes war. Ebenso sahen Damm et al. (2014) das RT als ein sicheres Verfahren, welches besonders erfolgsversprechend für Patienten war, die innerhalb von zwölf Monaten nach dem Beginn der RS mit dem RT begonnen haben. Als mögliche Ursache kann dabei eine zunehmende Atrophie der grauen und weißen Substanz in den entsprechenden Arealen bei längerer Krankheitsdauer in Betracht gezogen werden (Konstantinidis et al., 2016). Somit zeigt sich, dass zeitnah nach dem Auftreten der RS mit dem RT begonnen werden sollte, da hierdurch die Erfolge für eine Verbesserung des Geruchssinns höher sind.

### 5.2 Die Wirkung des Riechtrainings auf die qualitativen Riechstörungen

Sowohl die Entwicklung des Parosmie- als auch des Phantosmiegrades durch das RT zeigte im TG-Vergleich im  $\chi^2$ -Test nach Pearson keinen signifikanten Unterschied. Auch die quantitative RS unterteilt in Anosmiker und Hyposmiker war in der vorliegenden Studie ohne signifikanten Einfluss auf die Veränderung der qualitativen RS. Bei der Betrachtung aller Patienten unabhängig von der TG-Zugehörigkeit zeigte sich im Wilcoxon Test, dass durch das RT der Phantosmiegrad signifikant besser wurde. In der Studie von Bonfils et al. (2005) wurde durch die olfaktorische Testung gezeigt, dass bei allen Patienten mit einer Parosmie ein mäßiger bis schwerer Geruchsverlust zu verzeichnen war. Zu einem gemeinsamen Auftreten von quantitativen und qualitativen Veränderungen kam es bei 57,1 % der Patienten. Dies zeigt einen gewissen Zusammenhang zwischen quantitativer und qualitativer RS und wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mit untersucht, um zu sehen, ob durch das RT neben der qualitativen Verbesserung auch eine quantitative Verbesserung erzielt werden konnte. Dies erwies sich in Betracht der Phantosmie als bestätigt, konnte jedoch für den Parosmiegrad nicht gezeigt werden. Patienten, die neben der quantitativen RS zusätzlich von einer Parosmie betroffen waren, zeigten häufiger Einschränkungen im täglichen Leben im Vergleich zu den Patienten mit alleiniger quantitativer RS. Zu diesen Einschränkungen zählen u.a. kochen, essen und Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs (Frasnelli und Hummel, 2005, S. 231). Derzeit ist unklar, ob die Parosmie einen prädiktiven Wert für die Verbesserung oder die weitere Verschlechterung des Geruchsverlustes hat (Frasnelli und Hummel, 2005, S. 231).

### 5.3 Die prozentuale Verteilung von Anosmikern und Hyposmikern

In der aktuellen Studie zeigte sich mittels t-Test für unabhängige Stichproben, dass durch das RT die Anosmiker im Vergleich zu den Hyposmikern eine signifikant bessere SDI-Wert Erhöhung erzielten. Eine funktionelle Anosmie ist bei einem Trauma deutlich häufiger vorherrschend als eine Hyposmie (Doty et al., 1997) und fand sich auch in der vorliegenden Studie bei einer PT Genese mit 75 % Anosmikern vor dem RT und 63 % nach dem RT. Bei Patienten mit einer PV Ursache für den Geruchsverlust zeigte sich eine Entwicklung von 38 % Anosmikern vor dem RT auf 22 % nach dem RT, was durch die höhere Spontangenesungsrate bei den PV Patienten begründet werden kann (Reden et al., 2011). Die Ursache für den signifikant besseren SDI-Wert der Anosmiker nach dem RT kann zum einen dadurch bedingt sein, dass der Geruchssinn insgesamt schwächer war und die Patienten somit von einem niedrigeren Niveau das RT begonnen haben als die Hyposmiker. Somit konnten sich die

Anosmiker stärker verbessern als die Hyposmiker, die zu Beginn des RT schon von einem höheren Niveau des Geruchssinns starteten. Eine weitere Erklärung liegt in der Rezeptoransprechbarkeit. Da bei den Anosmikern weniger funktionstüchtige ORN vorhanden sind, kann das RT vor allem in der Anfangsphase durch die Duftexposition sich klinisch deutlicher auf einen SDI-Wert Verbesserung auswirken. Eine mögliche Ursache liegt in der Regenerationsfähigkeit der ORN.

### 5.4 Vergleich zwischen subjektivem und objektivem Erfolg des Riechtrainings

Die vorliegende Studie wies eine positive Korrelation zwischen dem SDI-Wert Anstieg und der subjektiven Riechleistungsbesserung auf. Diese Übereinstimmung von objektiver und subjektiver Wahrnehmung ist nicht mit anderer Literatur kongruent. Diese besagt, dass die Selbsteinschätzung der Patienten meist nicht mit den im Sniffin'-Sticks-Test gemessenen Werten übereinstimmt, sondern dass eher der nasale Luftstrom als das tatsächliche Riechvermögen beurteilt wird (Hummel und Welge-Lüssen, 2009, S. 43). Nach der Studie von Welge-Lüssen et al. (2005) bewerteten Patienten mit einer funktionellen Anosmie ihre Beeinträchtigung signifikant höher als Hyp- oder Normosmiker. Nordin und Brämerson (2008) erklären die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis der Riechtestung und der Selbsteinschätzung der Patienten mit dem höheren Alter der Patienten und der damit zusammenhängenden geringeren Wahrnehmung des Rückgangs des Geruchssinns über die Zeit. Diesen Unterschied zeigte bereits die Studie von Nordin et al. (1995), in der 74 % der AD Patienten und 77 % der gesunden älteren Probanden trotz eines objektiv eingeschränkten Riechvermögens eine subjektiv uneingeschränkte Geruchssensitivität angaben. Sowohl das Alter als auch die Ursache des Geruchsverlustes spielen eine Rolle und tragen dazu bei, Fehler bei der Selbsteinschätzung des Geruchssinns zu machen (White und Kurtz, 2003). Während die jüngeren Patienten in der Studie von White und Kurtz (2003) eher dazu neigten ihre olfaktorische Funktion zu unterschätzen, wiesen die älteren Patienten eine Tendenz zur Überschätzung auf. Ebenso eine weitere Studie mit 203 Patienten verschiedener Genese stellte fest, dass 42 % der eingeschlossenen Patienten ihre Riechleistung nicht korrekt einschätzten (Temmel et al., 2002, S. 639). Diese Studien zeigten entgegen den aktuellen Ergebnissen, dass die Selbstwahrnehmung der Geruchsleistung insbesondere bei älteren Patienten von der tatsächlichen Riechempfindung abweicht und deshalb immer mittels standardisierter Testverfahren, wie beispielsweise dem Sniffin'-Sticks-Test, bewertet werden soll.



## 5.5 Vergleichende Darstellung des Riechtrainings zu anderen Therapieformen

RT ist eine zunehmend etablierte Form bei RS. Eine Vielzahl von Studien belegt deren Wirksamkeit, die insbesondere beim PV Geruchsverlust von Bedeutung ist (Hummel et al., 2009b; Fleiner et al., 2012; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Altundag et al., 2015). Diesen Trainingseffekt belegt ebenso die vorliegende Studie. Der zugrundeliegende Mechanismus scheint in der Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Systems zu liegen (Kühn et al., 2016). Als eine kostengünstige, nebenwirkungsarme und leicht zu handhabende Therapieform ist das RT optimal geeignet für den häuslichen Einsatz. Der Einsatz dieser konservativen Behandlung ist nach der Leitlinie von 2016 vor allem bei PV und PT Genese zu empfehlen, da sie wirksam ist und nur wenige Nebenwirkungen birgt (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016). In Abgrenzung dazu wird bei sinunasaler Genese eher eine chirurgische Intervention oder eine medikamentöse Therapie empfohlen (Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016, S. 14). Während eine Therapie mit Zinkglukonat bei PT Ursache angeraten wird, brachte die Behandlung von PV Patienten mit Zink keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (Henkin et al., 1976; Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., 2016). Es zeigt sich, dass je nach Genese eine angepasste Behandlung von Nöten ist, die mithilfe der neuen Leitlinie 2016 vereinfacht wurde.

## 5.6 Methodenkritik

In dieser Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass es einen signifikanten Unterschied in der SDI-Wert Veränderung zwischen den TG gab. Bei der Betrachtung der klinischen Verbesserung zeigte sich die größte SDI-Wert Differenz allerdings in der TG 2, welche mit komplexen Düften trainierte. Mögliche Fehlerquellen der Studie lagen dabei in der Variabilität der Trainingsdauer, die aufgrund der zeitlichen Verfügbarkeit der Patienten zur WV von den vorgesehenen 24 Wochen abwich. Diese Abweichung der Trainingsdauer stellte sich in anderen Studien als ein wichtiger Parameter für die Auswirkung auf den Trainingserfolg heraus (Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014). Deshalb sollte in zukünftigen Studien auf eine striktere Einhaltung der Trainingsdauer geachtet werden, um eine optimale Trainingszeit zu bestimmen. Des Weiteren gab es in der vorliegenden Studie keine Kontrollgruppe. Es konnte deshalb die olfaktorische Veränderung der Patienten in den drei TG nicht mit passenden Kontrollgruppen verglichen werden. Frühere Studien deuten darauf hin, dass es bei etwa einem Drittel der PV Patienten zu einer spontanen Erholung kommt (Reden et al., 2006).

Jedoch lag das primäre Ziel der Studie in dem Vergleich des Riechtrainingserfolges in Abhängigkeit vom Einsatz verschiedener Düfte und deren häufigem Austausch, als in der allgemeinen Untersuchung der Wirksamkeit des RT. Die Patienten trainierten im Durchschnitt 6 Monate in der häuslichen Umgebung. Während dieser Zeit erfolgte keine Kontaktaufnahme mit den Patienten, um sie weiter für das Training zu motivieren, was in einer zukünftigen Studie die Compliance steigern könnte. Diese Komponente, ob die Patienten tatsächlich regelmäßig dem RT nachgegangen sind, konnte nur im Anschluss anhand des Dokumentationsbogens, der einmal pro Woche angekreuzt werden musste, nachvollzogen werden. Weiterhin wurden in der TG 3 die vier Duftstoffe nach 8 und nach 16 Wochen ausgetauscht. Ob dieser 2-malige Wechsel nach jeweils 8 Wochen zu frühzeitig geschah und den gewünschten Effekt dadurch nicht erzielen konnte, wie in der Studie von Altundag et al. (2015) mit dem zweimaligen Wechsel nach jeweils zwölf Wochen, muss in weiteren Studien mit verlängerten Austauschintervallen untersucht werden.

### 5.7 Ausblick

Die aktuelle Studie unterstützt die Annahme, dass RT bei einer olfaktorischen Dysfunktion als rehabilitative Behandlungsmethode vor allem bei Patienten mit PV Genese wirksam ist. Als eine einfache, kostengünstige und nicht invasive Behandlungsform sollte sie zukünftig mehr ins Behandlungskonzept von RS integriert werden. Da bisher nur weniger als 6 % der Kliniken alternative Behandlungsmethoden, zu denen auch das RT zählt, zum Einsatz bringen (Damm et al., 2004), sollten durch ein größeres Studienangebot der Effekt des RT und das optimale Trainingsprotokoll untermauert werden. Der Effekt des RT blieb in der aktuellen Studie unabhängig von der Komplexität und dem Austausch der Düfte. Ob sich dieser Effekt nicht zeigte aufgrund der kurzen Episoden zwischen dem Wechsel der Düfte alle acht Wochen, muss in zukünftigen Studien mit verlängerten Abschnitten untersucht werden (Altundag et al., 2015). Es zeigte sich allerdings, dass durch das RT eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes auftrat. Ob dieser Effekt nur vorübergehend auftritt oder noch Monate nach dem RT bestehen bleibt, ist Gegenstand weiterer Forschungen. Um die Compliance der Patienten zu erhöhen, das RT regelmäßig durchzuführen, kann eine Kontaktaufnahme zu festen Zeitpunkten erfolgen. Des Weiteren kann die Befolgung des RT Konzeptes erhöht werden, indem die zum Training verwendeten mit Duftstoff gefüllten Gläser durch kleinere und kompaktere Stifte o.Ä. ersetzt werden. Dies ermöglicht es dem Patienten, auch unterwegs leichter zu trainieren.

## 6 Zusammenfassung

Ein guter Geruchssinn bedeutet nicht nur Lebensqualität (Keller und Malaspina, 2013), sondern vor allem auch Gefahrenerkennung (Miwa et al., 2001). Im Rahmen dieser Studie wurde der Erfolg des RT in Abhängigkeit von der Anwendung einzelner Moleküle, Mischungen von Düften und dem häufigen Austausch von Düften bei Patienten nach einem Infekt, einem Unfall oder durch ungeklärte Ursache untersucht. 132 Patienten im mittleren Alter von 60 Jahren wurden im Rahmen dieser Studie drei TG zugewiesen, die mit verschiedenen Düften durchschnittlich 6,4 Monate trainierten. Das RT erfolgte zweimal täglich und wurde wöchentlich dokumentiert. Es konnte dabei kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den TG nachgewiesen werden, was zeigt, dass in der vorliegenden Studie weder die Komplexität der Düfte noch der zweimalige Austausch der Düfte nach je zwei Monaten den RT Erfolg signifikant steigern konnte. Allerdings war der größte Mittelwertunterschied im Sniffin'-Sticks-Test in TG 2 zu verzeichnen, die mit den komplexen Düften trainierte. Bei der Betrachtung aller Patienten, die am RT teilnahmen, zeigte sich über die Zeit eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes um durchschnittlich 2,55 Punkte. Dieser Erfolg des RT ist der Plastizität des Gehirns zuzuschreiben. Durch das Trainieren bestimmter Areale kommt es zu einer strukturellen Veränderung dieser, was die Vermutung eines Trainingseffektes in Bezug auf die neuronale Verformbarkeit nahelegt (Forschungsperspektiven der Max-Planck-Gesellschaft, 2010). Das RT als eine nichtinvasive Behandlungsform ist insbesondere bei PV Genese anzuraten. Im Vergleich der mittleren SDI-Wert Differenz zwischen Beginn und Ende des RT erzielten die Patienten mit PV RS ein signifikant besseres Ergebnis als die Patienten mit ID RS ( $F(1;101) = 9,3; p < 0,05$ ). Neben der statistisch signifikanten Veränderung des SDI-Wertes über die Zeit wurde auch die klinische Relevanz (Gudziol et al., 2006, S. 1861) der olfaktorischen Funktionsveränderung untersucht, von der laut Gudziol et al. (2006) ab einer Punktedifferenz von 5,5 Punkten im Sniffin'-Sticks-Test gesprochen werden kann. Hierbei zeigte sich bei etwa 20 bis 30 % der Patienten eine klinische Verbesserung der olfaktorischen Leistung, wobei diese Verbesserung anteilmäßig am größten in der TG 3 ausgeprägt war, die die Trainingsdüfte austauschte. Ob das RT nur einen vorübergehenden Effekt auf das Riechvermögen hat oder auch darüber hinaus wirksam ist, muss in weiteren Studien geklärt werden. Ein entscheidender Faktor, der ebenso in zukünftigen Studien weiter untersucht werden muss, um das optimale Protokoll für das RT zu finden, ist die RT-Dauer. Als eine sehr einfach zu handhabende, finanziell günstige und nebenwirkungsarme Therapieoption bei RS ist das RT eine sehr attraktive Behandlungsmethode.

## Summary

A good sense of smell does not just have an impact on the quality of life (Keller und Malaspina, 2013) but also on the danger detection (Miwa et al., 2001). The study examined the success of olfactory training depending on the application of single molecules, mixtures of odorants, and the frequent replacement of odorants in patients following an infection, accident or unexplained reason. In this study 132 patients at the average age of 60 years were divided into 3 groups. The groups trained with different odorants for an average time of 6.4 months. The olfactory training was performed twice a day and was documented weekly. At the end of the training period no statistically significant difference could be detected between the 3 training groups. As a result the present study shows that neither the complexity of odorants nor the alteration of odorants after every 2 months significantly increased the effectiveness of olfactory training. However it could be shown that the largest mean difference in the "Sniffin' Sticks" test was recorded in training group 2, which trained with mixtures of odorants. Including all patients, who participated in the olfactory training a significant improvement in the TDI score by an average of 2.55 points over the time could be detected. This success of the olfactory training can be linked to the plasticity of the brain. The training of certain areas of the brain leads to a structural change, which suggests a training effect caused by neuronal deformability (Forschungsperspektiven der Max-Planck-Gesellschaft, 2010). The olfactory training as a non-invasive kind of treatment is particularly recommended for PV genesis. Comparing the mean TDI difference between the beginning and the end of the olfactory training, patients with PV smell disorders achieved significantly better results than patients with ID smell disorders ( $F(1;101) = 9,3; p < 0,05$ ). In addition to the statistically significant change in the TDI score over time, the clinical relevance (Gudziol et al., 2006, S. 1861) of the olfactory function change was also examined. According to Gudziol (2006) a point difference of 5.5 points in the "Sniffin' Sticks" test is seen as a clinically relevant improvement. In about 20 to 30 % of the patients a clinical improvement of the olfactory performance was detected, whereby this improvement was proportionally expressed the highest in the training group 3, the group which exchanged the odorants. Whether the olfactory training effects the sense of smell only temporarily or has a longer lasting effect has to be clarified in further studies. A key factor that also needs to be explored in future studies is the impact of the duration of olfactory training to find the best protocol for the training. As a very easy-to-use, financially beneficial and low-side-effect treatment option for olfactory disorders, the olfactory training can be regarded as a very attractive treatment method.

## Literaturverzeichnis

- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, 125(8):1763–1766.
- Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. 2014. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 4(12):986–994.
- Barber CN, Coppola DM. 2015. Compensatory plasticity in the olfactory epithelium: age, timing, and reversibility. *J Neurophysiol*, 114(3):2023–2032.
- Barnes DC, Wilson DA. 2014. Sleep and olfactory cortical plasticity. *Front Behav Neurosci*, 8.
- Berg D. 2016. *Neurologie*. 14. Aufl. Hacke W (Hrsg) Springer, Berlin, Heidelberg (Springer-Lehrbuch).
- Bonfils P, Avan P, Faulcon P, Malinvaud D. 2005. Distorted odorant perception: analysis of a series of 56 patients with parosmia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 131(2):107–112.
- Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of olfactory dysfunction: the skövde population-based study. *The Laryngoscope*, 114(4):733–737.
- Briner HR, Simmen D. 1999. Smell diskettes as screening test of olfaction. *Rhinology*, 37(4):145–148.
- Burghart Messtechnik. 2017. Produktkatalog Sniffin` Sticks & Taste Strips.
- Cheetham CEJ, Park U, Belluscio L. 2016. Rapid and continuous activity-dependent plasticity of olfactory sensory input. *Nat Commun*, 7:11.
- Classen C, Howes D, Synnott A. 1994. *Aroma: the cultural history of smell*. 1. Aufl. Routledge, London; New York.
- Coelho DH, Costanzo RM. 2016. Posttraumatic olfactory dysfunction. *Auris Nasus Larynx*, 43(2):137–143.
- Cohen Y, Reuveni I, Barkai E, Maroun M. 2008. Olfactory learning-induced long-lasting enhancement of descending and ascending synaptic transmission to the piriform cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 28(26):6664–6669.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. 2014. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses*, 39(3):185–194.
- Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Hummel C, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T. 2015. Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73:180–187.
- Cummings DM, Belluscio L. 2008. Charting Plasticity in the Regenerating Maps of the Mammalian Olfactory Bulb. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry*, 14(3):251–263.

## Literaturverzeichnis

- Dalton P, Wysocki CJ. 1996. The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys*, 58(5):781–792.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4):826–831.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klusmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO*, 52(2):112–120.
- Daum RF, Sekinger B, Kobal G, Lang CJG. 2000. Riechprüfung mit “sniffin’ sticks” zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson. *Nervenarzt*, 71(8):643–650.
- Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. 2016. S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen AWMF online. [AWMF.org/leitlinien](http://AWMF.org/leitlinien) [Aufruf am: 21.04.2017].
- Doty RL. 2003. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2 edition. Doty RL (Hrsg) CRC Press, New York.
- Doty RL. 2012. Olfaction in Parkinson’s disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, 46(3):1–63.
- Doty RL. 2009. The olfactory system and its disorders. *Semin Neurol*, 29(1):74–81.
- Doty RL, Kamath V. 2014. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol*, 5:20.
- Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. 1997. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 336(26):1918–1919.
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. 1997. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*, 54(9):1131–1140.
- Drews T, Hummel T. 2016. Treatment Strategies for Smell Loss. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 4(2):122–129.
- Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. 2007. G\*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences, 39(2):175–191.
- Finger TE, Silver WL, Restrepo D. 2000. *The neurobiology of taste and smell*. 2. Wiley-Liss, New York; Weinheim.
- Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. 2012. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J*, 91(5):198–203, 215.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang DY, Wormald PJ. 2012. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*, (23):3 p preceding table of contents, 1-298.

## Literaturverzeichnis

- Forschungsperspektiven der Max-Planck-Gesellschaft. 2010. Neuronale Plastizität: Das formbare Gehirn. [www.mpg.de](http://www.mpg.de) [Aufruf am: 08.02.2017] URL: [https://www.mpg.de/21486/Neuronale\\_Plastizitaet](https://www.mpg.de/21486/Neuronale_Plastizitaet).
- Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, Hüttenbrink K-B, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A. 2004. Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophysiological classification, diagnosis and therapy. *HNO*, 52(8):679–684.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck*, 262(3):231–235.
- Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. 2014. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 271(6):1557–1562.
- Gudziol H, Rahneberg K, Burkert S. 2007. Anosmics are more poorly able to taste than normal persons. *Laryngorhinootologie*, 86(9):640–643.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis-a longitudinal study. *Brain J Neurol*, 132(Pt 11):3096–3101.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope*, 116(10):1858–1863.
- 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(6):621–624.
- Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. 2013. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PloS One*, 8(4):61680.
- Hauswald B, Hüttenbrink K-B, Tänzer K. 1999. Die Ergebnisse der Akupunktur bei Patienten mit Hyp- bzw. Anosmie.
- Heilmann S, Huettenbrink K-B, Hummel T. 2004. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol*, 18(1):29–33.
- 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(3):285–299.
- Henning H. 1916. *Der Geruch*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig.
- Herold G. 2015. *Innere Medizin / eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Herold, Köln.
- Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2013. Plasticity of the human olfactory system: the olfactory bulb. *Mol Basel Switz*, 18(9):11586–11600.
- Hummel T. 2017. Sniffin` Sticks Riechstifte-Bedienungsanleitung. [Aufruf am: 25.02.2017] URL: [https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks\\_deu.pdf](https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf).

- Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink K-B. 2002. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *The Laryngoscope*, 112(11):2076–2080.
- 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 Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*, 264(3):237–243.
- Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. 2012. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 10:1–15.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009a. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3):496–499.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009b. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3):496–499.
- 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(1):39–52.
- Hummel T, Stuck BA. 2010. Treatment of olfactory disorders. *HNO*, 58(7):656–660.
- Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). 2009. *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Thieme, Stuttgart.
- Hüttenbrink K-B, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. 2013. Riechstörungen - Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen.
- Jafek BW, Eller PM, Esses BA, Moran DT. 1989. Post-traumatic anosmia. Ultrastructural correlates. *Arch Neurol*, 46(3):300–304.
- Keller A, Malaspina D. 2013. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord*, 13:20.
- Klimek P-DD med. L, Moll D med. B, Kobal PD med. G. 2000. Riech- und Schmeckvermögen im Alter. *Dtsch Ärztebl*, (14/97):911.
- 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(4):205–211.
- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattng S, Schöpf. 2014. Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plast*, 2014:1–7 9.
- 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(2):135–139.



## Literaturverzeichnis

- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 123(12):85–90.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2):170–175.
- Kühn M, Abolmaali N, Smitka M, Podlesek D, Hummel T. 2016. Olfactory dysfunction: Update on diagnosis and treatment. *HNO*, 64(7):517–529.
- Landis BN, Hummel T. 2006. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. *Am J Med*, 119(1):91–92.
- Leopold D. 2002. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses*, 27(7):611–615.
- Livermore A, Laing DG. 1996. Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 22(2):267–277.
- Lledo P-M, Gheusi G, Vincent J-D. 2005. Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiol Rev*, 85(1):281–317.
- Lötsch J, Reichmann H, Hummel T. 2008. Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chem Senses*, 33(1):17–21.
- Mackay-Sim A, Johnston ANB, Owen C, Burne THJ. 2006. Olfactory ability in the healthy population: reassessing presbyosmia. *Chem Senses*, 31(8):763–771.
- Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. 1999. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. *Science*, 283(5409):1923–1927.
- Malnic B, Gonzalez-Kristeller DC, Gutiyama LM. 2010. Odorant Receptors. In: Menini A (Hrsg) *The Neurobiology of Olfaction*. CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL) (Frontiers in Neuroscience) [Aufruf am: 08.12.2016] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55985/>.
- Martin GN. 2013. *The Neuropsychology of Smell and Taste*. Psychology Press.
- McGann JP. 2017. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338).
- 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(5):497–503.
- 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(4):367–372.
- 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(5):475–478.
- Nordin S, Brämerson A. 2008. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 8(1):10–15.

## Literaturverzeichnis

- Nordin S, Monsch AU, Murphy C. 1995. Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 50(4):187–192.
- Olender T, Keydar I, Pinto JM, Tatarsky P, Alkelai A, Chien M-S, Fishilevich S, Restrepo D, Matsunami H, Gilad Y, Lancet D. 2016. The human olfactory transcriptome. *BMC Genomics*, 17(1):619.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH. 2016. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*, 6(3):299–307.
- Reden J, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T. 2011. Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: a double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*, 121(3):679–682.
- Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T. 2012. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, 122(9):1906–1909.
- 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 Neck Surg*, 132(3):265–269.
- Richardson L. 2013. Sniffing and smelling. *Philos Stud*, 162(2):401–419.
- Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. 2016. How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133(3):203–206.
- Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. 2012. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology*, 50(3):284–289.
- Silas J, Doty RL. 2010. No evidence for specific benefit of acupuncture over vitamin B complex in treating persons with olfactory dysfunction. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*, 143(4):603; author reply 603-604.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, 55(1):17–26.
- Storch M, Krause F. 2014. Selbstmanagement - ressourcenorientiert / Grundlagen und Trainingsmanual für die Arbeit mit dem Zürcher Ressourcen Modell (ZRM). 5. Aufl. Huber, Bern.
- Strutz J, Mann W (Hrsg). 2010. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie. 2. Thieme, Stuttgart.
- Stuck BA, Beule A, Damm M, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Landis BN, Renner B, Sommer JU, Uecker FC, Vent J, Hummel T. 2014. Positionspapier „Die chemosensorische Testung bei der gutachterlichen Abklärung von Riechstörungen“. *Laryngo-Rhino-Otol*, 93(05):327–329.
- Sumner D. 1964. Post-traumatic Anosmia. *Brain J Neurol*, 87:107–120.
- Takeda A, Kikuchi A, Matsuzaki-Kobayashi M, Sugeno N, Itoyama Y. 2007. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol*, 254(4):42-47.

## Literaturverzeichnis

- Taubert M, Draganski B, Anwander A, Müller K, Horstmann A, Villringer A, Ragert P. 2010. Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 30(35):11670–11677.
- Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. 2002. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 128(6):635–641.
- Valle-Leija P. 2015. Odorant receptors signaling instructs the development and plasticity of the glomerular map. *Neural Plast*, 2015:975367.
- Vent J, Wang D-W, Damm M. 2010. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol-Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*, 142(4):505–509.
- Verbeurgt C, Wilkin F, Tarabichi M, Gregoire F, Dumont JE, Chatelain P. 2014. Profiling of olfactory receptor gene expression in whole human olfactory mucosa. *PloS One*, 9(5).
- Wang L, Chen L, Jacob T. 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol*, 554(1):236–244.
- Welge-Luessen A, Hummel T, Stojan T, Wolfensberger M. 2005. What is the correlation between ratings and measures of olfactory function in patients with olfactory loss? *Am J Rhinol*, 19(6):567–571.
- White TL, Kurtz DB. 2003. The relationship between metacognitive awareness of olfactory ability and age in people reporting chemosensory disturbances. *Am J Psychol*, 116(1):99–110.
- Youngentob SL, Kent PF. 1995. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res*, 670(1):82–88.
- Zhao K, Scherer PW, Hajiloo SA, Dalton P. 2004. Effect of anatomy on human nasal air flow and odorant transport patterns: implications for olfaction. *Chem Senses*, 29(5):365–379.