

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Charité Berlin

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Heidi Olze

und der Klinik für Hals-, Nasen, Ohrenheilkunde der

Universitätsklinik Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Thomas Zahnert

Die Effekte von Riechtraining unter verschiedenen Trainingsbedingungen

D i s s e r t a t i o n s s c h r i f t

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

Doctor medicinae dentariae

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von Freya Aden aus Aurich

Dresden, 2025

Gendererklärung

In der vorliegenden Dissertation wird zur Förderung des Leseflusses das generische Maskulinum verwendet. Die im generischen Maskulinum formulierten Begriffe sollen hierbei alle Geschlechter inkludieren.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	THEORETISCHE GRUNDLAGEN	4
2.1	GRUNDLEGENDES ZUR GERUCHSWAHRNEHMUNG	4
2.1.1	<i>Chemosensorische Systeme.....</i>	4
2.1.2	<i>Der Geruchssinn.....</i>	5
2.2	RIECHEN UND WOHLBEFINDEN SOWIE KOGNITIVE FÄHIGKEITEN	12
2.2.1	<i>Riechen und persönliches Wohlbefinden.....</i>	12
2.2.2	<i>Riechen und kognitive Fähigkeiten</i>	15
2.3	RIECHSTÖRUNGEN.....	17
2.3.1	<i>Epidemiologie</i>	17
2.3.2	<i>Definition.....</i>	17
2.3.3	<i>Einfluss von Riechstörungen auf trigeminale Komponente</i>	19
2.4	FORMEN DES RIECHTRAININGS	19
2.4.1	<i>Klassisches Riechtraining.....</i>	19
2.4.2	<i>Modifikationen des Riechtrainings</i>	20
2.4.3	<i>Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit von Riechtraining.....</i>	26
2.5	MECHANISMEN DER WIRKSAMKEIT VON RIECHTRAINING	28
2.5.1	<i>Environmental Enrichment.....</i>	28
2.5.2	<i>Olfaktorische Umweltanreicherung und Geruchsleistung</i>	29
2.5.3	<i>Olfaktorische Deprivation.....</i>	31
2.5.4	<i>Klinische Studien zu neuroplastischen Veränderungen</i>	32
2.6	SCHLUSSFOLGERUNG	35
3	ZIELSETZUNG	36
4	MATERIAL UND METHODEN	37
4.1	ETHISCHE VORAUSSETZUNGEN	37
4.2	STUDIENAUFBAU	37
4.3	PROBANDEN	38
4.4	UNTERSUCHUNG	39
4.4.1	<i>Psychophysische Testung der Riechfunktion</i>	39
4.4.2	<i>Fragebögen</i>	44
4.5	RIECHTRAININGSMETHODEN.....	46
4.5.1	<i>Klassisches Riechtraining.....</i>	46
4.5.2	<i>Immersionelles olfaktorisches Training.....</i>	46
4.6	DATENERHEBUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	50

5	ERGEBNISSE	51
5.1	PROBANDEN	51
5.2	OBJEKTIVE RIECHFÄHIGKEIT	52
5.2.1	<i>Objektive Ausgangslage der Riechfähigkeit</i>	52
5.2.2	<i>Veränderungen der Riechfähigkeit</i>	53
5.2.3	<i>Subjektive Riech- und Geschmacksfunktion</i>	56
5.2.4	<i>WHO-5 und kognitives Alter</i>	57
5.3	KURZFASSUNG	59
6	DISKUSSION	60
6.1	STUDIEN-TEILNEHMER	61
6.2	RIECHTRAINING	61
6.2.1	<i>Stand der Forschung</i>	61
6.2.2	<i>Klassisches Riechtraining</i>	62
6.3	WISSENSCHAFTLICHE EINORDNUNG DER STUDIENERGEBNISSE	63
6.3.1	<i>Immersiones olfaktorisches Training eignet sich als Alternative zu klassischem Riechtraining</i>	63
6.3.2	<i>Das persönliche Wohlbefinden verbesserte sich bei der IOT-Gruppe</i>	66
6.3.3	<i>Das subjektive kognitive Alter war in allen Gruppen erhöht</i>	67
6.4	MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	70
6.5	FAZIT	71
7	ÜBERSICHT	73
8	SUMMARY	74
	PUBLICATIONS	75
	LITERATURVERZEICHNIS	76
	ABKÜRZUNGEN	98
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	101
	TABELLENVERZEICHNIS	102
	DANKSAGUNG	103

1 Einleitung

Der Geruch von Großmutter's Kirschkuchen, frisch aufgebrühtem Kaffee, einem druckfrischen Buch oder der Duft des Waldes – Gerüche spielen in unserem Alltag eine stets präsente und oft unbemerkte Rolle. Der Geruchssinn hat sowohl eine Warnfunktion wie bei Feuer oder verdorbenen Nahrungsmitteln, als auch eine Rolle bei der Partnerwahl und ist für einen großen Anteil unseres Genusses verantwortlich. Was es bedeutet, wenn diese Sinneswahrnehmung dauerhaft gestört ist, mussten zuletzt während der Coronapandemie weltweit mehr als 15 Millionen Menschen erfahren (Pieniak et al., 2022). Eine Riechminderung ist oft mit einer großen Einbuße an Lebensqualität verbunden und führt bei einigen Patienten zu einem hohen Leidensdruck (Tan et al., 2022).

Eine bei Geruchsverlust eingesetzte Methode zur schnelleren Genesung ist das klassische Riechtraining. Es zeigte in einer Studie mit 28 % eine signifikante Verbesserung gegenüber der Vergleichsgruppe mit 6 % (Pieniak et al., 2022). Dieses Training beinhaltet die Exposition zu vier verschiedenen Gerüchen (Zitrone, Eukalyptus, Rose und Nelke). Mit diesen trainierten die Probanden zweimal täglich. Dieses Riechtraining wurde bereits in das Leitlinienregister der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizin e.V.) aufgenommen. Die Leitlinie besagt, dass das Riechtraining bei postinfektiöser Riechstörung als Mittel der ersten Wahl gilt (AWMF, 2023). Auch bei COVID bedingtem Geruchsverlust wurde die Wirksamkeit von klassischem olfaktorischen Training bereits nachgewiesen (Yaylacı et al., 2023).

Eine Studie mit 100 Personen zeigte, dass eine multisensorische Stimulation und Aufmerksamkeit gegenüber Gerüchen in Kombination mit Riechtraining einem alleinigen Riechtraining überlegen war (Li et al., 2023). Eine weitere Studie verglich das klassische Riechtraining (COT) unter zwei verschiedenen Trainingsbedingungen. Hierbei wurde es einmal in der Form eines Riechballs dargeboten. Dieser enthielt die gleichen Düfte wie beim klassischen Training. In dieser Studie erzielte die Gruppe mit dem Riechball ein signifikant besseres Ergebnis als jene mit der klassischen Riechtrainingsform (Saatci et al., 2020). Es ergibt sich, dass eine Vielzahl von Modifikationen des klassischen Trainings denkbar wäre. Dies führt zu der Überlegung, Formen oder Erweiterungen zum klassischen Riechtraining auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen und so die Effektivität des Trainings zu optimieren und alternative Trainingsmethoden zu finden. Eine mögliche Erweiterung stellt die Erhöhung der Anzahl der Düfte dar.

In der Stadthalle Görlitz installierte der Duftkünstler Wolfgang Georgsdorf im Rahmen des *Osmodramas* von Juli bis Oktober 2022 den *Smeller 2.0*. Es handelt sich hierbei um ein Rohr- und Kammersystem, mit dem es möglich ist, 72 Düfte innerhalb von 12 Minuten durch einen

Raum zu leiten. Es wäre also denkbar dieses im Rahmen eines immersiven olfaktorischen Trainings (OT) einzusetzen. Dies führt zu folgenden Fragestellungen:

Eignet sich das immersive olfaktorische Training mit dem *Smeller 2.0* als alternative Trainingsmethode zur klassischen Riechtrainingsmethode? Kann durch eine Erhöhung der Anzahl der Düfte, gegenüber dem klassischen Training mit vier Düften die Wirkung des Trainings verstärkt werden? Welche Wirkungen haben die beiden Riechtrainingsarten auf die mit dem Riechen verbundenen Parameter wie Psyche und Gedächtnis des Probanden? Sind hierbei Unterschiede zwischen den Trainingsmethoden feststellbar?

2 Theoretische Grundlagen

Um die Wirksamkeit des Riechtrainings zu verstehen, werden im Folgenden zunächst die Funktionsweise und Besonderheiten der Chemosensorik sowie der physiologische Ablauf des Geruchssinns erläutert. Anschließend werden Riechstörungen näher beschrieben, bevor die verschiedenen Formen und Einflussfaktoren des Riechtrainings betrachtet werden. Ziel ist es, die Ergebnisse dieser Arbeit in den aktuellen Forschungsstand einzuordnen.

2.1 Grundlegendes zur Geruchswahrnehmung

2.1.1 Chemosensorische Systeme

Die Wahrnehmung eines Geruchs bedeutet auf molekularer Ebene die Verarbeitung eines chemosensorischen Signals. Zu den chemosensorischen Systemen gehören unter anderem der Geruchssinn, der Geschmackssinn, der Trigeminusnerv, solitäre chemosensorische Zellen, neuroendokrine Lungenzellen und das Karotiskörperchen. Sie ermöglichen es dem Körper, chemische Signale wahrzunehmen und die Homöostase aufrechtzuerhalten (Caretta & Mucignat-Caretta, 2021).

Der Geruchssinn, der Geschmackssinn und der Trigeminusnerv zählen zur äußeren Chemosensorik, die für die Wahrnehmung externer Moleküle zuständig ist. Die innere Chemosensorik hingegen umfasst beispielsweise die Wahrnehmung von Sauerstoff, des pH-Werts oder von Glukose. Interessanterweise wurden gemeinsame Mechanismen zwischen den beiden Mechanismen entdeckt. So reagieren Geschmacksrezeptoren auch auf Entzündungsmediatoren und tragen zur Immunantwort bei (Caretta & Mucignat-Caretta, 2021). Diese Erkenntnisse könnten bei der Behandlung von Krankheiten wie COVID-19 eine Rolle spielen.

COVID-19 verursacht nicht nur Geschmacks- und Geruchsstörungen, sondern kann auch eine stille Hypoxie hervorrufen. Dabei wird ein zu niedriger Sauerstoffgehalt nicht wahrgenommen, was lebensbedrohliche Folgen haben kann. Dies deutet darauf hin, dass COVID-19 nicht nur externe, sondern auch interne Chemorezeptoren beeinflusst (Caretta & Mucignat-Caretta, 2021). Beim Auftreten einer Riechstörung durch COVID-19 sollte dieser Zusammenhang in Zukunft berücksichtigt werden.

Es wäre zudem interessant zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen einem verbesserten Geruchssinn und den inneren Chemosensoren besteht. Die Erkenntnisse zur

Regeneration des Geruchssinns, beispielsweise durch den Einsatz von Riechtraining, könnten in Zukunft auch für die Regeneration der inneren Chemosensoren von Bedeutung sein.

Solitäre chemosensorische Zellen

Solitäre chemosensorische Zellen (SCCs) sind spezialisierte Zellen, die sich aus dem Endoderm entwickeln. Lange galten sie als charakteristisch für aquatische Lebewesen, bei denen sie auf der äußeren Haut, im Oropharynx und in den Kiemen vorkommen. Neuere Studien zeigten jedoch, dass sie auch bei Wirbeltieren im Verdauungstrakt und in den Atemwegen zu finden sind (Sbarbati & Osculati, 2003). Auch in der menschlichen Nasenhöhle und den Siebbeinzellen konnten solitäre chemosensorische Zellen nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass sie über G-gekoppelte Rezeptoren an der Geschmackswahrnehmung der Geschmacksqualitäten süß, bitter und umami beteiligt sind (Braun & Kramer, 2012).

Interessanterweise scheinen solitäre chemosensorische Zellen auch an der Immunreaktion beteiligt zu sein, indem sie über die Geschmackswahrnehmung auf Bitterstoffe reagieren, die von Mikroben ausgeschieden werden. Dies führt zu einer Entzündungsreaktion, verstärktem Schleimtransport, direkter Abtötung von Bakterien und der Sekretion antimikrobieller Peptide (Workman et al., 2015). Diese Eigenschaft könnte zukünftig für die Behandlung von beispielsweise Nasennebenhöhlenentzündungen oder Riechstörungen von Nutzen sein.

2.1.2 Der Geruchssinn

Nase

Die Nase, als zentrales Organ des Gesichts, besitzt sowohl eine starke ästhetische als auch funktionelle Bedeutung. Ein Gerüst aus knöchernen und hyalinen knorpeligen Anteilen bildet die Grundlage für ihre Form und Stabilität. Das Vestibulum nasi (Nasenvorhof) wird durch das Limen nasi von der eigentlichen Nasenhöhle (Cavitas nasi propria) abgegrenzt. Die Nase wird durch das Septum nasi in einen rechten und linken Anteil geteilt. Die obere, mittlere und untere Nasenmuschel (Concha nasalis) erzeugen darunter liegend einen entsprechenden Nasengang. Diese werden entsprechend als Meatus nasi inferior, medius und superior bezeichnet.

Luftstrom beim Riechen

Bei normaler Atmung wird ca. 90 % der Atemluft durch den unteren Teil der Nasenhöhle geleitet, so erreichen nur 10 % der Duftmoleküle die Regio olfactoria (Chen et al., 2019). Durch schnelle Atembewegungen (Schnüffeln) kann dieser Teil erhöht werden da sich die Luft in der Nasenhöhle verwirbelt (Speckmann et al., 2013).

Riechepithel

Die Nasenschleimhaut der Cavitas nasi besteht aus überwiegend respiratorischem Epithel. Die Regio olfactoria ist nur ca. 2 cm² groß und liegt im oberen Teil der Nasenhöhle (Aumüller, 2014). Die Riechschleimhaut besteht aus drei verschiedenen Zelltypen: Basalzellen, Stützzellen und olfaktorische Rezeptorneurone (ORN). Hierbei stellen Basalzellen die Vorläufer der Riechzellen dar. Sie besitzen die Fähigkeit zur Teilung und entwickeln sich ein Leben lang zu Riechzellen weiter. Diese ca. 20 Millionen Riechzellen einer Regio olfactoria sind primäre Sinneszellen mit einer Lebensdauer von wenigen Monaten. Sie sind bipolar aufgebaut und besitzen ein ableitendes Axon und einen Dendriten, welcher an der Oberfläche des Epithels 5-20 Sinneshaare bildet (Aumüller, 2014). Die ableitenden Axone vereinigen sich zum Nervus olfactorius (N. olfaktorius). Sie verlaufen durch die Siebbeinplatte zum Riechkolben im Gehirn (Aumüller, 2014). Das Riechepithel bleibt ein Leben lang regenerationsfähig, diese Regenerationsfähigkeit nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab (Child et al., 2018).

Freie Nervenendigungen

Sowohl im respiratorischen als auch olfaktorischen Epithel kommen freie Nervenendigungen des Nervus Trigemini vor. Diese freie Nervenendigungen reagieren auf irritative Reize, wie z.B. Ammoniak (Aumüller, 2014).

Glandulae olfactoriae

Die Glandulae olfactoriae liegen unterhalb des Riechepithels und produzieren ein Sekret, welches sowohl als Lösungsmedium für Geruchsstoffe, als auch als Spülmittel dient. In ihm sind auch Proteine enthalten, welche Duftstoffe binden (Welsch et al., 2010).

Mikrovilluszellen

Von einigen Autoren werden auch die so genannten Mikrovilluszellen aufgeführt. Es handelt sich hierbei ebenfalls um bipolare Sinneszellen, welche jedoch deutlich seltener als die Riechsinneszellen vorkommen. Sie bilden an ihrem apikalen Fortsatz dicke filamentreiche Mikrovilli aus. Der basale Fortsatz verläuft mit den Fila olfactoria zum Gehirn (Welsch et al., 2010).

Vomeronasales Organ

Das Vomeronasale Organ ist bei ca. 65 % der Menschen vorhanden. Bei Tieren steuert es Prozesse, welche über Pheromone die schnellere Geschlechtsreife bei weiblichen Mäusen bei Anwesenheit männlicher Mäuse auslösen können. Bei dem Menschen handelt es sich um eine 0,2-2 mm große Vertiefung im vorderen Septumdrüsenfeld mit bipolaren Zellen, es konnten jedoch noch keine Arten von nervlichen Verbindungen nachgewiesen werden (Knecht et al., 2003). In einer Studie, bei der die Zyklusangleichung von Frauen durch das Streichen von Körperflüssigkeit auf die Oberlippe gelang, konnte dies jedoch auch mit abgedecktem Vomeronasaleorgan erreicht werden. Es scheint also insgesamt kaum oder keine Bedeutung beim Menschen mehr zu besitzen (Knecht et al., 2003).

Duftstoffe

Duftstoffe führen zur Reizung des N. olfactorius. Es wird zwischen reinen Duftstoffen, Duftstoffen mit trigeminaler Komponente und Duftstoffen mit Geschmackskomponente unterschieden. Die reinen Duftstoffe, wie z.B. Zimt oder Vanille führen allein zu einer Reizung des N. olfactorius. Duftstoffe mit trigeminaler Komponente, z.B. Essigsäure führen zusätzlich noch zu einer nozizeptiven Reizung des N. trigeminus. Letzterer besitzt freie Endigungen in der gesamten Nasenhöhle (Aumüller, 2014). Ein Duftstoff kann an mehrere Rezeptortypen binden und mehrere Rezeptortypen an denselben Duftstoff. Ein Duftstoff führt so zu der Aktivierung einer bestimmten Kombination von Rezeptoren und damit auch zur Aktivierung einer bestimmten Kombination von Glomeruli (Speckmann et al., 2013).

Rezeptoren und olfaktorische Transduktion

Duftstoff Rezeptoren werden von ca. 1 % unseres Genoms exprimiert, wobei ca. 65 % Pseudogene sind, die nicht zu funktionellen Rezeptoren führen. Von einem olfaktorischen Rezeptorneuron wird jeweils nur ein Rezeptortyp ausgebildet (Pape et al., 2019). Es existieren ca. 350 Rezeptortypen (Speckmann et al., 2013). Bindet nun ein Duftstoff an einen Rezeptor, so

wird eine Transduktionskaskade ausgelöst, bei der ein elektrisches Signal ausgesendet wird. Der Duftstoff bindet an ein Rezeptorprotein und durch das G-gekoppelte-Protein wird eine Adenylatcyclase aktiviert. Dies bedingt die Synthese von cAMP. Das cAMP führt zur Aktivierung von Ionenkanälen in der Zilienmembran. Durch diese Ionenkanäle fließt nun Calcium in die Zelle. Dieser Anstieg von intrazellulärem Calcium führt zur Aktivierung von Chloridkanälen. Der dadurch erfolgende Chloridfluss bildet ein Akzeptorpotenzial, welches in ein Aktionspotenzial umgewandelt wird (Pape et al., 2019).

Adaptation

Die Adaptation erfolgt durch Rückkopplungsmechanismen, die eine erhöhte Konzentration an Calcium-Ionen zur Folge haben. Dabei binden Calcium-Ionen an Calmodulin und formen einen Komplex, der mit den CNG-Kanälen interagiert und deren Empfindlichkeit gegenüber cAMP verringert. Dieser und weitere Prozesse setzen die Erregbarkeit der Zelle herab und führen so zur Adaption (Speckmann et al., 2013).

Riechbahn

Als Fila olfactoria gebündelt verlaufen die Axone der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) durch die Löcher der Siebbeinplatte zum ipsilateralen Bulbus olfactorius (BO). Dort gehen sie Synapsen Verbindungen mit Mitralzellen, Büschelzellen und Pinselzellen ein. Dabei erhält vermutlich eine Mitralzelle die konvergent verlaufende Verschaltung von ca. 1000 Geruchszellen. Diese synaptische Verschaltung erfolgt in kugelförmigen Glomeruli, die durch den Dendritenbaum der Mitralzellen und den Endigungen der olfaktorischen Rezeptorneurone gebildet werden (Speckmann et al., 2013).

Chemotope Projektion

Geruchszellen mit der gleichen Spezifität konvergieren auf eine Mitralzelle und exprimieren alle denselben Duftstoffrezeptor (Speckmann et al., 2013). Es scheint, dass es zu Interaktionen der Axone des gleichen Duftstoffrezeptortyps kommt und sie dadurch gebündelt und im selben Glomerulus verschaltet werden (Speckmann et al., 2013).

Die Mitral- und Büschelzellen bilden Axone aus, die als Projektionsneurone fungieren. Diese Axone verlassen den Bulbus olfactorius und werden nun als Tractus olfactorius bezeichnet und führen in fünf Zielgebiete (Speckmann et al., 2013). Eines dieser Ziele stellt der gegenüberliegende Bulbus dar. Diesen erreichen die Axone über den Nucleus olfactorius anterior

und die vordere Kommissur. Ein weiteres Ziel ist der Hippocampus, welcher über den entorhinalen Kortex erreicht wird (Speckmann et al., 2013). Außerdem verlaufen die Bahnen zum piriformen Kortex, welcher für die Duft-Diskrimination zuständig ist (Speckmann et al., 2013). Die emotionale Komponente des Riechens wird über Kortexgebiete über der Amygdala und von dort zum Hypothalamus und Tegmentum erreicht. Zusätzliche Bahnen ziehen über das Tuberculum olfactorium zum Nucleus medialis dorsalis des Thalamus und von dort aus zum orbitofrontalen Kortex (Behrends, 2010; Speckmann et al., 2013).

Inhibitorische Mechanismen

Heterogene periglomeruläre Zellen scheinen durch GABA vor allem inhibitorisch zu wirken. Körnerzellen führen als lokal arbeitende Interneurone zu einer rekurrenten Hemmung. Mitralzellen bilden den synaptischen Eingang der Körnerzellen. Die Körnerzellen verknüpfen sich dendrodendritisch mit Mitral- und Büschelzellen, welche dann zu der lateralen Inhibition und negativen Rückkopplung führen (Speckmann et al., 2013).

Neuroplastizität

Neuronen besitzen die Fähigkeit, sich sowohl strukturell als auch funktionell auf Reize und Umwelteinflüsse anzupassen. Diese Fähigkeit wird als neuronale Plastizität bezeichnet. Hierbei wird zwischen synaptischer Plastizität und neuronaler Plastizität auf zentraler Ebene unterschieden.

Synaptische Plastizität bezieht sich auf die aktivitätsabhängigen Veränderungen in der synaptischen Übertragung - sowohl hinsichtlich ihrer physiologischen Funktion als auch ihrer strukturellen Organisation. Die zentrale neuronale Plastizität bezieht sich auf Änderungen der Aktivität, Vernetzung und Volumen ganzer neuronaler Netzwerke.

Neuere Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese neuroplastischen Veränderungen im Gehirn deutlich schneller stattfinden können als bisher angenommen. In einer Studie konnte mittels MRT bereits während des Betrachtens von Bildern eine signifikante Zunahme von Anteilen des visuellen Kortexes festgestellt (Månsson et al., 2020).

Neuroplastizität im olfaktorischen System

Das olfaktorische System weist eine ausgeprägte Neuroplastizität auf. Diese Eigenschaft bildet die Grundlage dafür, dass es durch Duftexposition veränderbar ist (Van Der Linden et al.,

2020). Bereits in den ersten 4 Tagen nach der Geburt eines Neugeborenen verbessern sich seine Riechsinnesfähigkeiten (Lipsitt et al., 1963).

Auf der Ebene des olfaktorischen Systems zeigt die periphere neuronale Plastizität eine Kongruenz zwischen Riechvermögen und bestimmten Eigenschaften des Bulbus olfactorius wie dessen Volumen und Neurogenese (Hummel & Welge-Lüssen, 2009).

Die Epithelien des olfaktorischen Systems gehören – gemeinsam mit der subgranulären Zone des Hippocampus und der subventrikulären Zone in den Wänden der Seitenventrikel – zu den Bereichen des Nervensystems von Säugetieren, in denen eine lebenslange Neurogenese und Ersatz von Neuronen nachgewiesen werden konnte (Manzini et al., 2022).

Neuroplastizität der mit dem zentralen Nervensystem assoziierten Neurone

Die mit dem zentralen Nervensystem assoziierten Neurone des olfaktorischen Systems sind zur Neurogenese befähigt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009b). Tierexperimentelle Studien liefern Hinweise darauf, dass kontinuierlich Zellen aus der subventrikulären Zone in den Bulbus olfactorius (BO) einwandern und sich dort zu verschiedenen Interneuronen weiterentwickeln (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a; Watt et al., 2004). Das Volumen des Bulbus scheint in direkter Korrelation mit der Riechfunktion zu stehen. Mit zunehmenden Alter nehmen das Bulbusvolumen und die Riechfunktion ab (Buschhüter et al., 2008).

Die zentrale neuronale Plastizität scheint sich ebenfalls das Riechvermögen zu beeinflussen, jedoch sind die Forschungsergebnisse hierzu nicht eindeutig (Hummel & Welge-Lüssen, 2009b). Der Bulbus olfactorius ist eine Struktur des olfaktorischen Systems mit hoher neuronaler Plastizität. Sein Volumen kann mit der Magnetresonanztomographie (MRT) präzise bestimmt werden und korreliert mit der Riechfunktion (Bauknecht et al., 2010).

In der aktuellen Forschung werden zwei Haupttheorien zur Beeinflussung des Bulbusvolumen diskutiert: die Bottom-up- und die Top-down-Theorie.

Die Bottom-up-Theorie geht davon aus, dass das Bulbusvolumen bei verminderter olfaktorischer Aktivität abnimmt, beispielsweise infolge einer einseitigen Nasenobstruktion, durch Infektionen, Laryngektomien oder Kopftraumata (Altundag et al., 2014; Mueller et al., 2005; Rombaux et al., 2006a, 2006b). Für diese Theorie spricht, dass eine Vergrößerung des Bulbus mit einer verbesserten Riechschwelle korreliert (Gudziol et al., 2009; Haehner et al., 2008).

Die Top-down-Theorie beschreibt hingegen einen zentralen Einfluss auf die Plastizität des BO. Hinweise darauf liefern Studien zu Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z.B. der Alzheimererkrankung oder der multiplen Sklerose, bei denen ebenfalls eine Volumenverringering des BO beobachtet wurde (Tanik et al., 2015; Thomann et al., 2009).

Neuronale Plastizität bei Therapie von Riechstörungen

Die neuronale Plastizität des olfaktorischen Systems bei der Therapie von Riechstörungen zu nutzen, ist daher eine logische Schlussfolgerung. Im Tiermodell konnten bereits einige Erfolge mit Stammzelltherapien sowohl in lokaler und systemischer Form erzielt werden (Dörig et al., 2021). Diese Therapie birgt jedoch das sehr schwer abschätzbare Risiko der Zellentartung und unkontrollierten Proliferation (Dörig et al., 2021).

Eine andere Variante im Tiermodell war die Transplantation von Riechschleimhaut. In einer Studie führte dieser Ansatz jedoch nicht zur Neogenese olfaktorischer Glomeruli und wurde noch nicht auf ihren Einfluss auf die Riechfunktion untersucht. Die Anwendbarkeit und Erfolgchancen bleiben somit Gegenstand zukünftiger Forschung (Dörig et al., 2021; Holbrook et al., 2001).

Eine deutlich weniger invasive Möglichkeit zur Steigerung des Riechvermögens stellt das Riechtraining dar, das ebenfalls zu neuroplastischen Veränderungen führen kann, wie beispielsweise einer Zunahme des Volumen des Bulbus Olfactorius, wie beispielsweise einer Zunahme des Volumens des Bulbus olfactorius (Negoias et al., 2017).

Riechtraining und neuronale Plastizität

Das olfaktorische System ist aufgrund seiner neuronalen Plastizität in der Lage, sich funktionell und strukturell an verschiedene Reize anzupassen (Bryche et al., 2021; Huart et al., 2019).

Die Vielzahl möglicher Duftmoleküle, die an spezifische olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) koppeln, erfordert die Expression tausender spezifischer ORN-Gene (Bear et al., 2016). Im Tiermodell konnte die Überlebenszeit der ORN durch Riechtraining gesteigert werden (Watt et al., 2004). Die genauen zu Grunde liegenden physiologischen Abläufe sind jedoch noch nicht geklärt.

Tierexperimentelle Studien zeigen, dass eine wiederholte Exposition gegenüber bestimmten Düften die Expression der zugehörigen Duftrezeptoren verlängern kann, während eine Duftentziehung zu einer verkürzten Lebensdauer der Neurone führte (Cadiou et al., 2014; Cavallin et al., 2010; Coppola & Waggener, 2012; Fischl et al., 2014; Santoro & Dulac, 2012). Dies könnte ein zentraler Mechanismus sein, durch den Riechtraining zu einer verbesserten Riechfunktion beiträgt.

2.2 Riechen und Wohlbefinden sowie kognitive Fähigkeiten

Das olfaktorische ist das einzige Sinnessystem mit direkten Verbindungen zum Hippocampus-Amygdala-Komplex und steht somit in direktem Austausch zu emotionalen und kognitiven Kontrollzentren (Noto et al., 2021). Aktuelle Forschungen legen nahe, dass die positiven Effekte von OT nicht nur auf das olfaktorische System allein beschränkt sind. Durch die Vernetzung mit Amygdala und Hippocampus könnten sich auch positive Effekte auf das Gedächtnis und das emotionale Wohlbefinden ergeben. Hierzu gibt es einige Hinweise (Oleszkiewicz et al., 2021).

2.2.1 Riechen und persönliches Wohlbefinden

Depressionen und Riechstörungen

Riechstörungen korrelieren mit verschiedenen neurologischen Störungen, darunter auch Depressionen. Wissenschaftlich diskutiert wird die Vermutung, ob es sich hierbei lediglich um eine Korrelation handelt oder ob ein kausaler Zusammenhang besteht. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Environmental Enrichment die Symptome von neuropathologischen Tieren mindern kann (Leon & Woo, 2022).

In einer weiteren Tierstudie konnten depressive Symptome durch eine olfaktorische Bulbektomie ausgelöst werden. Dabei zeigte sich eine deutliche Verringerung der dendritischen Verzweigungen und die Gesamtlänge der Dendriten im entorhinalen Kortex. Die Forscher schlussfolgerten, dass solche Umstrukturierungsprozesse zumindest teilweise für die depressive Verhaltensweise der Tiere verantwortlich sein könnten (Morales-Medina et al., 2013).

Einfluss einer Riechstörung auf das persönliche Wohlbefinden

Obwohl die Zusammenhänge noch nicht vollständig geklärt sind, scheint insbesondere die Riechsensibilität mit dem persönlichen Wohlbefinden assoziiert zu sein (Mai et al., 2022).

Eine Studie von Mai et al. zeigte, dass von 470 Teilnehmern mit olfaktorischer Dysfunktion 35 % ein geringeres persönliches Wohlbefinden angaben, im Vergleich zu 22 % bei der Gesamtbevölkerung. Zudem gaben Probanden mit einer Anosmie ein geringeres persönliches Wohlbefinden an, als Probanden mit einer Hyposmie (Mai et al., 2022). Eine weitere Untersuchung ergab, dass die isolierte kongenitale Anosmie bei den 43 befragten Personen zu erhöhter sozialer Unsicherheit führte (Bojanowski et al., 2013).

Auch der durch eine COVID-19-Infektion verursachte Geruchsverlust scheint das persönliche Wohlbefinden erheblich zu beeinträchtigen. Eine Befragung von 109 an Covid erkrankten Personen ergab, dass jene mit Geruchsverlust schlechtere Schlafqualität, höhere Fatigue und mehr depressive Symptome aufwiesen, als Erkrankte ohne dieses Symptom (Alqahtani et al., 2022). Eine weitere Erhebung unter 65 Personen, die eine COVID-19-Infektion durchgemacht hatten, wies eine Korrelation zwischen verminderter Geruchsleistung und verminderter Lebensqualität auf (Otte et al., 2023, S. 19). Hierbei war der Verlust der Lebensqualität jedoch nicht höher als bei Geruchsverlusten infolge anderer Virusinfektionen (Otte et al., 2023).

Interessanterweise scheint dieser Verlust an Lebensqualität nur Personen zu betreffen, die ihren Geruchsverlust bewusst wahrnehmen oder sich durch diesen gestört fühlen. In einer Studie wurde eine Gruppe von Probanden untersucht, die sich selbst als normosmotisch einordneten. Unter diesen Personen befanden sich 59 Personen mit tatsächlich verminderter Riechfunktion sowie vier Personen, deren funktionelle Geruchsleistungen im Bereich einer Anosmie lagen. Diese Teilnehmer wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede im persönlichen Wohlbefinden oder in kognitiven, emotionalen oder gesundheitlichen Funktionen im Vergleich zu Normosmikern auf (Oleszkiewicz et al., 2020). Die Verminderung der Lebensqualität im Falle einer Riechstörung scheint also nicht nur von der objektiv messbaren Störung, sondern auch von der jeweils subjektiv beigemessenen Bedeutung des Geruchssinnes abhängig zu sein.

Murr et al. untersuchten die subjektive Bedeutung des Geruchssinnes und stellten fest, dass Frauen in einem Alter von unter 26 Jahren diesem die höchste Bedeutung zuschrieben. Probanden mit einem eingeschränkten Geruchssinn tendierten entweder dazu, die Bedeutung des Geruchssinnes stark zu über- oder unterschätzen (Murr et al., 2018). Murr et al. folgerten daraus, dass es sich bei verstärkter Abwertung um eine Art Bewältigungsmechanismus handeln könnte. Bei Dysosmikern, die dem Geruchssinn hingegen eine übermäßige Bedeutung beimessen wäre dieser Mechanismus nicht präsent, was den individuell empfundenen Leidensdruck deutlich mache (Murr et al., 2018).

Insgesamt deutet die Forschung darauf hin, dass Geruchsverlust mit einer Einbuße an Lebensqualität verbunden ist, welche sehr individuell auch von der subjektiven Bedeutung des Geruchssinnes abhängig zu sein scheint. Da Riechtraining nachweislich zu einer Verbesserung der Riechfähigkeit führen kann, liegt die Vermutung nahe, dass es ebenfalls einen positiven Einfluss auf das persönliche Wohlbefinden haben könnte - insbesondere bei Personen, welche ihren Geruchssinn als essenziell für ihre Lebensqualität empfinden.

Einfluss von Riechtraining auf das persönliche Wohlbefinden

Bisher existieren bisher wenige Studien zu dem Zusammenhang zwischen Riechtraining und einem verbesserten persönlichen Wohlbefinden. In einer Studie von Wegener et al. konnte ein positiver Effekt von Riechtraining auf das persönliche Wohlbefinden festgestellt werden (Birte-Antina et al., 2018). In einer weiteren Studie untersuchten Gossrau et al. 80 Jugendliche im Durchschnittsalter von 13 Jahren, die unter Migräne oder Spannungskopfschmerzen litten. Es erfolgte ein dreimonatiges Riechtraining. Das Training erhöhte nicht nur die olfaktorische Funktion der Probanden signifikant, sondern auch die Frequenz der Kopfschmerzen konnte gesenkt werden (Gossrau et al., 2023).

Es existieren jedoch auch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen. So zeigte eine Untersuchung mit Probanden, die ihren Geruchsverlust aufgrund eines Schädelhirntraumas erlitten hatten, dass Riechtraining zwar einen positiven Effekt auf die Riechleistung, nicht aber auf die Lebensqualität hatte (Langdon et al., 2018). Dies könnte darauf hindeuten, dass der durch das Schädelhirntrauma erlittene Verlust an Lebensqualität entscheidender für das individuelle Wohlbefinden ist als die Wiederherstellung der Geruchsfunktion.

Interessant ist zudem, dass das Riechtraining scheinbar bereits während der Durchführung physiologische Effekte haben kann. In einer Studie beschäftigten sich Tonacci et al. wurde durch die Auswertung eines EKGs und der galvanischen Hautreaktion auf eine erhöhte parasympathische Aktivität bei den Probanden festgestellt. Dies deutet darauf hin, dass Riechtraining zu einem Zustand der Entspannung beiträgt. Eine Erkenntnis, die z.B. bei Behandlungen von Essstörungen von Bedeutung sein könnte (Tonacci et al., 2021).

Dazu scheint das Riechen von angenehmen Düften einen positiven Effekt auf das Wohlbefinden zu besitzen. So zeigt eine Studie, dass das durch das Riechen eines als angenehmen empfundenen Duftes während einer Arbeitspause die Erholsamkeit dieser Pause gesteigert werden kann (Sona et al., 2019). Bei älteren Personen gibt es Hinweise darauf, dass regelmäßige olfaktorische Stimulation positive Effekte auf die mentale Gesundheit haben könnte (Hanaoka et al., 2018).

Insgesamt scheint die Forschung zu den Auswirkungen von Riechtraining auf das persönliche Wohlbefinden noch am Anfang zu stehen. Die bisherigen Ergebnisse sind teils widersprüchlich, weshalb weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die genauen Mechanismen und Einflussfaktoren zu verstehen.

2.2.2 Riechen und kognitive Fähigkeiten

Neurodegenerative Erkrankungen und Geruchsverlust

Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Alzheimer gehen häufig mit einem Verlust der Riechsensibilität einher. Bei Parkinson-Patienten tritt in über 90 % der Fälle ein Geruchsverlust auf, weshalb ein Geruchsverlust als diagnostischer Marker für diese Krankheit in Betracht gezogen werden könnte (Haehner et al., 2014).

In einer Studie mit 1.102 Personen wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem leichten kognitiven Abbau und einem Verlust des Geruchssinns festgestellt. In diesem Probandenkollektiv war zudem die Konzentration der Biomarker Plasma Tau und Neurofilament light chain (Nfl) erhöht (Dong et al., 2023). Plasma Tau wird sowohl mit altersbedingtem, als auch Alzheimer bedingtem kognitivem Leistungsverlust assoziiert (Mattsson et al., 2016). Auch Nfl wird als Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen verwendet (Leuzy et al., 2022).

Die enge Verbindung zwischen leichter kognitiver Einschränkung und Geruchsverlust legt nahe, dass die Messung der Riechfunktion als günstiger und nicht-invasiver Biomarker genutzt werden könnte (Devanand, 2016).

Hat Riechtraining einen positiven Einfluss auf kognitive Fähigkeiten?

Kognitiver Abbau wird oft von einem Geruchsverlust begleitet. Für die Forschung ist es daher von Bedeutung zu klären, ob das olfaktorische Training nicht nur die Riechfähigkeit, sondern auch kognitive Funktionen positiv beeinflussen kann. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass Riechtraining insbesondere Lernen, Gedächtnis und verbale Fluidität positiv beeinflusst. Interessanterweise sind diese Auswirkungen nicht nur auf Probanden mit Riechstörungen beschränkt, sondern auch bei gesunden Personen zu beobachten, was auf weitere Anwendungsbereiche für das kostengünstige OT hindeutet (Vance et al., 2023).

In einer Studie mit 68 Teilnehmern mittleren und höheren Alters zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Riechtraining und geringem kognitiven Abbau (Oleszkiewicz et al., 2021). Eine weitere Studie mit 38 Probanden mit milden kognitiven Einschränkungen ergab jedoch auch nach vier Monaten olfaktorischen Trainings keine wesentliche Verbesserung der olfaktorischen oder kognitiven Leistung. Allerdings wurde eine erhöhte Aktivität im frontalen Kortex festgestellt (Chen et al., 2022).

Ein systematisches Review, das 18 Artikel einschloss, zeigte, dass olfaktorisches Training mit einer Vergrößerung der olfaktorischen Hirnregionen, sowie einer Verbesserung der verbalen Fluidität, des verbalen Lernens und des Gedächtnisses einherging – sowohl bei Probanden mit

Riechstörungen, als auch bei gesunden Personen (Vance et al., 2023). Auch eine weitere Studie konnte positive Effekte von Riechtraining auf die verbale Fluidität und das persönliche Wohlbefinden nachweisen (Birte-Antina et al., 2018).

Interessanterweise zeigte sich, dass nicht nur aktives Riechtraining, sondern auch passive olfaktorische Stimulation positive Effekte auf kognitive Funktionen haben könnte. In einer Studie verbesserten sich Teilnehmer, die passive Beduftung durch einen Diffuser bei Nacht erhielten, nach 6 Monaten in verbalen Lernfähigkeitstests signifikant (Woo et al., 2023). Allerdings sollten bei der Einordnung der Studienergebnisse potenzielle Störfaktoren wieder Übungseffekt berücksichtigt werden (Mydlikowska-Śmigórska et al., 2022).

Kein rein olfaktorisches Phänomen

Die positiven kognitiven Effekte, die in den Studien beobachtet wurden, scheinen kein rein olfaktorisches Phänomen zu sein. In einer Studie mit Schlaganfallpatienten führte das tägliche Hören von Musik- oder Hörbuchhören zu Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten und der Stimmung. Eine voxelbasierte morphometrische Analyse ergab, dass eine verbesserte verbale Lernfähigkeit mit einer Reorganisation der grauen Materie im frontalen Bereich einherging (Särkämö et al., 2014).

Auch das Hören von persönlich bevorzugter Musik kann das Wahrnehmungslernen steigern, allerdings auf Kosten der Eigenwahrnehmung (Sarasso et al., 2022). In einer weiteren Studie wurde olfaktorisches Gedächtnistraining mit einem visuellen Gedächtnistraining verglichen. Die Teilnehmer des olfaktorischen Trainings verbesserten sich auch bei den visuellen Aufgaben, die Gruppe mit den visuellen Aufgaben zeigte jedoch keine Verbesserung bei den olfaktorischen Aufgaben (Olofsson et al., 2020).

Verknüpfung von Düften mit bestimmten Kontexten

Düfte sind zudem häufig mit bestimmten Kontexten verknüpft, wie z.B. der Geruch von Reinigungsmittel beim Putzen. Kognition und Konzentration scheint über diese Verbindungen beeinflussbar, sowohl in eine positive als auch in eine negative Richtung (Johnson, 2011). Beispielsweise wirkte der Duft von Rosmarin bei Gedächtnisaufgaben positiv, während Lavendelduft negativ beeinflusste (MOSS et al., 2003). Jedoch ist dieser Einfluss zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch wenig untersucht, er könnte jedoch in Zukunft für eine intentionelle Anwendung von Düften bei Konzentrations- und Gedächtnisaufgaben genutzt werden (Johnson, 2011).

2.3 Riechstörungen

2.3.1 Epidemiologie

Im gesamten physiologischen Ablauf des Riechens können Störungen auftreten, die zu einer Riechminderung führen. Eine Störung des Geruchssinns kann aufgrund verschiedener Ursachen auftreten. Riechstörungen können sowohl angeboren als auch im Laufe des Lebens erworben werden.

Riechstörungen werden je nach ihrer Ursache in sinunasale und nicht-sinunasale Formen unterteilt (Förster et al., 2004). Sinunasale Riechstörungen entstehen durch Veränderungen im oberen Respirationstrakt, während nicht-sinunasale Riechstörungen auf eine direkte Beeinträchtigung des olfaktorischen Systems zurückzuführen sind (Förster et al., 2004).

Mit 67 % relativer Häufigkeit stellen sinunasale Erkrankungen die häufigste Ursache für erworbenen Riechstörungen dar, gefolgt von viralen Infektionen der oberen Atemwege mit 14 %. Zusätzlich kann eine Geruchsminderung durch eine iatrogene, kongenitale, idiopathische oder traumatische Ursache auftreten. Auch eine neurodegenerativen Grunderkrankung, toxische Substanzen oder Tumoroperationen der frontalen Basis können eine Geruchsminderung hervorrufen. Zudem können Strahlentherapie oder bestimmte Medikamente den Geruchssinn beeinträchtigen (Ärzteblatt, 2023).

In einer Studie von Vennemann et al. mit 1312 zufällig ausgewählten Personen zeigte sich, dass 3,6 % anosmisch waren und 18 % eine Riechminderung hatten. Zudem erkannten 20 % der Teilnehmer nur drei oder weniger der ihnen präsentierten vier Schmeckrichtungen, was auf eine Schmeckminderung hinweist (Vennemann et al., 2008).

Ein vermindertes Riechvermögen kann auch altersbedingt sein, so haben 75 % der über 80-jährigen einen verminderten Geruchssinn. Gründe für diese altersbedingte Störung sind die verminderte Regenerationsfähigkeit des Riechepithels, eine erhöhte Apoptose der Riechzellen, sowie eine veränderte zentral nervöse Verarbeitung (Ärzteblatt, 2023).

2.3.2 Definition

Im Allgemeinen werden Riechstörungen durch die „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) in drei Kategorien eingeteilt. Es werden die Anosmie, Parosmie und sonstige, nicht näher spezifizierte Störungen des Geruchs- und Geschmackssinns unterschieden (AWMF, 2023).

Für den klinischen Gebrauch wurde diese Einteilung jedoch von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) präzisiert und um eine Differenzierung in qualitative und quantitative Riechstörungen erweitert (AWMF, 2023).

Quantitative Riechstörungen

Riechstörungen können nach ihrer Quantität unterschieden werden. Dies wird durch die zunehmende Standardisierung der psychophysischen Riechtestung bedingt (Hummel et al., 2007). Diese Klassifikation beschreibt die Begriffe: Anosmie, Hyposmie, Normosmie und Hyperosmie (AWMF, 2023). Bei der Anosmie handelt es sich hierbei um eine so weitgehende Störung des Geruchssinns, dass Riechen im Alltag der betreffenden Person keinen praktischen Nutzen besitzt (Oleszkiewicz & Hummel, 2019). Von der Anosmie kann die spezifische Anosmie abgegrenzt werden, die eine Wahrnehmungslücke gegenüber einem bestimmten Duftstoff oder einer Duftstoffgruppe beschreibt. Diese Wahrnehmungslücke scheint jedoch abhängig von der Expositionshäufigkeit der Person gegenüber dem spezifischen Duft zu sein, so dass es sich eher um einen physiologischen Anpassungsprozess zu handeln scheint (Croy et al., 2015). Dieser Zustand wird entsprechend von der AWMF nicht als pathologisch eingestuft (AWMF, 2023). Die Hyposmie bezeichnet eine verminderte Geruchssensibilität im Vergleich zur Normosmie, welche sich auf das Riechvermögen von gesunden Personen im Alter von 21-30 Jahren bezieht (AWMF, 2023).

Qualitative Riechstörungen

Bei den qualitativen Riechstörungen unterscheidet man nach der aktuellen SK2-Richtlinie der AWMF die Parosmie, die Phantosmie und die olfaktorische Intoleranz (AWMF, 2023). Der Begriff Parosmie beschreibt hierbei eine verzerrte Geruchswahrnehmung, bei der häufig einzelne Gerüche als unangenehm beschrieben werden (Parker et al., 2022). Eine Phantosmie beschreibt eine Einbildung eines Geruchs, welcher nicht durch einen anwesenden Duftstoff erklärt werden kann (AWMF, 2023). Die olfaktorische Intoleranz ist ein Phänomen, welches sowohl bei normalem als auch bei vermindertem Riechvermögen auftreten kann. Die olfaktorische Intoleranz beschreibt eine individuell übersteigerte Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen (AWMF, 2023).

2.3.3 Einfluss von Riechstörungen auf trigeminale Komponente

Bei Auftreten einer Riechstörung kommt es nicht nur zu neuroplastischen Veränderungen im olfaktorischen System, auch das trigeminale System ist hiervon betroffen (Reichert & Schöpf, 2018). Interessant ist ebenfalls die Untersuchung von Frasnelli et al. zur trigeminalen Komponente der neuronalen Plastizität. Die Forscher untersuchten die trigeminale Aktivität bei Probanden mit erworbener Anosmie. Es zeigte sich, dass bei Personen mit erworbener Anosmie im Vergleich zu normosmischen Personen die zentralen Prozesse abgemildert, die Aktivität der trigeminalen Komponente auf Schleimhautebene jedoch erhöht war. Verbessert sich jedoch die Riechfunktion bei diesen Anosmikern, zeigten sich noch weiter gesteigerte trigeminale Potenziale auf der Schleimhautebene (Frasnelli et al., 2007).

2.4 Formen des Riechtrainings

2.4.1 Klassisches Riechtraining

Ursprung

Das erste Riechtraining wurde von Hummel et al. im Jahr 2009 vorgestellt (Hummel et al., 2009). In der Studie wurden Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion untersucht. Die Probanden führten zweimal täglich ein Riechtraining durch. Das Riechtraining bestand aus vier Düften (Hummel et al., 2009a). Diese vier Düfte wurden nach dem Geruchsprisma von Hans Henning ausgewählt und beinhalten vier Kategorien: Blumig (Rose = Phenylethylalkohol), würzig (Nelke = Eugenol), fruchtig (Zitrone = Citronella) und harzig (Eukalyptus = Eukalyptol) (Hans Henning, 1916; Hummel et al., 2009b). Es zeigte sich, dass die Riechtrainingsgruppe eine signifikante Verbesserung ihres Riechvermögens erzielte, während dies bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war (Hummel et al., 2009b).

Forschung zur Wirksamkeit

Die Verbesserung des Riechvermögens nach Riechtraining konnte vielfach repliziert und bestätigt werden (Kattar et al., 2021; Ojha & Dixit, 2022; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017). Insbesondere in den Bereichen Identifikation, Diskrimination zeigte sich eine deutliche Verbesserung, was sich dadurch positiv auf das Gesamtergebnis des Schwellen-Diskriminations-Identifikationstests (SDI) auswirkte. Auf die Riechschwelle hatte Riechtraining hingegen nur einen moderaten Effekt (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017b).

Die Wirksamkeit des Riechtrainings wurde bei Geruchsverlust aufgrund verschiedener Ursachen untersucht. Ein positiver Einfluss von Riechtraining wurde sowohl für traumatisch bedingten Geruchsverlust (Konstantinidis et al., 2013; Langdon et al., 2018; Park et al., 2022), aufgrund von einer chronischen Nierenerkrankung (Malekmakan et al., 2023), sowie nach Infektion der oberen Atemwege (Geißler et al., 2014; Jafari et al., 2021; Konstantinidis et al., 2013) nachgewiesen. Auch bei Morbus Parkinson, eine Krankheit welche ebenfalls oft mit einem Geruchsverlust einhergeht, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Geruchsleistung (Haehner et al., 2013).

Auch im Falle von Covid-bedingtem Geruchsverlust konnte die Wirksamkeit von klassischem olfaktorischem Training bereits nachgewiesen werden (Hwang et al., 2023; Lechien et al., 2023; Ojha & Dixit, 2022; Yaylacı et al., 2023). Darüber hinaus zeigte sich, dass bei älteren Personen nicht nur die Geruchsleistung gesteigert werden konnte, sondern auch das persönliche Wohlbefinden verbesserte sich (Birte-Antina et al., 2018). Da sich mit zunehmendem Alter sich die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels verringert, könnte regelmäßiges Riechtraining genutzt werden um dem altersbedingten Riechverlust entgegenzuwirken (Schriever et al., 2014).

Leitlinie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) hat Riechtraining bereits als Therapiemethode bei Riechstörungen anerkannt. Es gilt als Mittel der ersten Wahl bei postinfektiösen Riechstörungen (AWMF, 2023).

2.4.2 Modifikationen des Riechtrainings

Riechtraining ist eine wirksame Heilmethode im Falle einer Riechstörung. In der wissenschaftlichen Gemeinschaft wird kontrovers diskutiert, welche alternative Methoden zum Riechtraining geeignet und welche Anpassungen erforderlich wären, um optimale Ergebnisse zu erzielen (Kattar et al., 2021; Pieniak et al., 2022).

Riechtraining in der Kombination mit multisensorischer Stimulation

Riechtraining in Kombination mit sensorischen oder motivationalen Elementen scheint zu besseren Ergebnissen führen zu können. Multisensorische Stimulation, sowie digitale

Unterstützung durch Apps oder Software könnten das Riechtraining optimieren, indem sie die Aufmerksamkeit während des Trainings steigern und die Trainingsmotivation erhöhen.

So zeigte eine Studie mit 100 Personen, dass eine Unterstützung durch multisensorische Stimulation und Aufmerksamkeit gegenüber Gerüchen in Kombination mit Riechtraining einem alleinigen Riechtraining überlegen waren (Li et al., 2023).

In einer anderen Studie erfolgte bei Patienten mit Covid induzierter olfaktorischer Dysfunktion eine signifikante Verbesserung der Beschwerden durch ein Riechtraining, das durch eine Webapplikation unterstützt wurde, welche Anleitungen für die korrekte Ausführung enthielt. Es wurden auch motivierende Videos zum Riechtraining gezeigt. Auch sollten die Probanden Tagebuch über ihr Training führen (Denis et al., 2021).

Die Ergebnisse weisen auf die Bedeutung sensorisch unterstützter und interaktiver Trainingsmethoden hin. Zukünftige Forschung könnte hier eine kostengünstige und leicht anwendbare Methode wie eine Webapplikation oder andere Formen der multisensorischen Stimulation weiter untersuchen und so herausfinden welche Kombination den größten Erfolg verspricht und welche Anpassungen für verschiedene Patientengruppen am sinnvollsten sind.

Riechtraining in Kombination mit Medikamenten

Einige Studien zeigten, dass Riechtraining in Kombination mit bestimmten Medikamenten potenziell die Verbesserung der Riechfunktion unterstützen kann. Allerdings sind die Ergebnisse bisher nicht eindeutig und es sind weitere Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und Nebenwirkungen solcher Kombinationstherapien richtig einzuordnen.

Eine Pilotstudie untersuchte bei COVID infizierten Probanden mit einer Riechstörung, ob eine medikamentöse Unterstützung mit Palmitoylethanolamid (PEA) oder Luteolin das Geruchstraining unterstützen könnte und kam zu einem positiven Ergebnis (Camerlingo, 2021).

Auch mit Kortikosteroiden wurde eine Unterstützung des Riechtrainings getestet mit positiven Ergebnissen (Le Bon et al., 2021). Zur Verbesserung des Geruchssinns nach einer Infektion wurde Riechtraining in Kombination mit Methylprednisolon getestet. Genetzaki al. verglichen 131 Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion nach Infektion: 53 Patienten wurden mit Riechtraining allein und 78 Patienten mit einer Kombination von Methylprednisolon und Riechtraining behandelt. Die Riechfunktion wurde mittels der Sniffin' Sticks vor und nach zwei, acht und sechzehn Wochen Behandlung. Hierbei ergab sich jedoch nur ein moderater Effekt des Methylprednisolons, sodass die Forscher empfehlen dieses nicht als bevorzugte Therapie empfohlen (Genetzaki et al., 2021).

Diese Studienergebnisse zeigen, dass eine Kombination von Riechtraining mit Medikamenten in manchen Fällen sinnvoll sein kann, es jedoch keine Standardtherapie darstellt. In Zukunft sollten Studien mit größeren Stichproben, längeren Behandlungszeiträumen und Berücksichtigung von Nebenwirkungen durchgeführt werden, um die optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Patientengruppe herauszufinden.

Riechtraining in verschiedenen Darbietungsformen

Diese Studien zeigen, dass nicht nur die Art des Riechtrainings, sondern auch die Darbietungsweise einen Einfluss auf die haben kann.

In einer Studie mit 60 Teilnehmern mit postviraler olfaktorischer Dysfunktion bekamen die Teilnehmer das klassische Training einmal in der ursprünglichen Form in braunen Gläsern und einmal als Ball. Die Probandengruppe mit dem Ball erzielte ein signifikant besseres Ergebnis. Dies wurde auf die höhere Adhärenz in der Ball-Gruppe zurückgeführt (Saatci et al., 2020).

Auch andere Ansätze wurden untersucht, um das olfaktorische Training zu erleichtern. Ein Versuch erfolgte mit einem nasalen Clip, der einen einzelnen Duft enthielt. Es zeigte sich eine Verbesserung bei Probanden mit idiopathischem Geruchsverlust (Mahmut et al., 2022).

Die Erkenntnisse zeigen, dass die Gestaltung des Riechtrainings einen entscheidenden Unterschied für den Therapieerfolg machen kann. Zukünftig neue angenehme und einfach anzuwendende Formen des Riechtrainings könnten die Adhärenz steigern und somit die Effizienz des Riechtrainings verbessern.

Anzahl der Gerüche

Auch die Datenlage zur Anzahl der verwendeten Düfte bei OT ist unterschiedlich und die optimale Anzahl an Gerüchen noch nicht abschließend geklärt (Patel et al., 2017). Verschiedene Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die Anzahl und Variation der Düfte.

Eine multizentrische klinische Studie mit 80 Teilnehmern, die unter einer Riechstörung nach Covidinfektion litten, verglich ein Riechtraining mit 4 Gerüchen mit einem mit 8 Düften. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Trainingsgruppen. Allerdings könnte hierbei der kurze Trainingszeitraum von 4 Wochen eine Rolle gespielt haben, da üblicherweise ein Trainingszeitraum von 3 Monaten empfohlen wird (Pires et al., 2022).

Im Gegensatz dazu zeigte eine andere Studie, dass ein Wechsel der Düfte innerhalb einer Trainingsperiode eine signifikant erhöhte Verbesserung im Vergleich zur konstanten

Trainingsgruppe ergab. Die Wechselgruppe trainierte 12 Wochen mit dem klassischen Training, 12 weitere mit Menthol, Thymian, Jasmin und Mandarinduft und danach weitere 12 Wochen mit Bergamotte, Gardenie, grünem Tee und Rosmarin (Altundag et al., 2015).

In einer Pilotstudie mit Teilnehmern mit objektiver olfaktorischer Dysfunktion wurde ein Riechtraining mit 12 Riechstiften getestet. Von den 29 Probanden schlossen jedoch nur 16 die sechsmonatige Studie ab. Dennoch verbesserte fast die Hälfte der Teilnehmer ihre Riechfähigkeit signifikant (Lamira et al., 2019).

Die Ergebnisse ergeben den Eindruck, dass nicht eine Erhöhung der Anzahl der Düfte, sondern mehr die Variation über die Zeit einen Unterschied in der Wirksamkeit des Riechtrainings machen könnte. Es sind jedoch mehr Langzeitstudien nötig, um die optimale Anzahl und Variation der Düfte für ein effektives Riechtraining zu bestimmen.

Dufteigenschaften

Die Wirksamkeit des olfaktorischen Trainings wurde nicht nur hinsichtlich der Anzahl der Düfte untersucht, sondern auch in Bezug auf die chemisch-physikalischen Eigenschaften der Duftmoleküle und Intensität.

Eine Studie mit 96 Teilnehmern mit olfaktorischer Dysfunktion untersuchte, ob es einen Unterschied im Trainingserfolg zwischen einem Training mit leichten (<150g/Mol) oder schweren Molekülen (>150g/Mol) gab. Hierbei stellte sich nur in dem Schwellentest ein Unterschied dar, mit einer größeren Verbesserung bei der Gruppe die mit schweren Molekülen. Bei den restlichen Subtests und Gesamtwert des TDI ergab sich hingegen kein Unterschied (Poletti et al., 2017).

Eine weitere Studie untersuchte, ob eine Intensivierung der Düfte die Wirksamkeit des Riechtrainings beeinflussen könnte. Hierbei testete eine Studie mit Probanden mit postinfektiösem Geruchsverlust OT einmal in normaler und einmal in erhöhter Konzentration. Die gesteigerte Konzentration führte zu einer erhöhten Verbesserung (Damm et al., 2014).

Außerdem verglichen Forscher einer weiteren Studie komplexe Geruchsmischungen und Einzelgerüche. Hierbei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Oleszkiewicz, Hanf, et al., 2018).

Diese Studien liefern interessante Erkenntnisse darüber, dass verschiedene Parameter des olfaktorischen Trainings optimiert werden könnten. Während eine höhere Duftkonzentration eine Verbesserung ergab, hatte die Molekülgröße nur einen Einfluss auf die Riechschwelle.

Komplexe Duftmischungen lieferten hierbei keinen eindeutigen Vorteil gegenüber Einzelgerüchen.

Mentales Riechtraining

Neben den physischen Aspekten des Riechtrainings wurde auch ein rein vorgestelltes Training, also eine Art mentales olfaktorisches Training untersucht. Bei den Teilnehmern der Studie verbesserte sich die Detektion. Bei Weinexperten, die ebenfalls daran teilnahmen, verbesserte sich nicht nur die Detektion, sondern auch die Identifikation (Tempere et al., 2014).

Diese Ergebnisse führen zu der Frage, ob eine Verbesserung des Geruchssinnes, durch Achtsamkeit allein möglich wäre. In einer anderen Studie wurde untersucht, ob allein durch fünfminütiges Achtsamkeitstraining pro Tag ebenfalls eine Verbesserung des Geruchssinns erreicht werden könnte. Es zeigte sich jedoch kein Effekt (Mahmut et al., 2021).

Es scheint insgesamt ein aktiv vorgestelltes Training für eine Verbesserung nötig zu sein. Interessant wäre zu untersuchen warum sich nur bei den Weinexperten die Identifikation verbesserte. Die Vermutung liegt nahe, dass sie durch ihre Erfahrung mit der Unterscheidung von Weinen bereits eine besondere Form des Riechtrainings gewöhnt sind und dadurch ihren Geruchssinn auch mental besser trainieren können. Insbesondere die Identifikation ähnelt der Unterscheidung von verschiedenen Weinaromen.

Die unterschiedlichen Verbesserungen der verschiedenen Gruppen sprechen für eine individuelle Herangehensweise bei der Gestaltung von Riechtraining. Die Weinexperten könnten ihren Geruchssinn auch mental verbessern, während untrainierte Personen eher eine Unterstützung durch echte Gerüche benötigen. Dies spricht für eine Anwendung von individuell auf die Erfahrung angepasstem Geruchstraining.

Individualisiertes Geruchstraining

Eine Individualisierung von olfaktorischem Training ist denkbar. So passten die Forscher einer Studie für ihre koreanischen Probanden mit Geruchsminderung das Riechtraining an, indem sie die in Korea unbekanntesten Gerüche Eukalyptus und Nelke mit landestypischen Pflanzendüften ersetzten. Sie erzielten auch mit dieser modifizierten Kombination eine Verbesserung des Geruchssinns (B. Kim et al., 2018).

Eine Abstimmung von Riechtraining auf die Berufsgruppe erscheint sinnvoll. So wurde mit Weinexperten ein spezifisches Riechtraining mit Weinaromen über 28 Tage durchgeführt.

Hierbei verbesserte sich die Geruchsschwelle für die trainierten Aromen signifikant (Tempere et al., 2012).

Auch die Entwicklung der virtuellen Realität könnte neue Möglichkeiten für Riechtraining eröffnen. Geruchsdisplays sind derzeit noch nicht weit verbreitet. Es existieren jedoch bereits tragbare Displays mit bis zu 12 Kapseln mit Weinaromen als spielerisches Training für Sommeliers (Niedenthal et al., 2021).

Zusätzlich ist eine Anpassung des olfaktorischen Trainings an bestimmte Krankheitsbilder denkbar. Zwei Drittel aller Krebspatienten leiden unter Geschmacksstörungen, die sich auf die Ernährung und damit den Gesamtzustand des Patienten auswirken können. In einer Studie mit einem kombinierten Geruchs- und Geschmackstraining für Krebspatienten verbesserte sich der Geschmackssinn signifikant gegenüber dem Ausgangswert (von Grundherr et al., 2019).

Eine Abwandlung des Riechtrainings ist das trigeminale Training, das speziell Patienten mit verstopfter Nase helfen könnte. Dies Patienten haben häufig eine verminderte trigeminale Sensibilität. Hierbei wird derzeit oft eine chirurgische Behandlung empfohlen, die jedoch häufig keine Linderung dieses Symptoms erzielt (Scheibe et al., 2014). In einer Studie wurde ein olfaktorisches Training mit Eugenol, Menthol und Essigsäure verwendet, welche besonders den Nervus trigeminus stimulieren. Nach Abschluss des Trainings bewerteten die Probanden ihre Nasendurchgängigkeit als verbessert (Oleszkiewicz, Schultheiss, et al., 2018).

Zudem ist eine Spezifikation auf einen bestimmten Duft denkbar. Eine Studie mit 1106 normosmischen Probanden zeigte, dass fast jeder Teilnehmer eine spezifische Anosmie hatte. Bei der spezifischen Anosmie handelt es sich um eine Wahrnehmungsschwäche für einen bestimmten Geruch. Durch gezieltes Training konnte fast jeder Teilnehmer seine spezifische Wahrnehmungsschwäche verbessern (Croy et al., 2015). Dies deutet darauf hin, dass es sich bei der spezifischen Anosmie um ein physiologisches Phänomen handelt. Die Autoren stellten die These auf, dass es sich hierbei um eine Anpassung eines peripheren Filtermechanismus handelt, welcher durch Exposition oder Nichtexposition verändert werden könne (Croy et al., 2015).

Es zeigt sich, dass zahlreiche Modifikationen des klassischen Trainings möglich sind. Daher sollte untersucht werden, welche Formen oder Erweiterungen des klassischen Riechtrainings besonders wirksam sind, um das Training zu optimieren.

2.4.3 Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit von Riechtraining

Nach derzeitiger Datenlage scheint es einige Faktoren zu geben, die das Ergebnis des Riechtrainings beeinflussen (Pieniak et al., 2022).

Ausgangsgeruchsleistung und Ursache der Riechstörung

Riechstörung können verschiedene Ausprägungen und Ursachen haben (Siehe Kapitel 2.2). Ursache und Stärke eine Riechstörung können die Wirksamkeit von Riechtraining beeinflussen (Pieniak et al., 2022).

In einer retrospektiven Studie mit 601 Probanden wurde festgestellt, dass sich eine idiopathische Ursache und höhere Ausgangsgeruchsleistungen sich negativ auf die Effektivität von Riechtraining auswirken. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Teilnehmende mit einer post-infektiösen Ursache eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, durch Riechtraining eine signifikante Verbesserung ihrer Riechleistung zu erzielen – im Vergleich zu Teilnehmern, deren Dysfunktion auf einer traumatischen oder idiopathischen Ursache beruhte (Liu et al., 2020).

Alter und Geschlecht

Eine Metaanalyse von 13 Studien, in denen Probanden ein Riechtraining absolvierten, ergab sowohl für ältere gesunde Probanden als auch für jüngere Probanden mit und ohne olfaktorischer Dysfunktion eine signifikante Verbesserung der Riechleistung (Sorokowska et al., 2017a). In der selben Studie wurde ebenfalls festgestellt, dass eine Verbesserung der Riechleistung signifikant abhängig von der Trainingszeit war (Sorokowska et al., 2017b).

Obwohl Riechtraining auch bei älteren Personen wirksam ist, sind ein höheres Alter der Teilnehmenden sowie eine bessere anfängliche Geruchsleistung mit geringeren Fortschritten durch Riechtraining verbunden. In einer Studie mit 601 Patienten mit olfaktorischer Dysfunktion zeigten Liu et al., dass eine höhere Ausgangsgeruchsleistung oder ein höheres Alter mit einer geringeren Verbesserung des SDI-Werts einhergeht (Liu et al., 2020).

Zudem wurde untersucht, ob das Geschlecht einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Riechtraining hat. Frauen bewerteten Gerüche zwar als intensiver, es konnte jedoch kein Unterschied in der Wirksamkeit von Riechtraining zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (Chao et al., 2022).

Trainingsdauer

Die Trainingsdauer des olfaktorischen Trainings hat einen erheblichen Einfluss auf dessen Effektivität. Qiao et al. verglichen ein olfaktorisches Training über drei bis sechs Monaten mit einem Training, das nur einen Monat dauerte. Das länger Training erzielte signifikante Verbesserungen in der Riechleistung, während das einmonatige Training nicht zu signifikanten Verbesserungen führte (Qiao et al., 2019).

Auch eine Studie von Konstantinidis et al., belegte einen positiven Einfluss einer längeren Trainingsdauer. Sie verglichen eine 16-wöchige mit einer 56-wöchigen Trainingsdauer. Beide Gruppen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Verbesserungen in der Riechleistung. Interessanterweise blieb zudem 40 Wochen nach der Trainingszeit von 16 Wochen noch die Riechleistung verbessert. Die Riechleistung der 56-Wochen-Gruppe stieg jedoch kontinuierlich leicht an und erreichte nach Woche 56 ein signifikant besseres Ergebnis als die 16-Wochen-Gruppe (Konstantinidis et al., 2016a).

Riechtraining mit gesunden Probanden

Auch der Geruchssinn von gesunden Personen ist Gegenstand aktueller Forschung. Genetische Faktoren und Umweltbedingungen beeinflussen die Riechfähigkeit in noch nicht vollständig bekannten Prozessen (Razafindrazaka et al., 2015). Dennoch haben es manche Menschen geschafft zu Geruchsexperten zu werden – beispielsweise Sommeliers. Wurden sie bereits als Geruchsexperten geboren oder sind sie durch die Beschäftigung mit Gerüchen zu Experten geworden?

Forscher sind zu dem Schluss gekommen, dass olfaktorische Leistung kein angeborenes Phänomen ist, sondern durch Training erworben werden kann (Royet et al., 2013). Besonders für Anfänger scheint die olfaktorische Identifizierungsleistung mit Einzelgerüchen trainierbar (Morquecho-Campos et al., 2019). Auch bei gesunden Kindern zeigte sich eine erhöhte olfaktorische Sensibilität nach 12 wöchigem Training, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Training (Mori et al., 2015).

Ein solches Sinnestraining scheint nicht nur für den Geruchssinn erfolgsversprechend zu sein, sondern auch für den Geschmackssinn. Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass sich durch das Absolvieren eines Geschmackstrainings die Wahrnehmungsschwelle für Geschmack senken ließ (Otsubo et al., 2022).

2.5 Mechanismen der Wirksamkeit von Riechtraining

Bereits zahlreiche Tierstudien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit von Riechtraining zu erklären. Die genauen Mechanismen wie ein OT das Gehirn, strukturell und funktionell beeinflusst, sind jedoch noch nicht vollständig geklärt. Zudem ist eine direkte Übertragung von Studien aus Tierexperimenten auf den Menschen nicht möglich. Dennoch können Tierexperimente zur Aufklärung über die Neuroplastizität im Zusammenhang mit dem Geruchssinn und OT beitragen.

Dabei gibt es Hinweise auf sowohl periphere als auch zentrale Veränderungen. Die Gerüche, denen ein Tier während seines Lebens begegnet, beeinflussen seine Wahrnehmung von neuen Gerüchen (Reinert & Fukunaga, 2022). Tiere lernen beispielsweise bestimmte Gerüche mit Fressfeinden zu assoziieren (Qiu et al., 2021) und sie können durch Gerüche konditioniert werden (Gadziola et al., 2020).

2.5.1 Environmental Enrichment

Der Begriff Environmental Enrichment ist ein häufig verwendeter Begriff im Zusammenhang mit Tierversuchen und bezeichnet eine Anreicherung der Umwelt mit äußeren Reizen, die zu einer Stimulation des Gehirns führen. Dazu zählen sowohl soziale als auch physische Impulse.

Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl bei adulten als auch bei jungen Ratten das Volumen des zerebralen Kortex und die Aktivität der Acetylcholinesterase bei Tieren mit einer angereicherten Umwelt, im Vergleich zu Kontrolltieren erhöht waren (Diamond et al., 1964). Zudem bildeten Tiere, die in einer Umgebung mit mehr *Environmental Enrichment* gehalten wurden, mehr Synapsen pro Neuron im visuellen Kortex. Auch das Volumen der Mitochondrien und Gliazellen pro Neuron sowie kapillare Versorgungsdichte nahmen zu (Sirevaag & Greenough, 1987).

Dieser Mechanismus beeinflusst die Expression von Genen, die den strukturellen Aufbau von Neuronen steuern (Rampon et al., 2000). In den Gehirnen der Ratten, die *Environmental Enrichment* erhielten, wurden vermehrt neuronale Modulatoren wie der Nervenwachstumsfaktor (NGF) und Neurotrophin-3 (NT-3) gefunden, die eine molekulare Erklärung für diese Veränderungen liefern könnten (Ickes et al., 2000). Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich um Tierexperimente handelt, deren Ergebnisse nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind. Der genaue Mechanismus, durch den Umweltreize diese Neutrophine beeinflussen

ist noch nicht bekannt. Dennoch könnte dies einen Erklärungsansatz für die Wirkung des Riechtrainings liefern, da auch olfaktorische Impulse Teil von *Environmental Enrichment* sind. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Environmental Enrichment die Geruchsleistung von Mäusen verbessern kann. Zudem wurde ein negativer Einfluss von einer fettreichen Ernährung auf die Riechleistung nachgewiesen: pubertierende Mäuse, die eine sehr fettreiche Diät erhielten, entwickelten eine verringerte Sensitivität gegenüber Gerüchen und ein geringeres olfaktorisches Gedächtnis. Bei diesen Mäusen kam es zu einem Verlust von Parvalbumin-Interneuronen im Riechkolben im Vergleich zur Kontrollgruppe (Zou et al., 2022). Interessanterweise konnte eine erhöhte Umwelanreicherung diesen Verlust ausgleichen und die Anzahl der Parvalbumin-Interneuronen auf ein durchschnittliches Niveau anheben (Zou et al., 2022).

2.5.2 Olfaktorische Umwelanreicherung und Geruchsleistung

Im Tierexperiment konnte bei Tieren, die eine olfaktorische Umwelanreicherung über 20 Tage lang erhielten, eine gesteigerte Diskriminationsfähigkeit nicht nur für die präsentierten Düfte selbst, sondern auch für ähnliche Duftstoffe nachgewiesen werden (Mandairon et al., 2006). Dies galt jedoch nicht für Düfte, die stark vom Originalduft abwichen (Kass et al., 2013; Mandairon et al., 2006). Auch beim Menschen lässt sich nach einem Riechtraining häufig eine verbesserte Diskriminationsfähigkeit beobachten (Kass et al., 2013).

In einem weiterführenden Experiment wurde gezeigt, dass Tiere, die eine Woche lang einer Duftexposition ausgesetzt waren, eine höhere Diskriminationsfähigkeit für verwandte Düfte entwickelten, sofern diese dasselbe olfaktorische Markerprotein (OMP) enthielten. Für nicht verwandte Düfte traf dies jedoch nicht zu. Interessanterweise konnte dieses Experiment zeigen, dass der Anpassungsprozess auf einer direkten Veränderung der Reaktion des olfaktorischen sensorischen Neurons (OSN) beruht (Kass et al., 2013). Das ist eine Besonderheit des olfaktorischen Systems, da hier eine Anpassung auf der Ebene der sensorischen Rezeptoren selbst stattfindet und nicht primär durch eine veränderte Interpretation der sensorischen Informationen im Gehirn erfolgt (Kass et al., 2013).

Die Forscher beobachteten zudem, dass bei OMP-Knock-out Mäusen nach der Exposition mit einem OMP-haltigen Stoff eine Reduzierung der Amplitude der Reaktion der olfaktorischen sensorischen Neurone eintrat. Dies interpretieren die Forscher als Hinweis auf eine zentrale Rolle des OMP am neuroplastischen Anpassungsprozess (Kass et al., 2013).

Einfluss auf olfaktorische Rezeptorneurone

Es lassen sich Hinweise darauf finden, dass Geruchsexposition die olfaktorischen sensorische Rezeptorneurone (ORN) beeinflusst. Die gezielte Stimulation durch spezifische Geruchsreize förderte im Tiermodell die Bildung neuer spezifischer ORN (Van Der Linden et al., 2020). Bereits 1993 konnten Wang et al. bei Mäusen eine reizinduzierte Genexpression für Geruchsrezeptoren nachweisen (Wang et al., 1993). Auch bei Fischen führte die Zugabe von Aminosäuren und Peptiden zu Stress im olfaktorischen Epithel (OE) ausgelöst werden, was wiederum eine verstärkte Zellerneuerung auslöste (Klimenkov et al., 2020).

Im Maus-Experiment fanden sich Hinweise darauf, dass gesunde Geruchsrezeptoren ohne krankheitsbedingten Verlust auf eine Überlebensdauer von bis zu 12 Monaten aufweisen können (Hinds et al., 1984). Diese Überlebensdauer scheint durch Geruchsexposition beeinflussbar zu sein. Olfaktorische sensorische Neurone unterliegen einem regelmäßigen Zyklus von Apoptose und Regeneration. Allerdings können sie durch häufige Exposition gegenüber bestimmten Gerüchen sensibilisiert und über einen cAMP abhängigen Mechanismus vor der Apoptose geschützt werden. Dies geschieht über den MAPK/CREB-abhängigen Transkriptionsweg spezifischer olfaktorischer Neurone. (Watt et al., 2004).

Interessanterweise war das Überleben der ORN spezifisch an den trainierten Geruch gebunden – es überlebten vermehrt nur die zuvor gereizten Rezeptoren (Watt et al., 2004). Ein weiteres Tierexperiment untersuchte die Auswirkungen von olfaktorischer Exposition auf die Regenerationszeit des olfaktorischen Neuroepithels. Die Ergebnisse zeigten eine verkürzte Regenerationszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kim et al., 2019).

Das olfaktorische System besitzt eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit auf, sowohl im Epithel als auch bei der Reinnervation des Bulbus olfactorius (BO). Die zugrunde liegenden Mechanismen sind derzeit jedoch noch nicht vollständig verstanden (Schwob, 2002). Auf zerebraler Ebene konnten durch Riechtraining Veränderungen beobachtet werden. So führte passive Geruchsexposition zu Restrukturierung im BO (Hernández-Soto et al., 2022). Zudem scheinen dopaminerge Interneurone im BO bei der Wirksamkeit von Riechtraining zu spielen (Marin et al., 2019).

Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine erhöhte Anzahl erregender Synapsen im olfaktorischen Kortex nach olfaktorischen Lernaufgaben (Knafo et al., 2001). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine olfaktorische Exposition im Tierexperiment zu einer vermehrten MicroRNA Expression im Hippocampus führte (Smalheiser et al., 2010).

Reizinduzierte neuronale Plastizität ist jedoch nicht nur auf das olfaktorische System beschränkt. Sie findet sich auch in anderen Sinnessystemen, wie dem auditiven und dem

visuellen System (McGann, 2015). Assoziatives Lernen und Konditionierung scheinen mit allen Sinnessystemen möglich zu sein (McGann, 2015). In einem Tierexperiment wurde nachgewiesen, dass sich die Anzahl an Rezeptoren für einen bestimmten Geruchsrezeptor durch die Kopplung an einen Angstreiz bei Mäusen und sogar deren Nachkommen erhöhte (Dias & Ressler, 2014).

2.5.3 Olfaktorische Deprivation

Das Gegenteil von olfaktorischer Geruchsanreicherung ist die olfaktorische Deprivation, die einen Entzug von Geruchsreizen beinhaltet. Interessante Erkenntnisse konnten durch Experimente gewonnen werden, welche sich mit den Auswirkungen dieses Entzugs beschäftigten.

Bei traumatischen Ereignissen, wie einer totalen Laryngektomie, wird der natürliche Luftstrom zum Riechepithel gestört, wodurch eine Geruchsdeprivation eintritt. Die Auswirkungen eines passiven Riechtrainings nach totaler Laryngektomie wurde durch Kesimli et al. 2021 untersucht. In ihrer Studie führten sie mit betroffenen Patienten 6 Monate ein Riechtraining mit einem Sinus-Rinse-Kit durch. Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion (Kesimli et al., 2021).

Eine Reduzierung des Geruchssignals führt in glomerulären Neuronen des Riechkolbens zu einer Herunterregulierung des Neurotransmitters Dopamin. Dies zeigte eine Studie, in der das olfaktorische Epithel von Mäusen mit Hilfe von ZnSO₄ behandelt und so irreversibel geschädigt wurde. Dies führte innerhalb einer Stunde zur vollständigen Anosmie (Parrish-Aungst et al., 2011).

Ein weiteres Mausexperiment untersuchte die Reaktionseigenschaften olfaktorischer Rezeptoren nach einem vierwöchigen, einseitigen Nasenverschluss. Eine altersgleiche, unbehandelte Kontrollgruppe diente als Vergleich. Die Mäuse mit Nasenverschluss zeigten auf der geschlossenen Seite eine erhöhte Empfindlichkeit der untersuchten Geruchsrezeptoren im Vergleich zur offenen Seite. Zudem verzögerte die sensorische Deprivation die Abklingphase der neuronalen Reaktionen. Auf der verschlossenen Seite fand eine Hochregulierung der Signalproteine statt (He et al., 2012). Diese Studie liefert weitere Hinweise auf die Beeinflussung der Signaltransduktionskaskade durch olfaktorische Reize und deutet auf kompensatorische Mechanismen bei Geruchsentzug hin.

In einem weiteren Tierexperiment wurde untersucht, ob Geruchsentzug die Regeneration olfaktorischer sensorischer Neurone (ORN) im olfaktorischen Epithel (OE) negativ beeinflusst (Kikuta et al., 2015). Die Forscher verletzten das OE von Ratten und setzten in einem Nasenloch einen Silikonschlauch ein, um dort eine Geruchsdeprivation zu erzeugen. In den ersten 7

Tagen gab es keinen Seitenunterschied. Zwischen dem 7. Und dem 28. Tag beobachteten die Forscher jedoch eine geringere Anzahl reifer OSN und eine höhere Apoptoserate auf der geruchsdeprivierten Seite. Am 28. Tag zeigte sich zudem eine geringere Aktivierung des Riechkolbens bei olfaktorischem Reiz auf der deprivierten Seite als auf der nicht deprivierten Seite. Gleichzeitig wies das olfaktorische Epithel eine höhere Regeneration auf der nicht deprivierten Seite auf (Kikuta et al., 2015). Die Forscher schlussfolgerten, dass olfaktorische Deprivation die Regeneration der ORN im erwachsenen OE beeinflusst und dass es ein kritisches Zeitfenster für das sensorische-Input-Überleben neu gebildeter ORN gibt (Kikuta et al., 2015).

Ein weiteres Experiment zeigte, dass Mäuse mit künstlich erzeugter Anosmie nach einem Riechtraining eine erhöhte Expression von Neurogenese- und Geruchsmarkern im olfaktorischen Neuroepithel aufwiesen, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kim et al., 2020).

Die Ergebnisse zur olfaktorischen Deprivation im Tierexperiment sind jedoch nur begrenzt auf den Menschen übertragbar. Anders als beim Lidverschluss im visuellen System, der eine komplette laterale Wahrnehmungsentziehung bewirkt, kommt es im retronasalen Rachenraum zu Luftverwirbelungen, sodass Geruchsmoleküle auch die Rezeptoren der verschlossenen Seite erreichen können. Zudem herrscht in Laborumgebungen oft eine geringere Geruchsdichte als in der natürlichen Umwelt (Coppola, 2012).

Dennoch liefern die Experimente wertvolle Erklärungsansätze für die zellulären Prozesse, die der Wirksamkeit von Riechtraining zugrunde liegen. Da solche Experimente aus ethischen Gründen nicht am Menschen durchgeführt werden können, bleibt die Übertragbarkeit begrenzt. Das genannte Experiment von Kikuta et. al. deutet jedoch darauf hin, dass auch beim Menschen eine gezielte olfaktorische Stimulation die Regeneration der ORN nach Verletzung des OE fördern könnte.

2.5.4 Klinische Studien zu neuroplastischen Veränderungen

Durch die Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich, anatomische Veränderungen im Gehirn zu beobachten. Dadurch lassen sich durch Training bedingte strukturelle Anpassungen in spezifischen Hirnarealen nachweisen. Eine Studie beschrieb beispielsweise Veränderungen in den Arealen zur visuellen Verarbeitung nach Erlernen des Jonglierens (Draganski et al., 2004). Ebenso konnten strukturelle Unterschiede in den motorischen sowie auditiv-visuellen Hirnregionen von professionellen Musikern im Vergleich zu Amateur- und Nichtmusikern festgestellt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich diese Gehirnregionen als Reaktion auf intensives Training anpassen (Gaser & Schlaug, 2003).

Veränderungen des Bulbus Olfactorius nach Riechtraining

Auch das olfaktorische System zeigt strukturelle Anpassungen durch Training. Nach einem Riechtraining konnte eine Volumenzunahme des Bulbus olfactorius (BO) nachgewiesen werden (Genetzaki et al., 2024). In einer Studie, in der Riechtraining nur auf einer Nasenseite betrieben wurde, zeigte sich dennoch auf beiden Seiten eine Volumenzunahme des BO (Negoias et al., 2017). Eine weitere Untersuchung ergab, dass die Zunahme der grauen Substanz mit dem Interesse und Erfolgserlebnisse korrelierte, welche durch Fragebögen erfasst wurden (Watanabe et al., 2023). Interessanterweise wurden nach olfaktorischem Training ebenfalls Veränderungen der Konnektivität im visuellen Kortex beobachtet, was auf eine Verbindung zwischen dem olfaktorischen und visuellen System hindeutet (Jiramongkolchai et al., 2021).

Das BO-Volumen ist bei Patienten mit idiopathischer Geruchsstörung verkleinert. Durch Riechtraining konnte jedoch eine signifikante Zunahme des Volumens erzeugt werden (Mahmut, Musch, et al., 2020). Auch nach einer totalen Laryngektomie, bei der der nasale Luftstrom unterbrochen wird, zeigte sich durch Riechtraining eine signifikante Verbesserung der Riechfähigkeit sowie eine Volumensteigerung des BO (Gürbüz et al., 2022).

Eine interessante Studiengruppe zur Untersuchung der Auswirkung intensiven olfaktorischen Trainings sind Sommeliers, die eine außergewöhnlich ausgeprägte Geruchswahrnehmung entwickeln. Eine Pilotstudie analysierte das BO-Volumen von Sommeliers mithilfe von MRT vor und nach ihrer Ausbildung. Es konnte eine Zunahme des BO-Volumens im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden (Filiz et al., 2022).

Diese Ergebnisse legen die bemerkenswerte Plastizität des olfaktorischen Systems dar und zeigen, dass gezieltes Training strukturelle Anpassungen im Gehirn bewirken kann, ähnlich wie in anderen sensorischen und motorischen Bereichen.

Veränderungen der Aktivität nach Riechtraining

Eine Studie verglich eine Riechtrainingsgruppe mit einer Kontrollgruppe und stellte dabei fest, dass in der Riechtrainingsgruppe eine verbesserte Riechleistung sowie eine erhöhte Gehirnaktivität während des Trainings zeigte, gemessen mit der Magnetresonanztomographie (MRT). Allerdings handelt es sich um eine Pilot Studie mit sehr geringer Teilnehmerzahl, sodass die Aussagefähigkeit begrenzt ist (García-Huidobro et al., 2021).

Auch bei Sommeliers konnte eine Korrelation zwischen der Ausdehnung des entorhinalen Kortex und der Berufserfahrung gefunden werden. Zudem zeigten sich Aktivierungsunterschiede zwischen der Sommelier- und Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse liefern Hinweise darauf, dass das menschliche Gehirn sich auf geruchsintensiven Aufgaben anpassen kann und dass neuroplastische Veränderungen bis ins hohe Alter möglich sind (Banks et al., 2016).

Veränderungen in weiteren Hirnbereichen nach Riechtraining

In einer weiteren Studie wurde Riechtraining sowohl mit Anosmikern als auch Normosmikern durchgeführt. Es zeigte sich, dass Anosmiker nach dem Riechtraining nicht nur eine bessere Riechleistung aufwiesen, sondern auch stärkere Veränderungen im olfaktorischen, somatosensorischen, integrativen Netzwerk aufwiesen. Diese Veränderungen konnten im funktionellen MRT sichtbar gemacht werden (Kollndorfer et al., 2015).

Eine weitere Untersuchung analysierte mittels MRT strukturelle Veränderungen bei Patienten mit Verlust der Riechfähigkeit. Dabei stellte sich heraus, dass der Verlust der Riechfähigkeit mit einem Verlust der grauen Substanz in den entsprechenden Bereichen einhergeht. Nach einem 12-wöchigen Riechtraining konnten vergrößerte Bereiche im Thalamus und im limbischen System gefunden werden, jedoch nicht in den primären olfaktorischen Bereichen. Dies führte die Forscher zu der Hypothese, dass Riechtraining vor allem übergeordnete, geruchsverarbeitende Hirnregionen beeinflusst (Gellrich et al., 2018).

2.6 Schlussfolgerung

Der Geruchssinn ist ein chemosensorisches System. Die Erkenntnisse aus dem Bereich des Riechtrainings könnten in Zukunft nicht nur für die äußeren Chemosensoren, sondern auch für die inneren eine Rolle spielen (Siehe Kapitel 2.1.1).

Riechstörungen können aufgrund vielfältiger Ursachen auftreten (Siehe Kapitel 2.3).

Riechtraining ist bereits als therapeutische Methode etabliert (Siehe Kapitel 2.4), die Wirksamkeit kann von der Art und Intensität der Riechstörung abhängen (Siehe Kapitel 2.4.3).

Da eine Riechstörung mit einem hohen Leidensdruck verbunden sein kann, stellt sich die Frage, ob Riechtraining nicht nur die Riechfähigkeit verbessern, sondern auch das persönliche Wohlbefinden und möglicherweise die kognitiven Fähigkeiten positiv beeinflussen kann. Ein Zusammenhang zwischen Geruchsverlust und kognitivem Abbau und sowie Depression wurde bereits nachgewiesen (Siehe Kapitel 2.2). In dieser Arbeit wurden deswegen zusätzlich das persönliche Wohlbefinden und das kognitive Alter untersucht.

Obwohl die genauen molekularen Mechanismen der Regeneration des Geruchssinns noch nicht vollständig geklärt sind, existieren einige Hinweise auf neuroplastische Prozesse, die die zukünftige Anwendung von Riechtraining weiter optimieren könnten (Siehe Kapitel 2.5). Bereits heute existieren verschiedene Ansätze für das Riechtraining, die individuell angepasst werden können. Eine besondere Form des Riechtrainings ist die Duftstoffdarbietung mit einem Olfaktometer, das eine kontrollierte Exposition von Gerüchen ermöglicht (Siehe Kapitel 2.4).

3 Zielsetzung

Es wurde bereits nachgewiesen, dass Riechtraining eine effektive Methode zur Verbesserung der Riechfähigkeit bei Geruchsverlust darstellt. Während der COVID-19-Pandemie rückte das Thema verstärkt in den Fokus, da viele Betroffene als Folge der Infektion selbst einen Geruchsverlust erlitten. Dadurch stieg das Interesse an möglichen Behandlungsmethoden erheblich.

Die Optimierung des Riechtrainings und die Erforschung alternativer Trainingsmethoden sind Gegenstand aktueller Forschung. So gibt es beispielsweise unterschiedliche Ansätze zur Anzahl und Variation der verwendeten Düfte (Altundag et al., 2015; Patel et al., 2017).

Durch den Smeller 2.0 ergab sich die Möglichkeit eine alternative Riechtrainingsmethode zu testen. Dieses Gerät kann innerhalb von 12 Minuten 72 Düfte darbieten, ohne dass eine Vermischung der Gerüche auftritt.

In dieser Studie wurde diese Methode als immersives olfaktorisches Training bezeichnet und mit dem klassischen Riechtraining und einer Kontrollgruppe verglichen. Die drei Gruppen wurden vor und nach mindestens zwei Monaten getestet. Die Teilnehmer waren Personen mit einem subjektivem Geruchsverlust.

Klassische Trainingsgruppe: Sollte zweimal täglich für jeweils 10 Minuten zu Hause mit den vier Düften Rose, Eukalyptus, Zitrone und Nelke trainieren.

Immersive Trainingsgruppe: Sollte einmal täglich die Vorstellung *Autocomplete* im Rahmen des *Osmodramas* in Görlitz besuchen, bei der 72 Düfte in 12 Minuten freigesetzt wurden.

Kontrollgruppe: Erhielt kein Riechtraining.

Die Überprüfung der Riechleistung erfolgte mit den sogenannten *Sniffin' Sticks*. Zudem wurden Fragebögen zur Erfassung der Anamnese, des subjektiven Riechvermögens, des persönlichen Wohlbefindens und des kognitiven Alters ausgefüllt.

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Voraussetzungen

Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin erteilte die Genehmigung für die vorliegende Studie (Antragsnummer EA2/070/22). Alle Teilnehmenden wurden umfassend über den Ablauf, die Untersuchungen, den Datenschutz und die Zielsetzung der Studie aufgeklärt. Zudem wurde ihnen ihr Recht erläutert, jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszutreten.

Die Zustimmung zur Teilnahme erfolgte in mündlicher und schriftlicher Form. Mit ihrer Unterschrift erklärten sich die Teilnehmenden freiwillig zur Mitwirkung an der Studie und zur Verarbeitung ihrer Daten bereit. Die Teilnahme an der Studie wurde nicht finanziell vergütet.

4.2 Studienaufbau

Es handelte sich bei dieser Studie um eine kontrollierte prospektive Studie. Die Daten wurden von Juni 2022 bis einschließlich Januar 2023 erhoben. Es wurden drei Gruppen gebildet:

COT-Gruppe (Conventional-Olfactory-Training-Group): Diese Gruppe erhielt das klassische Riechtraining.

IOT-Gruppe (Immersive-Olfactory-Training-Group): Diese Gruppe erhielt das immersive olfaktorische Training in der Görlitzer Stadthalle.

Kontrollgruppe: Diese Gruppe erhielt keinerlei Training.

Die Daten der IOT-Gruppe wurden in der Stadthalle Görlitz erhoben, die Daten der Kontrollgruppe und der COT-Gruppe wurden im Zentrum für Riechen und Schmecken der Universitäts-HNO-Klinik Dresden und der Charité Berlin erhoben. Bei allen Gruppen erfolgte eine Untersuchung vor dem Training und eine nach mindestens zwei Monaten.

Die IOT-Gruppe bekam den Auftrag einmal täglich in der Stadthalle Görlitz die 12-minütige Vorstellung *Autocomplete* zu besuchen. Diese Möglichkeit bestand an sechs Tagen pro Woche.

Die COT-Gruppe wurde dazu angehalten zweimal täglich für 10 Minuten mit denen ihnen ausgehändigten Duftfläschchen zu trainieren. Die Gruppe wurde darüber aufgeklärt, dass sie bei Verlust der Fläschchen oder einem Nachlassen der Intensität jederzeit Ersatz erhalten konnten.

4.3 Probanden

Insgesamt konnten 60 Teilnehmer für die Studie gewonnen werden. Die IOT-Gruppe umfasste dabei 25, die COT-Gruppe 17 und die Kontrollgruppe 18 Probanden.

Die Teilnehmer fanden sich über verschiedene Wege, darunter die Teilnahme an Vorstellungen im *Osmodrama* (IOT-Gruppe), die HNO-Klinik der TU-Dresden, die Charité Berlin, Zeitungsartikel, Aushänge und persönliche Kontakte.

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden durch die Ethikkommission festgelegt und im Voraus durch einen Anamnese- und Fragebogen überprüft. Ziel war es, Personen mit subjektiver Riechminderung für die Studie zu gewinnen.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Fähigkeit (sprachlich, körperlich und geistig) das Wesen der Studie zu verstehen und an der Studie teilzunehmen• Bereitschaft zur Studienteilnahme• ausgefüllte und unterschriebene Einverständniserklärung	<ul style="list-style-type: none">• akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase oder der Nasennebenhöhlen• wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z.B. M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

4.4 Untersuchung

Der Untersuchungsablauf folgte für alle drei Gruppen dem gleichen festgelegten Schema und dauerte je nach Person 1 bis 1,5 Stunden.

Zunächst wurden die Probanden sowohl mündlich als auch schriftlich über Inhalt, Ablauf, Testungen sowie Ein- und Ausschlusskriterien informiert. Ihr Einverständnis zur Teilnahme wurde mündlich und schriftlich eingeholt.

Anschließend wurde der Anamnesebogen aufgefüllt. Darauf folgte die psychophysische Riechtestung mit den *Sniffin' Sticks*. Nach Abschluss der Riechtestung wurden mehrere Fragebögen ausgefüllt, darunter Fragebögen zum individuellen Riechvermögen, zu einer zur subjektiven Einschätzung des Riechens, zum psychischen Wohlbefinden und zum kognitiven Alter.

Die COT-Gruppe erhielt eine ausführliche Einweisung zur korrekten Anwendung des Riechtraining-Sets. Der IOT-Gruppe wurde eine Karte ausgehändigt, mit der sie sich bei dem *Osmo-drama* ausweisen konnten. Zudem bekam sie einen Kalender ausgehändigt, mit dem die Probanden ihre Teilnahme dokumentieren sollten.

Nach einem Zeitraum von mindestens zwei Monaten wurde der Testablauf erneut durchgeführt.

4.4.1 Psychophysische Testung der Riechfunktion

Um das Riechvermögen der Teilnehmer quantitativ bewerten zu können, wurde ein psychophysisches Testverfahren, der Sniffinsticktest der Burghart Messtechnik angewendet. Die *Sniffin' Sticks* sind erforderlich um die Riechfunktion objektiv bewerten zu können, da subjektive Einschätzungen oft ungenau sind (Landis et al., 2003). Sie wurden in Deutschland bevorzugt genutzt: Eine Umfrage von 2010/11 ergab, dass sie an deutschen HNO-Kliniken zu 91 % verwendet wurden. Zudem wurden sie von der Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V. in der aktuellen S2k-Leitlinie empfohlen (AWMF, 2023).



Abbildung 1: Sniffin' Stick

Der Test bestand aus drei Komponenten, die verschiedenen Aspekte einer Riechstörung bewerten und differenzieren sollen (Lötsch et al., 2008). Der erste Test bestimmte die Geruchsschwelle, der zweite die Identifikationsfähigkeit und der dritte Test die Diskriminationsfähigkeit. Der Identifikations- und der Diskriminationstest waren überschwellige Tests. Der Schwellen- und der Diskriminationstest erforderten einen Untersucher (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a).

Dem Riechschwellentest wurde primär die Funktion zugeschrieben, die peripheren Anteile des Geruchssinns zu testen. Eine genaue Trennung war jedoch nicht möglich, da die Intensität der Düfte auch mit einer Aktivierung der olfaktorischen Rezeptorneurone einhergeht (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a).

Um eine möglichst standardisierte Testumgebung zu gewährleisten, sollte der Proband 15 Minuten vor Beginn der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich nehmen und ausschließlich Wasser trinken. Der Untersucher sollte keine parfümierten Handcremes oder Seifen verwenden, geruchsneutrale Handschuhe anziehen und die Untersuchung in einem gut belüfteten und geruchsneutralen Raum durchführen (Hummel, 2013).

4.4.1.1 Sniffin' Sticks

Die Sniffin Sticks sind 14 cm lange Filzstifte mit einem Durchmesser von 1,3 cm, der Tampon der Filzstifte enthält statt Farbe 4 ml Duftflüssigkeit (Hummel et al., 1997). Die Düfte sind in nahezu geruchslosem Propylenglykol gelöst (Hummel et al., 1997). Sie sollten für 3 s unter jedem Nasenloch im Abstand von 2 cm geschwenkt werden (Hummel et al., 1997).

4.4.1.2 Schwellentest

Mithilfe des Schwellentests sollte bestimmt werden, in welcher Konzentration ein Duftstoff für den Probanden wahrnehmbar wurde. Der Test bestand aus 16 Triplets, wobei in jedem Triplet nur ein Stift den Duftstoff n-Butanol enthielt, während die anderen beiden nur den Verdünnungsstoff Phenylethylalkohol enthielten. Ausgehend von einer Konzentration von 4 % wurde nach der geometrischen Reihe immer im Verhältnis 1:2 verdünnt. Der Stift war durch eine rote Kappe für den Untersuchenden erkennbar. Die anderen beiden Stifte enthielten nur geruchsloses Lösungsmittel.

Zunächst wurden dem Probanden die Augen verbunden. Anschließend erhielt er einmal den Stift mit der höchsten Duftstoffkonzentration, um ihn für den Geruch zu sensibilisieren. Ihm wurde erklärt, dass er während des Versuchs jederzeit nach diesem ersten Stift fragen konnte, um ihn für den Vergleich erneut präsentiert zu bekommen. Dann begann der Test mit der geringsten Konzentration. Dem Probanden werden zunächst die drei Stifte des am geringsten

konzentrierten Triplets in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Er musste den duftenden Stift identifizieren. Er muss immer eine Entscheidung treffen, die Option „nichts gerochen“ gab es nicht.

Lag er falsch, wurde ihm das Triplet mit der nächsthöheren Konzentration präsentiert. Lag er richtig, so wird ihm das gleiche Triplet ein zweites Mal präsentiert. Lag er bei derselben Konzentration zweimal hintereinander richtig, so wurde dies als erste Umkehrpunkt gewertet und es wurde mit der nächstniedrigeren Konzentration fortgesetzt, bis der Proband den Duft nicht mehr identifizieren konnte. An diesem Punkt war der zweite Umkehrpunkt erreicht, und der Test wurde mit der nächsthöheren Konzentration fortgesetzt. Dieses Verfahren wurde wiederholt, bis sieben Umkehrpunkte erreicht waren. In die finale Auswertung flossen nur die Werte der letzten vier Umkehrpunkte ein.

Stift	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9			++		++		++
10			-	-		-	
11	++		-				
12		-					
13	-						
14							
15	-						

Abbildung 2: Beispielprotokoll Schwellentest: Die Zahlen in der linken Spalte stellen die Nummer des Sniffin' Sticks dar. Hierbei wird mit der höchsten Konzentration begonnen (Sniffin' Stick Nr. 1). Die Pfeile in der oberen Zeile geben die Richtung der Verdünnung an. Hierbei bedeutet +, dass der Geruch erkannt wurde, - bedeutet, dass der Geruch nicht erkannt wurde. Die Ellipsen markieren die Wendepunkte. Die Werte der Wendepunkte werden für das Ergebnis addiert (Ergebnis: 9,5 Punkte).

4.4.1.3 Diskriminationstest

Der Diskriminationstest wurde ebenfalls verblindet durchgeführt. Er bestand aus 16 Triplets, bei denen ein Triplet zweimal den identischen Duft und einmal einen anderen enthielt. Alle Triplets unterschieden sich voneinander. Der Proband musste den Stift mit dem abweichenden Geruch identifizieren, wobei er jeweils nur einmal an jedem Stift riechen durfte. Die richtige Antwort war für den Untersucher an der grünen Farbe der Stiftkappe erkennbar.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot	x						x					x				
Grün		x		x	x	x		x	x		x		x	x	x	
Blau			x							x						x

Abbildung 3: Beispielprotokoll Diskriminationstest. Die Zahlen stehen für das Triplet der Sniffin' Sticks. X markiert die Antwort des Probanden. Grün ist der richtige Stift. Die richtig erkannten Stifte werden als Punktwerte addiert (Ergebnis 10 Punkte).

4.4.1.4 Identifikationstest

Bei dem Identifikationstest wurden 16 *Sniffin' Sticks* mit jeweils unterschiedlichem Duft verwendet (Hummel & Welge-Lüssen, 2009a). Dem Probanden wurde immer ein Duft und vier mögliche Antwortbilder präsentiert. Er musste das jeweils dazugehörige Bild identifizieren. Auch wenn er keinen Geruch wahrnahm, musste er eine Entscheidung treffen. Dies entspricht dem „Multiple Forced Choice Verfahren“, das bei allen drei Tests angewendet wurde. Die Möglichkeit, eine Antwort zu raten und richtig zu liegen wurde bei der Bewertung berücksichtigt (Hummel et al., 1997).

Im Gegensatz zu den anderen beiden Tests ist es hierbei wichtig, dass die Antwortmöglichkeiten Düfte enthielten, die dem Probanden bekannt waren. Daher existierte eine Vielzahl an Modifikationen dieses Tests für verschiedene Kulturen (Kamrava et al., 2021; Sai-Guan et al., 2020; Zhao et al., 2023). Für diesen Test wurden Gerüche ausgewählt, die sich in ihrer Intensität und Erkennbarkeit ähnelten (Hummel et al., 1997).

Sniffin' Stick	Bild 1	Bild 2	Bild 3	Bild 4
1	Brombeere	Orange	Erdbeere	Ananas
2	Gras	Rauch	Schuhleder	Kleber
3	Vanille	Schokolade	Honig	Zimt
4	Fichte	Schnittlauch	Zwiebel	Pfefferminze
5	Walnuss	Kirsche	Banane	Kokosnuss
6	Pampelmuse	Zitrone	Pfirsich	Apfel
7	Lakritze	Kekse	Gummibärchen	Kaugummi
8	Terpentin	Menthol	Senf	Gummi
9	Möhren	Knoblauch	Zwiebeln	Sauerkraut
10	Kerzenrauch	Zigarettenrauch	Kaffee	Wein
11	Orange	Pfirsich	Wassermelone	Apfel
12	Zimt	Senf	Pfeffer	Gewürznelken
13	Pflaume	Birne	Ananas	Pfirsiche
14	Himbeeren	Rosen	Kirschen	Kamillenblüten
15	Anisgewürz	Fichtenwald	Honig	Rum
16	Fisch	Schinken	Brot	Käse

Abbildung 4: Antwortbogen Identifikationstest. Die Nummern stehen für den benutzten Sniffin Stick'. Die vier Begriffe in einer Reihe entsprechen den Bildern, welche der Proband zur Auswahl bekommt, dabei entsprechen die fett gedruckten Begriffe der richtigen Zuordnung.

4.4.1.5 Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert (SDI)

Der SDI-Wert ergab sich aus der Summe der Werte des Schwellentests, des Diskriminationstests und des Identifikationstests. In der vorliegenden Studie wurden die Patienten, die einen SDI von $\leq 16,5$ erreichen, als funktionell anosmisch eingeordnet. Werte darüber bis $\geq 30,5$ wurden als hyposmisch eingeordnet, während Probanden mit einem Wert $> 30,5$ als normosmisch eingeordnet wurden (Hummel, 2013).

Da neue Erkenntnisse über das Riechvermögen gewonnen wurden, wie beispielsweise, dass die Riechfähigkeit im Laufe des Lebens auf natürliche Weise abzunehmen schien und Frauen durchschnittlich höhere Werte erzielten, wurden diese SDI-Grenzwerte kontinuierlich angepasst (Husain et al., 2021; Oleszkiewicz et al., 2019).

4.4.2 Fragebögen

4.4.2.1 Anamnese

Alle Teilnehmer füllten zu Beginn jedes Untersuchungstermins einen Anamnesebogen aus. Das zweimalige Ausfüllen diente der Nachverfolgung von möglichen Veränderungen. Es wurden folgende Informationen erfasst: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, bestehende Erkrankungen, Zigaretten- und Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Schädel-Hirn-Trauma, Operationen im Bereich der Nase und/oder des Gesichts, sowie das Vorliegen von Asthma und Nasenpolypen. Dies stellte sicher, dass Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten wurden.

Zusätzlich sollte jeder Teilnehmer sein Riechvermögen auf einer Skala von 0 -10 einordnen, wobei 10 einem uneingeschränkten Geruchssinn und 0 dem vollständigen Verlust der Wahrnehmung entsprach. Dadurch konnte überprüft werden, ob sich subjektive Veränderung ergaben.

4.4.2.2 WHO-5-Fragebogen

Der WHO-5-Fragebogen wurde 1998 zur Beurteilung des subjektiven Wohlbefindens entworfen und ist heute einer der weltweit am häufigsten genutzten Fragebögen. Er wird häufig als Screening-Instrument für Depressionen verwendet (Topp et al., 2015). Aufgrund seiner kompakten Struktur mit seinen 5 Fragen eignet er sich als effizientes Screening-Instrument für den klinischen Alltag (Ismail et al., 2018).

Ein systematisches Review, das 213 Artikel auswertete, bestätigte die klinimetrische Validität des WHO-Fragebogens zur Erfassung von erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Behandlungen (Topp et al., 2015). Zudem ergab eine internationale Untersuchung des WHO-5-Wellbeing Index in 35 Ländern eine hohe Zuverlässigkeit (Sischka et al., 2020).

Probanden beantworteten fünf Fragen auf einer Skala von 0 (Nie) bis 5 (Immer) darüber, wie sie sich in den letzten 14 Tagen gefühlt hatten (Topp et al., 2015). Die zu bewertende Sätze lauteten: *Ich bin froh und habe gute Laune, Ich fühle mich ruhig und entspannt, Ich fühle mich aktiv und voller Energie, beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht und mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren.*

Da jede Frage mit einer Punktzahl von 0 bis 5 bewertet wurde, ergab sich ein möglicher Gesamtwert von 0 bis 25 Punkten (Topp et al., 2015). Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität in Prozent anzugeben wurde der Gesamtwert mit vier multipliziert werden. Somit reichte die Skala von 0% (niedrigster Lebensqualität bis 100 % (höchstmögliche Lebensqualität) (Topp et al., 2015).

4.4.2.3 Kognitives Alter

An beiden Untersuchungsterminen füllten die Probanden einen Fragebogen zum subjektiven kognitiven Alter aus. Dabei sollten sie ihr empfundenes Alter in vier Bereichen einschätzen: das gefühlte Alter, das Alter seines äußeren Erscheinungsbildes, ihres Verhaltens und Interessengebiets. Die Teilnehmer für die Angabe ein Jahrzehnt auswählen. Anschließend wurde von diesen Werten das durchschnittliche kognitive Alter berechnet.

Die Beurteilung des kognitiven Alters wurde ursprünglich 1981 von Barak und Schiffmann zur Einschätzung von Verbraucherverhalten entwickelt (Barak & Schiffman, 1981). Bereits damals stellten die Autoren die These auf, dass das Verhalten der Menschen eher von dem subjektiv empfundenen Alter – dem sogenannten kognitiven Alter – als von dem rein chronologischen Alter beeinflusst werde (Barak & Schiffman, 1981).

Um eine präzisere Erfassung des subjektiven kognitiven Alters zu ermöglichen, stützten sie sich auf das Modell von Kastenbaum, Derbin, Sabatini und Artt, das vier Dimensionen des Alters beinhaltet: Gefühl, Interesse, Handlung und äußeres Erscheinungsbild (Barak & Schiffman, 1981). Studien zeigen, dass ein höher empfundenes Alter mit Depressionen und geringerem Gesundheitszustand assoziiert zu sein scheint (Baum & Boxley, 1983). Das kognitive Alter wurde in dieser Studie als Indikator für das allgemeinen Wohlbefindens betrachtet.

4.5 Riechtrainingsmethoden

4.5.1 Klassisches Riechtraining

Im Jahr 2009 stellten Hummel et al. das klassische olfaktorische Training vor (Hummel et al., 2009a). Dieses umfasste vier verschiedene Düfte: Rose, Nelke, Zitrone und Eukalyptus. Die Düfte werden den Probanden in braunen Verschlussgläsern ausgehändigt. Eine Trainingseinheit dauerte zwei Minuten, wobei jeder Duft in zufälliger Reihenfolge 10 Sekunden lang gerochen wurde, bevor zum nächsten übergegangen wurde. Das Training sollte zweimal täglich über 12 Wochen durchgeführt werden (Pieniak et al., 2022).

Die Probanden der vorliegenden Studie wurden über die korrekte Durchführung unterrichtet. Eine Trainingseinheit dauerte hier jeweils 10 Minuten. Zudem erhielten sie die Information, dass sie bei Verlust eines Glases oder Nachlassen eines Duftes jederzeit Ersatz anfordern konnten.

4.5.2 Immersives olfaktorisches Training

Durch die Ausstellung *Osmodrama* mit dem Olfaktometer *Smeller 2.0* von Wolfgang Georgsdorf hatte die IOT-Trainingsgruppe die Möglichkeit das Olfaktometer als eine Form des olfaktorischen Trainings zu nutzen, dabei handelte es sich um ein elektrisch steuerbares Rohr- und Kammersystem mit 72 verschiedenen abspielbaren Düften. Dieses System war mit einem Zelt aus Segelstoff verbunden, in dem das Publikum Platz nahm. Am anderen Ende war eine Absaugvorrichtung installiert, die für einen konstanten Luftstrom in der Segelzeltkammer sorgte.

Die Probanden wurden angewiesen, einmal täglich die 12-minütige Duftaufführung *Autocomplete* zu besuchen. Diese enthielt 72 verschiedene Gerüche, die in Abständen von 5-10 Sekunden freigesetzt wurden. Bei einer durchschnittlichen Atemzugrate von 15-30 Atemzügen pro Minute bedeutet dies, dass pro Atemzug ein neuer Geruch wahrgenommen werden konnte (Proctor & Beck, 1996).

4.5.2.1 Olfaktometer

Das Olfaktometer ermöglicht eine besonders intensive Form des Riechtrainings. Es können 72 Düfte dargeboten werden. Die Probanden befinden sich in einem Raum, in dem sie komplett von den Düften umgeben sind. Durch einen konstanten Luftstrom wird ein Vermischen der Gerüche verhindert.

Die Funktionalität des Olfaktometers wurde bereits in einer Pilotstudie getestet. Hierbei wurden 72 Düfte verwendet, allerdings erstreckte sich der Trainingszeitraum nur über 14 Tage und die Probanden mit Riechstörung trainierten täglich 24 Minuten. Dennoch zeigte sich bei 28 % der Probanden eine verbesserte Riechfunktion (Mahmut, Uecker, et al., 2020).

Erstaunlicherweise führte bereits diese sehr kurze Trainingszeit von 14 Tagen zu einer verbesserten Riechfunktion. Die Forscher vermuteten, dass dies vor allem auf Anpassungen von höheren kognitiven Zentren beruht (Mahmut, Uecker, et al., 2020).

Die Forscher empfahlen daher weiterführende Untersuchungen des Olfaktometers. In der vorausgehenden Studie fehlte sowohl eine Kontrollgruppe als auch eine Vergleichsgruppe mit klassischem Riechtraining. Diese Aspekte wurden in der vorliegenden Studie berücksichtigt. Zusätzlich erfolgte eine Erhöhung des Trainingszeitraums und die Auswirkungen auf das persönliche Wohlbefinden wurden überprüft.

4.5.2.2 Smeller 2.0

Das Training der IOT-Gruppe fand in der Stadthalle Görlitz statt. Der Künstler Wolfgang Georgsdorf hatte dort im Rahmen seiner Ausstellung *Osmodrama* ein Olfaktometer installiert. Dabei handelt es sich um den „Smeller 2.0“, eine Weiterentwicklung des „Smellers1.0“ aus dem Jahr 1996.

Der Smeller 2.0 bestand aus einem elektronisch gesteuerten Rohr- und Kammersystem, das über eine perforierte Stahlwand mit einer Kammer aus Segelstoff verbunden war. Diese wiederum war mit einem verdecktem Absaugsystem verbunden, das für einen stetigen Luftaustausch in der Zeltkammer sorgte. Die Quellkammern enthielten verschiedene Düfte und waren über elektronisch steuerbare Ventile mit den luftstromleitenden Rohren verbunden. Je nach Duftkomposition konnten einzelne Kammern gezielt angesteuert werden, sodass der gewünschte Duftstrom in den Raum geleitet wurde. Ein konstanter Frischluftstrom verhinderte eine Anreicherung von Duftstoffen im Raum. Am anderen Ende der Duftkammer wurde der Luftstrom schließlich durch ein Absaugsystem entfernt (*smeller.net - scent projector - olfactorium*, o. J.).

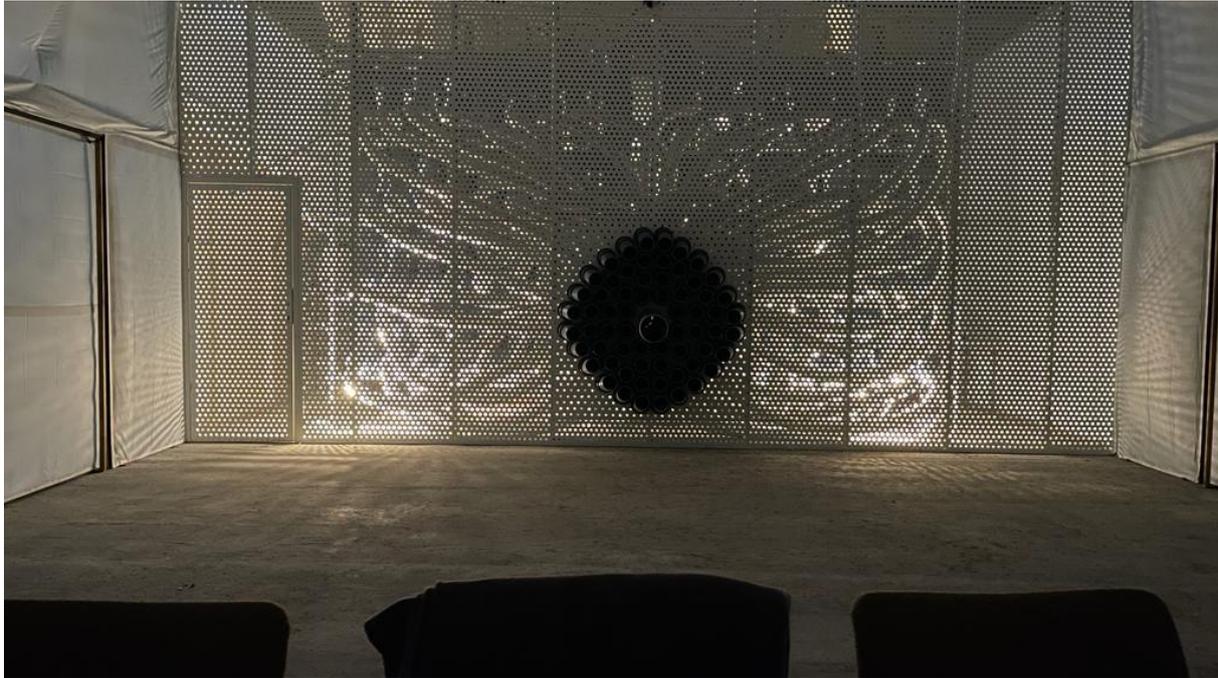


Abbildung 5: Smeller 2.0 aus Probandenperspektive mit Blick auf Rohr und Kammersystem

Die Stühle sind die Plätze für die Probanden. Die Rohre führen zu den Geruchskammern. Diese sind durch Klappen verschlossen, welche elektronisch geöffnet werden können

4.5.2.3 Autocomplete

Die Teilnehmer der IOT-Trainingsgruppe erhielten die Anweisung einmal täglich die Vorstellung *Autocomplete* im Rahmen des *Osmodramas* zu besuchen. Dies war zweimal täglich möglich – einmal morgens um 9:00 Uhr und einmal abends um 19:00 Uhr. Montags blieb das *Osmodrama* geschlossen.

Den Probanden wurde vor dem ersten Training geraten sich in Ruhe und ohne Ablenkung in die Vorstellung zu setzen, sich voll auf die Düfte zu konzentrieren und bewusst wahrzunehmen. Auch wenn sie keinen Geruch wahrnahmen, sollten die Konzentration aufrechterhalten. Die Probanden wussten zunächst weder um welchen Duft es sich handelte noch in welcher Reihenfolge sie präsentiert wurden. Einige erbat und erhielten jedoch eine Liste mit den verwendeten Duftstoffen.

Erde	Gras	Heu
Meer	Nasser Hund	Costhus
Fisch/Hummer	Melone/Gurke	Erde
Holz	Pilze	Labdanum/süßes Harz
Gras	Kiefer	Erdbeere
Himbeere	Tiger	Passionsfrucht
Aas	Zibet (Kot)	Heu
Schwarze Johannisbeere	Apfel	Rauch
Pferd	Leder	Käse
Braten	Honig	Schweiß
Brot	Milch	Zwiebel
Pizza	Minze	Zimt
Gewürznelke	Zucker/Maltose	Curry
Kokos	Kaffee	Orange
Lilie	Zitrone	Kakao
Pfirsich	Weinaroma	Rose
Indol (Muff)	Cola	Maiglöckchen
Deo	Waschpulver	Nivea
Münze/Metall	Parfüm (Iso E Super)	Nagellack
Linoleum	Desinfektion	Kopierer
Gummi	Plastik (Weichmacher)	Motoröl
Benzin	Carbolineum/Bahnschwelle	Kabelbrand/Kurzschluss
Meer	Erde	Gras
Kiefer	Rose	Labdanum/süßes Harz
Maiglöckchen	Heu	

Tabelle 2: Düfte des Stücks *Autocomplete*

Die Duftvorstellung *Autocomplete* umfasste 72 verschiedene Düfte und dauerte 12 Minuten. Die Düfte wurden jeweils im Abstand von 5 bis 10 Sekunden freigesetzt. Die Probanden saßen dabei in der Segelstoffkammer des *Smellers*. Präsentiert wurden sowohl blumige Düfte wie Rose und Maiglöckchen, als auch unangenehme Gerüche wie Aas oder Kabelbrand. In der Tabelle sind alle verwendeten Düfte dargestellt. Die Vorstellung fand ohne begleitende Töne statt.

4.6 Datenerhebung und statistische Auswertung

Die Datenerhebung erfolgte nach Einverständniserklärung jedes Probanden. Es wurden standardisierte Fragebögen verwendet. Die Erhebung erfolgte pseudonymisiert und die Fragebögen wurden getrennt von der Probandendokumentation aufbewahrt. Die Daten wurden in Microsoft Excel für Mac Version 16.78.3 gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte über das Programm IBM SPSS Statistics für Windows Version 28 (IBM Corp, Armonk, N.Y., USA). Kategoriale Variablen wurden mit Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die zwischen den Gruppen vorliegenden demografischen, sowie Verhaltensdaten wurden mittels der kontinuierlichen Variablen Einwegvarianzanalyse (ANOVA) untersucht. Darauf folgten in repetitive Varianzanalysen (rm-ANOVA), um die Veränderungen der SDI-Werte, sowie der Einzelwerte für Schwelle, Diskrimination, Identifikation, subjektiver gustatorischer und olfaktorischer Wahrnehmungsstärke, der WHO-5-Werte sowie des kognitiven Alters einschätzen zu können. Die Gruppen wurden als intersubjektbezogene Faktoren, die Sitzungen als subjektinterne Variable und das Alter als Kovariante bewertet. Die Bonferroni-Methode wurde für die post-hoc Analysen verwendet. Als klinisch signifikant wurden Veränderungen der Teilnehmer bewertet, deren Δ SDI $>$ oder $= 5,5$ war, sie wurden als sogenannte Responder eingeschätzt. Teilnehmer deren Δ SDI $<$ als $5,5$ war wurden als sogenannte Non-Responder bewertet. Die statistische Signifikanz wurde bei einem Schwellenwert von $p=0,05$ festgelegt und unter Einsatz des exakten Fischer-Tests die Menge der Responder der IOT- und COT-Gruppe, mit der der Kontrollgruppe verglichen. Bei einem p Wert von $0,05-0,01$ wurde eine Veränderung als Trend bewertet. Angegeben wurden die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung. Erstellt wurde diese Dissertation mit Microsoft Word for Mac Version 16.78.3 (Microsoft, Redmond, USA) und dabei wurde für die Zitation Zotero Version 6.0.30. genutzt.

5 Ergebnisse

In diesem Abschnitt der Arbeit wurde zunächst die Ausgangslage besprochen. Zuerst wurde das Probandenkollektiv vorgestellt und die Daten der ersten Sitzung beschrieben. Anschließend folgte die Darstellung der Ausgangslage des SDI-Wertes und des kognitiven Alters, sowie persönliches Wohlbefinden. Danach wurden die Veränderungen der einzelnen Gruppen nach der Trainingszeit erläutert. Abschließend erfolgte eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.

5.1 Probanden

Insgesamt konnten 60 Teilnehmer mit subjektiver Riechminderung für die Studie gewonnen werden, darunter 35 Frauen und 25 Männer. Von diesen wurden 25 Probanden (42 %) der IOT-Gruppe, 17(28 %) der COT-Gruppe und 18 (30 %) der Kontrollgruppe zugeordnet.

Das Durchschnittsalter lag bei 51,6 +/- 14,8 Jahren, wobei das Altersspektrum von 18 bis 85 Jahren reichte. Da die Teilnehmer der IOT-Gruppe ein signifikant höheres Durchschnittsalter ($p=0,016$) aufwiesen als die der COT- Gruppe mit 46.9 +/- 13.8 Jahren und der Kontrollgruppe mit 47.1 mit +/-13,8 Jahren, wurde das Alter als irrelevante Kovariante in der anschließenden rm-ANOVA betrachtet.

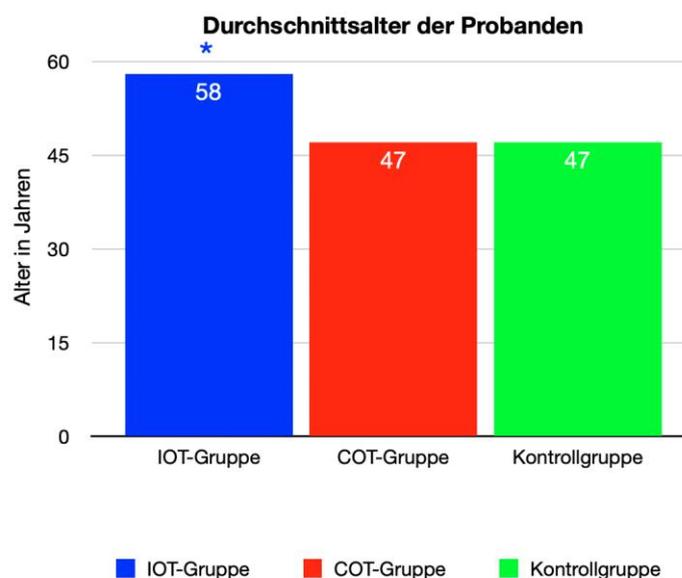


Abbildung 6: Durchschnittsalter der Probanden

Dargestellt ist das Alter der Probanden in den drei Trainingsgruppen. Das Durchschnittsalter der IOT-Gruppe war signifikant erhöht.

Die Ursachen der Riechstörungen waren vielfältig. Infektionen der oberen Atemwege stellten die häufigste Ursache mit 60 % dar, gefolgt von Kopftrauma (5 %), chronischer Rhinosinusitis (5 %) und idiopathischer Ätiologie (30 %). Auch der Schweregrad der Riechstörungen variierte zwischen den Probanden, gemessen anhand des SDI-Werts. Zwölf Personen (20 %) wurden als anosmisch, 31 (52 %) als hyposmisch und 17 (28 %) als normosmotisch eingestuft.

Der Abstand zwischen den beiden Testsitzungen betrug im Durchschnitt 94 +/- 30 Tage und variierte von 50 bis 163 Tagen. Die Trainingsdauer der IOT-Gruppe war signifikant kürzer ($p < 0,001$), was auf den begrenzten Zeitraum der *Osmodrama*-Vorführungen zurückzuführen war.

5.2 Objektive Riechfähigkeit

5.2.1 Objektive Ausgangslage der Riechfähigkeit

Die Ausgangslage der objektiven Riechfähigkeit, ermittelt mithilfe der *Sniffin' Sticks*, ergab die in der Tabelle dargestellten Mittelwerte mit Standardabweichung. Die IOT-Gruppe übertraf den SDI-Wert der COT-Gruppe in der Ausgangslage signifikant ($MD = 6,7 \pm 2,4$, $p = 0,025$). Zudem zeigte sich ein knapp nicht signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und COT-Gruppe ($MD = 6,2 \pm 2,5$, $p = 0,050$).

Beim Identifikationstest wurde mittels einfacher ANOVA eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen festgestellt ($F = 3,34$, $p = 0,042$). In der rm-ANOVA ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen COT- und Kontrollgruppe ($MD = 3,3 \pm 1,2$, $p = 0,031$).

Der Schwellentest zeigte in der rm-ANOVA einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe ($F(2,56) = 6,2$, $p = 0,004$). Hierbei erzielte die IOT-Gruppe in der ersten Sitzung bessere Werte als die COT-Gruppe ($MD = 2,7 \pm 0,9$, $p = 0,012$).

Insgesamt war die Ausgangslage bei den IOT-Probanden besser als bei den COT-Teilnehmern. Dies lässt sich mit der Probandenauswahl erklären. Während die IOT-Gruppe vornehmlich aus Personen aus dem Raum Görlitz bestand, welche durch Zeitungsartikel oder direkt in dem *Osmodrama* von der Studie erfuhren, setzte sich die COT-Gruppe aus Personen zusammen, die bereits eine Überweisung von Ihrem Hausarzt zum Uniklinikum bekommen hatten. Obwohl auch im Raum Görlitz HNO-Ärzte über die Studie unterrichtet und eine Teilnahme ihrer Patienten nahegelegt wurde, führte dies nur zu einem geringen Probandengewinn.

	IOT	COT	Kontrolle
Schwellenwert	5.7 ± 3.1	3.5 ± 2.6	4.4 ± 2.6
Diskrimination	9.8 ± 3.3	9.2 ± 3.9	11.2 ± 2.6
Identifikation	9.7 ± 3.8	8.6 ± 4.3	11.8 ± 3.3
SDI	25.1 ± 8.5	21.4 ± 8.8	27.4 ± 7.1

Tabelle 3: Ausgangslage objektives Riechvermögen

Darstellung des Schwellen-, Diskriminations-, Identifikations- und SDI-Werts in Mittelwert ± Standardabweichung der drei Gruppen (IOT: Gruppe mit immersivem Training, COT: Gruppe mit klassischem Training, Kontrolle: Kontrollgruppe)

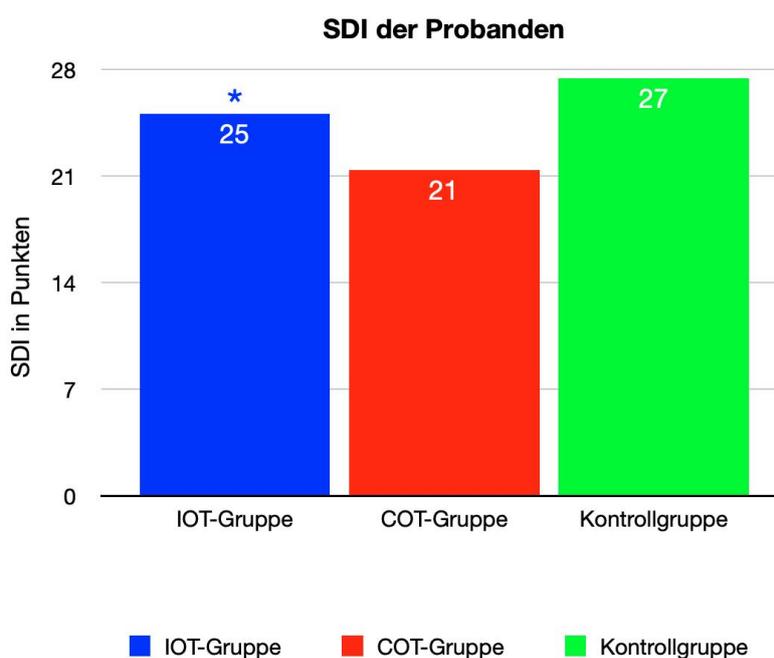


Abbildung 7: Ausgangslage objektives Riechvermögen

Auf der X-Achse befinden sich die drei verschiedenen Trainingsgruppen. Auf der Y-Achse ist der SDI in Punkten dargestellt. Der SDI der IOT-Gruppe war signifikant höher als in der COT-Gruppe.

5.2.2 Veränderungen der Riechfähigkeit

Die SDI basierte Beurteilung der Riechfähigkeit der Probanden ergab durch die einfaktorielle Anova subsignifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Es veränderte sich der Wert für

den Identifikationstest ($F= 2,8, p = 0,070$) und der Gesamt SDI-Wert ($F=2,70, p=0,076$). Insgesamt ergaben sich für die IOT- und COT-Gruppe hierbei Verbesserungen, während die Kontrollgruppe dasselbe Niveau der Ausgangslage erreichte oder sogar leicht absank.

Der Schwellenwert zeigte in der rm-ANOVA sowohl zwischen Gruppe und Testung keine signifikante Interaktion, jedoch wies die IOT-Gruppe einen Trend zur Verbesserung auf. ($MD=1,2 \pm 0,7, p = 0,086$). Bei dem Diskriminationstest wurde kein signifikanter Haupteffekt nachgewiesen. Hierbei zeigte sich bei der COT-Gruppe jedoch ein Trend zur Verbesserung ($MD = 1,1 \pm 0,6, p = 0,051$). Bei der Veränderung der Identifikationstestergebnisse ergab sich ein Trend zur signifikanten Interaktion zwischen Gruppe und Testung ($F(2,56) = 2,8, p = 0,069$). Die COT-Gruppe zeigte eine deutlich verbesserte Identifikation ($MD = 1,8 \pm 0,7, p = 0,010$). Die Veränderung des gesamten SDI zeigte einen Trend der signifikanten Interaktion zwischen Gruppe und Testung ($F(2,56) = 2,5, p = 0,089$). Zusammenfassend zeigte sich sowohl in der IOT-Gruppe ($MD = 2,5 \pm 1,1, p = 0,030$) als auch in der COT-Gruppe ($MD = 4,2 \pm 1,3, p = 0,002$) eine signifikante Verbesserung zwischen den beiden Sitzungsterminen. Hierbei waren in der COT-Gruppe signifikant mehr Probanden mit MCID als in der Kontrollgruppe ($p = 0,018$), während die IOT-Gruppe keine ähnliche Signifikanz aufwies.

	IOT	COT	Kontrolle
Riechschwelle	1.1 ± 3.8	1.3 ± 3.2	-02 ± 1.7
Diskrimination	1.0 ± 2.5	1.0 ± 2.5	0.6 ± 1.9
Identifikation	0.7 ± 3.1	1.6 ± 3.1	-0.5 ± 1.3
SDI	2.8 ± 5.9	3.9 ± 6.2	-0.1 ± 3.1

Tabelle 4: Veränderungen objektives Riechvermögen

Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung

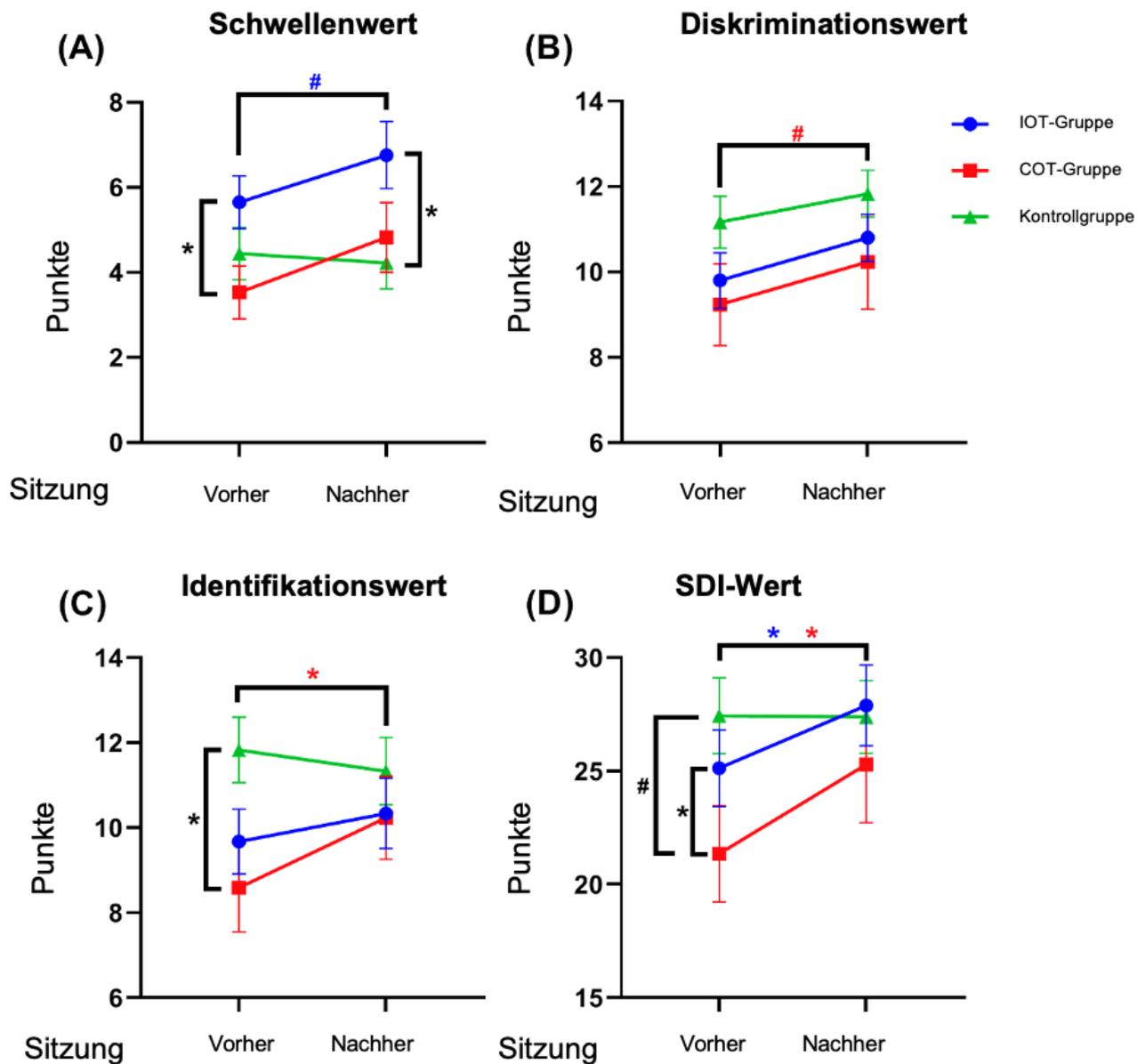


Abbildung 8: Objektive Riechtestung vor und nach dem Training

- (A) Riechschwelle
- (B) Diskrimination
- (C) Identifikation
- (D) SDI-Wert

- Y-Achse: Punkte in der objektiven Riechtestung
- X-Achse: Zeitpunkt vor und nach dem Riechtraining

5.2.3 Subjektive Riech- und Geschmacksfunktion

Alle Probanden nahmen an der Testung mit den *Sniffin' Sticks* teil, es füllten aber nicht alle den Teil des Fragebogens mit der Selbsteinschätzung aus. Die Ergebnisse der subjektiven Geschmacks- und Riechfunktion zeigten statistische Signifikanz. Die subjektiv bewertete Geruchs- und Geschmacksfähigkeit zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Gruppe (Geruch: $F(2,48) = 3.6$, $p = 0.024$); Geschmack: $F(2,45) = 4.0$, $p = 0.024$). Besonders groß war die paarweise Differenz zwischen Kontroll- und COT-Gruppe (Geruch: $MD = 0.4 \pm 0.1$, $p = 0.008$).

Hierbei ergab sich für die COT-Gruppe sowohl in der subjektiv bewerteten Fähigkeit des Riechens ($MD = 0.2 \pm 0.1$, $p = 0.021$) als auch der des Schmeckens ($MD = 0.4 \pm 0.1$, $p = 0.008$) eine signifikante Verbesserung. Zudem zeigte die subjektive Geschmacksfähigkeit eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Sitzung ($F(2,45) = 3.4$, $p = 0.044$).

Die Ergebnisse der subjektiven Einschätzung der Riech- und Geschmacksfunktion spiegeln weitgehend die Ergebnisse der objektiven Messung weitestgehend wider.

Sowohl die COT- als auch die IOT-Gruppe verbesserten sich in der subjektiven Riech und Geschmacksfunktion, während die Kontrollgruppe auf dem gleichen Niveau blieb oder sogar leicht absank. Die COT-Gruppe verzeichnete die deutlichste Verbesserung in der Riech- und Geschmackswahrnehmung.

Auch in der objektiven Bewertung der Riechfunktion zeigten die IOT- und COT-Gruppe Verbesserungen, während die Kontrollgruppe auf demselben Niveau blieb oder leicht absank. Die stärkste Verbesserung der objektiven Geruchsfunktion wurde ebenfalls in der COT-Gruppe beobachtet.

Veränderungen	IOT	COT	Kontrolle
Riechvermögen	0.8 ± 2.1	1.5 ± 3.0	-0.3 ± 0.9
Schmeckvermögen	0.9 ± 3.3	2.1 ± 4.2	-0.8 ± 3.2

Tabelle 5: Veränderungen des subjektiven Riech- und Schmeckvermögens

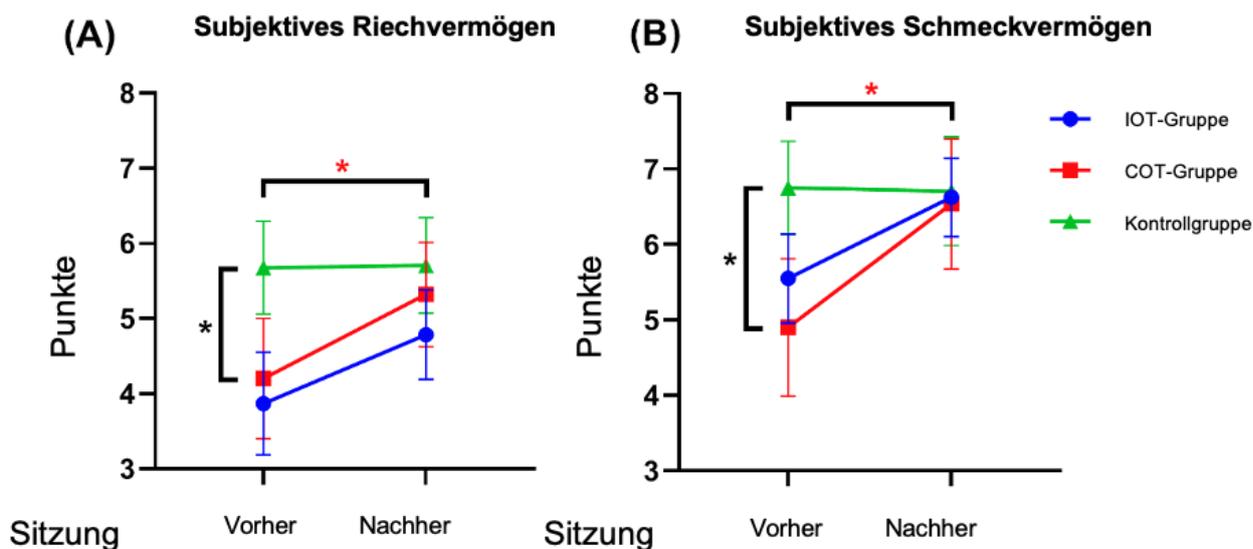


Abbildung 9: Selbsteinschätzung des Riech- und Schmeckvermögens vor und nach dem Training

- (A) Subjektives Riechvermögen
- (B) Subjektives Schmeckvermögen

- Y-Achse: Punkte in subjektiver Fähigkeit
- X-Achse: Zeitpunkt vor und nach dem Riechtraining

5.2.4 WHO-5 und kognitives Alter

Bei der Veränderung des WHO-5-Scores wurde ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe nachgewiesen ($F(2,54) = 3.3, p = 0,043$), dieser ergab sich durch den Unterschied zwischen IOT- und COT-Gruppe in der Testung nach dem Training ($MD = 4.1 \pm 1.5, p = 0,023$).

Für das kognitive Alter ergab sich weder ein signifikanter Haupteffekt noch eine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Testung. Ein paarweiser Vergleich zeigte ein signifikant erhöhtes kognitives Alter über die Sitzungen hinweg in allen Gruppen (IOT: $MD = 4.3 \pm 0.9, p < 0.001$, COT: $MD = 5.5 \pm 1.1, p < 0.001$, Kontrolle: $MD = 5,5 \pm 1.1, p < 0.001$).

	IOT	COT	Kontrolle	F	P
WHO-5	16.3 ± 3.8	12.1 ± 5.7	15.7 ± 3.3	5.4	0.007

Tabelle 6: WHO-5-Ausgangswerte der verschiedenen Gruppen

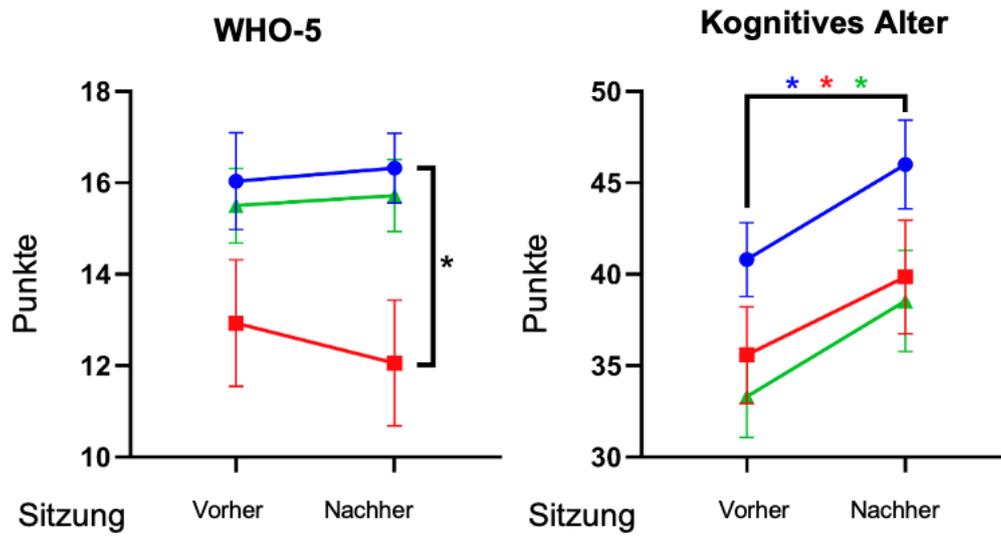


Abbildung 10: WHO-5 und kognitives Alter vor und nach dem Training

- Y-Achse: Punkte in der objektiven Riechtestung
- X-Achse: Zeitpunkt vor und nach dem Riechtraining

5.3 Kurzfassung

Sowohl die IOT- als auch die COT-Gruppe verbesserten ihren SDI-Wert klinisch signifikant im Vergleich zu der Kontrollgruppe, wobei die COT-Gruppe die stärkste Verbesserung zeigte. Die Kontrollgruppe blieb auf dem gleichen Niveau oder sank sogar leicht ab.

Auch in der subjektiven Bewertung der Geruchs- und Geschmacksfunktion zeigten die IOT- und COT-Gruppe Verbesserungen, während die Kontrollgruppe auf demselben Niveau blieb. Die COT-Gruppe wies auch in der subjektiven Geschmacks- und Geruchsfunktion die deutlichsten Verbesserungen auf.

Die IOT-Gruppe hatte insgesamt etwas ungünstigere Ausgangsbedingungen. So lagen hier ein klinisch signifikant höheres Durchschnittsalter, ein klinisch signifikant höherer SDI-Ausgangswert und eine klinisch signifikant kürzere Trainingszeit vor. Trotz dieser Einschränkungen zeigte sie eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes, jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der COT-Gruppe.

6 Diskussion

Welche Bedeutung eines Geruchssinnverlusts mussten während der Coronapandemie weltweit ca. 15 Millionen Menschen erfahren. Es folgte ein zunehmendes wissenschaftliches Interesse an leicht verfügbaren und ökonomisch sinnvollen Methoden zur Verbesserung der Riechfunktion (Pieniak et al., 2022).

Riechtraining war bereits eine etablierte und in der Literatur vielfach bestätigte Methode zur Wiedererlangung oder Verbesserung des Geruchssinns. Dennoch wurden Modifikationen des klassischen Riechtrainings getestet, die vielversprechende Ergebnisse erzielten. Insbesondere die Anzahl der verwendeten Düfte beeinflusste die Ergebnisse. Durch Auswechseln der Düfte innerhalb einer Trainingsperiode von 9 Monaten konnten bessere Ergebnisse erzielt werden als mit der Anwendung von vier festen Düften (Altundag et al., 2015).

Allerdings existieren auch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen. Ein Beispiel hierfür war die Studie von Genetzaki et al., die zwei Riechtrainingsmethoden verglich. Während eine Gruppe mit acht Düften trainierte, verwendete die andere nur vier. In dieser Studie erzielten beide Trainingsgruppen gleichwertige Verbesserungen des Geruchssinns (Genetzaki et al., 2024).

Mit dem *Smeller 2.0* ergab sich eine neue Möglichkeit, 72 verschiedene Düfte innerhalb von 12 Minuten abzuspielen und damit ein alternatives, immersives Riechtraining durchzuführen. Bei dieser Methode wurde der Proband von dem Duft vollständig umgeben, wodurch eine intensivere olfaktorische Erfahrung ermöglicht wurde. Die vorliegende Studie verglich das klassische Riechtraining mit dem immersiven olfaktorischen Training sowie einer Kontrollgruppe.

Eine vorausgegangene Studie testete dieses immersive Riechtraining bereits für eine kurze Trainingsdauer von 14 Tagen. Diese Studie lieferte deutete auf eine Eignung als alternatives Riechtraining hin, da sich auch hier die Riechleistung positiv veränderte. Der kurze Trainingszeitraum sprach für einen zentralen Prozess als Ursache der Verbesserung. Die Forscher dieser Studie forderten eine weiterführende Untersuchung dieses immersiven Trainings mit einer Kontrollgruppe und längerer Trainingsdauer (Mahmut, Uecker, et al., 2020).

Für die vorliegende Studie konnten 60 Teilnehmer gewonnen werden, die über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten trainierten. Eine Gruppe absolvierte das klassische Riechtraining, eine zweite Gruppe trainierte mit der immersiven Methode und eine dritte Gruppe fungierte als Kontrollgruppe. Vor Beginn und am Ende des Trainings wurde der SDI-Wert mittels *Sniffin´ Sticks* objektiv gemessen. Zudem wurde die Anamnese erhoben und Fragebögen zu subjektiver Riech- und Schmeckwahrnehmung, kognitivem Alter sowie persönlichem Wohlbefinden ausgefüllt.

Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit des olfaktorischen Trainings. Sowohl das klassische Riechtraining als auch das immersive Riechtraining eigneten sich zur Verbesserung der Riechfähigkeit. Die Trainingsgruppe, die das klassische Riechtraining absolvierte, erzielte jedoch stärkere Verbesserungen.

Die Teilnehmer der immersiven Trainingsgruppe hatten im Vergleich schlechtere Ausgangsbedingungen, da sie signifikant älter waren, mit einem höheren Ausgangs-SDI starteten und durch den limitierten Zeitraum des *Osmodramas* eine kürzere Trainingszeit aufwiesen.

6.1 Studienteilnehmer

Insgesamt konnten 60 Probanden für die Datengewinnung gefunden werden. Dies entspricht in etwa der Teilnehmeranzahl vergleichbarer vorausgegangener Studien.

Genetzki et al. untersuchten 72 Teilnehmer und verglichen ebenfalls zwei Arten von Riechtraining. Hierbei trainierte eine Gruppe mit vier und die andere mit acht Düften (Genetzaki et al., 2024). Die Studie von Saatci et al., bei der ein olfaktorischer Trainingsball mit dem klassischen vier Duft Training verglichen wurde, umfasste eine Teilnehmerzahl von 60 Personen (Saatci et al., 2020). Eine weitere Studie von Besser et al. mit 30 Personen verglich zwei Gruppen, von denen eine olfaktorisches Training erhielt und die Vergleichsgruppe zusätzlich eine Geschmacksbelehrung (Besser et al., 2020).

Das Durchschnittsalter der Probanden in der vorliegenden Studie betrug 57,9 Jahre und lag damit leicht über dem Durchschnittsalter der deutschen Bevölkerung von 44,6 Jahren gemäß den Angaben des statistischen Bundesamtes 2022 (Statistisches Bundesamt, o. J.). Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, da ein höheres Alter in der Literatur mit einer geringeren positiven Auswirkung des Riechtrainings auf die Riechleistung assoziiert wurde (Child et al., 2018).

6.2 Riechtraining

6.2.1 Stand der Forschung

Durch die Coronapandemie in den Jahren 2019 bis 2023 rückte die Bedeutung des Geruchsinns mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Besonders nach sinunasalen Infekten erwies sich das Riechtraining als eine wirksame Methode zur Behandlung von Geruchsminderungen.

Riechtraining war zudem eine kostengünstige und leicht anwendbare Therapie, mit sehr geringen Nebenwirkungen und bot daher viel Potenzial (Pieniak et al., 2022). Die genauen zugrunde liegenden Abläufe auf molekularer Ebene sind diesbezüglich noch nicht vollständig geklärt. Es wurde angenommen, dass sowohl zentrale und periphere Mechanismen eine Rolle zu spielen scheinen (Pieniak et al., 2022).

Es wurde daran gearbeitet Riechtraining zu optimieren und alternative Riechtrainingsmethoden zu testen (Altundag et al., 2022; Pieniak et al., 2022). Ein interessantes Forschungsgebiet stellte der Zusammenhang zwischen allgemeinem Wohlbefinden und kognitiver Leistung in Bezug zum Geruchssinn dar (Oleszkiewicz et al., 2021). Erste Hinweise deuteten darauf hin, dass Riechtraining einen positiven Einfluss auf diese Faktoren hatte, die Forschung befand sich diesbezüglich jedoch noch am Anfang.

6.2.2 Klassisches Riechtraining

Erstmals wurde das Riechtraining im Jahr 2009 vorgestellt (Hummel et al., 2009b). Die Probanden mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese in der damaligen Studie trainierten über einen Zeitraum 12 Wochen zweimal täglich für jeweils 10 Minuten mit vier verschiedenen Gerüchen (Hummel et al., 2009b). Wie in der vorliegenden Studie wurden die vier Düfte Phenylethylalkohol (Rose), Eukalyptol (Eukalyptus), Citronella (Zitrone) und Eugenol (Nelke) verwendet. Diese Düfte wählten Hummel et al. nach dem Geruchsprisma von Hans Henning aus, das Düfte in sechs Kategorien unterteilt: würzig, blumig, fruchtig, harzig, faulig und brenzlich (Hans Henning, 1916). Die vier in der Studie verwendeten Düfte entsprachen den Kategorien blumig (Rose), fruchtig (Zitrone), würzig (Nelke) und harzig (Eukalyptus) (Hummel et al., 2009b).

In der damaligen Studie wurden 56 Probanden mit Riechstörungen in eine Trainingsgruppe und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Einschätzung der Riechfunktion erfolgte mittels der psychophysischen Riechtestung mit den *Sniffin' Sticks*. Bereits hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion in der Trainingsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (Hummel et al., 2009b).

Auch in der vorliegenden Studie erzielte das klassische Riechtraining eine signifikante Verbesserung der psychophysischen Riechleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die subjektive Bewertung der eigenen Riechfähigkeit stimmte mit den Ergebnissen der psychophysischen Messung. Das persönliche Wohlbefinden war hingegen nach Abschluss des Trainings nicht signifikant verändert.

6.3 Wissenschaftliche Einordnung der Studienergebnisse

6.3.1 Immersives olfaktorisches Training eignet sich als Alternative zu klassischem Riechtraining

Die Gruppe mit klassischem und die Gruppe mit immersivem olfaktorischem Training verbesserten ihre Riechleistung signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in den subjektiven Selbsteinschätzungen der Teilnehmer wider.

Es wurde keine signifikante Veränderung im Schwellentest festgestellt. Allerdings wies die IOT-Gruppe einen Trend zur Verbesserung auf. Im Diskriminationstest wies die COT-Gruppe einen Trend zur Verbesserung auf. In der Identifikation gab es einen Trend zur Interaktion zwischen Gruppe und Testung. Die COT-Gruppe schnitt nach dem Training deutlich besser ab. Der gesamte SDI-Wert verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant, wobei die Verbesserung in der COT-Gruppe ausgeprägter war.

Diese Unterschiede lassen sich mit den Limitationen erklären: Die IOT-Gruppe hatte ein signifikant höheres Durchschnittsalter, eine signifikant kürzere Trainingsdauer und einen höheren SDI-Wert zu Beginn der Studie. Diese Faktoren beeinflussen die zu erwartende Verbesserung durch Riechtraining negativ (Konstantinidis et al., 2016b; Liu et al., 2020; Nguyen & Patel, 2018; Patel et al., 2017; Sorokowska et al., 2017b).

Die These der vorausgegangenen Studie von Mahmut et al., dass sich der Smeller 2.0 als alternative Riechtrainingsmethode eignet, wurde in der vorliegenden Studie insgesamt bestätigt (Mahmut, Uecker, et al., 2020). In der ursprünglichen Untersuchung testeten die Forscher das Training bereits für nur 14 Tage. Da sich bei Mahmut et al. bereits nach dieser kurzen Zeit eine Verbesserung des Geruchssinns einstellte, gingen die Forscher von zentralen neuronalen Anpassungsprozessen aus (Mahmut, Uecker, et al., 2020). Sie forderten daher weiterführende Untersuchungen des immersiven Trainings mit längerer Trainingsdauer und einer Kontrollgruppe (Mahmut, Uecker, et al., 2020). Dieser Forderung ging die vorliegende Studie nach.

Das Studienergebnis in Bezug auf die Anzahl der Düfte

Die Studienergebnisse stimmen weitgehend mit der derzeitigen Studienlage zu Riechtrainingsmethoden überein. In einer anderen Studie zeigte sich beispielsweise, dass die Erhöhung von vier auf acht Düfte keine signifikant erhöhte Verbesserung der Riechleistung erzielte. Allerdings trainierten die Probanden in dieser Studie nur vier Wochen und nicht die empfohlenen zwölf Wochen (Pires et al., 2022).

In einer Studie von Altundag et al. konnte hingegen gezeigt werden, dass ein Austausch der Düfte während des Riechtrainings zu einer signifikant größeren Verbesserung führte als das klassische Training (Altundag et al., 2015). Da der *Smeller 2.0* eine flexible Duftauswahl ermöglicht, wäre es in einer zukünftigen Studie sinnvoll, diese Methode zu untersuchen.

Neuroplastische Aspekte und Molekulare Mechanismen

Ein Tierexperiment zeigte, dass sich die Bildung von olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN) durch Geruchsexposition beeinflusst werden kann. Dabei schienen Geruchsreize die Bildung spezifischer ORN zu stimulieren (Van Der Linden et al., 2020). (Siehe Kapitel 2.3.2.1) Der genaue molekulare Mechanismus ist jedoch noch unbekannt. Obwohl die Ergebnisse von Tierexperimenten nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind, könnte dieser Mechanismus eine Erklärung für die Wirksamkeit von Riechtraining liefern.

Auch bei spezifischen Anosmien zeigte sich ein interessantes Phänomen: In einer Studie wurde zunächst die individuelle spezifische Anosmie eines normosmischen Probanden identifiziert. Anschließend absolvierten 25 Probanden ein drei Monate langes Riechtraining mit dem entsprechenden spezifischen Duft. Dies führte zu einer deutlichen Verbesserung der spezifischen Anosmie (Croy et al., 2015). Die Forscher vermuteten, dass es sich bei der spezifischen Anosmie um einen peripheren Filtermechanismus handelt, der durch Riechtraining mit dem spezifischen Duft beeinflusst werden kann (Croy et al., 2015). (Siehe Kapitel 2.3.4.1)

In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass Düfte mit demselben olfaktorischen Markerprotein (OMP) die Diskriminationsfähigkeit für verwandte Düfte verbesserten, für nicht verwandte Düfte jedoch nicht. Hierbei konnte eine direkte Veränderung der Reaktion des olfaktorischen sensorischen Neurons nach Exposition festgestellt werden (Kass et al., 2013). Dieses Erkenntnis könnte genutzt werden, um gezielt bestimmte Duftkategorien zu trainieren – beispielsweise für Berufsgruppen mit hohen olfaktorischen Anforderungen wie Köchen, Sommeliers oder Parfümeuren.

Optimierung des Riechtrainings

In der vorliegenden Studie verbesserten sowohl das klassische als auch das immersive olfaktorische Training die Riechfähigkeit signifikant. Die vier Düfte des klassischen Riechtrainings reichten bereits aus, um die Riechfähigkeit zu verbessern. Dies könnte bedeuten, dass eine bestimmte Anzahl an olfaktorischen Marker-Proteinen für die Erhöhung der allgemeinen Riechfähigkeit bereits ausreichend ist.

Ein besonders interessanter Forschungsansatz wäre es, alle olfaktorischen Marker-Proteine und ihre Rezeptoren zu identifizieren und Düfte entsprechend zu kategorisieren, um Riechtraining zu optimieren. Unklar bleibt bisher auch, welche Anzahl von Düften optimal wäre (Patel, 2021; Patel et al., 2017)

Ein bedeutender Vorteil des immersiven Trainings ist der geringe Zeitaufwand. Während das klassische Training aus zwei Einheiten pro Tag von 10 Minuten besteht, dauerte das immersive Training in dieser Studie nur 12 Minuten.

Zukünftige Perspektiven

Der Künstler Wolfgang Georgsdorf plant bereits eine kompaktere Version des *Smeller 2.0*. Ähnliche Konstruktionen könnten in Zukunft als zeitlich effiziente Riechtrainingsmethode dienen. Denkbar wäre die Entwicklung eines „Smeller für Zuhause“, der ein zeiteffizientes und anwenderfreundliches Training ermöglicht.

In der wissenschaftlichen Gemeinschaft werden derzeit alternativen Trainingsmethoden und Erweiterungen erforscht (Kattar et al., 2021; Pieniak et al., 2022). Eine Studie zeigte, dass durch Unterstützung mit multisensorischer Stimulation die Riechleistung signifikant stärker gesteigert werden konnte, als durch das Riechtraining allein (Saatci et al., 2020).

Ein multisensorisches Training wäre durch den *Smeller 2.0* leicht realisierbar. Neben der Aufführung *Autocomplete* mit 72 Düften in 12 Minuten existierte auch die Aufführung *Peter und der Wolf*, bei der ein Schattentheater von passenden Düften begleitet wurde. Diese Aufführung wurde zusätzlich durch ein Orchester musikalisch begleitet.

Eine interessante Form von Riechtraining konnte eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum klassischen Training erzielen. So wurde mit einem „Olfactory Ball“, der dieselben vier Gerüche wie das klassische Training enthielt, ein signifikant besseres Ergebnis erzielt (Saatci et al., 2020). Die Forscher führten dies auf die höhere Adhärenz der Probanden zurück.

Auch in einer anderen Studie wurde Riechtraining durch eine Webapplikation unterstützt, die motivierende Videos und Anleitungen für die richtige Durchführung des Trainings enthielt. Auch hier erzielten die Teilnehmer signifikant bessere Ergebnisse (Denis et al., 2021; siehe Kapitel 2.3.4.).

Eine multisensorische Unterstützung wäre im *Smeller 2.0* sehr leicht umsetzbar. Es könnten beispielsweise Ratespiele zu den Düften oder motivierende Videos vor der Durchführung integriert werden. Die Möglichkeiten zur Optimierung des Trainings sind vielfältig.

6.3.2 Das persönliche Wohlbefinden verbesserte sich bei der IOT-Gruppe

Die Ergebnisse zum persönlichen Wohlbefinden deuten auf einen Unterschied zwischen Gruppen hin, wobei die IOT-Gruppe eine Verbesserung des persönlichen Wohlbefindens insbesondere im Vergleich zur COT-Gruppe zeigte. Obwohl beide Gruppen ihre Riechleistung steigerten, wurde nur in der IOT-Gruppe eine Verbesserung des persönlichen Wohlbefindens festgestellt.

Die aktuelle Studienlage legt nahe, dass Geruchsverlust mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht (Mai et al., 2022). Zur Hypothese, dass Riechtraining das persönliche Wohlbefinden verbessern könnte, gibt es bislang nur wenige Studien. Es ist jedoch denkbar, dass durch die direkte Verbindung des olfaktorischen Systems zum Hippokampus-Amygdala-Komplex auch emotionale und kognitive Eigenschaften beeinflusst wurden (Noto et al., 2021; Oleszkiewicz et al., 2021).

In einem Tierexperiment konnte neuropathologisches Verhalten durch *Environmental Enrichment* gemindert werden (Leon & Woo, 2022; siehe Kapitel 2.3.2.1). Auch wenn Tierstudien nur bedingt auf den Menschen übertragbar sind, könnte das positive Ergebnis der IOT-Gruppe durch die Vielfalt der verwendeten Düfte erklärbar sein.

Gruppenverhalten

Das verbesserte persönliche Wohlbefinden der IOT-Gruppe könnte zudem mit dem Gruppenverhalten der Teilnehmer in Görlitz begründen. In der Görlitzer Stadthalle entwickelte sich unter den Probanden eine interessante Verbundenheit. Die IOT-Gruppe hatte pro Tag zweimal die Möglichkeit, das Training durchzuführen, wodurch viele Teilnehmer sich häufig begegneten. Dies führte dazu, dass sie sich über ihre Erfahrungen, ihren Leidensdruck und Veränderungen ihrer Riechstörung auszutauschten. Sie gründeten eine WhatsApp-Gruppe und verabredeten sich zu monatlichen Treffen, um ihre Erlebnisse in Zusammenhang mit ihrer Riechstörung zu teilen. Diese Treffen fanden auch nach Abschluss der Studie statt.

Gruppentherapien sind ein bewährtes Konzept in der Psychologie und gewinnen auch im medizinischen Feld an Bedeutung. Ein systematisches Review zeigte beispielsweise, dass Gruppensitzungen für Diabetespatienten mit einer signifikanten Senkung des HBA1C Wertes einhergingen (Housden et al., 2013).

Eine Riechstörung kann das persönliche Wohlbefinden erheblich beeinträchtigen und die Lebensqualität einschränken. Besonders häufig berichten Betroffene über geminderten Genuss beim Essen und Kochen.

Ein Konzept zur Gruppentherapie für Menschen mit Riechstörungen stellte die Studie von Fjaelstad vor. In dieser Studie nahmen Probanden mit Riechstörungen an einem fünf Wochen dauernden Kochkurs teil. Die Gerichte wurden speziell für Menschen mit Riechminderungen entworfen. Nach jedem Kurstag bewerteten die Probanden die gemeinsam zubereiteten Speisen. Nach Absolvieren des Kurses zeigten sie ein gesteigertes Selbstbewusstsein beim Zubereiten von Gerichten und ein positiveres Verhältnis zum Kochen (Fjaelstad, 2024).

Zukünftige Forschung

Es besteht weiterer Forschungsbedarf. Ein Gruppenriechtraining könnte insbesondere für Patienten mit starkem Leidensdruck oder begleitenden depressiven Symptomen von Interesse sein. Zudem könnte die Anzahl der verwendeten Düfte einen Einfluss auf das persönliche Wohlbefinden haben, was in zukünftigen Studien untersucht werden sollte. Der WHO-5-Fragebogen wäre eine kostengünstige und zeiteffiziente Methode zur zusätzlichen Untersuchung dieses Zusammenhangs.

Das persönliche Wohlbefinden und der Zusammenhang zur Riechfähigkeit sind sehr individuell. Der Leidensdruck bei Geruchsverlust scheint auch davon abzuhängen, ob die betroffene Person den Geruchsverlust überhaupt wahrnimmt. Eine Studie untersuchte Probanden, die selbst keinen Geruchsverlust bei sich registrierten. Unter diesen Probanden wurden jedoch 59 Personen identifiziert, die nach objektiver Messung einen Geruchsverlust aufwiesen. Hierbei gab es keine Unterschiede bei persönlichem Wohlbefinden, kognitiven, emotionalen oder gesundheitlichen Funktionen im Vergleich zu Normosmikern (Oleszkiewicz et al., 2020).

Ein Problem bei der Bewertung des persönlichen Wohlbefindens liegt in der subjektiven Natur, deswegen wären weitere Untersuchungen, wie die von Tonacci et al., interessant. Diese untersuchten die direkten körperlichen Reaktionen auf das Riechtraining. Durch Messungen des EKGs und der galvanischen Hautreaktion stellten sie fest, dass die Teilnehmer während des Trainings eine höhere Entspannung zeigten (Tonacci et al., 2021).

6.3.3 Das subjektive kognitive Alter war in allen Gruppen erhöht

In der vorliegenden Studie wurde bei allen drei Gruppen in der zweiten Sitzung ein signifikant erhöhtes kognitives Alter festgestellt. Weder das klassische noch das immersive Riechtraining führten zu Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Riechtraining zeigte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten.

Zusammenhang Kognitive Fähigkeiten und Geruchsverlust

Die kognitiven Fähigkeiten scheinen im Zusammenhang mit dem Geruchssinn zu stehen. Oft tritt bereits ein Geruchsverlust auf, bevor Symptome einer Demenz auftreten (Devanand, 2016). Daraus ergibt sich die interessante Fragestellung: Kann Riechtraining den kognitiven Abbau verlangsamen?

Der Einfluss von Riechtraining auf die kognitiven Fähigkeiten ist zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht umfassend untersucht, und die Forschung befindet sich bisher noch am Anfang. Die Messung kognitiver Fähigkeiten gestaltet sich zum Teil schwierig, da es zu Trainingseffekten kommen kann.

Es gibt Studien, die einen positiven Einfluss von Riechtraining auf kognitive Fähigkeiten feststellten. In einer Untersuchung mit älteren Probanden zeigte sich ein positiver Einfluss von Riechtraining auf die verbale Fluidität und das persönliche Wohlbefinden (Birte-Antina et al., 2018).

Einfluss des Zeitpunkts der Datenerhebung

Das erhöhte kognitive Alter in der zweiten Sitzung in allen drei Gruppen könnte durch den Zeitpunkt der Erhebungen erklärt werden. Während die erste Messung bei den meisten Probanden im Sommer stattfand, erfolgte die zweite im Winter. Studien zeigten, dass die kognitive Leistung insbesondere im Winter und Frühjahr herabgesetzt war, im Vergleich zum Sommer und Herbst (Lim et al., 2018). So analysierten Lim et al. die Daten aus fünf verschiedenen Studien mit insgesamt 3.353 Patient in Bezug auf deren kognitive Fähigkeiten und den Jahreszeiten. Sie untersuchten sowohl Patienten mit als auch ohne Alzheimer-Demenz und stellten fest, dass das kognitive Alter im Winter und Herbst um durchschnittlich 4,8 Jahre erhöht war im Vergleich zu Sommer und Frühling. Zudem fanden sie ein um 31% erhöhtes Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz während des Winters und Frühjahrs. Diese Ergebnisse blieben selbst dann bestehen, wenn Faktoren wie Depressionen, Schlafqualität, körperliche Aktivität und Schilddrüsenfunktion berücksichtigt wurden (Lim et al., 2018).

Zusätzlich wurde der Beta-Amyloid-Spiegel gemessen, welcher in Verbindung mit senilen Plaques und Demenz in Verbindung gebracht wird (Cras et al., 1991). Interessanterweise zeigte der Beta-Amyloid-Spiegel ebenfalls saisonale Schwankungen und war im Sommer am höchsten (Lim et al., 2018).

Zukünftige Studien

Insgesamt scheint das Riechtraining in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf das kognitive Alter gehabt zu haben. Es ist jedoch möglich, dass dieser Effekt durch saisonale Schwankungen überlagert wurde. Zukünftige Studien sollten diesen möglichen Einfluss berücksichtigen. Eine Untersuchung näher am Äquator könnte zudem interessant sein, um herauszufinden, ob das Fehlen ausgeprägter Jahreszeiten einen Effekt auf die kognitive Leistung hat und damit zu anderen Messergebnissen führt (Lim et al., 2018).

6.4 Mögliche Fehlerquellen

Die signifikanten Unterschiede zwischen den Trainingsgruppen sollten berücksichtigt werden. Für die IOT-Gruppe stellte das höhere Alter einen solchen Unterschied dar. Dieses musste in der rm-Anova als Kovariante des Nichtinteresses bewertet werden. Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage geht davon aus, dass das Riechepithel regenerationsfähig ist, diese Fähigkeit jedoch mit zunehmendem Alter abnimmt (Child et al., 2018).

In Bezug auf die Effektivität von olfaktorischem Training im Alter ist die Datenlage begrenzt. Einige Studien deuteten darauf hin, dass olfaktorisches Training im fortgeschrittenen Alter nicht so effektiv sein könnte als in jungem Alter. In mehreren Studien korrelierten ein junges Alter mit einer besseren Effektivität des olfaktorischen Trainings (Nguyen & Patel, 2018; Patel et al., 2017).

Ein weiterer bedeutender Faktor ist der signifikant höhere SDI zu Beginn der Studie in der IOT-Gruppe. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung durch olfaktorisches Training scheint größer zu sein, wenn mit einem niedrigeren SDI gestartet wird (Liu et al., 2020; Oleszkiewicz et al., 2022).

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Einordnung der Studienergebnisse ist die Trainingsdauer. Die IOT-Gruppe absolvierte ihr Training in einem signifikant kürzeren Zeitraum als die COT-Gruppe, da die Dauer durch den begrenzten Zeitraum der Ausstellung eingeschränkt war. Die derzeitige Studienlage legt nahe, dass ein längerer Trainingszeitraum einen positiven Einfluss auf die Veränderung des SDI-Werts hat (Konstantinidis et al., 2016a; Sorokowska et al., 2017b).

Auch die Studienadhärenz sollte berücksichtigt werden, insbesondere bei der klassischen Trainingsgruppe. Die Probanden wurden angewiesen ihr tägliches Training zu dokumentieren. Ob sie das Training jedoch in der heimischen Umgebung gewissenhaft durchführten, ließ sich nicht überprüfen.

6.5 Fazit

Das immersive olfaktorische Training erwies sich als geeignete Alternative zum klassischen olfaktorischen Training. Die Ergebnisse dieser Studie belegen die Wirksamkeit sowohl des klassischen als auch des immersiven olfaktorischen Trainings bei Geruchsverlust. Beide Trainingsmethoden erzielten eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das klassische Riechtraining erzielte die stärkere Verbesserung der objektiven Riechfunktion, dies könnte in den schlechteren Ausgangsbedingungen der IOT-Gruppe begründet sein.

Trotz signifikanter Einschränkungen, wie höherem Alter, kürzere Trainingszeit und höherer Ausgangsriechfunktion erzielte die IOT-Gruppe eine signifikante Verbesserung der Riechfunktion. Damit konnte die These der Eignung des immersiven Riechtrainings als alternative Riechtrainingsmethode bestätigt werden, wie sie bereits in der vorausgehenden Studie von Mahmut et al. formuliert wurde. In dieser Studie wurde das immersive Training für 14 Tage getestet, allerdings ohne Kontrollgruppe (Mahmut, Uecker, et al., 2020). Eine weitere Untersuchung des immersiven olfaktorischen Trainings erscheint daher sinnvoll. Es wäre interessant zu erforschen, ob sich das immersive Training bei einer größeren Studiengruppe ebenfalls als geeignete Riechtrainingsmethode herausstellt oder sich bei weniger Limitationen sogar positivere Ergebnisse zeigen würde.

Ein Austausch der Düfte führte in einer früheren Studie zu einer signifikanten Verbesserung der Riechfunktion im Vergleich zu der klassischen Riechtrainingsmethode (Altundag et al., 2015). Ein Austausch der Düfte wäre mit dem Kammer-System des *Smellers 2.0* leicht umsetzbar.

Die IOT-Gruppe entwickelte durch die regelmäßigen Begegnungen eine Gruppendynamik. Die Probanden tauschten sich über ihren Leidensdruck, ihre Erfahrungen und Fortschritte während des Riechtrainings aus und gründeten eine WhatsApp-Gruppe mit monatlichen Treffen für gegenseitige Unterstützung und Erfahrungsaustausch über ihre Riechstörungen. Dies verdeutlicht den Leidensdruck einiger Probanden. Es zeigt zudem, dass die Probanden das Bedürfnis nach gegenseitiger Unterstützung hatten.

Ein ähnliches Phänomen konnte in einer weiteren Studie beobachtet werden. Für Personen mit Riechminderung stellt das Kochen oft eine Herausforderung dar. In dieser Studie nahmen Personen mit Riechminderung an einem speziell konzipierten Kochkurs teil. Nach Absolvieren des Kochkurses gaben die Probanden ein gesteigertes Selbstbewusstsein beim Kochen an (Fjaeldstad, 2024).

Ein Zusammenhang zwischen Depressionen und Riechminderung ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine Riechstörung scheint häufig als frühes Symptom einer Depression aufzutreten (Leon & Woo, 2022). Dieser Zusammenhang sollte in zukünftiger Forschung berücksichtigt werden.

In der Therapie mentaler Erkrankungen ist die Gruppentherapie bereits eine etablierte Methode (Montgomery, 2002). Auch im medizinischen Bereich zeigte sich zunehmend, dass Gruppendynamiken einen therapeutischen Nutzen haben (Housden et al., 2013). Zukünftige Studien sollten Gruppenriechtraining mit Einzeltraining vergleichen. Dies wäre mithilfe des *Smellers 2.0* leicht umzusetzen. Insbesondere Personen mit depressiven Symptomen könnten von dieser Therapie profitieren. Es wäre auch interessant eine Kombination von Riechtraining mit Psychotherapie zu untersuchen.

7 Übersicht

Basis: Im Zuge der Coronapandemie machten viele Menschen Erfahrungen mit einem gestörten Geruchssinn (Pieniak et al., 2022). Riechtraining ist bereits eine bewährte Methode um Riechstörungen, insbesondere nach sinunasalen Infekten zu therapieren. Es wird in der deutschen SK2-Leitlinie für sinunasale Infekte empfohlen.

Dass das Austauschen von Gerüchen beim konventionellen olfaktorischen Training während einer Trainingsperiode zu besseren Ergebnissen führt, wurde bereits nachgewiesen (Altundag et al., 2015). Durch den *Smeller 2.0* im Rahmen des *Osmodramas* ergab sich die Möglichkeit 72 Düfte innerhalb von 12 Minuten abzuspielen. Diese Konstruktion wurde als alternatives Riechtraining für die Probanden der vorliegenden Studie verwendet.

Zielsetzung: Diese Studie untersuchte, ob sich das immersive olfaktorische Training als Alternative für das konventionelle olfaktorische Training eignet. Zudem wurden andere Faktoren, die mit dem Riechen assoziiert sind und durch das Training beeinflusst werden könnten berücksichtigt.

Material und Methoden: Insgesamt nahmen an dieser prospektiven kontrollierten Studie 60 Probanden mit einer subjektiven Riechminderung teil. Diese wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe führte das klassische olfaktorische Training durch. Das erfolgte mit vier Düften zweimal täglich für zehn Minuten. Die zweite Gruppe besuchte einmal täglich ein elektronisch kontrolliertes immersives Dufttheater. Dabei wurden sie innerhalb von 12 Minuten 72 verschiedenen Düften ausgesetzt. Die dritte Gruppe erhielt kein Training und diente als Kontrollgruppe. Alle Teilnehmer wurden vor und nach einem Minimum von zwei Monaten mit Hilfe der Sniffin Sticks getestet und beantworteten Fragebögen über persönliches Wohlbefinden und das kognitive Alter.

Ergebnisse: Sowohl die Gruppe des immersiven als auch die des konventionellen Trainings zeigten eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Probanden der klassischen Trainingsgruppe zeigten eine stärkere Verbesserung der objektiven Riechfunktion.

Diskussion: Die Probanden des immersiven olfaktorischen Trainings waren jedoch signifikant älter, hatten eine signifikant höhere Ausgangsriechfunktion und eine signifikant kürzere Trainingszeit, erreichten jedoch eine gleichwertige Verbesserung der Riechfunktion, wie die Probanden des konventionellen Trainings. Daher könnte sich das immersive Training in Zukunft als vollwertige Alternative zum konventionellen Training etablieren.

8 Summary

Background: During the corona pandemic, many people have had to experience what it is like to have an impaired sense of smell (Pieniak et al., 2022). Olfactory training is already a proven method for improving olfactory disorders more quickly, especially after sinus infections, and is recommended in the German SK2 guideline for sinus infections. It has already been proven that exchanging odors during conventional olfactory training during a training period leads to better results (Altundag et al., 2015). The “Smeller 2.0” in the context of the *Osmo-drama* made it possible to play 72 scents within 12 minutes and use them as alternative olfactory training for the subjects in this study.

Objective: This study investigates whether immersive olfactory training is suitable as an alternative to conventional olfactory training and which other factors associated with olfaction are influenced.

Materials and methods: A total of 60 subjects with subjective olfactory impairment took part in this prospective controlled study. They were divided into three groups. One group underwent conventional olfactory training with four scents once a day for ten minutes. The second group attended an electronically controlled immersive olfactory theater once a day, in which they were able to smell 72 scents within 12 minutes. The third group received no training and served as a control group. All participants were tested before and after a minimum of two months using the Sniffin’ Sticks and answered questionnaires.

Results: Both the immersive and conventional training groups showed a significant improvement in the SDI score compared to the control group.

Conclusion: Both immersive and conventional olfactory training achieved significant improvements. Conventional training can therefore be regarded as an alternative training method.

Publications

December 2023: Presentation of the results in Geneva at the 'Smell and Taste' meeting of the German ENT Society's working group on smell and taste in collaboration with the Swiss Rhinologic Society

June 2024: "Can immersive olfactory training serve as an alternative treatment for patients with smell dysfunction?" *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2024 Jun 11;9(3):e1270. doi: 10.1002/liv.1270. PMID: 38863999; PMCID: PMC11166096

Literaturverzeichnis

- Alqahtani, A. S., Aldhahi, M. I., Alqahtani, F., Altamimi, M., & Alshehri, M. M. (2022). Impact of the loss of smell on the sleep quality and fatigue level in COVID-19 survivors. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(9), 4443–4449. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07381-z>
- 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. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Altundag, A., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, M., Cayonu, M., & Hummel, T. (2014). Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 25(2), 359–362. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000617>
- Altundag, A., Yilmaz, E., & Kesimli, M. C. (2022). Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope*, 132(7), 1433–1438. <https://doi.org/10.1002/lary.30101>
- Ärzteblatt, D. Ä. G., Redaktion Deutsches. (2023, März 3). *Riechstörungen: Ursachen, Diagnose und Therapie*. Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/230033/Riechstoerungen-Ursachen-Diagnose-und-Therapie>
- Aumüller, G. (2014). *Anatomie* (3., aktualisierte Auflage). Thieme.
- AWMF (Hrsg.). (2023). Riech- und Schmeckstörungen S2k-Leitlinie, Abgerufen 7. Dezember 2023, von https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-0501_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2023-09.pdf
- Banks, S. J., Sreenivasan, K. R., Weintraub, D. M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M. E., Frasnelli, J., James, J., Beall, E., Zhuang, X., Cordes, D., & Leger, G. C. (2016). Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 414. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Barak, B., & Schiffman, L. G. (1981). Cognitive Age: A Nonchronological Age Variable: Advances in Consumer Research. *Advances in Consumer Research*, 8(1), 602–606.
- Bauknecht, H.-C., Jach, C., Fleiner, F., Sedlmaier, B., & Göktas, O. (2010). [Olfactory dysfunction: Correlation of olfactory bulb volume on MRI and objective olfactometry]. *RoFo*:

Fortschritte Auf Dem Gebiete Der Rontgenstrahlen Und Der Nuklearmedizin, 182(2), 163–168.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1109816>

Baum, S. K., & Boxley, R. L. (1983). Depression and old age identification. *Journal of Clinical Psychology*, 39(4), 584–590. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198307\)39:4<584::aid-jclp2270390421>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198307)39:4<584::aid-jclp2270390421>3.0.co;2-3)

Bear, D. M., Lassance, J.-M., Hoekstra, H. E., & Datta, S. R. (2016). The Evolving Neural and Genetic Architecture of Vertebrate Olfaction. *Current Biology*, 26(20), R1039–R1049.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.09.011>

Behrends, J. C. (Hrsg.). (2010). *Physiologie: 93 Tabellen*. Thieme.

Birte-Antina, W., Ilona, C., Antje, H., & Thomas, H. (2018). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220.
<https://doi.org/10.1002/gps.4725>

Bojanowski, V., Hummel, T., & Croy, I. (2013). [Isolated congenital anosmia—Clinical and daily life aspects of a life without a sense of smell]. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 92(1), 30–33.
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1329949>

Braun, T., & Kramer, M. F. (2012). *Nachweis von solitären chemosensorischen Zellen (SCC) in der Nase des Menschen*. Doc12hnod634. <https://doi.org/10.3205/12hnod634>

Bryche, B., Baly, C., & Meunier, N. (2021). Modulation of olfactory signal detection in the olfactory epithelium: Focus on the internal and external environment, and the emerging role of the immune system. *Cell and Tissue Research*, 384(3), 589–605.
<https://doi.org/10.1007/s00441-021-03467-y>

Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>

Cadiou, H., Aoudé, I., Tazir, B., Molinas, A., Fenech, C., Meunier, N., & Grosmaître, X. (2014). Postnatal odorant exposure induces peripheral olfactory plasticity at the cellular level. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(14), 4857–4870.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0688-13.2014>

Camerlingo, C. (2021, Juni 11). Randomized clinical trial “olfactory dysfunction after COVID-19: Olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and

- Luteolin?: preliminary results. *European Review*. <https://www.europeanreview.org/article/26059>
- Caretta, A., & Mucignat-Caretta, C. (2021). Are Multiple Chemosensory Systems Accountable for COVID-19 Outcome? *Journal of Clinical Medicine*, *10*(23), 5601. <https://doi.org/10.3390/jcm10235601>
- Cavallin, M. A., Powell, K., Biju, K. C., & Fadool, D. A. (2010). State-Dependent Sculpting of Olfactory Sensory Neurons Attributed to Sensory Enrichment, Odor Deprivation, and Aging. *Neuroscience letters*, *483*(2), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.059>
- Chao, Y.-T., Woosch, D., Pieniak, M., & Hummel, T. (2022). Gender difference in ratings of odor intensity during olfactory training. *Journal of Sensory Studies*, *37*(6), e12784. <https://doi.org/10.1111/joss.12784>
- Chen, B., Espin, M., Haussmann, R., Matthes, C., Donix, M., Hummel, T., & Haehner, A. (2022). The Effect of Olfactory Training on Olfaction, Cognition, and Brain Function in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *85*(2), 745–754. <https://doi.org/10.3233/JAD-215257>
- Child, K. M., Herrick, D. B., Schwob, J. E., Holbrook, E. H., & Jang, W. (2018). The Neuroregenerative Capacity of Olfactory Stem Cells Is Not Limitless: Implications for Aging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *38*(31), 6806–6824. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3261-17.2018>
- Coppola, D. M. (2012). Studies of Olfactory System Neural Plasticity: The Contribution of the Unilateral Naris Occlusion Technique. *Neural Plasticity*, *2012*, 351752. <https://doi.org/10.1155/2012/351752>
- Coppola, D. M., & Waggner, C. T. (2012). The Effects of Unilateral Naris Occlusion on Gene Expression Profiles in Mouse Olfactory Mucosa. *Journal of Molecular Neuroscience*, *47*(3), 604–618. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9690-4>
- Cras, P., Kawai, M., Lowery, D., Gonzalez-DeWhitt, P., Greenberg, B., & Perry, G. (1991). Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *88*(17), 7552–7556. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.17.7552>
- 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; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 73, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.018>

Damm, M., Pikart, L. K., 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. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>

Denis, F., Septans, A.-L., Periers, L., Maillard, J.-M., Legoff, F., Gurden, H., & Moriniere, S. (2021). Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. *Journal of Medical Internet Research*, 23(5), e29583. <https://doi.org/10.2196/29583>

Devanand, D. P. (2016). Olfactory Identification Deficits, Cognitive Decline, and Dementia in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(12), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.08.010>

Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). THE EFFECTS OF AN ENRICHED ENVIRONMENT ON THE HISTOLOGY OF THE RAT CEREBRAL CORTEX. *The Journal of Comparative Neurology*, 123, 111–120. <https://doi.org/10.1002/cne.901230110>

Dias, B. G., & Ressler, K. J. (2014). Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nature neuroscience*, 17(1), 89–96. <https://doi.org/10.1038/nn.3594>

Dong, Y., Li, Y., Liu, K., Han, X., Liu, R., Ren, Y., Cong, L., Zhang, Q., Hou, T., Song, L., Tang, S., Shi, L., Luo, Y., Kalpouzos, G., Laukka, E. J., Winblad, B., Wang, Y., Du, Y., & Qiu, C. (2023). Anosmia, mild cognitive impairment, and biomarkers of brain aging in older adults. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(2), 589–601. <https://doi.org/10.1002/alz.12777>

Dörig, P., Gunder, N., Witt, M., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2021). Zukunftsweisende Therapieansätze bei Riechstörungen: Elektrische Stimulation, Stammzelltherapie und Transplantation von Riechepithel – eine Übersicht. *Hno*, 69(8), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01060-x>

- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature*, *427*(6972), 311–312. <https://doi.org/10.1038/427311a>
- Filiz, G., Poupon, D., Banks, S., Fernandez, P., & Frasnelli, J. (2022). Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Human Brain Mapping*, *43*(8), 2621–2633. <https://doi.org/10.1002/hbm.25809>
- Fischl, A. M., Heron, P. M., Stromberg, A. J., & McClintock, T. S. (2014). Activity-dependent genes in mouse olfactory sensory neurons. *Chemical Senses*, *39*(5), 439–449. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju015>
- Fjaeldstad, A. W. (2024). Using Cooking Schools to Improve the Pleasure of Food and Cooking in Patients Experiencing Smell Loss. *Foods*, *13*(12), 1821. <https://doi.org/10.3390/foods13121821>
- Förster, G., Damm, M., Gudziol, H., Hummel, T., Hüttenbrink, K.-B., Just, T., Muttray, A., Seeber, H., Temmel, A., & Welge-Lüssen, A. (2004). Riechstörungen. *HNO*, *52*(8), 679–684. <https://doi.org/10.1007/s00106-004-1117-x>
- Frasnelli, J., Schuster, B., & Hummel, T. (2007). Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. *Cerebral Cortex*, *17*(10), 2268–2275. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl135>
- G, B., Mm, O., Dt, L., B, R., & Ca, M. (2020). Flavor education and training in olfactory dysfunction: A pilot study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *277*(7). <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05950-8>
- Gadziola, M. A., Stetzk, L. A., Wright, K. N., Milton, A. J., Arakawa, K., Del Mar Cortijo, M., & Wesson, D. W. (2020). A Neural System that Represents the Association of Odors with Rewarded Outcomes and Promotes Behavioral Engagement. *Cell Reports*, *32*(3), 107919. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107919>
- García-Huidobro, F., Montalba, C., Rosenbaum, A., Jofre, D., Andia, M., Villanueva, P., Callejas, C., & Gonzalez, C. (2021). Neuroplasticity after olfactory training in post-surgical olfactory impaired patients, using functional magnetic resonance imaging. A randomized pilot study. <https://doi.org/10.22541/au.162664827.75565992/v1>

- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Gray matter differences between musicians and nonmusicians. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999, 514–517. <https://doi.org/10.1196/annals.1284.062>
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training: Brain Volume Changes in Hyposmic Patients. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Genetzaki, S., Nikolaidis, V., Markou, K., & Konstantinidis, I. (2024). Olfactory training with four and eight odors: Comparison with clinical testing and olfactory bulb volumetrics. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 281(1), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08283-4>
- Genetzaki, S., Tsakiropoulou, E., Nikolaidis, V., Markou, K., & Konstantinidis, I. (2021). Postinfectious Olfactory Dysfunction: Oral Steroids and Olfactory Training versus Olfactory Training Alone: Is There any Benefit from Steroids? *ORL*, 83(6), 387–394. <https://doi.org/10.1159/000516316>
- Gossrau, G., Zaranek, L., Klimova, A., Sabatowski, R., Koch, T., Richter, M., & Haehner, A. (2023). Olfactory training reduces pain sensitivity in children and adolescents with primary headaches. *Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)*, 4, 1091984. <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1091984>
- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinuitis—A longitudinal study. *Brain*, 132(11), 3096–3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Gürbüz, D., Kesimli, M. C., Bilgili, A. M., & Durmaz, H. Ö. (2022). Olfactory rehabilitation and olfactory bulb volume changes in patients after total laryngectomy: A prospective

- randomized study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4), 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.013>
- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2014). A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 189–195. <https://doi.org/10.3233/JPD-130278>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 134(6), 621–624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- 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), e61680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>
- Hanaoka, H., Muraki, T., Ede, J., Yasuhara, K., & Okamura, H. (2018). Effects of olfactory stimulation on reminiscence practice in community-dwelling elderly individuals. *Psychogeriatrics*, 18(4), 283–291. <https://doi.org/10.1111/psyg.12322>
- Hans Henning. (1916). *Der Geruch*. <http://archive.org/details/HansHenning1916>
- He, J., Tian, H., Lee, A. C., & Ma, M. (2012). Postnatal Experience Modulates Functional Properties of Mouse Olfactory Sensory Neurons. *The European journal of neuroscience*, 36(4), 2452–2460. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08170.x>
- Hernández-Soto, R., Pimentel-Farfan, A. K., Adan-Castro, E., Clapp, C., & Peña-Ortega, F. (2022). Main olfactory bulb reconfiguration by prolonged passive olfactory experience correlates with increased brain-derived neurotrophic factor and improved innate olfaction. *European Journal of Neuroscience*, 55(5), 1141–1161. <https://doi.org/10.1111/ejn.15610>
- Hinds, J. W., Hinds, P. L., & McNelly, N. A. (1984). An autoradiographic study of the mouse olfactory epithelium: Evidence for long-lived receptors. *The Anatomical Record*, 210(2), 375–383. <https://doi.org/10.1002/ar.1092100213>
- Holbrook, E. H., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2001). Olfactory epithelium grafts in the cerebral cortex: An immunohistochemical analysis. *The Laryngoscope*, 111(11 Pt 1), 1964–1969. <https://doi.org/10.1097/00005537-200111000-00018>

- Housden, L., Wong, S. T., & Dawes, M. (2013). Effectiveness of group medical visits for improving diabetes care: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, *185*(13), E635–E644. <https://doi.org/10.1503/cmaj.130053>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways—Focus on the human olfactory bulb. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, *51*(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>
- Hummel, T. (2013). *Sniffin' Sticks. Riechstifte—Bedienungsanleitung*. Abgerufen am 30. September 2022 von https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf/@@download/file/sticks_deu.pdf
- Hummel, T., Hähner, A., Witt, M., & Landis, B. N. (2007). [Examination of the sense of smell]. *HNO*, *55*(10), 827–837; quiz 838. <https://doi.org/10.1007/s00106-007-1593-x>
- 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. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- 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. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, *22*(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009a). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie, therapeutische Ansätze* (S. b-002-33686). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (Hrsg.). (2009). *Riech- und Schmeckstörungen* (1. Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Husain, S., Hamid, I. A., Zahedi, F. D., & Hamizan, A. K. W. (2021). Normative data of olfactory abilities using cultural adaption Sniffin' sticks smell test in different age groups. *Saudi Medical Journal*, *42*(11), 1209–1216. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.11.20210529>

- Hwang, S. H., Kim, S. W., Basurrah, M. A., & Kim, D. H. (2023). The Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Olfactory Disorders Caused by Coronavirus Disease-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 37(4), 495–501. <https://doi.org/10.1177/19458924221150977>
- Ickes, B. R., Pham, T. M., Sanders, L. A., Albeck, D. S., Mohammed, A. H., & Granholm, A.-C. (2000). Long-Term Environmental Enrichment Leads to Regional Increases in Neurotrophin Levels in Rat Brain. *Experimental Neurology*, 164(1), 45–52. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7415>
- Ismail, F., Lange, K., Gillig, M., Zinken, K., Schwabe, L., Stiesch, M., & Eisenburger, M. (2018). WHO-5 well-being index as screening instrument for psychological comorbidity in patients with temporomandibular disorder. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, 36(3), 189–194. <https://doi.org/10.1080/08869634.2017.1317900>
- Jafari, A., Lehmann, A. E., & Metson, R. (2021). Is Olfactory Training Effective Treatment for Postinfectious Smell Loss? *The Laryngoscope*, 131(6), 1198–1199. <https://doi.org/10.1002/lary.28902>
- Jiramongkolchai, P., Jones, M. S., Peterson, A., Lee, J. J., Liebendorfer, A., Klatt-Cromwell, C. N., Schneider, J. S., Drescher, A. J., Ogden, M. A., Brunworth, J. D., Kallogjeri, D., Kukuljan, S., Peelle, J. E., & Piccirillo, J. F. (2021). Association of Olfactory Training With Neural Connectivity in Adults With Postviral Olfactory Dysfunction. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 147(6), 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0086>
- Johnson, A. J. (2011). Cognitive Facilitation Following Intentional Odor Exposure. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 11(5), 5469–5488. <https://doi.org/10.3390/s110505469>
- Kamrava, S. K., Hosseini, S. F., Farhadi, M., Jalessi, M., Talebi, A., Amini, E., & Alizadeh, R. (2021). Cultural Adaptation of the Iranian Version of the „Sniffin’ Sticks“ Olfactory Test. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 153. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.153>
- Kass, M. D., Pottackal, J., Turkel, D. J., & McGann, J. P. (2013). Changes in the Neural Representation of Odorants After Olfactory Deprivation in the Adult Mouse Olfactory Bulb. *Chemical Senses*, 38(1), 77–89. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs081>
- Kattar, N., Do, T. M., Unis, G. D., Migneron, M. R., Thomas, A. J., & McCoul, E. D. (2021). Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis.

Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 164(2), 244–254. <https://doi.org/10.1177/0194599820943550>

Kesimli, M. C., Kaya, D., Aydemir, L., & Durmaz, H. Ö. (2021). A simple method for olfactory rehabilitation following total laryngectomy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(12), 4917–4921. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06711-x>

Kikuta, S., Sakamoto, T., Nagayama, S., Kanaya, K., Kinoshita, M., Kondo, K., Tsunoda, K., Mori, K., & Yamasoba, T. (2015). Sensory Deprivation Disrupts Homeostatic Regeneration of Newly Generated Olfactory Sensory Neurons after Injury in Adult Mice. *The Journal of Neuroscience*, 35(6), 2657–2673. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2484-14.2015>

Kim, B., Kim, B.-Y., Shin, J.-H., Kim, S., & Kim, S. (2018). The Effect of Olfactory Training Using Korean Version Odorants: A Preliminary Study. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*, 61. <https://doi.org/10.3342/kjorl-hns.2018.00465>

Kim, B.-Y., Park, J., Kim, E., & Kim, B. (2020). Olfactory Ensheathing Cells Mediate Neuroplastic Mechanisms After Olfactory Training in Mouse Model. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 34(2), 217–229. <https://doi.org/10.1177/1945892419885036>

Kim, B.-Y., Park, J. Y., Kim, E. J., Kim, B. G., Kim, S. W., & Kim, S. W. (2019). The neuroplastic effect of olfactory training to the recovery of olfactory system in mouse model. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 9(7), 715–723. <https://doi.org/10.1002/alr.22320>

Klimenkov, I. V., Sudakov, N. P., Pastukhov, M. V., & Kositsyn, N. S. (2020). The Phenomenon of Compensatory Cell Proliferation in Olfactory Epithelium in Fish Caused by Prolonged Exposure to Natural Odorants. *Scientific Reports*, 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65854-9>

Knafo, S., Grossman, Y., Barkai, E., & Benshalom, G. (2001). Olfactory learning is associated with increased spine density along apical dendrites of pyramidal neurons in the rat piriform cortex. *European Journal of Neuroscience*, 13(3), 633–638. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.01422.x>

Knecht, M., Witt, M., Abolmaali, N., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2003). [The human vomeronasal organ]. *Der Nervenarzt*, 74(10), 858–862. <https://doi.org/10.1007/s00115-003-1573-7>

Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in

patients with long-term smell loss. *NeuroImage. Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>

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), E85–E90. <https://doi.org/10.1002/lary.24390>

Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016a). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>

Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016b). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology Journal*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>

Lamira, J. M., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2019). A Pilot Study of Olfactory Training in Older Hyposmic Adults. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 33(6), 650–656. <https://doi.org/10.1177/1945892419858793>

Landis, B. N., Hummel, T., Hugentobler, M., Giger, R., & Lacroix, J. S. (2003). Ratings of overall olfactory function. *Chemical Senses*, 28(8), 691–694. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061>

Langdon, C., Lehrer, E., Berenguer, J., Laxe, S., Alobid, I., Quintó, L., Mariño-Sánchez, F., Bernabeu, M., Marin, C., & Mullaol, J. (2018). Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*, 35(22), 2641–2652. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5230>

Le Bon, S.-D., Konopnicki, D., Pisarski, N., Prunier, L., Lechien, J. R., & Horoi, M. (2021). Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(8), 3113–3117. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06520-8>

Lechien, J. R., Vaira, L. A., & Saussez, S. (2023). Effectiveness of olfactory training in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: A prospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 280(3), 1255–1263. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07665-4>

- Leon, M., & Woo, C. C. (2022). Olfactory loss is a predisposing factor for depression, while olfactory enrichment is an effective treatment for depression. *Frontiers in Neuroscience*, *16*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1013363>
- Leuzy, A., Mattsson-Carlgren, N., Palmqvist, S., Janelidze, S., Dage, J. L., & Hansson, O. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, *14*(1), e14408. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114408>
- Li, Z., Anne, A., & Hummel, T. (2023). Olfactory training: Effects of multisensory integration, attention towards odors and physical activity. *Chemical Senses*, *48*, bjad037. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjad037>
- Lim, A. S. P., Gaiteri, C., Yu, L., Sohail, S., Swardfager, W., Tasaki, S., Schneider, J. A., Paquet, C., Stuss, D. T., Masellis, M., Black, S. E., Hugon, J., Buchman, A. S., Barnes, L. L., Bennett, D. A., & De Jager, P. L. (2018). Seasonal plasticity of cognition and related biological measures in adults with and without Alzheimer disease: Analysis of multiple cohorts. *PLOS Medicine*, *15*(9), e1002647. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002647>
- Lipsitt, L. P., Engen, T., & Kaye, H. (1963). Developmental Changes in the Olfactory Threshold of the Neonate. *Child Development*, *34*(2), 371–376. <https://doi.org/10.2307/1126733>
- Liu, D. T., Pellegrino, R., Sabha, M., Altundag, A., Damm, M., Poletti, S. C., Croy, I., Hähner, A., Oleszkiewicz, A., Cuevas, M., & Hummel, T. (2020). Factors associated with relevant olfactory recovery after olfactory training: A retrospective study including 601 participants. *Rhinology*. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.262>
- Lötsch, J., Reichmann, H., & Hummel, T. (2008). Different odor tests contribute differently to the evaluation of olfactory loss. *Chemical Senses*, *33*(1), 17–21. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>
- Mahmut, M. K., Fitzek, J., Bittrich, K., Oleszkiewicz, A., & Hummel, T. (2021). Can focused mindfulness training increase olfactory perception? A novel method and approach for quantifying olfactory perception. *Journal of Sensory Studies*, *36*(2), e12631. <https://doi.org/10.1111/joss.12631>
- Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology Journal*, *0*(0), 0–0. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>

- Mahmut, M. K., Oelschlägel, A., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). The impact of olfactory training using a nasal clip and extended periods of odor exposure. *Journal of Sensory Studies*, *37*(2), e12721. <https://doi.org/10.1111/joss.12721>
- Mahmut, M. K., Uecker, F. C., Göktas, Ö., Georgsdorf, W., Oleszkiewicz, A., & Hummel, T. (2020). Changes in olfactory function after immersive exposure to odorants. *Journal of Sensory Studies*, *35*(2), e12559. <https://doi.org/10.1111/joss.12559>
- Mai, Y., Menzel, S., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Well-being in patients with olfactory dysfunction. *Physiology & Behavior*, *254*, 113899. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113899>
- Malekmakan, L., Doostkam, A., Iravani, K., Roozbeh, J., Sookhklari, M. A., & Pakfetrat, M. (2023). Comparison between olfactory training and curcumin therapy in improving olfactory dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Heliyon*, *9*(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14478>
- Mandaïron, N., Stack, C., Kiselycznyk, C., & Linster, C. (2006). Enrichment to odors improves olfactory discrimination in adult rats. *Behavioral Neuroscience*, *120*(1), 173–179. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.1.173>
- Månsson, K. N. T., Cortes, D. S., Manzouri, A., Li, T.-Q., Hau, S., & Fischer, H. (2020). Viewing Pictures Triggers Rapid Morphological Enlargement in the Human Visual Cortex. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *30*(3), 851–857. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz131>
- Manzini, I., Schild, D., & Di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological Reviews*, *102*(1), 61–154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>
- Marin, C., Laxe, S., Langdon, C., Alobid, I., Berenguer, J., Fuentes, M., Bernabeu, M., & Müllo, J. (2019). Olfactory Training Prevents Olfactory Dysfunction Induced by Bulbar Excitotoxic Lesions: Role of Neurogenesis and Dopaminergic Interneurons. *Molecular Neurobiology*, *56*(12), 8063–8075. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1639-6>
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Janelidze, S., Insel, P. S., Andreasson, U., Stomrud, E., Palmqvist, S., Baker, D., Tan Hehir, C. A., Jeromin, A., Hanlon, D., Song, L., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Weiner, M. W., Hansson, O., & Blennow, K. (2016). Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*, *87*(17), 1827–1835. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003246>

- McGann, J. P. (2015). Associative learning and sensory neuroplasticity: How does it happen and what is it good for? *Learning & Memory*, 22(11), 567–576. <https://doi.org/10.1101/lm.039636.115>
- Montgomery, C. (2002). Role of dynamic group therapy in psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment*, 8(1), 34–41. <https://doi.org/10.1192/apt.8.1.34>
- Morales-Medina, J. C., Juarez, I., Iannitti, T., & Flores, G. (2013). Olfactory bulbectomy induces neuronal rearrangement in the entorhinal cortex in the rat. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 52, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2013.07.001>
- Mori, E., Petters, W., Schriever, V. A., Valder, C., & Hummel, T. (2015). Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology*, 53(3), 221–226. <https://doi.org/10.4193/Rhino14.192>
- Morquecho-Campos, P., Larsson, M., Boesveldt, S., & Olofsson, J. K. (2019). Achieving Olfactory Expertise: Training for Transfer in Odor Identification. *Chemical Senses*, 44(3), 197–203. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz007>
- MOSS, M., COOK, J., WESNES, K., & DUCKETT, P. (2003). Aromas of Rosemary and Lavender Essential Oils Differentially Affect Cognition and Mood in Healthy Adults. *International Journal of Neuroscience*, 113(1), 15–38. <https://doi.org/10.1080/00207450390161903>
- 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. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Murr, J., Hummel, T., Ritschel, G., & Croy, I. (2018). Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics*, 59(3), 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.11.009>
- Mydlikowska-Śmigórska, A., Śmigórski, K., Szcześniak, D., & Rymaszewska, J. (2022). Can olfactory training support improvement of cognitive functioning in patients with mild cognitive impairment? *Psychiatria Polska*, 56(2), 405–416. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/125573>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 998–1005. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>

- Nguyen, T. P., & Patel, Z. M. (2018). Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 8(9), 977–981. <https://doi.org/10.1002/alr.22140>
- Niedenthal, S., Nilsson, J., Jernsäther, T., Cuartielles, D., Larsson, M., & Olofsson, J. K. (2021). A Method for Computerized Olfactory Assessment and Training Outside of Laboratory or Clinical Settings. *i-Perception*, 12(3), 20416695211023953. <https://doi.org/10.1177/20416695211023953>
- Noto, T., Zhou, G., Yang, Q., Lane, G., & Zelano, C. (2021). Human Primary Olfactory Amygdala Subregions Form Distinct Functional Networks, Suggesting Distinct Olfactory Functions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 15, 752320. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.752320>
- Ojha, P., & Dixit, A. (2022). Olfactory training for olfactory dysfunction in COVID-19: A promising mitigation amidst looming neurocognitive sequelae of the pandemic. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 49(4), 462–473. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13626>
- Oleszkiewicz, A., Abriat, A., Doelz, G., Azema, E., & Hummel, T. (2021). Beyond olfaction: Beneficial effects of olfactory training extend to aging-related cognitive decline. *Behavioral Neuroscience*, 135(6), 732–740. <https://doi.org/10.1037/bne0000478>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022). Olfactory training with Aromatics: Olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(1), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06810-9>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., & Hummel, T. (2019). Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(6), 1849–1852. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05414-8>
- Oleszkiewicz, A., Kunkel, F., Larsson, M., & Hummel, T. (2020). Consequences of undetected olfactory loss for human chemosensory communication and well-being. *Philosophical*

Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 375(1800), 20190265. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0265>

Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>

Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1783–1788. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5>

Olfactory training for olfactory dysfunction in COVID-19: A promising mitigation amidst looming neurocognitive sequelae of the pandemic—Ojha—2022—Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology—Wiley Online Library. (o. J.). Abgerufen 6. Juni 2024, von <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1440-1681.13626>

Olofsson, J. K., Ekström, I., Lindström, J., Syrjänen, E., Stigsdotter-Neely, A., Nyberg, L., Jonsson, S., & Larsson, M. (2020). Smell-Based Memory Training: Evidence of Olfactory Learning and Transfer to the Visual Domain. *Chemical Senses*, 45(7), 593–600. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa049>

Otsubo, Y., Miyagi, M., Sekiya, H., Kano, O., & Ebihara, S. (2022). Improving taste sensitivity in healthy adults using taste recall training: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 12, 13849. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18255-z>

Otte, M. S., Haehner, A., Bork, M.-L., Klusmann, J. P., Luers, J. C., & Hummel, T. (2023). Impact of COVID-19-Mediated Olfactory Loss on Quality of Life. *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*, 85(1), 1–6. <https://doi.org/10.1159/000523893>

Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagel, S. (Hrsg.). (2019). *Physiologie* (7. Auflage). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-006-163285>

Park, J. Y., Choi, B. Y., Kim, H., Jung, T., & Kim, J. K. (2022). Olfactory training assists in olfactory recovery after sinonasal surgery. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 7(6), 1733–1739. <https://doi.org/10.1002/lio2.955>

- Parker, J. K., Methven, L., Pellegrino, R., Smith, B. C., Gane, S., & Kelly, C. E. (2022). Emerging Pattern of Post-COVID-19 Parosmia and Its Effect on Food Perception. *Foods (Basel, Switzerland)*, *11*(7), 967. <https://doi.org/10.3390/foods11070967>
- Parrish-Aungst, S., Kiyokage, E., Szabo, G., Yanagawa, Y., Shipley, M. T., & Puche, A. C. (2011). Sensory experience selectively regulates transmitter synthesis enzymes in interglomerular circuits. *Brain Research*, *1382*, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.068>
- Patel, Z. M. (2021). Olfactory Loss and Olfactory Training. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, *147*(9), 840. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1507>
- Patel, Z. M., Wise, S. K., & DelGaudio, J. M. (2017). Randomized Controlled Trial Demonstrating Cost-Effective Method of Olfactory Training in Clinical Practice: Essential Oils at Uncontrolled Concentration. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, *2*(2), 53–56. <https://doi.org/10.1002/lio2.62>
- Pekala, K., Chandra, R. K., & Turner, J. H. (2016). Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *6*(3), 299–307. <https://doi.org/10.1002/alr.21669>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training – Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *141*, 104853. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Pires, Í. de A. T., Steffens, S. T., Mocelin, A. G., Shibukawa, D. E., Leahy, L., Saito, F. L., Amadeu, N. T., Lopes, N. M. D., Garcia, E. C. D., Albanese, M. L., De Mari, L. F., Ferreira, I. M., Veiga, C. A., Jebahi, Y., Coifman, H., Fornazieri, M. A., & Hamerschmidt, R. (2022). Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *American Journal of Rhinology & Allergy*, *36*(6), 780–787. <https://doi.org/10.1177/19458924221113124>
- Poletti, S. C., Michel, E., & Hummel, T. (2017). Olfactory Training Using Heavy and Light Weight Molecule Odors. *Perception*, *46*(3–4), 343–351. <https://doi.org/10.1177/0301006616672881>
- Proctor, D. N., & Beck, K. C. (1996). Delay time adjustments to minimize errors in breath-by-breath measurement of Vo₂ during exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *81*(6), 2495–2499. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.6.2495>

- Qiao, X.-F., Wang, G.-P., Li, X., Bai, Y.-H., & Zheng, W. (2019). Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta Oto-Laryngologica*, *139*(7), 643–646. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1614224>
- Qiu, Q., Wu, Y., Ma, L., Xu, W., Hills, M., Jr, Ramalingam, V., & Yu, C. R. (2021). Acquisition of innate odor preference depends on spontaneous and experiential activities during critical period. *eLife*, *10*, e60546. <https://doi.org/10.7554/eLife.60546>
- Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang, Y.-P., Lockhart, D. J., Schultz, P. G., Tsien, J. Z., & Hu, Y. (2000). Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(23), 12880–12884. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.23.12880>
- Razafindrazaka, H., Monnereau, A., Razafindrazaka, D., Tonasso, L., Schiavinato, S., Rakotoarisoa, J.-A., Radimilahy, C., Letellier, T., & Pierron, D. (2015). Genetic Admixture and Flavor Preferences: Androstenone Sensitivity in Malagasy Populations. *Human Biology*, *87*(1), 59–70.
- Reichert, J. L., & Schöpf, V. (2018). Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *The Neuroscientist*, *24*(1), 22–35. <https://doi.org/10.1177/1073858417703910>
- Reinert, J. K., & Fukunaga, I. (2022). The facets of olfactory learning. *Current Opinion in Neurobiology*, *76*, 102623. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102623>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006a). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *116*(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006b). Retronasal and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, *116*(6), 901–905. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000217533.60311.e7>
- Royet, J.-P., Plailly, J., Saive, A.-L., Veyrac, A., & Delon-Martin, C. (2013). The impact of expertise in olfaction. *Frontiers in Psychology*, *4*, 928. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00928>
- Saatci, O., Altundag, A., Duz, O. A., & Hummel, T. (2020). Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-*

- Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 277(7), 2125–2132. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05939-3>
- Sai-Guan, L., Husain, S., Zahedi, F.-D., Ahmad, N., & Gendeh, B.-S. (2020). Cultural Adaptation of Sniffin' Sticks Smell Identification Test: The Malaysian Version. *Iranian Journal of Otorhinolaryngology*, 32(111), 213–222. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2019.34346.2138>
- Santoro, S. W., & Dulac, C. (2012). The activity-dependent histone variant H2BE modulates the life span of olfactory neurons. *eLife*, 1, e00070. <https://doi.org/10.7554/eLife.00070>
- Sarasso, P., Barbieri, P., Del Fante, E., Bechis, L., Neppi-Modona, M., Sacco, K., & Ronga, I. (2022). Preferred music listening is associated with perceptual learning enhancement at the expense of self-focused attention. *Psychonomic Bulletin & Review*, 29(6), 2108–2121. <https://doi.org/10.3758/s13423-022-02127-8>
- Särkämö, T., Ripollés, P., Vepsäläinen, H., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Salli, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., & Rodríguez-Fornells, A. (2014). Structural Changes Induced by Daily Music Listening in the Recovering Brain after Middle Cerebral Artery Stroke: A Voxel-Based Morphometry Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00245>
- Sbarbati, A., & Osculati, F. (2003). Solitary Chemosensory Cells in Mammals? *Cells Tissues Organs*, 175(1), 51–55. <https://doi.org/10.1159/000073437>
- Scheibe, M., Schulze, S., Mueller, C. A., Schuster, B., & Hummel, T. (2014). Intranasal trigeminal sensitivity: Measurements before and after nasal surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(1), 87–92. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2466-4>
- Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing Olfactory Deterioration: Olfactory Training May Be of Help in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384–386. <https://doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Schwob, J. E. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record*, 269(1), 33–49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
- Sirevaag, A. M., & Greenough, W. T. (1987). Differential rearing effects on rat visual cortex synapses.: III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites, and capillaries. *Brain Research*, 424(2), 320–332. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91477-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91477-6)

Sischka, P. E., Costa, A. P., Steffgen, G., & Schmidt, A. F. (2020). The WHO-5 well-being index – validation based on item response theory and the analysis of measurement invariance across 35 countries. *Journal of Affective Disorders Reports*, 1, 100020. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2020.100020>

Smalheiser, N. R., Lugli, G., Lenon, A. L., Davis, J. M., Torvik, V. I., & Larson, J. (2010). Olfactory discrimination training up-regulates and reorganizes expression of microRNAs in adult mouse hippocampus. *ASN NEURO*, 2(1), e00028. <https://doi.org/10.1042/AN20090055>

Smeller.net—Scent projector—Olfactorium. (o. J.). smeller.net. Abgerufen 27. Oktober 2023, von <https://smeller.net>

Sona, B., Dietl, E., & Steidle, A. (2019). Recovery in sensory-enriched break environments: Integrating vision, sound and scent into simulated indoor and outdoor environments. *Ergonomics*, 62(4), 521–536. <https://doi.org/10.1080/00140139.2018.1491643>

Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017a). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>

Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017b). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology Journal*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>

Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R., & Alzheimer, C. (2013). *Physiologie: Mit 88 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]* (6. Auflage). Elsevier, Urban & Fischer.

Statistisches Bundesamt—Statistisches Bundesamt. (o. J.). Abgerufen 21. Februar 2025, von [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerungsstand-gebietsstand-werte.html?view=main\[Print\]](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerungsstand-gebietsstand-werte.html?view=main[Print])

Tan, B. K. J., Han, R., Zhao, J. J., Tan, N. K. W., Quah, E. S. H., Tan, C. J.-W., Chan, Y. H., Teo, N. W. Y., Charn, T. C., See, A., Xu, S., Chapurin, N., Chandra, R. K., Chowdhury, N., Butowt, R., Bartheld, C. S. von, Kumar, B. N., Hopkins, C., & Toh, S. T. (2022). Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: Meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ*, 378, e069503. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503>

Tanik, N., Serin, H. I., Celikbilek, A., Inan, L. E., & Gundogdu, F. (2015). Olfactory bulb and olfactory sulcus depths are associated with disease duration and attack frequency in multiple

sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 358(1–2), 304–307. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.09.016>

Tempere, S., CUZANGE, E., Bougeant, J.-C., Revel, G., & Sicard, G. (2012). Explicit Sensory Training Improves the Olfactory Sensitivity of Wine Experts. *Chemosensory Perception*, 5. <https://doi.org/10.1007/s12078-012-9120-1>

Tempere, S., Hamtat, M. I., Bougeant, J. C., de Revel, G., & Sicard, G. (2014). Learning Odors: The Impact of Visual and Olfactory Mental Imagery Training on Odor Perception. *Journal of Sensory Studies*, 29(6), 435–449. <https://doi.org/10.1111/joss.12124>

Thomann, P. A., Dos Santos, V., Toro, P., Schönknecht, P., Essig, M., & Schröder, J. (2009). Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—A MRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 838–841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.001>

Tonacci, A., Billeci, L., Di Mambro, I., Marangoni, R., Sanmartin, C., & Venturi, F. (2021). Wearable Sensors for Assessing the Role of Olfactory Training on the Autonomic Response to Olfactory Stimulation. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 21(3), 770. <https://doi.org/10.3390/s21030770>

Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: A systematic review of the literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(3), 167–176. <https://doi.org/10.1159/000376585>

Van Der Linden, C. J., Gupta, P., Bhuiya, A. I., Riddick, K. R., Hossain, K., & Santoro, S. W. (2020). Olfactory Stimulation Regulates the Birth of Neurons That Express Specific Odorant Receptors. *Cell Reports*, 33(1), 108210. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108210>

Vance, D. E., Del Bene, V. A., Kamath, V., Frank, J. S., Billings, R., Cho, D.-Y., Byun, J. Y., Jacob, A., Anderson, J. N., Visscher, K., Triebel, K., Martin, K. M., Li, W., Puga, F., & Fazeli, P. L. (2023). Does Olfactory Training Improve Brain Function and Cognition? A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 1–37. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09573-0>

Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, 255(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>

von Grundherr, J., Koch, B., Grimm, D., Salchow, J., Valentini, L., Hummel, T., Bokemeyer, C., Stein, A., & Mann, J. (2019). Impact of taste and smell training on taste disorders during

- chemotherapy – TASTE trial. *Cancer Management and Research*, *11*, 4493–4504. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S188903>
- Wang, H.-W., Wysocki, C. J., & Gold, G. H. (1993). Induction of Olfactory Receptor Sensitivity in Mice. *Science*, *260*(5110), 998–1000. <https://doi.org/10.1126/science.8493539>
- Watanabe, K., Kokubun, K., & Yamakawa, Y. (2023). Altered Grey Matter-Brain Healthcare Quotient: Interventions of Olfactory Training and Learning of Neuroplasticity. *Life*, *13*(3), 667. <https://doi.org/10.3390/life13030667>
- Watt, W. C., Sakano, H., Lee, Z.-Y., Reusch, J. E., Trinh, K., & Storm, D. R. (2004). Odorant Stimulation Enhances Survival of Olfactory Sensory Neurons via MAPK and CREB. *Neuron*, *41*(6), 955–967. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00075-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00075-3)
- Welsch, U., Deller, T., & Sobotta, J. (2010). *Lehrbuch Histologie: Mit dem Plus im Web ; Zugangscodex im Buch* (3. Aufl). Elsevier, Urban & Fischer.
- Woo, C. C., Miranda, B., Sathishkumar, M., Dehkordi-Vakil, F., Yassa, M. A., & Leon, M. (2023). Overnight olfactory enrichment using an odorant diffuser improves memory and modifies the uncinate fasciculus in older adults. *Frontiers in Neuroscience*, *17*, 1200448. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1200448>
- Yaylacı, A., Azak, E., Önal, A., Aktürk, D. R., & Karadenizli, A. (2023). Effects of classical olfactory training in patients with COVID-19-related persistent loss of smell. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *280*(2), 757–763. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07570-w>
- Zhao, Y., Wang, Z., Zhao, C., & Wei, X. (2023). Applicability of Sniffin' Sticks Identification Test as a Screening Tool for Olfactory Dysfunction in Northeast China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *29*, e938903. <https://doi.org/10.12659/MSM.938903>
- Zou, G.-J., Su, J.-Z., Jiang, Z.-Q., Chen, K.-Z., Zeng, Z.-H., Zhang, L.-X., Li, C.-Q., & Li, F. (2022). Environmental enrichment ameliorates high-fat diet induced olfactory deficit and decrease of parvalbumin neurons in the olfactory bulb in mice. *Brain Research Bulletin*, *179*, 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.11.015>

Abkürzungen

ANOVA	Analysis of Variance - Varianzanalyse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BO	Bulbus olfactorius
Ca.	Circa
cm	Zentimeter
COT	Conventional olfactory training (Konventionelles olfaktorisches Training)
EKG	Elektrokardiogramm
e.V.	Eingetragener Verein
IOT	Immersives olfaktorisches Training
g	Gramm
h	Stunden (hours)

HBA1C	Hämoglobin A1c
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IOT	Immersives olfaktorisches Training
Mol	Molare Masse
N.	Nervus, Nerv
Nfl	Neurofilamentlight chain
NGF	Nervenwachstumsfaktor
NT-3	Neutrophin-3
OD	Olfaktorische Dysfunktion
OE	Olfaktorisches Epithel
OMP	Olfaktorisches Markerprotein
OSN	Olfaktorisches Sensorisches Neuron

OT	Olfaktorisches Training
ORN	Olfaktorische Rezeptorneurone
PEA	Palmitoylethanolamid
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation, Gesamtwert der Riechtestung der Sniffin' Sticks
S2k-Leitlinie	Konsensbasierte Leitlinie
SCCs	Solitäre chemosensorische Zellen
TDI	Threshold-Discrimination-Identification (-Test) Schwelle-Diskrimination-Identifikation, Gesamtwert der Riechtestung der Sniffin' Sticks
WHO-5	WHO-5 Wohlbefindens Index, Fragebogen der Weltgesundheitsorganisation zum persönlichen Wohlbefinden
z.B.	Zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sniffin‘Stick	39
Abbildung 2: Beispielprotokoll Schwellentest	41
Abbildung 3: Beispielprotokoll Diskriminationstest	42
Abbildung 4: Antwortbogen Identifikationstest	43
Abbildung 5: <i>Smeller 2.0</i> aus Probandenperspektive.....	48
Abbildung 6: Durchschnittsalter der Probanden.....	51
Abbildung 7: Ausgangslage objektives Riechvermögen.....	53
Abbildung 8: Veränderungen objektives Riechvermögen.....	55
Abbildung 9: Veränderungen der Selbsteinschätzung des Riech- und Schmeckvermögens	57
Abbildung 10: WHO-5 und kognitives Alter vor und nach dem Training.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
Tabelle 2: Düfte des Stücks <i>Autocomplete</i>	49
Tabelle 3: Ausgangslage objektives Riechvermögen.....	53
Tabelle 4: Veränderungen objektives Riechvermögen.....	54
Tabelle 5: Veränderungen des subjektiven Riech- und Schmeckvermögens.....	56
Tabelle 6: WHO-5-Ausgangswerte der verschiedenen Gruppen	57