

**Der Einfluss von Riechtraining
auf das Riechvermögen
von Anosmikern und Hyposmikern
sowie von gesunden Probanden**

Dissertationsschrift
zur Erlangung eines
doctor medicinae (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
Carl Gustav Carus
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von
Andrea Karoline Rissom
aus Karl- Marx- Stadt, jetzt Chemnitz

Dresden 2011

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

5.5. Die Selbsteinschätzung des Riechvermögens.....	66
5.6. Riechtraining als alternative Therapie.....	66
5.7. Ausblick.....	70
6. Literaturverzeichnis.....	72
7. Anhang.....	80
7.1. Tabellen.....	80
7.2. Tabellenverzeichnis.....	83
7.3. Abbildungsverzeichnis.....	85
7.4. Abkürzungsverzeichnis.....	86
7.5. Aufklärungsbogen, Einverständniserklärung, Anamnesebogen, Riechtagebuch.....	88
8. Danksagung.....	94
9. Erklärung.....	95
10. Thesen.....	96

In dieser Dissertationsschrift wird fortan stellvertretend für alle Patientinnen und Patienten sowie Probandinnen und Probanden grammatikalisch die männliche Form gebraucht.

1. Inhaltsverzeichnis.....	3
2. Einführung.....	5
2.1. Der Geruchsinn - olfaktorische Wahrnehmung.....	5
2.2. Riechstörungen.....	9
2.2.1. postvirale Riechstörungen.....	13
2.2.2. posttraumatische Riechstörungen.....	13
2.2.3. idiopathische Riechstörungen.....	14
2.3. Riechtests.....	14
2.3.1. subjektive Riechtests.....	14
2.3.2. objektivierbare Riechtests.....	15
2.4. Therapiekonzepte.....	17
2.5. olfaktorisches Lernen.....	19
2.6. Hypothesen.....	23
3. Material und Methode.....	24
3.1. Allgemeines Studiendesign.....	24
3.2. Teilnehmer.....	25
3.2.1. Patienten, die am Riechtraining teilnahmen.....	25
3.2.2. Kontrollgruppe.....	27
3.2.3. gesunde Probanden, die am Riechtraining teilnahmen.....	27
3.3. Duftstoffe.....	27
3.4. Untersuchung.....	29
3.4.1. Anamnese und HNO- ärztliche Untersuchung.....	29
3.4.2. SDI- Test.....	30
3.4.3. Schwellen der Duftstoffe, mit denen trainiert wurde.....	33
3.5. Trainingsablauf.....	34
3.6. Statistische Auswertung.....	36
4. Ergebnisse.....	37
4.1. Deskriptive Statistik.....	37
4.1.1. Patienten, die am Training teilnahmen.....	37
4.1.2. Kontrollgruppe.....	38
4.1.3. Probanden.....	39
4.1.4. Eigenschaften der Gruppen im Vergleich.....	39
4.2. Auswertung des Riechtests „Sniffin’ Sticks“.....	41
4.2.1. Trainingsgruppe versus Kontrollgruppe.....	41
4.2.2. Probanden.....	43
4.3. Auswertung der Schwellen von Eucalyptol, Eugenol, Citronellal.....	44
4.3.1. Trainingsgruppe versus Kontrollgruppe.....	44
4.3.2. Probanden.....	45
4.4. Riechtagebücher (Patienten und Probanden).....	46
4.5. Beeinflussung von Phantosmien und Parosmien.....	48
4.6. Einfluss von Dauer der Erkrankung.....	48
4.7. Einfluss von Ursache der Riechstörung.....	50
4.8. Einfluss von Alter.....	51
4.8.1. Patienten.....	51
4.8.2. Probanden.....	53
4.9. Einfluss von Geschlecht und Hormonstatus.....	54
4.9.1. Patienten.....	54
4.9.2. Probanden.....	55
4.10. Einfluss von Nikotinkonsum.....	56
4.10.1. Patienten.....	56
4.10.2. Probanden.....	57
5. Diskussion.....	58
5.1. Betrachtungen zur Patientenpopulation.....	58
5.2. Betrachtungen zur Probandenpopulation.....	60
5.3. Therapieoptionen bei Riechstörungen.....	60
5.4. Der therapeutische Effekt des Riechtrainings: Einflussfaktoren.....	61

2. Einführung

„Denn der Duft war ein Bruder des Atems. Mit ihm ging er in die Menschen ein, sie konnten sich seiner nicht erwehren, wenn sie leben wollten. Und mitten in sie hinein ging der Duft, direkt ans Herz, und unterschied dort kategorisch über Zuneigung und Verachtung, Ekel und Lust, Liebe und Hass.“ SÜßKIND, 1985

Patrick Süßkind erkannte wie zahlreiche andere Künstler, wie wichtig die Fähigkeit des Riechens für den Menschen als Individuum sowie für die heutige zivilisierte Welt ist. Doch nicht nur die Literatur gibt Hinweise auf das Phänomen des Riechens. Es scheint allgegenwärtig zu sein und hat unser gesamtes tägliches Leben durchflochten. Unabdingbar ist es, den eigenen Körpergeruch zu empfinden oder über die Nase Sympathie oder Antipathie gegenüber Mitmenschen zu entwickeln. Doch ist es auch wichtig zu erkennen, um wie vieles die Wahrnehmung von Düften und somit auch die Wahrnehmung von Aromen unser alltägliches Leben bereichert und uns ein großes Stück an Lebensqualität schenkt.

Nicht zuletzt beeinflusst das Riechen auch unser Arbeitsleben. Einige Berufsgruppen, wie der Beruf des Parfumeurs, Bäckers oder Kochs sind unbedingt auf den intakten Geruchssinn angewiesen. Ebenso gibt es Hinweise, dass Düfte uns kognitiv beeinflussen. Beispielsweise konnte eine Steigerung der Gedächtnisleistung durch das ätherische Öl des Rosmarins nachgewiesen werden, was nicht zuletzt auch einen Einfluss auf das Arbeitsleben haben könnte. MOSS, 2003 Schließlich ist der Geruchssinn essenziell für die Wahrnehmung von Gefahrensituationen, wie das Erkennen von verdorbenen Nahrungsmitteln oder gar die frühe Wahrnehmung eines schwelenden Brandes. KNECHT et al., 1999

2.1. Der Geruchssinn - olfaktorische Wahrnehmung

Das olfaktorische Epithel befindet sich im Dach der Nasenhaupthöhle, so dass ein ortho- und retronasales Riechen möglich ist. KNECHT et al., 1999 Das orthonasale Riechen ist dabei die Zufuhr der Duftmoleküle durch die Nase selbst, wohingegen beim retronasalen Riechen durch den Nasenrachenraum Duftinformationen zum Riechepithel aufsteigen. Beim normalen Atmen wird die Riechschleimhaut, da sie sich nicht im Hauptbereich des Atemstromes befindet, nur schwach durch kleine Luftwirbel ventiliert. Beim bewussten Riechen wird die Atemluft innerhalb der Nase stärker bewegt, so dass das Riechepithel stärker stimuliert wird. ROHEN, 2001 Die Riechschleimhaut, die mit etwa sechs Millionen Nervenzellen besetzt ist WELGE- LÜSSEN, 2005,

ermöglicht eine Wahrnehmung von wasser- oder lipidlöslichen Substanzen nach Diffusion durch die proteinhaltige Mucosa. Die Sinneszellen sind bipolare Nervenzellen, deren Axone sich zu den Fila olfactoria erweitern und durch die Lamina cribrosa ins Schädelinnere gelangen. ^{PROBST et al., 2004} Die Riechinformation gelangt von hier zur ersten zentralen Umschaltstation, dem Bulbus olfactorius. Dieser stellt den Riechlappen des Endhirns und zugleich das primäre Rindenzentrum des olfaktorischen Systems dar.

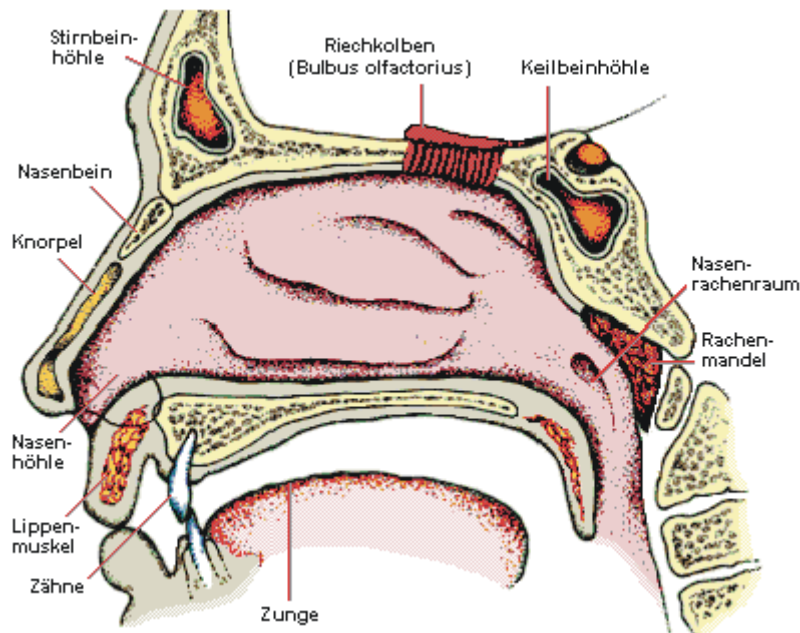


Abb 1: Anatomie der Nase und des Nasenrachenraumes <http://www.hno-kausel.at>

Zur weiteren Verarbeitung der Duftinformation werden die Rezeptorneurone auf die Mitralzellen umgeschaltet. Deren Axone bilden den Tractus olfactorius, der zum einen zum Thalamus und von dort weiter zum orbitofrontalen Cortex, Gyrus temporalis superficialis und der Insula zieht. Dies sind Zentren, die für die bewusste Wahrnehmung von Duftinformationen verantwortlich sind. Zum anderen ziehen Fasern des Tractus olfactorius ins limbische System, also zu Hippocampus und Amygdala, und von dort zum Hypothalamus und zur Formatio reticularis. Über diesen Teil der Riechbahn erfolgt eine unbewusste Wahrnehmung von Gerüchen und die Verarbeitung von Emotionen sowie die Entstehung von Motivation. Der Hippocampus hat besonderen Anteil an der Gedächtnisleistung, die Amygdala ist unter anderem für die Entstehung von Aggression und Angst verantwortlich und der Hypothalamus ist ein zentrales Regulationszentrum des Hormonhaushaltes. Somit besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Wahrnehmung von Duftinformationen und Gedächtnis, Emotionen und sozialem Verhalten. ^{FRINGS, 2004; ROHEN, 2001; HATT, 2007}

2001; HATT, 2007

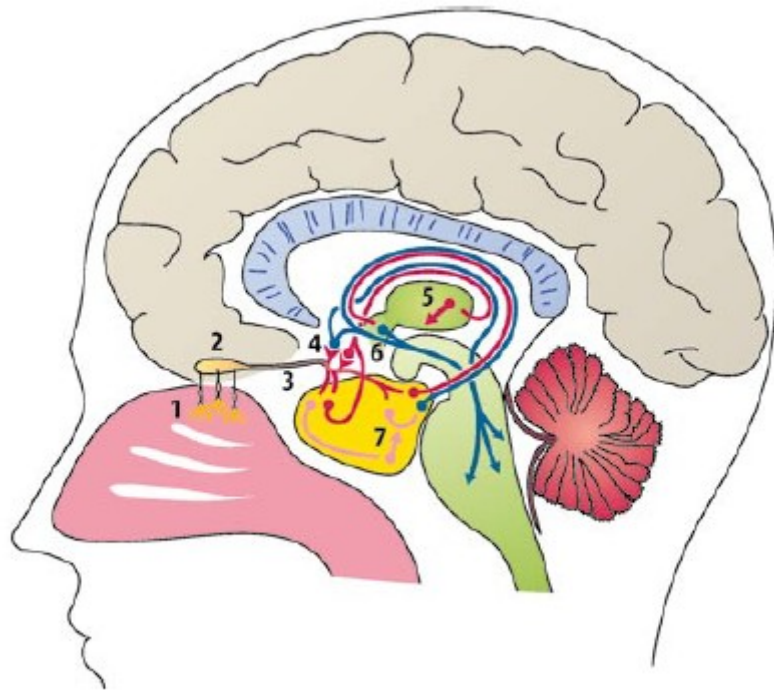


Abb 2: zentrale Duftinformationsverschaltung HATT, 2007

1: Riechsinneszellen, 2: Bulbus olfactorius, 3: Nervenfortsätze der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius, 5: Thalamus, 7: Limbisches System

Neben der Wahrnehmung von Duftinformationen über den Nervus olfactorius können Gerüche auch den Nervus trigeminus sensibel reizen. Es gibt dabei Duftstoffe, die vor allem eine olfaktorische Komponente besitzen, wie zum Beispiel Kaffee, Zimt, Vanille, Lavendel, Citronellal (Zitronenduft) oder Phenylethylalkohol (PEA= Rosenduft). Essenzen, die schon in geringer Konzentration den Nervus trigeminus erregen sind beispielsweise Formalin, Menthol, Essigsäure und Eucalyptol (Eucalyptusduft). Des weiteren gibt es Düfte, die eine zusätzliche Geschmackskomponente enthalten, zum Beispiel Chloroform mit einem leicht süßlichen oder Pyridin, ein Alkaloid mit bitterem Geschmack. PROBST et al. , 2004; Eco- USA, 1997

Einflussfaktoren

Verschiedene Faktoren beeinflussen das Riechvermögen. Generell wird die Lebensdauer der Zellen des olfaktorischen Epithels mit einer Lebensdauer von 30-90 Tagen angenommen COSTANZO et al., 1987, wobei eine Abnahme der Riechleistung im Alter MURPHY et al., 2002; DOTY et al., 1984 möglicherweise durch eine erhöhte Apoptoserate CONLEY et al., 2003 beziehungsweise durch die Abnahme der Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels begründet ist. NAKAMURA et al., 1998

Der Einfluss des aktiven Rauchens wird kontrovers diskutiert. So zeigte 2004 eine prospektive Studie in Dresden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und Riechvermögen. LANDIS et al., 2004 1990 zeigten Frye et al. in einer Studie, dass das Rauchen durchaus einen negativen, aber reversiblen Einfluss auf den Geruchssinn hat. FRYE et al., 1990 Eine jüngere Studie in Dortmund konnte signifikant nachweisen, dass das Rauchen, besonders der tägliche Konsum von 20 oder mehr Zigaretten, das Risiko für Störungen des Geschmacks- und Geruchssinns deutlich erhöht. VENNEMANN et al., 2008

Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass Frauen besser riechen können als Männer. Ebenso fand man einen kleinen, aber signifikanten Unterschied zwischen Frauen, die keine hormonellen Kontrazeptiva einnahmen im Vergleich zur „Pillengruppe“, welche eine leicht bessere Identifikationsleistung aufwies. LANDIS et al., 2004 Außerdem verändert sich das Riechvermögen während der Schwangerschaft, jedoch hält dieser Effekt nach der Entbindung nicht an. So konnte keine bleibende Veränderung des Geruchssinns nach einer oder mehreren Schwangerschaften nachgewiesen werden. WOHLGEMUTH et al., 2008

Auch haben kognitive Effekte, so etwa die Vertrautheit eines Duftes oder wie angenehm oder unangenehm er ist, einen Einfluss auf das Riechvermögen. So wurden beispielsweise unangenehme Gerüche in einer Studie von Rabin und Cain besser diskriminiert, also von einander unterschieden, als angenehme. Ebenso wurden Düfte, die für die Probanden eine größere Bedeutung hatten besser erkannt als andere. RABIN et al., 1984 Einen großen Einfluss auf die olfaktorische Wahrnehmung und darauf, wie angenehm oder unangenehm Gerüche empfunden werden, hat schließlich auch die Herkunft des Probanden. Ebenso messen Frauen dem Riechen mehr Bedeutung bei als Männer. SEO et al., 2011

2.2. Riechstörungen

Epidemiologie

Betrachtet man die Epidemiologie von Riechstörungen, so findet man im deutschsprachigen Raum, das heißt in Deutschland, Österreich und der Schweiz, jährlich ein Gesamtaufkommen von jährlich 110.000 Patienten, die einen Arzt aufgrund einer subjektiven Einschränkung des Riechvermögens konsultieren. Diese Schätzung ergab sich nach einer Auswertung von im August 2000 versandten Fragebögen zur Erkrankung an insgesamt 200 HNO- Kliniken im deutschsprachigen Raum, wobei monatlich durchschnittlich 46 Patienten eine HNO- Klinik wegen einer Riechstörung konsultieren. Danach stellten sich allein in Deutschland etwa 79.000 Patienten mit Riechstörungen in HNO- Kliniken vor, wobei Konsultationen von niedergelassenen Ärzten noch nicht mit eingerechnet wurden. ^{DAMM et al.,}

²⁰⁰⁴ Dies zeigt, dass die Riechstörungen eine sehr große und ernstzunehmende Erkrankungsgruppe darstellen, wobei gerade im ambulanten Bereich und bei den Patienten, die keinen Arzt konsultieren, durchaus von einer weitaus größeren Inzidenz ausgegangen werden muss, als bisher angenommen. Untersuchungen zur Häufigkeit einer reduzierten Sensitivität des Riechens zeigten bei 16% der betrachteten Bevölkerung eine Hyposmie, 4,7% sogar eine funktionelle Anosmie. ^{LANDIS et al., 2004}

Die Riechfunktion verschlechtert sich ebenso mit zunehmendem Alter, was bei einer stetig steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung der Bevölkerung auch bedeutet, dass zukünftig die Veränderungen des Geruchssinns noch größere Bedeutung haben werden.

Definitionen

Allgemein spricht man von einer Riechstörung bei einer Veränderung des Riechens im Vergleich zur bisherigen subjektiven Riechleistung oder einem deutlichen Unterschied im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Man unterscheidet qualitative und quantitative Veränderungen.

Qualitativ bedeutet dabei, dass ein Geruch anders als gewohnt wahrgenommen wird. ^{LEOPOLD,}
¹⁹⁹⁵ Dabei werden Parosmien, Phantosmien, Pseudosmien und olfaktorische Intoleranz unterschieden. ^{AWMF online, 2007} Phantosmie bedeutet hierbei eine Geruchshalluzination, das heißt ein Geruch wird subjektiv ohne tatsächlich vorhandenen Reiz wahrgenommen. Eine Parosmie ist eine Fehlwahrnehmung von olfaktorischen Reizen, die zumeist als

unangenehmer Geruch vom Patienten beschrieben wird. Eine Pseudosmie stellt eine Umdeutung eines Riecheindrucks dar; die olfaktorische Intoleranz ist die subjektiv übersteigerte Empfindlichkeit gegenüber Düften bei normaler Sensitivität.

Bei quantitativen Störungen hingegen geht man von einer veränderten Sensitivität gegenüber Düften aus. Dabei kann die Empfindlichkeit sogar erhöht (Hyperosmie) oder verringert (Hyposmie) beziehungsweise ganz aufgehoben sein (Anosmie). ^{AWMF online, 2007} Ebenso werden spezifische Anosmien für einzelne Duftstoffe bei ansonsten normalem Riechvermögen beschrieben. ^{AMOORE, 1991}

Tab 1: Terminologie von Riechstörungen ^(AWMF online, 2007)

Riechstörung (Dysosmie)	Definition	
Quantitativ	Hyperosmie	Überempfindlichkeit
	Normosmie	Normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	Verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie	Komplette Anosmie: vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen nachweisbar Funktionelle Anosmie: sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung Partielle Anosmie: im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten Duftstoff/ einer Duftstoffgruppe ohne pathologische Bedeutung
Qualitativ	Parosmie	Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
	Pseudosmie	Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte. Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung (Syn: Geruchsillusion)
	Olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität

Ätiologie

Ursachen für Riechstörungen können dabei sein: Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen, respiratorische Ursachen, eine postvirale Erkrankung nach einer viralen Infektion der oberen Atemwege oder Schädel- Hirn- Traumata. Sie können ebenso iatrogen oder toxisch verursacht sein, hereditär auftreten oder keine erkennbare Ursache haben (idiopathische Riechstörung). ^{DAMM et al., 2004} Dabei haben etwa 72% der Riechstörungen eine

sinunasale Ursache (53% Entzündungen der Nase beziehungsweise der Nasennebenhöhlen, 19% respiratorisch), 11% postvirale Störungen gefolgt von idiopathischen (6%), posttraumatischen (5%), iatrogenen (beispielsweise bei Zustand nach Nasen- oder Nasennebenhöhlenoperation beziehungsweise als unerwünschte Arzneimittelwirkung) (3%), toxische (2%) und hereditäre Ursachen (1%). ^{DAMM et al., 2004}

Auch Mangelerkrankungen wie Vitamin B- oder Zinkmangel sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zum Beispiel auf Cumarine oder Morphin, können eine Dysosmie verursachen. ^{HÜTTENBRINK, 1997}

Daneben findet man Riechstörungen bei anderen chronischen Erkrankungen, insbesondere neurologischen, wie zum Beispiel beim Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, der Multiplen Sklerose, Epilepsie, Alkoholenzephalopathie sowie internistischen Erkrankungen wie Hypothyreose, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz und perniziöser Anämie. ^{AWMF online, 2007}

Ebenso wurde bei Mammakarzinompatientinnen eine Abnahme des Riechvermögens mit Größenzunahme des Primärtumors festgestellt. ^{STEINBACH- HUNDT et al., 2010} Letztlich können auch psychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie die Geruchswahrnehmung verändern.

^{AWMF online, 2007}

Im Speziellen stellt beispielsweise beim Morbus Parkinson die Hypo- oder Anosmie oder, wie in jüngeren Studien vermutet, auch die Phantosmie sogar ein Frühsyndrom dar, welches Jahre vor der Erstmanifestation der Parkinson- Trias Rigor, Akinese und Tremor auftritt und somit perspektivisch bedeutsam für die Frühdiagnostik des Morbus Parkinson wird. ^{QUAGLIATO et}

^{al., 2007; LANDIS et al., 2008}

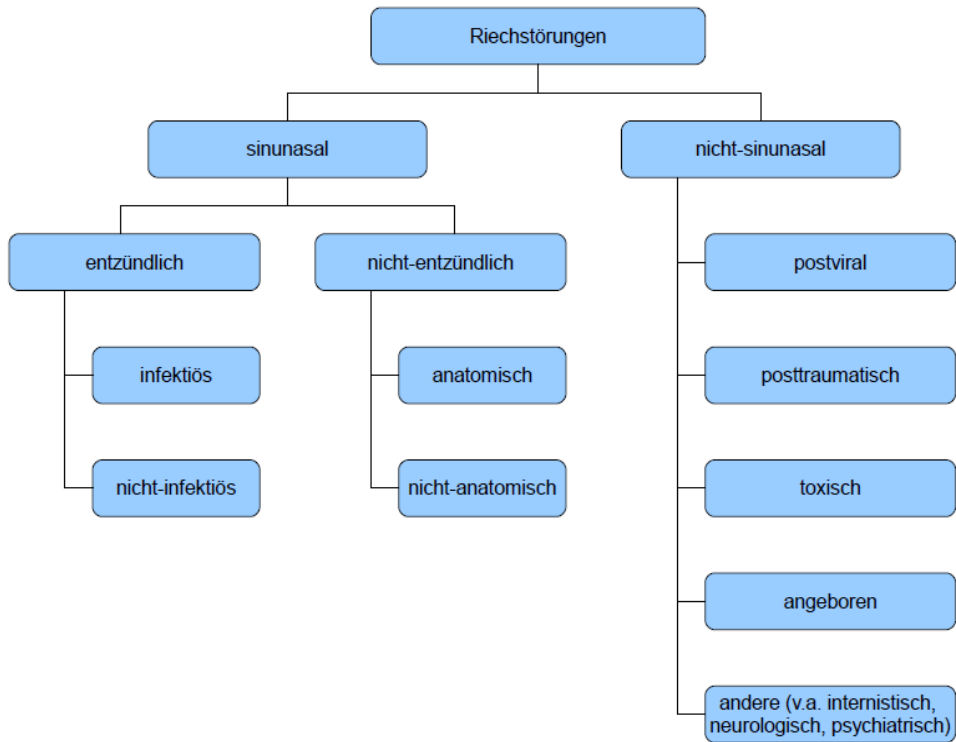


Abb 3: Ursachen von Riechstörungen (nach AWMF online, 2007)

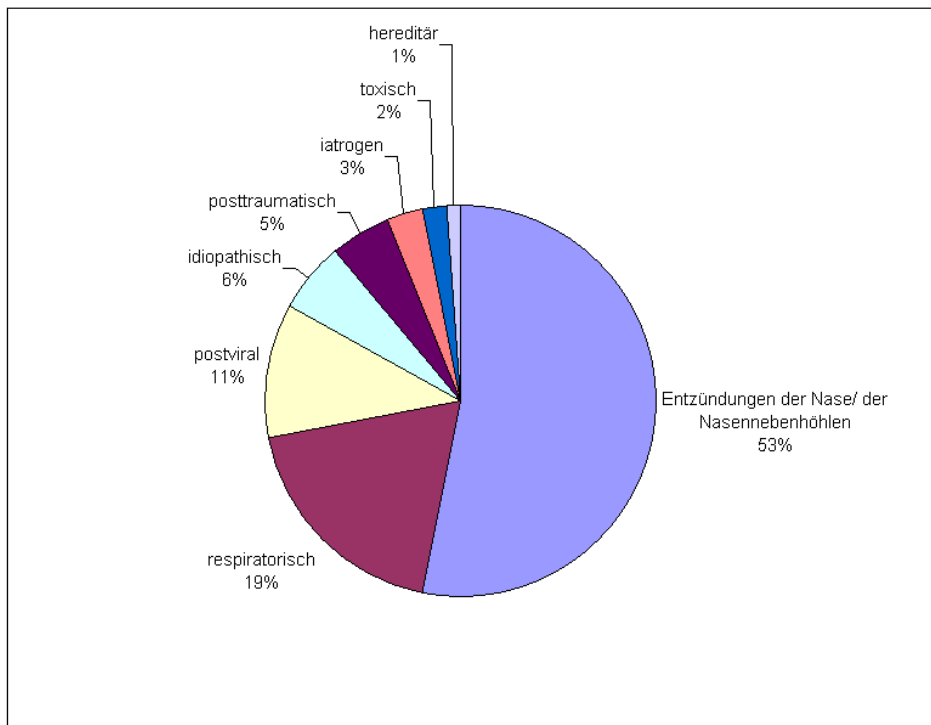


Abb 4: Ätiologie von Riechstörungen und ihre Häufigkeit (DAMM et al., 2004)

Physiologische Veränderungen des Geruchsinns im Sinne einer quantitativen Reduktion des Riechvermögens finden sich mit zunehmendem Alter und unter hormonellem Einfluss in der Schwangerschaft. HÜTTENBRINK, 1997

Im folgenden sollen kurz die Ursachen für Riechstörungen dargestellt werden, die in der vorliegenden Studie relevant waren.

2.2.1. Postvirale Riechstörungen

11% der Patienten mit subjektiver Riechstörung, die einen Arzt konsultieren, geben anamnestisch eine vorangegangene Infektion der oberen Atemwege an. DAMM et al., 2004 Ätiologisch sind verschiedene Viren als Ursache dieser Störungen der Riechfunktion möglich, wobei ein Erregernachweis aufgrund der zu späten Vorstellung der Patienten oft schwierig ist. Am wahrscheinlichsten scheint jedoch eine Infektion mit Influenza- oder Parainfluenza (Typ 3)- Viren mit Erkrankungsgipfeln im März und im Mai. Dabei ist unklar, was Ursache für den zweiten Gipfel im Mai ist, da zu diesem Zeitpunkt das Auftreten von respiratorischen Viren recht gering ist. SIGIURA et al., 1998; KONSTANTINIDIS et al., 2006 Histologisch konnten als morphologisches Korrelat degenerative Veränderungen des olfaktorischen Epithels nachgewiesen werden. SEIDEN, 2004, YAMAGISHI et al., 1994 Insbesondere findet sich zumeist ein Muster aus olfaktorischem und respiratorischem Epithel mit einer Reduktion der olfaktorischen Rezeptorneurone. WELGE-LÜSSEN, 2005

2.2.2. Posttraumatische Riechstörungen

Riechstörungen treten ebenso nach Traumata mit Beteiligung des Schädels auf. Dabei kann die Zirkulation der Luft in der Nase durch Frakturen behindert sein, das olfaktorische Epithel beziehungsweise der Nervus olfactorius können selbst geschädigt werden. Ebenso kann es zu einer Einschränkung der Riechleistung durch eine Blutung oder ein Ödem des Cerebrums mit daraus resultierender Beeinträchtigung der zentralen Riechzentren kommen. COSTANZO et al., 2006 Dabei zeigten angefertigte Magnetresonanztomographien im Rahmen einer chinesischen Studie, dass mit abfallender Häufigkeit vor allem der Bulbus olfactorius (100%), Gyrus rectus (91,7%) , Gyrus orbitalis (67%), Tractus olfactorius (8%) und Temporallappen (8%) betroffen sind. LIU et al., 2008

2.2.3. Idiopathische Riechstörungen

In Kohortenstudien war 6 % der Patienten mit nachweisbarer Störung der Riechfunktion kein Ereignis erinnerlich, das unmittelbar in Zusammenhang mit dem Auftreten der Riechstörung gebracht werden konnte. Ebenso fand sich bei diesen Patienten keine andere Grunderkrankung, die mit einer Störung der Riechfunktion einher geht. ^{DAMM et al., 2004} Ursächlich könnte eine verzögerte Konsultation eines Arztes sein, wenn die Riechstörung zu spät bemerkt wurde, zum Beispiel im Falle einer leichteren Einschränkung wie bei einer Hyposmie, oder wenn der Veränderung wenig Bedeutung beigemessen wurde. Oftmals erkennen die Patienten auch eine Riechstörung nicht als solche, sondern beschreiben Probleme, Aromen richtig zu schmecken. Zum anderen erscheint es wahrscheinlich, dass noch nicht alle Ursachen für olfaktorische Dysfunktionen gefunden wurden.

2.3. Riechtests

2.3.1. subjektive Riechtests

Generell unterscheidet man subjektive und objektivierbare Untersuchungen des Riechvermögens. ^{PROBST et al., 2004} Es existieren diverse subjektive, industriell gefertigte Riechtests zum Screening der Riechfunktion, wie beispielsweise der CCSIT (Cross- Cultural Smell Identification Test), der Zürcher Riechtest oder der Aachener Rhinotest. Jedoch existieren nur wenige ausreichend validierte, quantitative, psychophysische Verfahren zum Prüfen der Riechfunktion. Dies sind standardisierte Untersuchungen, die eine detaillierte Beurteilung des Geruchssinns und eine Unterteilung in Norm-, Hyp- oder funktionelle Anosmie möglich machen ^{AWMF online, 2007} :

Der Test des CCCRC (Connecticut Chemosensory Clinical Research Centers) ist eine Kombination aus Schwellenprüfung für den Duftstoff Butanol und Identifikationstest für zehn Gerüche, wird jedoch nicht kommerziell angeboten. ^{CAIN et al., 1988; AWMF online, 2007} Der UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) prüft die Identifikationsfähigkeit von 40 verschiedenen Düften, die vor allem im US- amerikanischen Raum gängig sind, anhand von jeweils vier vorgegebenen Auswahlmöglichkeiten. ^{DOTY et al., 1984} Die „Sniffin’ Sticks“ (*deutsch: Schnüffelstifte*) stellen einen Test dar, bei dem Duftstoffe enthaltende Filzstifte dem Patienten dargeboten werden und somit eine Beurteilung der Wahrnehmungsschwelle von Pheynlethylalkohol (Rosenduft), der Diskriminationsfähigkeit (Unterscheidung von verschiedenen Gerüchen) und des Identifikationsvermögens möglich ist. ^{AWMF online, 2007; HUMMEL,}

SEKINGER et al., 1996 Für die Identifikation ist eine circa dreifach höhere Konzentration des Duftstoffes als für die Wahrnehmung erforderlich. HÜTTENBRINK, 1997; ENGEN, 1960

2.3.2. Objektivierbare Riechtests

Ein Objektivierbares Verfahren, um die Riechfunktion zu testen, sind die olfaktorisch evozierten Potentiale. Hierbei werden dem Patienten über ein Olfaktometer Duftreize dargeboten wobei simultan ein EEG abgeleitet wird. HUMMEL et al., 2000; HUMMEL et al., 2002

Das Olfaktometer ist eine Apparatur, die Raumluft ansaugt, befeuchtet, erwärmt und vermischt mit definierten Duftreizen direkt über einen kleinen Schlauch in die Nasenhaupthöhle des zu Untersuchenden abgibt. So kann ein Duftreiz nicht nur bezüglich seiner Art der Zusammensetzung und seiner Konzentration, sondern auch hinsichtlich der Reizdauer und dessen Anstiegssteilheit eindeutig definiert dargeboten werden. Ebenso ist die Intervalldauer zwischen den Applikationen der einzelnen Duftreize variierbar. Somit ist eine artefaktarme Darbietung von Duftreizen möglich. Simultan zur olfaktorischen Reizung wird ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet. Wesentlich bei der Analyse der entstandenen olfaktorisch evozierten Potentiale (OEP) sind die Steilheit der Potentialgipfel sowie deren Latenzen, also mit welcher Verzögerung sie zerebral aufgezeichnet werden können. HUMMEL et al., 2000 So kann es bei Riechstörungen zu Verzögerungen der Duftinformationsweiterleitung und –verarbeitung in Form von verzögerten Latenzen und Abflachungen beziehungsweise Ausbleiben der Potentiale kommen.

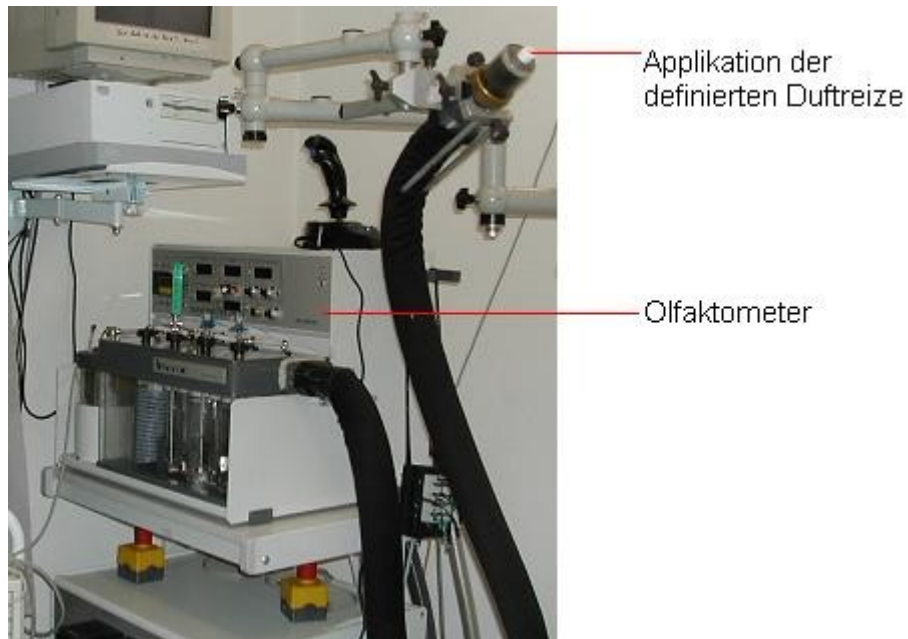


Abb 5: Olfaktometer



Abb 6: Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale

Dem Probanden wird über den Plastikschauch angewärmte, angefeuchtete Luft in die Nase appliziert. In definiertem Zeitintervall werden der Luft Duftreize zugesetzt. Simultan wird ein EEG von der Schädeloberfläche abgeleitet. Dabei ist der Proband akustisch von der Umgebung abgeschirmt (Tragen von Kopfhörern mit lautem Meeresrauschen).

Experimentell kommen ebenfalls die funktionelle Magnetresonanztomographie nach olfaktorischer Aktivierung ^{KETTENMANN et al., 2001} und die Ableitung von Elektroolfaktogrammen (EOG) zur Anwendung ^{HUMMEL et al., 1996}. Bei letzteren werden Potentiale über eine Elektrode in der Nase direkt vom olfaktorischen Epithel abgeleitet. Die gewonnenen Werte repräsentieren dabei die Summe der Generatorpotentiale der olfaktorischen Rezeptorneurone. ^{DOCHECK}

FLEXIKON, 2006

2.4. Therapiekonzepte

Riechstörungen haben viele Ursachen und es existieren ebenso viele Therapieansätze. Studien über die derzeit bei Patienten mit Riechstörungen durchgeführten Therapien ergaben, dass vor allem pharmakologische und operative Ansätze existieren, wohingegen alternative Behandlungen wie etwa Akupunktur, Riechtraining oder Homöopathie bei weniger als 6% der Erkrankten zur Anwendung kommen. ^{DAMM et al., 2004} Am häufigsten ist die Verabreichung von Steroiden, wobei bisher 83% der teilnehmenden deutschsprachigen HNO-Kliniken Steroide lokal in der Nase und 65% systemisch anwenden. Des Weiteren kommen Antibiotika, Vitaminpräparate und Spurenelemente wie Zink und Eisen zum Einsatz. ^{DAMM et al., 2004} Weitere Ansätze sind die Verabreichung von Lokalanästhetika, Alpha- Liponsäure, Strychnin und trizyklischen Antidepressiva.

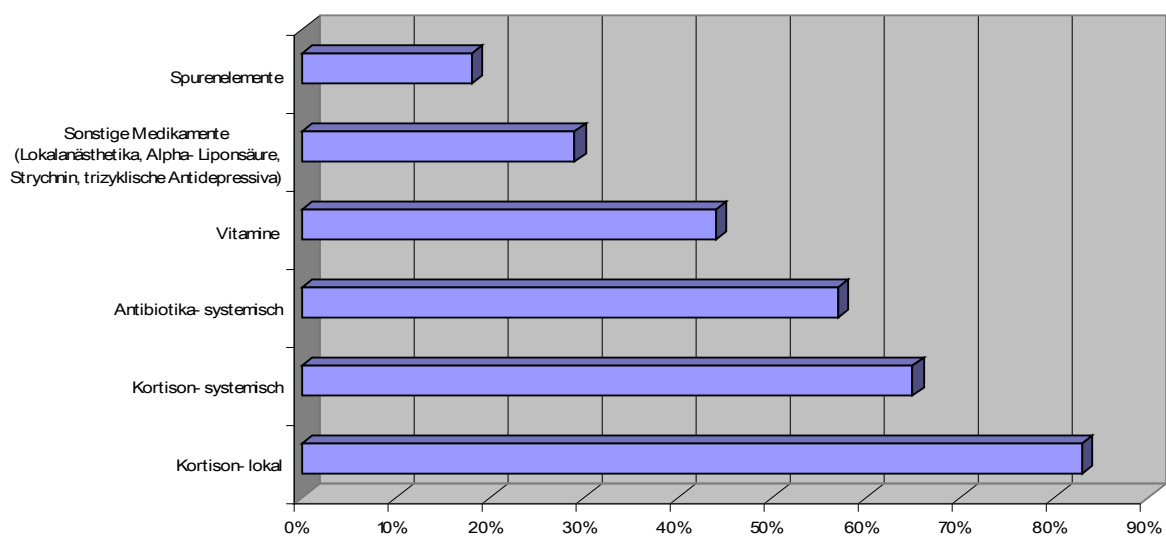


Abb 7: Pharmakologische Therapie von Riechstörungen an HNO- Kliniken im deutschsprachigen Raum ^{DAMM et al., 2004}

Dabei ist die jeweilig eingesetzte Therapie abhängig von der Erkrankungsursache. So kommen bei Entzündungen der Nase oder Nasennebenhöhlen sowie bei respiratorischen Ursachen vor allem Steroide und Antibiotika zum Einsatz. Postvirale und idiopathische Riechstörungen werden mit Steroiden und Vitaminen behandelt, davon ein großer Teil mit Vitamin B₁₂, Virustatika und Zink. Nach Schädel- Hirn- Traumata werden vorwiegend

Vitaminpräparate, systemische Steroide und Zink angewandt. Chirurgisch werden Nasennebenhöhlenoperationen, Septumplastiken und Nasenmuschelverkleinerungen durchgeführt. ^{DAMM et al., 2004} In kontrollierten Studien konnte aber bislang nur die Wirkung von Steroiden bei sinusal bedingten Riechstörungen nachgewiesen werden. ^{AWMF online, 2007} Es wurde 2007 versucht, der Regression des Riechvermögens nach erfolgter Therapie sinusal bedingter Riechstörungen mit dem Phytotherapeutikum Sinupret® entgegenzuwirken, jedoch konnte kein signifikanter Effekt im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden. ^{REDEN, 2007}

Bei posttraumatischen Riechstörungen konnte zumindest für die subjektiv von den behandelten Patienten wahrgenommene Riechleistung eine Verbesserung durch Zink festgestellt werden ^{AIBA et al., 1998}. Eine 1976 durchgeführte doppelblinde Studie konnte jedoch keine signifikante Wirkung für Zink gegenüber dem Placebo belegen. ^{HENKIN et al., 1976}

Betrachtet man die Gruppe der Vitamine, so wurde bisher die Wirksamkeit von Vitamin A und B untersucht. Für Vitamin B konnte keine anhaltende therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen werden ^{HEILMANN et al., 2004}. Ebenso zeigte eine Studie an der Universität Dresden für Vitamin A bei Patienten mit posttraumatischen und postviralen Riechstörungen keine signifikante Besserung der Riechfunktion im Vergleich zum Placebo. ^{LILL, 2007}

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Alpha-Liponsäure dar, die zu einer verbesserten Regenerationsfähigkeit der Nervenzellen führen soll. Bei Patienten mit postviraler Riechstörung konnte ein positiver Effekt, im Sinne einer verbesserten Riechleistung und des reduzierten Auftretens von Parosmien, erzielt werden. Doppel- blinde, placebo- kontrollierte Studien stehen jedoch auch hier noch aus. ^{HUMMEL et al., 2002}

Minocyclin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Tetracykline, das zudem antiapoptotische Eigenschaften besitzt und aufgrund dieser Eigenschaft besonders in der Erforschung des Mammacarcinoms und anderer Tumorerkrankungen eingesetzt wird. ^{DUMONT et al., 2010} Dieser Effekt wurde auch für die erhöhte Apoptoserate bei postviralen Riechstörungen untersucht. In der doppelblinden placebo- kontrollierten Studie konnte jedoch kein therapeutischer Effekt von Monocyclin nachgewiesen werden. ^{REDEN et al., 2011}

Alternative Behandlungsmethoden werden ebenso noch kritisch diskutiert. 2009 zeigten Anzinger et al. einen positiven Effekt auf die Riechschwelle von gesunden Probanden nach einmaliger Behandlung mittels Laserakupunktur unabhängig von der Einstellung des Probanden gegenüber dieser Behandlungsmethode. ^{ANZINGER et al., 2009} Jedoch fehlen noch Studien zum Einfluss auf das Riechvermögen erkrankter Patienten sowie bezüglich der Dauerhaftigkeit des Effektes. Insgesamt stehen also weiterreichende Studien bezüglich der Wirksamkeit von Akupunktur noch aus. ^{MICHAEL, 2003; TANAKA et al., 1999; HAUSWALD et al., 1998}

2.5. olfaktorisches Lernen

Bereits 1960 wies Engen einen Trainingseffekt für Acetat, PEA (Rosenduft) und Heptan nach und betonte, dass die Wahrnehmungsschwelle für einen Duft unter der Identifikationsschwelle liege. Trainiert wurde dabei mit sechs Duftstoffen, die immer in der gleichen Reihenfolge dargeboten wurden. Der Trainingseffekt war nur für die drei ersten dargebotenen Düfte nachweisbar und nahm somit mit der Dauer der Präsentation ab. ENGEN, 1960

Viele der Versuche, den Geruchssinn durch Training beziehungsweise wiederholte Duftexposition zu beeinflussen, wurden mit Androstenon durchgeführt, einem Duftstoff, für welchen ein Teil der Menschen spezifisch anosmisch ist. Androstenon tritt im Urin und Achselschweiß auf und gilt als menschliches Pheromon. VAN TOLLER et al., 1983 1989 wurde ein Trainingseffekt bei Patienten mit spezifischer Anosmie für Androstenon nach wiederholter Exposition des Duftstoffes beobachtet. WYSOCKI et al., 1989 Auch Möller et al. erforschten die Induzierbarkeit einer olfaktorischen Sensitivität bei Frauen mit spezifischer Androstenon-Anosmie und wiesen eine deutliche Wahrnehmung von Androstenon nach wiederholter Exposition nach. MÖLLER et al., 1999 Wang et al. trainierten 2003 Normosmiker mit Androstenon und wiesen eine signifikante Verringerung der Riechschwelle nach. Sie verglichen EOG und OEP und zeigten eine periphere Veränderung der olfaktorischen Rezeptoren. WANG et al., 2003 Dalton et al. bestätigten diesen Effekt 2001 für Benzaldehyd (Bittermandelgeruch) und Citralva: Bei männlichen und weiblichen Probanden mit durchschnittlichem Riechvermögen wurden in mehreren Testsitzungen die Riechschwellen für die verschiedenen Düfte bestimmt. Das Ergebnis zeigte, dass Frauen einen deutlicheren Trainingseffekt zeigten als Männer und des weiteren dass Frauen nur im reproduktiven Alter, also der Zeit zwischen Menarche und Menopause, eine erhöhte Sensitivität gegenüber den dargebotenen Düften entwickelten. Dies weist darauf hin, dass die Sexualhormone zwischen Menarche und Menopause einen wesentlichen Einfluss auf die Sensitivität bei der Duftapplikation haben könnten. Ebenso gibt Dalton einen Ausblick auf eine mögliche synthetische Hormontherapie bei Frauen und eine Antitestosterontherapie bei Männern zur Unterstützung der Therapie von Riechstörungen. DALTON et al., 2002

1971 zeigten Corbit et al. in ihrem Experiment, dass die Schwellen für den Trainingsduftstoff nach neun Sitzungen, in denen Probanden verschiedene Stimuli mit einem Olfaktometer dargeboten wurden, sanken. CORBIT et al., 1971

Andererseits konnten Studien auch darlegen, dass ein Training mit bestimmten Duftstoffen zu einer verminderten Sensitivität gegenüber den Duftstoffen, mit denen trainiert wurde, führt. So zeigte sich nach einem einwöchigen Training mit Linalool (blumiger Geruch) und

Schwefelwasserstoff (H₂S- Geruch von faulen Eiern) eine Reduktion der wahrgenommenen Intensität. Als Ursachen werden hier eine sensorische Gewöhnung beziehungsweise Adaptationsvorgänge diskutiert. Möglich wäre auch, dass die teilnehmenden Probanden nicht in ausreichendem Maße bewusst trainiert haben. Livermore und Hummel konnten aber weiterhin einen Anstieg der Amplituden der OEPs für Duftmischungen nachweisen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass bestimmte Duftstoffe einander beeinflussen. So wird H₂S (Geruch von faulen Eiern) in Duftmischungen in seiner Intensität unterdrückt, ebenso wie Kohlendioxid (CO₂) als trigeminaler Reiz beispielsweise von Linalool unterdrückt wird.

LIVERMORE et al., 2004

Livermore und Laing führten ein fünftägiges Training mit Duftgemischen durch. Es zeigte sich, dass maximal drei bis vier Komponenten der Gemische diskriminierbar waren und dass diese Fähigkeit weder durch intensives Training noch durch jahrelange Erfahrung, zum Beispiel als Parfümeur, verbessert ist. LIVERMORE et al., 1996

Auch in Tierexperimenten konnten positive Effekte nachgewiesen werden. So wiesen Voznessenskaya et al. bei Ratten und Mäusen nach zweiwöchiger täglicher Exposition gegenüber Androstenon einen Anstieg der Sensitivität für Androstenon nach. VOZNESSENSKAYA et al., 1995 Auch Wang et al. konnten bei Mäusen für Androstenon und Isovaleriansäure eine Steigerung der peripheren olfaktorischen Sensitivität nachweisen. WANG et al., 1993 Ebenso konnte bei Lachsen nach Applikation von PEA in ihrer fruchtbaren Phase ein Sensitivitätsanstieg gegenüber diesem Duftstoff nachgewiesen werden. NEVITT et al., 1994

Peripher oder zentral?

Besonders diskutiert wird, ob der Trainingseffekt auf einem zentralen Lernprozess oder einer Adaptation der peripheren Rezeptoren im Sinne einer Proliferation beziehungsweise Neubildung oder Sensitivitätssteigerung der vorhandenen Rezeptoren basiert. Bei Ratten wurde nach wiederholter Duftexposition eine Erhöhung der Beta- Aktivität im EEG des piriformen Cortex bei gleichzeitiger Abnahme der Potentiale im Elektroolfaktogramm festgestellt, was demnach also einer Adaptation in der Peripherie des olfaktorischen Epithels entspricht. VANDERWOLF et al., 2001 Die mehrere Monate andauernde Exposition gegenüber einem Duftstoff führte wiederum zu einer Mitralzelldegeneration bei adulten Ratten. DOVING et al., 1973 Yoshihara et al. zeigten, dass eine kürzere Exposition von zwei bis acht Stunden zu einer Veränderung der Oberflächenmarker der olfaktorischen Rezeptorneurone führte. YOSHIHARA et al., 1993 Wang et al. wiesen nach wiederholter Androstenon- Exposition einen Anstieg der Amplituden der OEP und der EOG nach, was darauf hindeutet, dass der Trainingseffekt sowohl auf einer peripheren Anpassung der olfaktorischen Rezeptoren sowie auf einer

zentralen Erhöhung der Sensitivität führt. ^{WANG et al., 2003} Youngentob und Kent untersuchten Ratten nach 40 Sitzungen, in denen mit fünf Düften eines Identifikationstests trainiert wurde. Die Mucosaoberflächen zeigten nach erfolgtem Training einen signifikanten Anstieg der durchschnittlichen Antwort, was darauf hindeutet, dass der Effekt eher peripher zu erklären ist. ^{YOUNGENTOB et al., 1995} Eine weitere Studie zeigte, dass Neugeborene von Hasen, die während der Schwangerschaft mit Wacholderbeeren gefüttert wurden, eine erhöhte Präferenz für Wacholderbeeren und ebenso erhöhte periphere Sensitivität zeigten. Dieser Effekt hielt bis ins Erwachsenenalter der Versuchstiere an. ^{HUDSON et al., 1998} Dies zeigt zum einen, wie lange ein möglicher Lerneffekt anhalten kann und zum anderen, dass nicht nur postnatale Faktoren das Riechvermögen beeinflussen. Freeman und Schneider beschrieben elektrophysiologische Aktivitätsveränderungen im Bulbus olfactorius von Kaninchen nach deren olfaktorischer Konditionierung und zeigten des Weiteren auf, dass das olfaktorische Lernen ebenso über den basolateralen Kern der Amygdala sowie den Hippocampus stattfindet. ^{FREEMAN et al., 1982} Rabin und Cain sahen den Trainingseffekt eher zentral als peripher begründet. ^{RABIN et al., 1986}

Spezifischer oder allgemeiner Effekt?

Diskutiert wird des Weiteren, ob ein Trainingseffekt, der für einen bestimmten Duft beobachtet wird auch zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber verwandten Düften beziehungsweise zu einer allgemeinen Verbesserung des Riechens führt. Wysocki et al. beispielsweise konnten keine Ausdehnung auf andere Düfte feststellen. ^{WYSOCKI et al., 1989} Smith et al. untersuchten 1993, ob Blinde im Vergleich zu Sehenden einen stärker ausgeprägten und stärker trainierbaren Geruchssinn haben. Es wurde eine einjährige Beobachtung durchgeführt, bei der ein- bis zweimal wöchentlich trainiert wurde. Es erwies sich, dass Blinde keine besseren Testergebnisse der Chemorezeption erhielten, die trainierte übertraf jedoch die nicht trainierte Gruppe in der Riechleistung signifikant. ^{SMITH et al., 1993}

Wie lange hält der Therapieeffekt an?

Ein weiterer Gesichtspunkt ist, wie lange ein solcher Effekt anhält. So wiesen Yee et al. bei Mäusen, deren Verbindung zwischen olfaktorischem Epithel und Bulbus olfactorius operativ durchtrennt wurde, nach zehntägigem Training mit Amylacetat und Androstenon eine Verbesserung der Sensitivität nach. Bei der zweiten Testung nach 45 bis 50 Tagen blieb der Anstieg weiterhin erhalten, nach 121 bis 203 Tagen war die Sensitivität jedoch wie vor der ersten Exposition. ^{YEE et al., 2001}

Bei allen Untersuchungen zum olfaktorischen Lernen beim Menschen beschränkten sich die Trainingseinheiten auf die Testsitzungen selbst. Die Probanden nahmen keine Duftproben mit nach Hause und trainierten nicht selbständig weiter. DALTON et al., 2002 ; WYSOCKI et al., 1989

Regeneration und Plastizität

Gedächtnisleistungen und Lernprozesse werden im allgemeinen als durch die kortikale Plastizität verursacht angenommen. SHOIVAL, 2009 Plastizität ist eine Anpassung von Nervenzellen, Synapsen oder ganzen kortikalen Arealen an die Art ihrer Nutzung, also die Art der stimulierenden Reize.

Im menschlichen Gehirn gibt es nur zwei Areale, in denen eine Genese neuer Nervenzellen stattfindet: der Gyrus dentatus des Hippocampus und der Bulbus olfactorius. LLEDO et al., 2006;

PALMER et al., 1999 Bei der Regeneration der Zellen des olfaktorischen Epithels und deren zentralen Projektionsarealen findet man Regenerationsprozesse des olfaktorischen Epithels sowie des Nervus olfactorius und die Reinnervation des Bulbus olfactorius. Diese physiologischen Prozesse finden im intakten Riechsystem bei Säugetieren alle 60 Tage statt. WEHNER et al., 2007

Betrachtet man die Anpassung der Strukturen an die Art der applizierten Duftreize, so findet man beispielsweise bei Mäusen nach einer Exposition gegenüber bestimmten Düften eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber diesen. Möglicherweise basiert dies auf einer Veränderung der Genexpression für die betreffenden Duftmoleküle. WEHNER et al., 2007 Bei Ratten wurde nach wiederholter Duftexposition eine erhöhte Sensitivität im piriformen Kortex nachgewiesen, während die Rezeptorpotentiale von der Oberfläche der Riechschleimhaut im Sinne einer Adaptation abnahmen. VANDERWOLF et al., 2001 Eine monatelange Exposition führte bei Ratten zur Mitralzelldegeneration im Bulbus olfactorius. DOVING et al., 1973

Beim Menschen wurden Versuche bei Probanden mit einer spezifischen Anosmie für Androstenon durchgeführt. Es konnte nach wiederholter Darbietung des Duftstoffes ein Amplitudenanstieg sowohl in den EOG als auch den OEP nachgewiesen werden. Dies spricht für eine Adaptation der olfaktorischen Rezeptorneurone als auch eine zentrale Anpassung. Für die periphere Plastizität wurden dabei zwei mögliche Thesen aufgestellt: Vorhandene Androstenon- sensitive Rezeptorneurone könnten zum einen mehr Androstenonrezeptoren exprimieren. Andererseits könnten aus unreifen Basalzellen neue Androstenon- sensitive Rezeptoren generiert werden. WANG et al., 2003 Im Falle der Wiederherstellung des olfaktorischen Epithels konnten insgesamt Prozesse der Neurogenese, der Synaptogenese sowie der Wiederherstellung der axonalen Verbindung zum Bulbus olfactorius nachgewiesen werden. GRAZIADEI et al., 1980; SCHWOB 2002; SCHWOB 2005

Die kortikale Plastizität ist die Möglichkeit zentraler Rindenstrukturen, sich der Reizeigenschaften anzupassen. Spekulativ wäre demnach auch nach Traumata mit Beeinträchtigungen der kortikalen Riechzentren eine Wiederherstellung der olfaktorischen Wahrnehmung möglich, in dem andere Rindenstrukturen die Aufgaben der zerstörten Areale übernehmen. Bezüglich der zentralen Plastizität konnte bislang im Hippocampus und dem Bulbus olfactorius eine Neurogenese aus astrozytenartigen Zellen nachgewiesen werden.

SERI et al., 2001

Anzunehmen ist, dass die Plastizität Grundlage eines jeden Lernprozesses ist. Das Trainieren des Geruchsinns basiert somit auf der Plastizität wahrscheinlich im Sinne einer zentralen Umgestaltung der Projektionsareale sowie der peripheren Anpassung der Rezeptorneurone. Fraglich ist, ob es sich bei der Plastizität, die durch ein Riechtraining erreicht werden kann, um eine short- term oder eine long- term Plastizität, das heißt ob es sich um eine Wiederherstellung oder Veränderung der Eigenschaften der olfaktorischen Wahrnehmung von kurzer Dauer oder eine lange, evtl. sogar lebenslange Plastizität handelt.

2.6. Hypothesen

Ziel der durchgeführten prospektiven klinischen Studie war es, die Trainierbarkeit des menschlichen Geruchssinns zu erforschen und nachzuweisen, dass ein konsequent durchgeführtes, regelmäßiges und klinisch begleitetes Riechtraining zu einer verbesserten Wahrnehmung der angewandten Duftstoffe führt. Von diesem Effekt sollten Anosmiker und Hyposmiker gleichermaßen profitieren. Des weiteren sollte bewiesen werden, dass es durch das Training mit vier ausgewählten Duftstoffen auch zu einer allgemeinen Steigerung des Riechvermögens kommt.

Im Besonderen wurde Augenmerk gelegt auf verschiedene Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen könnten wie Alter, Geschlecht, der Konsum von Nikotin, der Einfluss von weiblichen Geschlechtshormonen, der Schweregrad der Riechstörung, das Auftreten von qualitativen Riechstörungen wie Phant- oder Parosmien, die Erkrankungsursache sowie die Erkrankungsdauer.

3. Material und Methode

3.1. allgemeines Studiendesign

In diese prospektive Studie wurden insgesamt 82 freiwillige Teilnehmer im Alter zwischen 23 und 79 Jahren eingeschlossen. Zwei der Studienteilnehmer wurden trotz Überschreiten der oberen Altersgrenze von 70 Jahren aufgrund starkem Leidensdruck bei therapieresistenter Riechstörung integriert.

Im Speziellen waren es 48 Patienten mit anamnestischer Riechstörung, die am Training teilnahmen; dem gegenüber gestellt 20 Patienten, die keine Therapie erhielten (Kontrollgruppe) sowie 13 gesunde Probanden.

Als Ausschlusskriterien galten sinunasale Erkrankungen, Polyposis nasi sowie akute virale Infekte. Alle Teilnehmer wurden ausführlich über das Studiendesign aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein.

Tab 2: Ein-/ Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien Patienten	Ausschlusskriterien Patienten
Funktionelle Anosmie/ Hyposmie (gesichert anhand Sniffin' Sticks), bzw. grenzwertige Normosmie bei subjektiv deutlich eingeschränktem Riechvermögen	Sichere Normosmie (SDI \geq 30,25 bei subjektiv nicht eingeschränktem Riechvermögen)
Alter \geq 18	Alter < 18
Postvirale Riechstörung	Sinunasale Erkrankung
Posttraumatische Riechstörung	Polyposis nasi
Idiopathische Riechstörung	Psychiatrische Grunderkrankung
Ausschluss akuter Infekt	Akuter viraler Infekt

Das Riechtraining dauerte zwölf Wochen; alle Teilnehmer unterzogen sich vor und nach dieser Zeit den im Folgenden dargelegten Untersuchungen. Einmal wöchentlich wurde von den trainierenden Teilnehmern Eintragungen in einem ihnen ausgehändigten Riechtagebuch vorgenommen, sie gaben eine subjektive Einschätzung ihres Riechvermögens für die vier Duftstoffe sowie mögliche Veränderungen der olfaktorischen Wahrnehmung beziehungsweise Besonderheiten an.

3.2. Teilnehmer

Alle Patienten stellten sich in der Riech- und Schmecksprechstunde des Arbeitsbereiches Olfaktologie und Gustologie der HNO- Universitätsklinik Dresden vor und erhielten dort eine eingehende ärztliche Untersuchung und Beratung. Ein Teil der Patienten nahm am Riechtraining teil, ein anderer wurde nach dem selben Untersuchungsschema untersucht, erhielt jedoch keine Therapie.

Des weiteren nahmen gesunde Probanden am Training teil, die nach erfolgter Aufklärung und Aushändigung eines Aufklärungsbogens ebenso wie die Patienten schriftlich der Durchführung dieser Studie zustimmten.

3.2.1. Patienten, die am Riechtraining teilnahmen

Insgesamt nahmen 48 Patienten unterschiedlichster Berufsgruppen mit anamnestisch gesicherten Riechstörungen und daraus resultierender Einschränkung der Lebensqualität an der Studie teil. Von ihnen zeigten nach Durchführung des SDI- Tests mit den Sniffin' Sticks 15 (31,25%) eine funktionelle Anosmie, 30 (62,5%) eine Hyposmie sowie 3 (6,25%) eine grenzwertige Normosmie. Zum Teil beschrieben sie ebenfalls ausgeprägte Phantosmien (7 Patienten=14,6%) und Parosmien (18 Patienten= 37,5%).

32 (66,7%) der Patienten waren weiblich und 16 (33,3%) männlich. Die Altersspannweite reichte von 18 bis 79 Jahren, der Durchschnitt lag bei 55 (\pm 12 SD).

Eine ausführliche Anamnese bezüglich der Erkrankungsursache ergab bei 28 Patienten (58,3%) eine postviral aufgetretene Riechstörung, 13 (27,1%) konnten keinen Zusammenhang zu einem möglichen Auslöser ausmachen (idiopathische Erkrankung) und bei 7 Patienten (14,6%) lag ein Trauma ursächlich vor.

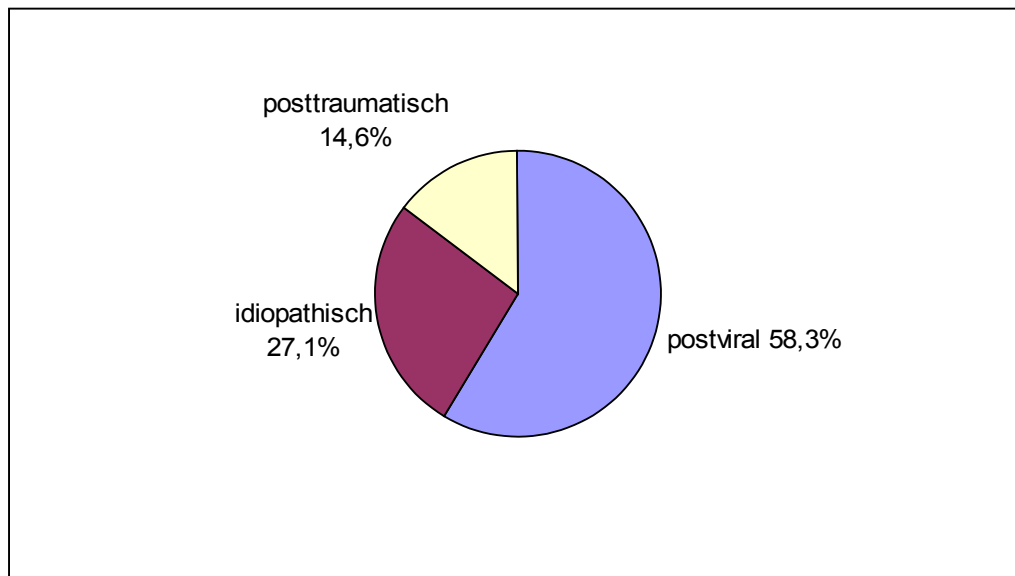


Abb 8: Ursachen der Riechstörung der Patienten, die das Training begannen

Ebenfalls wurde anamnestisch die Erkrankungsdauer eruiert. Sie variierte zwischen drei und 372 Monaten, im Durchschnitt lag sie bei 45,5 Monaten ($\pm 76,2$ SD).

Des Weiteren wurden Daten bezüglich des Nikotinkonsums, den bisher durchgeführten Therapien und bei Frauen bezüglich des Hormonstatus (vor beziehungsweise nach der Menopause, Einnahme von Hormonersatzpräparaten) erhoben.

Ausschlusskriterien für diese Gruppe waren eine objektivierte Normosmie, Polyposis nasi sowie andere, ausgeprägte sinunasale Erkrankungen. Diesbezüglich unterzogen sich alle Patienten zuerst einer Hals- Nasen- Ohren- ärztlichen Untersuchung.

Alle Patienten willigten schriftlich der Durchführung dieser Studie ein, nachdem sie ausführlich schriftlich und mündlich über die Art der Durchführung, Risiken und die verwendeten Chemikalien informiert wurden.

3.2.2. Kontrollgruppe

Es wurden 20 Patienten unterschiedlichster Berufsgruppen mit anamnestisch gesicherten Riechstörungen der Kontrollgruppe zugeordnet.

Die Altersspannweite reichte von 25 bis 76 Jahren, der Durchschnitt lag bei 61,7 ($\pm 13,1$ SD). Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten der Kontrollgruppe betrug 51,8 Monate ($\pm 78,36$ SD).

3.2.3. gesunde Probanden, die am Riechtraining teilnahmen

Es nahmen zwölf freiwillige Probanden beiderlei Geschlechts (vier Frauen (33,3%) , acht Männer (66,7%)) an der Studie teil. Vorwiegend waren dies Akademiker unterschiedlicher Berufsgruppen. Die Altersspannweite reichte von 22 bis 63 Jahren, der Durchschnitt betrug 41,6 Jahre ($\pm 13,0$ SD).

Alle Probanden beschrieben ein subjektiv normales Geruchsempfinden. Voraussetzung zur Aufnahme in die Probandengruppe war ein SDI- Wert über 30, Zeichen für eine Normosmie.

Bei dieser Gruppe wurden die gleichen Daten erhoben, wie in der Patientengruppe: Rauchverhalten, Hormonstatus bei Frauen, Einnahme von hormonsubstituierenden Medikamenten.

Zum Ausschluss einer eventuellen Polyposis nasi sowie jeglicher sinunasaler Erkrankungen wurde ebenfalls eine Untersuchung des Hals- Nasen- Ohren- Bereiches vorgenommen.

3.3. Duftstoffe

Die Auswahl der Duftstoffe, mit denen das Training durchgeführt wurde, erfolgte anhand des „Geruchsprismas“, hypothetisch aufgestellt von Henning ^{HENNING, 1916} . Er ging von sechs olfaktorischen Grundqualitäten aus, die er in Form eines Prismas anordnete. Er versuchte somit, eine Beschreibung eines jeden Geruchs durch seine Position innerhalb des Prismas und die Ähnlichkeit zu den Grundqualitäten durch die Nähe zum jeweiligen Grundgeruch zu ermöglichen. ^{KEBECK, 1997}

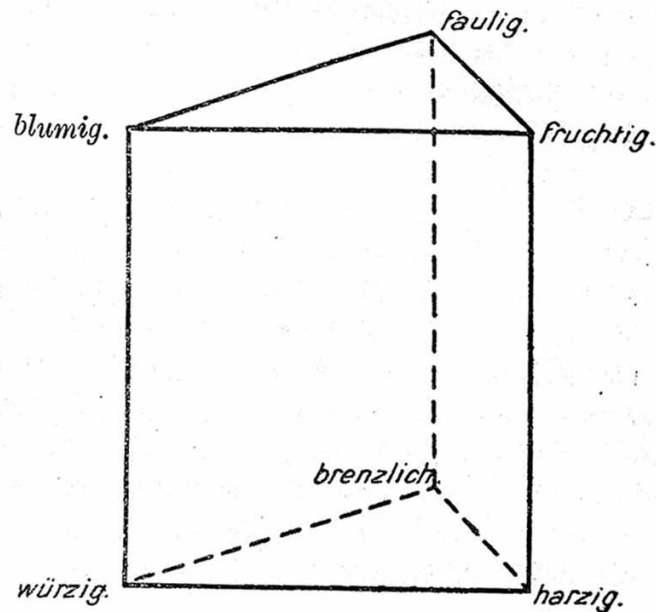


Abb. 11.

Abb 9: Das „Geruchsprisma“ nach Henning:

Die sechs olfaktorischen Grundqualitäten: Alle Gerüche können durch ihre jeweilige Lage im „Geruchsprisma“ in ihrer Duftqualität beschrieben werden. ^{HENNING}

Entsprechend der beschriebenen Duftqualitäten „blumig, faulig, fruchtig, würzig, brenzlich und harzig“ ^{HENNING, 1916} wurden folgende Duftstoffe verwendet:

Phenylethylalkohol (PEA) riecht in hoher Konzentration rosenähnlich und wird daher in vielen ätherischen Ölen verwendet. Eugenol, Gewürznelkenduft, gehört der Klasse der würzigen Duftstoffe an. Eucalyptol, Eukalyptus, hat einen harzigen Geruch und Citronellal, Zitrone, ist fruchtig. Absichtlich fiel die Wahl auf Düfte, die in unser täglichen Umgebung sehr vorherrschend sind und die bei nur wenigen Menschen auf Ablehnung stoßen. Außerdem war wichtig, beide Systeme, die für die Geruchsempfindung verantwortlich sind, zu stimulieren: Eugenol und Eucalyptol reizen neben dem olfaktorischen auch das trigeminale, Phenylethylalkohol und Citronellal vorwiegend das olfaktorische System.

3.4. Untersuchung

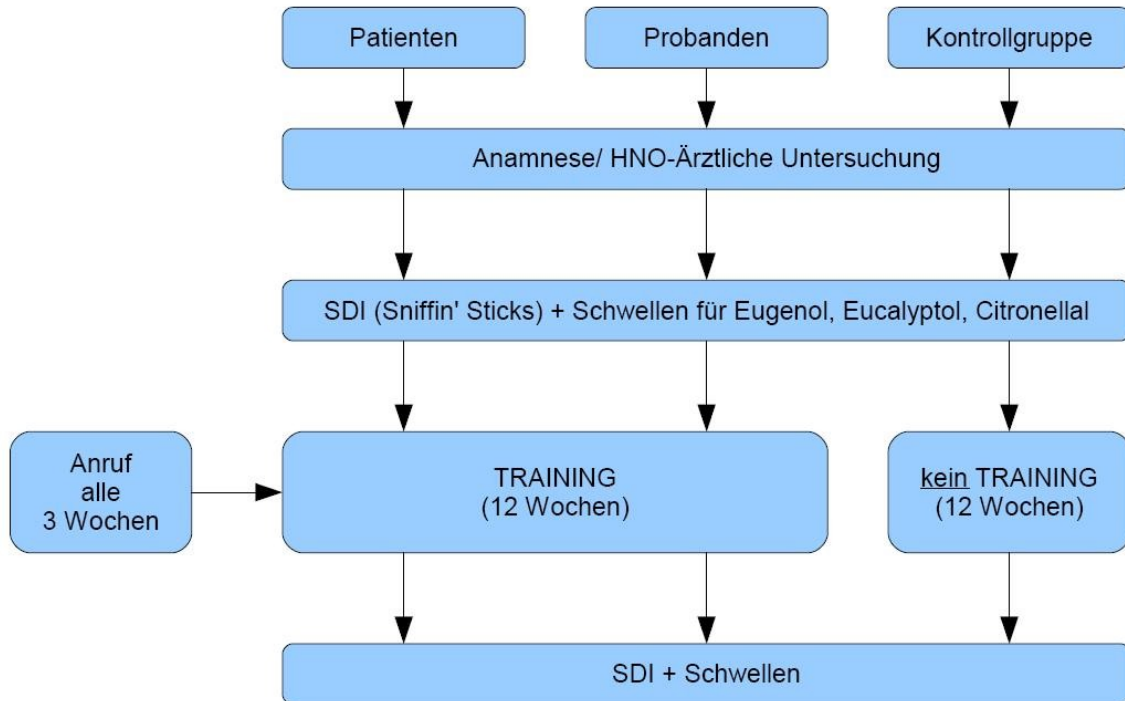


Abb 10: Ablauf der Studie

3.4.1. Anamnese und HNO- ärztliche Untersuchung

Bei Erstvorstellung wurden in einer ausführlichen Anamnese mögliche bisherige Erkrankungen, speziell des HNO- Bereiches, Medikamente sowie bisherige Operationen erfragt. Zudem wurde die mögliche Ursache und Dauer der Riechstörung erörtert. Eine Abklärung derselben wurde speziell im Zusammenhang mit vorangegangenen viralen Erkrankungen des Nasen- Rachen- Raumes beziehungsweise Traumata oder toxischen Einwirkungen vorgenommen. Ebenso wurde nach möglichen Phant- oder Parosmien sowie dem Nikotinkonsum gefragt.

Weiterhin erschien speziell bei Frauen die hormonelle Situation von Bedeutung; so wurde eruiert, ob sie im Klimakterium sind und ob sie hormonelle Präparate einnehmen.

Anschließend wurden alle Patienten und Probanden zum Ausschluss sinunasaler Ursachen der Riechstörung oder akuter viraler Infektionen HNO- ärztlich untersucht.

3.4.2. SDI- Test

Zur Einschätzung der Riechfähigkeit der Patienten und Probanden sowie zur Gegenüberstellung der Leistung nach dem Training gegenüber des Grundriechvermögens eines jeden einzelnen wurde zum einen anhand der „Sniffin’ Sticks“ der standardisierte SDI-Wert bestimmt. Die „Sniffin’ Sticks“ sind weiße, ca. 14 cm lange Filzstifte, die mit flüssigen Düften gefüllt sind. HUMMEL et al., 1996



Abb 11: Sniffin’ Sticks (www.egms.de)

bestehend aus den Teiltests **S**chwellenbestimmung für PEA, **D**iskrimination, **I**dentifikation, aus welchen sich der **SDI**- Wert ermitteln lässt

Für diese Untersuchung ist eine ruhige, geräusch- und geruchsarme Umgebung wichtig. Dem zu Untersuchenden wird eine Augenbinde aufgesetzt, so dass er weder optische Ablenkung erfährt, noch sich visuell an den Riechstiften orientieren kann. Die Stifte werden unter beiden Nasenlöchern geschwenkt (bilaterale Testung). Bei allen Tests muss der Patient oder Proband eine Entscheidung für einen der ihm angebotenen Riechstifte treffen („Forced Choice“ HUMMEL et al., 1996). Der SDI- Test selbst besteht aus drei Teilen: der Schwellenbestimmung für den Duftstoff Phenylethylalkohol, einer Diskriminations- und einer Identifikationsprüfung für verschiedene Duftstoffe.

Bei der Schwellenbestimmung werden dem Probanden immer drei Riechstifte dargeboten, wobei der Untersucher deutlich hervorhebt, welche Stiftnummer sich gerade unter dessen Nase befindet.

Verdünnung							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10	xx						
11	o	↓ xx	xx ↑		xx ↑		xx ↑
12	xo	o		↓ o		↓ o	
13	o						
14	xo						
15	o						
16	o ↑						

Abb 12: Beispiel der Bestimmung einer Wahrnehmungsschwelle für PEA

x: richtige Antwort; o: falsche Antwort; ↑ : Konzentration erhöhen; ↓: Konzentration verringern, 16= geringste, 1= höchste Duftkonzentration

Beispiel: letzte vier Wendepunkte gemittelt:

$$(12+11+12+11)/4 = 11,5 = \text{Schwelle}$$



Abb 13: Schwellenbestimmung für PEA (1. Teil des SDI-Tests) :

Die Probandin trägt eine Augenbinde, die Untersucherin schwenkt die Riechstifte unter deren Nase und gibt durch lautes Zählen zu erkennen, welcher der drei Stifte gerade dargeboten wird. Zwei Stifte enthalten keinen Duft, der rot gekennzeichnete Stift enthält PEA in der jeweils gewählten Konzentrationsstufe.

Die Stifte werden gleich lang unter beiden Nasenlöchern geschwenkt. Nur einer der drei Riechstifte enthält tatsächlich den Duftstoff, die anderen beiden beinhalten außer dem geruchlosen Lösungsmittel Propylenglykol keine Duftessenz („blanks“). Dieser Stift muss vom Proband benannt werden. Eine Wiederholung der Darbietung ist nicht möglich. Beginnend von der niedrigsten wird mit ansteigender Duftstoffkonzentration getestet. Sobald der Proband zweimal einen Riechstift richtig erkannt hat, wird wieder die nächst geringere Konzentration gewählt. Man verringert die Konzentration solange, bis anstatt zwei richtiger Antworten wieder die erste falsche auftritt. Daraufhin wird die Konzentration wieder erhöht, bis wieder zwei richtige Antworten erhalten werden. So wird sieben mal ein Wendepunkt bestimmt, wovon die letzten vier Wendepunkte zum Schwellenwert gemittelt werden,

Beim zweiten Test erfolgt die Prüfung der Diskriminationsfähigkeit zwischen verschiedenen Gerüchen. Von drei dargebotenen Riechstiften besitzen immer zwei den gleich Duft. Der jeweils nicht dazugehörige Stift muss herausgefunden werden.

Der letzte Test ist die Prüfung der Identifikationsfähigkeit. Hierbei wird dem Probanden nur ein Stift bei nun offenen Augen dargeboten. Er muss aus vier vorgegebenen Antwortmöglichkeiten den richtigen Duft identifizieren. Für jeden der Teiltests gibt es eine Punktzahl (die erreichte Schwelle sowie die richtigen Antworten der Diskrimination und der Identifikation), welche miteinander addiert werden. Die Summe erlaubt eine Aussage über das Riechvermögen des Probanden. WOLFENSBERGER et al., 1999; HUMMEL et al., 1996 Von einer Normosmie kann bei einem Ergebnis von mindestens 30,25 ausgegangen werden, eine Hyposmie findet

sich bei einer Punktzahl zwischen 16,25 und 30 und eine funktionelle Anosmie liegt bei 16 Punkten und darunter vor.

3.4.3. Schwellen der Duftstoffe, mit denen trainiert wurde

Für die Trainingsduftstoffe Eugenol, Citronellal und Eucalyptol wurden die Schwellen aszendierend durch eine Triple forced choice- Testung bestimmt.

Verdünnung	Eucalyptol	Citronellal	Eugenol
8			
7			
6			
5	xxx		
4	xo		xxx
3	o	xxx	o
2	o	xxo	o
1	xo ↑	xo ↑	o ↑

Abb 14: Schwellenbestimmung für Eucalyptol, Citronellal, Eugenol:

Testung in aszendierender Duftkonzentration, drei richtige Antworten definieren die Wahrnehmungsschwelle

X= richtige Antwort, o= falsche Antwort, ↑= Konzentration erhöhen, 10 geringste, 8= höchste Konzentration (im Gegensatz zur Schwelle für PEA bei den Sniffin' Sticks, bei der die höchste Zahl der niedrigsten Duftkonzentration entspricht)

Beispiel: Schwelle für Eucalyptol= 5; Citronellal=3; Eugenol=4



Abb 15: Flaschen für die ascendierende Schwellenbestimmung von Eucalyptol, Eugenol und Citronellal:

je Duft acht Flaschen mit jeweils einer Duftkonzentration sowie zwei „blanks“ (Flaschen die nur das Lösungsmittel Propylenalkohol enthalten)

Dem Probanden wurde wieder eine Augenbinde aufgesetzt und er musste aus drei ihm dargebotenen Duftflaschen diejenige identifizieren, die neben dem nahezu duftneutralen Lösungsmittel Propylenalkohol auch den jeweiligen Duftstoff enthielt. Begonnen wurde wieder bei der geringsten Konzentration, bis in aufsteigender Konzentration schließlich dreimal die richtige Flasche erkannt wurde. Die Reihenfolge der dargebotenen Duftstoffe wurde zufällig ausgewählt, wobei die Testung spezifisch für den Probanden festgelegt und auch nach erfolgtem Riechtraining in gleicher Weise durchgeführt wurde.

3.5. Trainingsablauf

Nach den eingehenden Untersuchungen begannen die Teilnehmer mit dem Riechtraining, über welches sie zuvor ausführlich aufgeklärt worden waren und zu welchem sie schriftlich ihr Einverständnis erklärten.

Sie erhielten vier identische kleine braune 50 ml- Glasflaschen, in denen sich jeweils ein Mulltupfer, getränkt mit je einem Milliliter Eucalyptol, Eugenol, PEA beziehungsweise Citronellal befand. Die Flaschen wurden mit der Aufschrift des Duftstoffes versehen sowie einem Warnhinweis, der vor der Einnahme, besonders durch Kinder, schützen sollte.



Abb 16: Eine der vier 50 ml- Glasflaschen, mit denen das Training durchgeführt wurde

(Höhe mit Deckel ca. 8 cm)

www.glas-shop.com

Insgesamt dauerte das Training zwölf Wochen, in denen die Patienten und Probanden täglich jeweils morgens und abends an den Duftfläschchen riechen sollten. Die Übung beinhaltete das bewusste Schnüffeln an jeder der vier Flaschen mit jeweils einer Wiederholung nach einer kurzen Pause. Außerdem wurden die Patienten dazu angehalten, ein Riechtagebuch zu führen, in dem sie wöchentlich jeweils Sonntag morgens auf einer Skala von 1-10 die subjektiv wahrgenommene Intensität aller vier Duftstoffe einschätzen und eventuelle Besonderheiten, wie auftretende Parosmien, das Geruchsvermögen einschränkende Erkältungen, die Einnahme von bisher nicht bekannten Medikamenten und andere Erscheinungen notieren sollten.

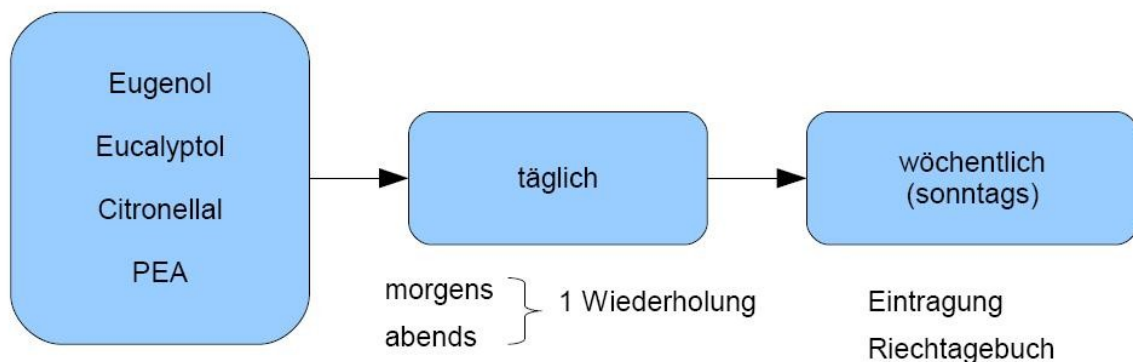


Abb 17: Ablauf des Trainings

Aller drei Wochen erhielten sie von der Versuchsleiterin einen Anruf, um auftretende Fragen zu besprechen und die Compliance damit ebenfalls zu erhöhen. Wenn die Patienten, beziehungsweise nahe stehende Personen, nach der Hälfte der Zeit feststellten, dass die Duftfläschchen stark an Intensität verloren beziehungsweise sich die Düfte in ihrer Qualität veränderten, wurden ihnen neue ausgehändigt.

3.6. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft EXCEL (Microsoft Office 10) ausgewertet.

Zur Berechnung der Signifikanz der Mittelwertunterschiede wurden T-Tests angewendet. Die Berechnung des T-Werts für unabhängige Stichproben erfolgte nach „G. Bärwolff: Höhere Mathematik für Naturwissenschaftler und Ingenieure“ ^{BÄRWOLFF, 2005}. Die Berechnung des T-Werts für abhängige (gepaarte) Stichproben erfolgte nach „R. Koch: Kompendium Medizinische Biometrie für Medizin- und Public-Health-Studenten“ ^{KOCH, 2004}.

Die zugehörigen P-Werte für die durchweg einseitigen Tests wurden auf Grund der Unzulänglichkeit des Programms EXCEL mit Hilfe eines Online-Rechners (Web-Adresse: <http://www.danielsoper.com/statcalc/calc08.aspx>; letztmalig besucht: 20.06.2011) durchgeführt.

Zur Untersuchung der Homogenität, mit der verschiedene Merkmalsausprägungen über verschiedene Gruppen verteilt sind, wurde ein Chi-Quadrat-Homogenitätstest nach „R. Koch: Kompendium Medizinische Biometrie für Medizin- und Public-Health-Studenten, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Institut für Medizinische Informatik und Biometrie, 2004, S.14“ durchgeführt und die entsprechenden Chi-Quadrat-Werte berechnet. Die zugehörigen P-Werte wurden auf Grund der bereits genannten Unzulänglichkeit des Programms EXCEL mit Hilfe eines weiteren Online-Rechners (Web-Adresse: <http://www.graphpad.com/quickcalcs/pvalue1.cfm>; letztmalig besucht: 20.06.2011) durchgeführt.

Für die statistische Auswertung wurden im Vorfeld der Untersuchungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ beziehungsweise ein Signifikanzniveau von $\varepsilon = 0,95$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Patienten, die am Training teilnahmen

40 der in die Studie aufgenommenen Patienten führten das Riechtraining gemäß der Anweisungen durch und unterzogen sich der Abschlussuntersuchung (8 drop outs= 16,7%). Von ihnen waren 14 (35%) männlichen und 26 (65%) weiblichen Geschlechts im durchschnittlichen Alter von 56,7 (± 11 SD, Range 23-79).

Der Schweregrad der Riechstörung, eingeschätzt anhand des SDI- Wertes, zeigte sich wie folgt verteilt: 13 (32,5%) Patienten waren funktionell anosmisch, 25 (62,5%) hyposmisch, und zwei (5%) grenzwertig normosmisch bei subjektiv deutlich eingeschränktem Riechvermögen. Als Ursachen der Riechstörung gaben 24 (60%) einen vorangegangenen viralen Infekt der oberen Atemwege, sechs (15%) ein Schädel- Hirn- Trauma an und zehn (25%) Patienten war kein Ereignis erinnerlich, das sie in Zusammenhang mit der aufgetretenen Riechstörungen brachten. Bei der Erkrankungsursache fand sich bei den Riechstörungen nach Trauma ein deutlich höherer Anteil an Anosmikern (66,7%) als Hyposmikern (33,3%), im Gegensatz zur postviralen Riechstörung: funktionell anosmisch 26,1%, hyposmisch nach SDI- Test 69,6%.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Patienten, die compliant trainierten, betrug bei Erstvorstellung 48,3 Monate ($\pm 81,1$ SD, Range 3- 372 Monate).

In der näheren Anamnese bezüglich der Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf das Riechvermögen haben, ergaben sich folgende Werte:

13 (32,5%) Patienten berichteten über Parosmien und sechs (15%) über Phantosmien vor Beginn des Trainings.

34 (85%) der Patienten waren Nichtraucher, zwei (5%) Raucher und vier (10%) machten keine konkreten Angaben.

20 (76,9%) der teilnehmenden Frauen befanden sich nach der Menopause, vier (15,4%) waren prämenopausal und zwei (7,7%) machten keine Angabe. Von den postmenopausalen Frauen konsumierten drei (15% der postmenopausalen Frauen) Hormonersatzpräparate. Somit standen zum Zeitpunkt der Untersuchung sieben (26,7% der teilnehmenden Frauen) unter dem Einfluss von weiblichen Geschlechtshormonen.

4.1.2. Kontrollgruppe

Alle 20 der in die Studie aufgenommenen Patienten, die der Kontrollgruppe zugeordnet wurden, unterzogen sich der Abschlussuntersuchung (0 drop outs).

Der Kontrollgruppe wurden neun (45%) Frauen und elf (55%) Männer zugeordnet, das durchschnittliche Alter lag bei 61,7 Jahren ($\pm 13,1$ SD, Range 25-76). Von ihnen zeigten nach Durchführung des SDI- Tests mit den Sniffin' Sticks sieben (35%) eine funktionelle Anosmie, zwölf (60%) eine Hyposmie sowie einer (5%) eine grenzwertige Normosmie. Eine ausführliche Anamnese bezüglich der Erkrankungsursache ergab bei 14 Patienten (70%) eine postviral aufgetretene Riechstörung, vier (20%) Patienten beschrieben keinen erinnerlichen Auslöser ihrer Erkrankung (idiopathisch) und zwei (10%) Patienten brachten die aufgetretene Riechstörungen in kausalem Zusammenhang mit einem schädel- Hirn-Trauma. Die Erkrankungsdauer betrug durchschnittlich 51,8 Monate ($\pm 78,4$ SD, Range 3-348). Zum Teil beschrieben sie ebenfalls ausgeprägte Phantosmien (zwei Patienten=10%) und Parosmien (acht Patienten= 40%).

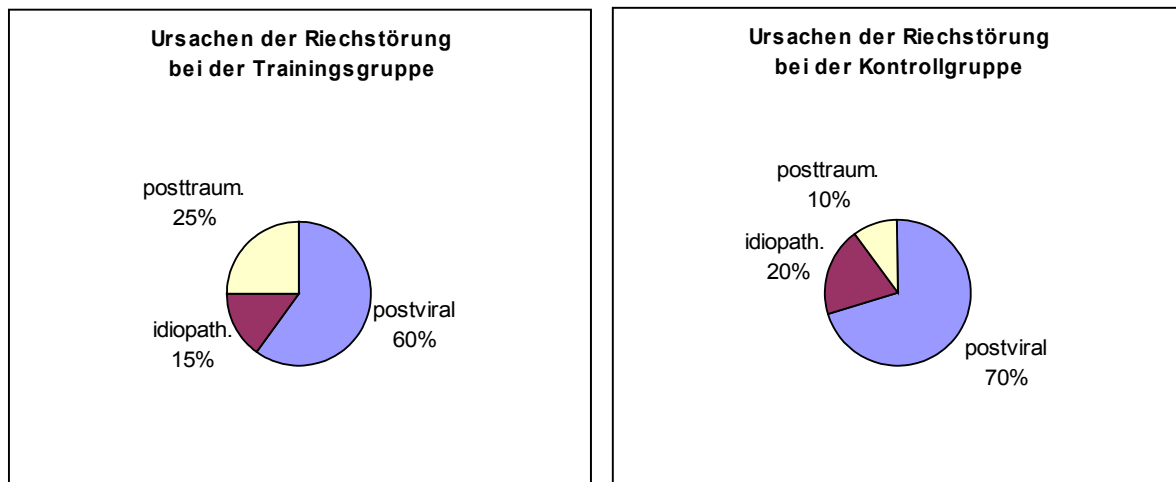


Abb 18: Ursachen der Riechstörung bei der Trainingsgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich

Unter den 20 Patienten befanden sich 3 (15%) Raucher; alle neun teilnehmenden Frauen befanden sich nach der Menopause, eine (11,1% der Frauen) von ihnen nahm ein Hormonersatzpräparat ein.

4.1.3. Probanden

Alle der zwölf freiwilligen Probanden, die am Riechtraining teilnahmen unterzogen sich der Abschlussuntersuchung (drop out=0). Von ihnen waren vier (33,3%) weiblichen und acht (66,7%) männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter lag bei 41,6 Jahren (± 13 SD, Range 22-63). Unter ihnen befanden sich zwei (16,7%) Raucher; zwei (50%) der teilnehmenden Frauen befanden sich nach der Menopause, keine von ihnen nahm Hormonersatzpräparate ein.

4.1.4. Eigenschaften der Gruppen im Vergleich

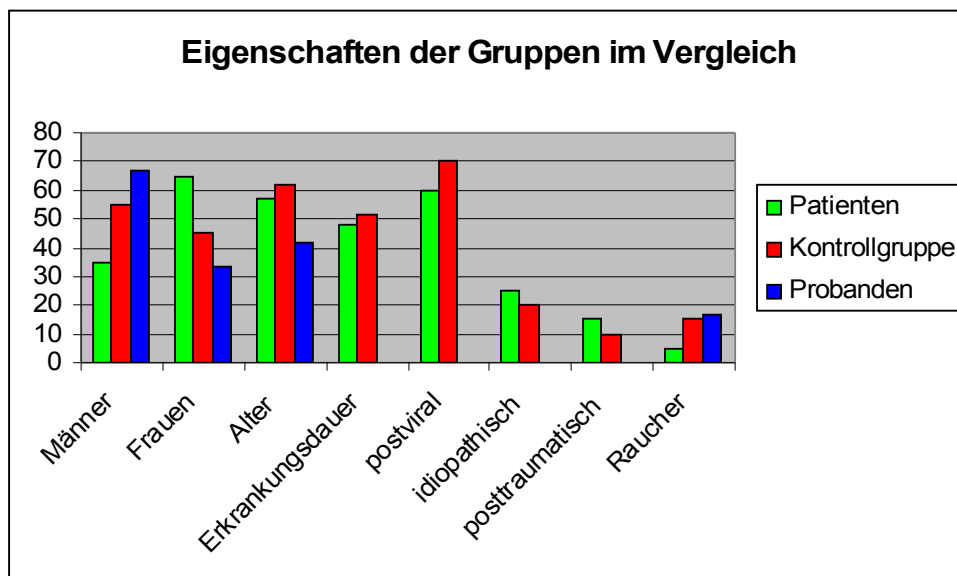


Abb 19: Eigenschaften der Gruppen im Vergleich

(Geschlecht, Erkrankungsdauer, Raucher, Erkrankungsursache (postviral, posttraumatisch, idiopathisch) in %; Alter in Jahren, Erkrankungsdauer in Monaten)

Die Gruppe der trainierten Patienten und die Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant bezüglich Alter, Erkrankungsdauer sowie der olfaktorischen Sensitivität vor Studienbeginn. Im Speziellen zeigte sich kein signifikanter Mittelwertunterschied des SDI sowie der Riechschwellen der vier Duftstoffe, mit denen trainiert wurde.

Tab 3: deskriptive Statistik (1. Teil)

	Alter	Dauer	SDI prä	PEA prä	Euc prä	Citr prä	Eug prä
Pat.- MW	56,70	48,30	18,88	2,61	4,70	4,63	5,03
SD	11,00	81,10	6,17	2,11	2,09	2,05	2,14
N	40	40	40	40	40	40	40
Kon.- MW	61,70	51,80	19,15	3,45	4,60	4,50	4,00
SD	13,10	78,40	6,19	3,17	2,09	2,21	2,43
N	20	20	20	20	20	20	20
Vergleichsgröße (T-Wert)	0,08	0,01	0,01	0,06	0,01	0,01	0,08
P-Wert (einseitig)	0,47	0,50	0,50	0,48	0,50	0,50	0,47
sign. MW-Unterschied?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Pat.: Patienten, die am Training teilnahmen, Kon.: Kontrollgruppe, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, N: Anzahl, t: Quantil der T-Verteilung, prä: Werte vor der Durchführung des Trainings, PEA: Wahrnehmungsschwelle von Phenylethylalkohol, Euc: Eucalyptol, Citr: Citronellal, Eug: Eugenol)

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Merkmale Geschlecht, Anzahl der Raucher, Anzahl der hormonell beeinflussten Teilnehmer, Erkrankungsursache sowie Unterteilung der Teilnehmer in die Schweregrade der Riechstörung „Normosmie“, „Hyposmie“ und „funktionelle Anosmie“.

Tab 4: deskriptive Statistik (2. Teil)

	Geschlecht		Hormone		Raucher	
	männlich	weiblich	ja	nein	ja	nein
Patienten	14	26	7	19	2	38
Kontrollgruppe	11	9	1	10	3	17
Summe	25	35	8	29	5	55
Homogenitätstest:						
Testgröße (Chi-Quadrat-Wert)	2,194		1,899		1,745	
P-Wert	0,07		0,08		0,09	
sign. Unterschied?	nein		nein		nein	

Tab 5: deskriptive Statistik (3. Teil)

	Diagnose			Ursache			Summe
	Hyposmie	funkt. Anosmie	Normosmie	postviral	posttraum.	idiopath.	
Patienten	25	13	2	24	6	10	40
Kontrollgruppe	12	7	1	14	2	4	20
Summe	37	20	3	38	8	14	60
Homogenitätstest:							
Testgröße (Chi-Quadrat-Wert)	0,039			0,603			
P-Wert	0,42			0,22			
sign. Unterschied?	Nein			nein			

4.2. Auswertung des Riechtests „Sniffin’ Sticks“

4.2.1. Trainingsgruppe versus Kontrollgruppe

Die Gruppe der trainierten Patienten erzielte bei den Sniffin’ Sticks eine Veränderung des SDI- Wertes (Werte nach Training abzüglich des Wertes vor Beginn des Trainings) zwischen -13 und 14,75. Die durchschnittliche Verbesserung des SDI lag bei 3,14 ($\pm 5,95$), was einer signifikanten Mittelwertverbesserung entspricht. Die Kontrollgruppe hingegen erreichte Änderungen zwischen -5 und 7, damit eine deutlich geringe Spannweite, jedoch durchschnittlich 0,38 Punkte ($\pm 3,16$), einer nicht signifikanten Änderung des Mittelwertes.

Betrachtet man die Veränderung der einzelnen Untertests des SDI, findet man bei den trainierten Patienten die durchschnittlich größte, signifikante Verbesserung bei der Schwellenmessung von Phenylethylalkohol (erster Subtest) ($1,76 \pm 2,42$ SD) , gefolgt von ebenfalls signifikanten Verbesserung der Identifikation ($1,05 \pm 2,59$ SD). Die Mittelwerte der Differenzen der Diskrimination, nach abzüglich der Werte vor Riechtraining, zeigten hingegen keine signifikante Veränderung ($0,30 \pm 3,26$ SD).

Bei der Kontrollgruppe zeigten die Werte der Identifikation die größten Unterschiede (Verbesserung um durchschnittlich 0,50 Punkte $\pm 3,09$ SD), gefolgt von der Diskrimination (durchschnittlich leichte Verschlechterung um $-0,5 \pm 2,64$ SD) und der PEA- Schwelle ($0,13 \pm 1,66$ SD). Jedoch zeigte sich weder für den SDI insgesamt, noch für die drei Subtests eine signifikante Mittelwertveränderung im Beobachtungszeitraum.

Tab 6: Gruppenstatistik SDI- Differenzen der Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe

Gruppe	N	Test	MW	SD	Vergleichsgr. (T-Wert)	P-Wert	sign. MW-Unterschied?
K	20	SDI- Diff.	0,38	3,16	0,54	0,30	nein
T	40		3,14	5,95	3,34	0,0009	ja
K	20	PEA- Diff.	0,13	1,66	0,35	0,37	nein
T	40		1,76	2,42	4,60	0,00002	ja
K	20	Diskr.- Diff.	-0,15	2,64	-0,25	0,40	nein
T	40		0,30	3,26	0,58	0,28	nein
K	20	Ident.- Diff.	0,50	3,09	0,72	0,24	nein
T	40		1,05	2,59	2,56	0,007	ja

(K: Kontrollgruppe, T: Patienten, die am Training teilnahmen)

Die Gruppe der Patienten, die am Training teilnahm, erreichte im SDI eine maximale Verbesserung um 14,75 Punkte, die Kontrollgruppe hingegen nur von 7.

Tab 7: Minima und Maxima der Differenzen der Werte für SDI und PEA- Schwelle der Kontroll- und der Trainingsgruppe

Gruppe	N	Test	Range (Diff.)
K	20	SDI	-5 bis 7
T	40		-13 bis 14,75
K	20	PEA	-3,25 bis 4
T	40		-2 bis 9,25

(K: Kontrollgruppe, T: Patienten, die am Training teilnahmen, Diff.: Differenzen der Werte, die nach zwölf Wochen erzielt wurden minus der Werte vor dem Beobachtungszeitraum)

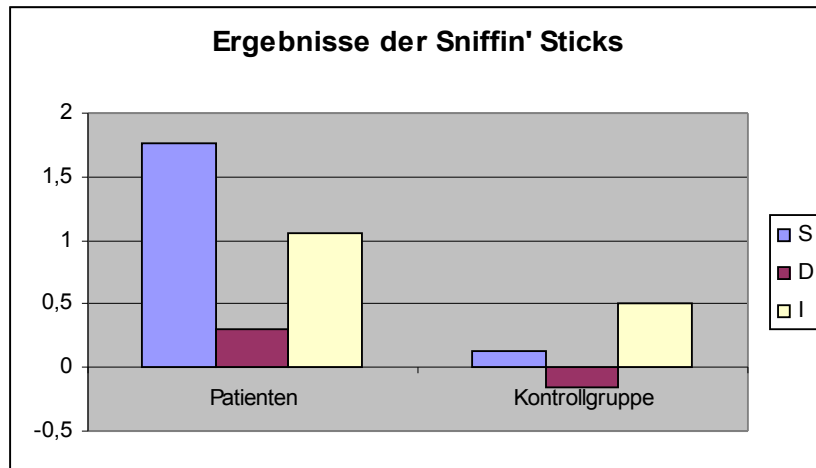


Abb 20: Ergebnisse der Sniffin' Sticks:

Differenzen SDI nach minus SDI vor dem Beobachtungszeitraum für die Patienten, die am Training teilnahmen gegenüber der Kontrollgruppe (S= Schwelle, D= Diskrimination, I= Identifikation)

4.2.2. Probanden

Im Vergleich der Mittelwerte der Differenzen der Testergebnisse nach dem Training verglichen mit vor dem Training ergab sich bei der Gruppe der gesunden Probanden lediglich für die Diskriminationsfähigkeit, dem zweiten Teil innerhalb des SDI- Tests, eine signifikante Verbesserung. Die Schwellen für PEA, der Identifikationstest sowie der Gesamtwert des SDI- Tests veränderten sich jedoch nicht signifikant.

Tab 8: Gruppenstatistik SDI- Differenzen und Differenzen der drei Untertests des SDI der Probanden

N	Test	MW	SD	Vergleichsgröße (T-Wert)	P-Wert	sign. MW-Unterschied?
12	SDI- Diff.	1,48	4,51	1,14	0,14	nein
12	PEA- Diff.	0,81	3,40	0,83	0,22	nein
12	Diskr.- Diff.	0,92	1,73	1,84	0,046	ja
12	Ident.- Diff.	-0,25	1,29	-0,67	0,26	nein

Es ergaben sich für die Probanden für den SDI gesamt sowie die PEA- Schwelle folgende Minima und Maxima:

Tab 9: Minima und Maxima der Differenzen der Werte für SDI und PEA- Schwelle der gesunden Probanden

N	Test	Range (Diff.)
12	SDI	-5,25 bis 8
12	PEA	-4,25 bis 8

4.3. Auswertung der Schwellen von Eucalyptol, Eugenol, Citronellal

4.3.1. Trainingsgruppe versus Kontrollgruppe

Bei den Werten der Riechschwellen für die drei Düfte, mit denen außer Phenylethylalkohol trainiert wurde, findet sich in der Trainingsgruppe der größte Trainingseffekt für Eucalyptol: Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Mittelwertes um $-0,80 \pm 1,59$ SD, wobei hier das negative Vorzeichen aufgrund einer inversen Bezeichnung der verschiedenen Konzentrationen als Verbesserung gewertet werden muss. Gefolgt wurde dies von Eugenol ($-0,78 \pm 1,82$ SD) sowie Citronellal ($-0,48 \pm 1,26$ SD), die ebenso eine signifikante Verbesserung zeigten. Alle drei Düfte wurden somit von der Trainingsgruppe nach Durchführung des Riechtrainings bei durchschnittlich geringerer Duftintensität wahrgenommen als vor dem Training. Deutlich wird, dass vor allem die Duftstoffe, die einen trigeminalen Anteil aufweisen (vor allem Eucalyptol aber auch Eugenol) gegenüber den fast ausschließlich olfaktorisch stimulierenden (PEA und Citronellal) nach regelmäßiger Exposition einen deutlicheren Trainingseffekt zeigten.

In der Kontrollgruppe blieben die Schwellenwerte für Eucalyptol annähernd gleich ($-0,10 \pm 1,21$ SD). Citronellal ($0,35 \pm 1,39$ SD) und Eugenol ($0,4 \pm 1,50$ SD) wurden bei der zweiten Testung durchschnittlich sogar als weniger intensiv wahrgenommen. Insgesamt zeigte sich aber keine signifikante Veränderung der Riechschwellen.

Tab 10: Gruppenstatistik Schwellen- Differenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol

Gruppe	N	Test	MW	SD	Vergleichsgr. (T-Wert)	P-Wert	sign. MW-Unterschied?
K	20	Eucalyptol-Diff.	-0,10	1,21	-0,37	0,36	nein
T	40		-0,80	1,59	-3,18	0,0014	ja
K	20	Citronellal-Diff.	0,35	1,39	1,13	0,14	nein
T	40		-0,48	1,26	-2,41	0,010	ja
K	20	Eugenol-Diff.	0,40	1,39	1,29	0,11	nein
T	40		-0,78	1,82	-2,71	0,0050	ja

(negatives Vorzeichen hier als „Verbesserung“ zu werten, da die Konzentrationen invers bezeichnet wurden: Konzentration „1“ als geringste, „8“ als maximale Duftkonzentration)

In der Gruppe der Patienten, die am Riechtraining teilnahmen zeigten sich für die Trainingsduftstoffe wie auch beim SDI größere Verbesserungen der Schwellen als in der Kontrollgruppe.

Tab 11: Minima und Maxima der Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol

Gruppe	N	Test	Range (Diff.)
K	20	Eucalyptol	3 bis -2
T	40		2 bis -7
K	20	Citronellal	5 bis -2
T	40		4 bis -3
K	20	Eugenol	4 bis -2
T	40		3 bis -6

4.3.2. Probanden

In der Gruppe der gesunden Probanden kam es zu einer durchschnittlich verbesserten Wahrnehmung nur für Eucalyptol ($-0,5 \pm 0,90SD$). Die Differenz für Citronellal blieb annähernd gleich ($0,08 \pm 0,79 SD$), Eugenol wurde diskret schlechter wahrgenommen ($0,17 \pm 1,11 SD$). Signifikant war hierbei nur die Veränderung der Eucalyptol- Schwelle. Somit zeigte sich nach Durchführung des zwölfwöchigen Riechtrainings ein Trainingseffekt für einen sowohl olfaktorisch, als aber auch stark trigeminal reizenden Duftstoff.

Tab 12: Gruppenstatistik Schwellen- Differenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der gesunden Probanden

N	Test	MW	SD	Vergleichsgröße (T-Wert)	P-Wert (einseitig)	sign. MW-Unterschied?
12	Eucalyptol-Diff.	-0,50	0,90	-1,92	0,041	ja
12	Citronellal-Diff.	0,08	0,79	0,35	0,37	nein
12	Eugenol- Diff.	0,17	1,11	0,53	0,30	nein

Die durchschnittlichen Schwellendifferenzen der Trainingsduftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol zeigten folgende Minima und Maxima:

Tab 13: Minima und Maxima der Differenzen der Schwellen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Probanden

N	Test	Range (Diff.)
12	Eucalyptol	1 bis -2
12	Citronellal	1bis -2
12	Eugenol	3 bis -1

4.4. Riechtagebücher (Patienten und Probanden)

Die Auswertung der Riechtagebücher, das heißt die subjektive Wahrnehmung der Geruchsleistung der Patienten, wurde anhand eines Vergleiches der Eintragungen in Woche zwölf minus der Woche eins des Trainingszeitraumes vorgenommen. Es waren hierbei die Werte zwischen 0 (es wird nichts wahrgenommen) und zehn (es wird eine extrem intensive Riechempfindung ausgelöst) möglich. Es ergab sich eine signifikante Verbesserung des Riechvermögens für alle vier Duftstoffe, mit denen das Training durchgeführt wurde. Insbesondere Eucalyptol wurde im Verlauf stärker wahrgenommen, die drei anderen Duftstoffe veränderten sich annähernd gleich stark.

Tab 14: Statistik Riechtagebücher Differenzen (Patienten)

	Eug.	Euc.	PEA	Cit.
Pat.- MW	1,19	1,44	1,17	1,19
SD	2,05	2,10	1,73	1,79
N	36	36	36	36
Vergleichsgröße (T-Wert)	3,49	4,12	4,04	4,01
P-Wert (einseitig)	0,00066	0,00011	0,00014	0,00015
Signifikante Verbesserung?	ja	ja	ja	ja

Die durchschnittlichen Differenzen der subjektiven Riechintensitäten der Probanden in Woche 12 verglichen mit Woche 1 waren sogar leicht negativ, jedoch ließ sich keine signifikante Verschlechterung nachweisen.

Tab 15: Statistik Riechtagebücher Differenzen (Probanden)

	Eug.	Euc.	PEA	Cit.
Prob.- MW	0,00	-0,20	-0,10	-0,60
SD	1,63	1,14	2,81	1,84
N	10	10	10	10
Vergleichsgröße (T-Wert)	0	-0,6	-0,11	-1,03
P-Wert (einseitig)	0,5	0,28	0,46	0,15
Signifikante Verschlechterung?	nein	nein	nein	nein

Es muss davon ausgegangen werden, dass die mitgegebenen Duftfläschchen während des Untersuchungszeitraums an Duftintensität nachließen beziehungsweise ihre Qualität veränderten. Teilweise beschrieben die Patienten und Probanden in den Riechtagebüchern auch im wöchentlichen Abschnitt „Besonderes“ verbal eine Veränderung der Duftqualität („fangen anders an zu riechen- vielleicht zu alt?“, „Eugenol mit ‚schokoladigem Anteil‘“). Insbesondere der „Zitronenduft“ wurde in der Wahrnehmung als verändert wahrgenommen („Zitronenduft ist nicht echt“, „die Duftnote bei Zitronenduft ist fast nicht mehr erkennbar“), Eucalyptus hingegen als sehr dominierend („ bei ‚Eucalyptusduft‘ zeitweise sehr starke Reaktion, dass ein leichtes Brennen in der Nase zu spüren ist!“).

Auch andere, neue Geruchsereignisse wurden schriftlich festgehalten („ konnte erstmals meine drei Teesorten riechen und identifizieren“, „leichte Riecherfolge in meinem Umfeld“). Phantosmien und Parosmien veränderten sich ebenso, zum Teil sehr imposant: „Zwiebelgeruch ist weg, dafür ist langsam der Geruch von Rauch- Feuer da“, „Brandgeruch wird schwächer, plötzlich riecht alles nach Urin“, „Urin weg, Kräuter sind im Geschmack

stärker geworden, im Geruch zu unterscheiden“. Ebenso konnten gesundheitliche Beeinträchtigungen („Heuschnupfen“, „Erkältung“) festgehalten werden. Auch tageszeitliche Unterschiede des Riechens wurden dargestellt („morgens besser als abends“). Darüber hinaus wurde offensichtlich, wie stark das Riechtraining manchen Alltag dominierte („erstmalig taucht Riechtraining im Traum auf“).

4.5. Beeinflussung von Phantosmien und Parosmien

Sechs der Patienten, die am Training teilnahmen gaben vor Beginn des Beobachtungszeitraums das Vorhandensein einer Phantosmie, 13 das einer Parosmie an. Nach Durchführung des Riechtrainings berichteten jeweils zwei Patienten weniger von den angegebenen olfaktorischen Trugwahrnehmungen.

In der Kontrollgruppe gab ein Patient weniger eine Phantosmie nach zwölf Wochen an (zuvor zwei Patienten). Die Anzahl der Patienten, die eine Parosmie beschrieben, blieb konstant. Inwiefern das Riechtraining jedoch einen signifikanten Einfluss auf das Vorhandensein von Phant- und Parosmien hat, müssen künftige Studien mit größeren Fallzahlen zeigen.

Tab 16: Häufigkeiten der angegebenen Phantosmien und Parosmien vor und nach dem Beobachtungszeitraum

	Phantosmie prä	Phantosmie post	Parosmie prä	Parosmie post
Patienten	6	4	13	11
Kontrollgruppe	2	1	8	8

(prä: vor, post: nach dem Riechtraining bzw. Beobachtungszeitraum)

4.6. Einfluss von Dauer der Erkrankung

Die Patienten, die am Training teilnahmen, waren bei der Erstuntersuchung seit drei bis 372 Monaten erkrankt. Die durchschnittliche Dauer der Dysosmie betrug 48,3 Monate bei einer hohen Standardabweichung von ± 81 Monaten. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde die Gruppe der Patienten zur statistischen Auswertung in folgende Untergruppen eingeteilt: Erkrankungsdauer 0-14 Monate (Gruppe 0), 15-29 Monate (Gruppe1) und mehr als 29 Monate (Gruppe2).

Im Vergleich der drei Gruppen untereinander zeigten sich im Vergleich der Werte des SDI und der Schwellen der Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol folgende Ergebnisse: Im Vergleich der Gruppe mit der kürzesten zu der mit einer mittleren Erkrankungsdauer fand sich bei der Differenz der Eucalyptolschwelle ein signifikanter Unterschied der arithmetischen Mittelwerte. Demnach kam es bei Gruppe 0 zu keiner signifikanten Verbesserung der Eucalyptolschwelle durch das Training, wohingegen Gruppe 1 eine gegenüber Gruppe 0 signifikante Verbesserung erreichte. Die Gruppe mit einer mittleren Erkrankungsdauer (Gruppe 1) zeigte im Gesamtwert des SDI sowie bei der Citronellalschwelle eine signifikante Verbesserung im Vergleich mit der Gruppe mit der längsten Erkrankungsdauer (Gruppe 2). Zusammenfassend ist kein konstanter Einfluss der Erkrankungsdauer auf das Ergebnis nach durchgeführtem Riechtraining nachweisbar. Es deutet sich an, dass eine mittlere Erkrankungsdauer, im Bereich von 15 bis 29 Monaten, einen positiven Einfluss hat und somit Patienten, die seit diesem Zeitraum an einer Riechstörung erkrankt sind, vom Riechtraining mehr profitieren.

Tab 17: Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	3,85	2,23	0,08	1,54	-1,15	-0,54	0,00
MW1	4,75	1,88	1,33	1,53	-0,60	-0,93	-1,60
MW2	0,35	1,10	-0,75	-0,08	-0,67	0,17	-0,58
SD0	4,79	2,27	2,60	2,50	1,14	0,97	1,58
SD1	5,67	2,31	3,42	1,64	2,16	0,96	1,88
SD2	6,84	2,76	3,57	3,40	1,15	1,64	1,68
N0	13	13	13	13	13	13	13
N1	15	15	15	15	15	15	15
N2	12	12	12	12	12	12	12
T-Wert 0 gegen 1	0,45	0,40	1,08	0,01	0,83	1,08	2,41
T-Wert 0 gegen 2	1,49	1,12	0,67	1,37	1,06	1,32	0,90
T-Wert 1 gegen 2	1,83	0,80	1,54	1,63	0,10	2,18	1,46
P-Wert 0 gegen 1 (einseitig)	0,33	0,35	0,16	0,50	0,21	0,16	0,012
P-Wert 0 gegen 2 (einseitig)	0,075	0,14	0,25	0,092	0,15	0,10	0,19
P-Wert 1 gegen 2 (einseitig)	0,040	0,22	0,068	0,058	0,46	0,019	0,078
sign. MW-Unterschied 0 gegen 1?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja
sign. MW-Unterschied 0 gegen 2?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 1 gegen 2?	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein

(Gruppe 0= unter 15 Monaten, 1= 15 bis 29 Monate, 2= über 29 Monate)
(MW/ SD/ N 0,1,2: Mittelwert / Standardabweichung/ Anzahl der Gruppen 0,1,2;
dif: Differenzen der Werte nach minus vor dem Training)

4.7. Einfluss von Ursache der Riechstörung

Als Ursache für die Riechstörung gaben die Patienten einen vorangegangenen Virusinfekt der oberen Atemwege (Ursache: postviral) oder ein Schädel- Hirn- Trauma (posttraumatisch) an. Einige Patienten konnten auch keinen Zusammenhang zu einem möglichen Auslöser des Defizits benennen (idiopathische Riechstörung). Im Vergleich der drei Erkrankungsursachen ergaben sich im Vergleich der Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen beziehungsweise der Schwellen der Duftstoffe, mit denen trainiert wurde, folgende Ergebnisse: Lediglich im Vergleich der postviralen mit der idiopathischen Gruppe fand sich eine signifikanter Veränderung der Diskrimination, Identifikation und der Wahrnehmungsschwelle von Citronellal. Die Diskriminationsfähigkeit und Wahrnehmung von Citronellal zeigte sich durch eine postvirale Riechstörung begünstigt, die Identifikationsfähigkeit konnte demgegenüber bei idiopathischen Riechstörungen im Vergleich stärker verbessert werden.

Insgesamt kann man von keiner konsequenten Beeinflussung des therapeutischen Effektes eines Riechtrainings durch die Erkrankungsursache ausgehen. Eine Verbesserung durch gezieltes Training ist demzufolge weitestgehend unabhängig vom auslösenden Ereignis möglich.

Tab 18: Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe in Abhängigkeit der Erkrankungsursache

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW1	3,67	1,88	1,13	0,67	-0,71	-0,71	-0,92
MW2	0,67	0,83	-0,83	0,50	-1,00	-0,67	0,00
MW4	3,35	2,05	-1,00	2,30	-0,90	0,20	-0,90
SD1	5,20	2,06	2,63	2,70	1,85	1,00	1,89
SD2	7,08	1,66	3,87	2,66	1,26	1,21	2,10
SD4	7,18	3,52	3,94	2,06	1,10	1,69	1,52
N1	24	24	24	24	24	24	24
N2	6	6	6	6	6	6	6
N4	10	10	10	10	10	10	10
T-Wert 1 gegen 2	1,18	1,14	1,49	0,14	0,36	0,09	1,04
T-Wert 1 gegen 4	0,14	0,18	1,85	1,71	0,30	1,96	0,02
T-Wert 2 gegen 4	0,73	0,79	0,08	1,52	0,17	1,09	1,00
P-Wert 1 gegen 2 (einseitig)	0,12	0,13	0,074	0,44	0,36	0,46	0,15
P-Wert 1 gegen 4 (einseitig)	0,44	0,43	0,037	0,048	0,38	0,029	0,49
P-Wert 2 gegen 4 (einseitig)	0,24	0,22	0,47	0,075	0,43	0,15	0,17
sign. MW-Unterschied 1 gegen 2?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 1 gegen 4?	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein
sign. MW-Unterschied 2 gegen 4?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(1= postviral, 2= posttraumatisch, 4= idiopathisch)

(MW/ SD/ N1,2,4: Mittelwert / Standardabweichung/ Anzahl für die Gruppen 1,2,4)

4.8. Einfluss von Alter

4.8.1. Patienten

Die Patienten wurden für die statistische Auswertung in drei Alterskategorien eingeteilt: unter 50 Jahre (N=9), 50 bis 59 (N=12) und über 59 Jahre (N=19).

Vor dem Training unterschieden sich die Patienten von 50 bis 59 signifikant von den über 59 Jährigen bezüglich der Diskriminationsfähigkeit und der Schwellenwahrnehmung der Duftstoffe Eucalyptol, Citronellal und Eugenol: Die Diskriminationsfähigkeit war bei den älteren Patienten signifikant besser ausgeprägt. Ebenso war die Wahrnehmung der drei eben genannten Duftstoffe bei den älteren Patienten signifikant besser als bei den jüngeren.

Tab 19: Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe vor dem Training in Abhängigkeit vom Alter

	SDI prä	S prä	D prä	I prä	Euc prä	Cit prä	Eug prä
MW0	19,61	2,39	8,89	8,33	5,44	4,78	5,22
MW1	17,33	3,00	7,08	7,25	5,83	5,67	6,17
MW2	19,51	2,46	9,53	7,53	3,63	3,89	4,21
SD0	7,30	1,82	3,55	3,46	1,94	2,49	2,49
SD1	7,28	2,42	2,78	3,14	2,69	2,35	2,17
SD2	4,90	2,12	2,17	2,78	1,01	1,29	1,65
N0	9	9	9	9	9	9	9
N1	12	12	12	12	12	12	12
N2	19	19	19	19	19	19	19
T-Wert 0 gegen 1	0,71	0,63	1,31	0,75	0,37	0,84	0,93
T-Wert 0 gegen 2	0,04	0,09	0,59	0,66	3,28	1,25	1,28
T-Wert 1 gegen 2	1,00	0,65	2,74	0,26	3,25	2,72	2,85
P-Wert 0 gegen 1 (einseitig)	0,24	0,27	0,10	0,23	0,36	0,21	0,18
P-Wert 0 gegen 2 (einseitig)	0,48	0,46	0,28	0,26	0,0015	0,11	0,11
P-Wert 1 gegen 2 (einseitig)	0,16	0,26	0,0052	0,40	0,0015	0,0055	0,0040
sign. MW-Unterschied 0 gegen 1?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 0 gegen 2?	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
sign. MW-Unterschied 1 gegen 2?	nein	nein	ja	nein	ja	ja	ja

(Altersgruppe 0= unter 50 Jahre, 1= 50-59 Jahre, 2= über 59 Jahre)
(MW/ SD/ N 0,1,2: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für die Gruppen 0,1,2, prä: vor Durchführung des Trainings)

Es wurden die Mittelwerte der Differenzen des SDI- Wertes beziehungsweise der Schwellen der Duftstoffe, mit denen trainiert wurde, der drei Altersgruppen miteinander verglichen. Hierbei fand sich bis auf eine signifikante Verbesserung des SDI- Wertes der ältesten Gruppe im Vergleich zur jüngsten Gruppe kein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den drei Gruppen. Folglich ist eine Verbesserung des Geruchssinns durch Riechtraining weitestgehend unabhängig vom Alter des Patienten.

Tab 20: Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol in Abhängigkeit vom Alter

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	-0,11	0,89	-1,11	0,11	-0,67	-0,44	-0,78
MW1	3,31	1,65	0,67	1,00	-1,17	-0,92	-1,42
MW2	4,57	2,25	0,74	1,53	-0,63	-0,21	-0,37
SD0	5,22	1,47	2,57	3,41	1,32	0,73	0,67
SD1	7,16	2,61	3,63	2,41	2,25	1,16	2,07
SD2	5,07	2,64	3,28	2,27	1,21	1,47	1,98
N0	9	9	9	9	9	9	9
N1	12	12	12	12	12	12	12
N2	19	19	19	19	19	19	19
T-Wert 0 gegen 1	1,21	0,78	1,25	0,70	0,59	1,07	0,89
T-Wert 0 gegen 2	2,26	1,44	1,48	1,31	0,07	0,45	0,60
T-Wert 1 gegen 2	0,57	0,62	0,06	0,61	0,86	1,40	1,41
P-Wert 0 gegen 1 (einseitig)	0,12	0,22	0,11	0,25	0,28	0,15	0,19
P-Wert 0 gegen 2 (einseitig)	0,016	0,081	0,075	0,10	0,47	0,33	0,28
P-Wert 1 gegen 2 (einseitig)	0,29	0,27	0,48	0,27	0,20	0,086	0,085
sign. MW-Unterschied 0 gegen 1?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 0 gegen 2?	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 1 gegen 2?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(Altersgruppe 0= unter 50 Jahre, 1= 50-59 Jahre, 2= über 59 Jahre)

(MW/ SD/ N 0,1,2: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für die Gruppen 0,1,2, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

4.8.2. Probanden

Bei der gleichen Einteilung der Probanden in oben genannte Altersgruppen fand sich lediglich für die PEA- Schwelle sowie die Diskrimination bei der mittleren Altersgruppe ein signifikant besseres Ergebnis nach dem Training im Vergleich zu den beiden anderen Altersgruppen. Darüber hinaus konnte kein signifikanter Mittelwertunterschied für die Differenzen des SDI- Wertes und der Düfte, mit denen die Probanden das Training zwölf Wochen lang durchführten, nachgewiesen werden.

Somit hat das Alter auch bei gesunden Teilnehmern keinen großen Einfluss auf die Veränderung des Geruchsinns durch Training. Die Fallzahl war bei dieser Betrachtung jedoch sehr klein: Gruppe 0 umfasste acht, Gruppe 1 drei, Gruppe 2 einen Probanden. Eine aussagekräftige Analyse des Einflusses des Alters von gesunden Probanden, die ein Riechtraining durchführen, erfordert eine deutlich höhere Teilnehmerzahl.

4.9. Einfluss von Geschlecht und Hormonstatus

4.9.1. Patienten

Betrachtet man die Mittelwerte der Differenzen der Schwellen der Trainingsduftstoffe sowie die Differenz des SDI- Wertes und seiner drei Teilttests, so findet man nur beim ersten Teilttest des SDI, der Schwellenbestimmung für die Wahrnehmung von PEA, einen signifikanten Mittelwertunterschied. Demnach nahmen die teilnehmenden Patientinnen den Rosenduft durchschnittlich besser wahr als die männlichen Patienten.

Tab 21: Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol Männer gegenüber Frauen

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	1,23	0,73	-0,14	0,64	-0,86	-0,29	-1,21
MW1	4,16	2,32	0,54	1,27	-0,77	-0,58	-0,54
SD0	5,27	1,41	4,07	1,65	2,11	1,07	1,89
SD1	6,14	2,69	2,79	2,99	1,27	1,36	1,77
N0	14	14	14	14	14	14	14
N1	26	26	26	26	26	26	26
T-Wert	1,51	2,05	0,63	0,72	0,16	0,69	1,12
P-Wert (einseitig)	0,069	0,024	0,27	0,24	0,44	0,25	0,13
sign. MW-Unterschied?	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

(0= männlich, 1= weiblich; MW/ SD/ N 0,1: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für Männer/ Frauen, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

Bei insgesamt sehr kleiner Fallzahl (vier Patientinnen prämenopausal) finden sich signifikante Unterschiede der Mittelwerte des SDI, der Diskrimination und der Identifikation bei Frauen nach der Menopause verglichen mit Frauen vor der Menopause. Demnach zeigten die Frauen nach der Menopause bei diesen drei Werten durchschnittlich größere Verbesserungen als die Patientinnen, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch vor der Menopause befanden.

Tab 22: Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol von prä- im Vergleich zu postmenopausalen Frauen

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	-1,00	2,25	-1,50	-1,75	-0,75	-0,75	-1,00
MW1	5,40	2,45	1,10	1,80	-0,75	-0,55	-0,50
SD0	8,37	2,06	2,65	4,19	2,22	0,96	0,82
SD1	5,47	2,93	2,75	2,57	1,12	1,50	1,99
N0	4	4	4	4	4	4	4
N1	20	20	20	20	20	20	20
T-Wert	1,96	0,13	1,73	2,28	0,00	0,25	0,49
P-Wert (einseitig)	0,031	0,45	0,049	0,016	0,50	0,40	0,31
sign. MW-Unterschied?	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein

(0= prämenopausal, 1= postmenopausal; MW/ SD/ N 0,1: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für prä-/ postmenopausal, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

Die Analyse des Einflusses der Einnahme von Hormonersatzpräparaten nach der Menopause deutet bei kleiner Gruppengröße darauf hin, dass es zu keiner signifikanten Veränderung des Mittelwertes unter Substitution weiblicher Geschlechtshormone nach der Menopause kommt.

Zusammengefasst bedeutet dies, dass das Geschlecht und der fehlende Einfluss von natürlichen weiblichen Geschlechtshormonen bei postmenopausalen Frauen diskret den therapeutischen Effekt des Riechtrainings variieren können.

4.9.2. Probanden

Auch bei den gesunden Probanden fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den durch Riechtraining erzielten Veränderungen des Geruchsinns im Vergleich der männlichen Probanden gegenüber den weiblichen.

Tab 23: Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol Männer gegenüber Frauen

	SDI_dif	S_dif	D_dif	l_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	0,44	-0,06	0,75	-0,25	-0,50	0,25	0,25
MW1	3,56	2,56	1,25	-0,25	-0,50	-0,25	0,00
SD0	4,45	2,52	2,05	1,39	0,76	0,46	1,28
SD1	4,45	4,63	0,96	1,26	1,29	1,26	0,82
N0	8	8	8	8	8	8	8
N1	4	4	4	4	4	4	4
T-Wert	1,15	1,30	0,45	0,00	0,00	1,03	0,35
P-Wert (einseitig)	0,14	0,11	0,33	0,50	0,50	0,16	0,37
sign. MW-Unterschied?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(0= männlich, 1= weiblich; MW/ SD/ N 0,1: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für Männer/ Frauen, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

Bezüglich des Einflusses von weiblichen Geschlechtshormonen, das heißt einem regelmäßigen Monatszyklus beziehungsweise der Einnahme von Hormonersatzpräparaten nach der Menopause, ist in der Probandengruppe aufgrund der zu geringen Fallzahl (zwei Frauen waren postmenopausal, wohingegen keine die Hormone substituierte) kein aussagekräftiger Vergleich möglich.

4.10. Einfluss von Nikotinkonsum

4.10.1. Patienten

Es nahmen lediglich zwei Raucher an der Studie teil, wodurch keine aussagekräftige Analyse des Einflusses vom Konsum von Nikotin möglich ist. Bei den zwei Rauchern konnte eine verbesserte Wahrnehmung von Eucalyptol und Eugenol nach dem Training festgestellt werden.

4.10.2. Probanden

Für die Probandengruppe kann auch keine Aussage aufgrund einer zu kleinen Fallzahl getroffen werden. Lediglich zwei der Probanden gaben den regelmäßigen Konsum von Zigaretten an, auch hier zeigt sich jedoch der Trend, dass das Rauchen keinen Einfluss auf das Ergebnis, das durch ein Riechtraining erzielt wird, hat.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von konsequentem Riechtraining auf das Riechvermögen von Patienten mit Hyposmie beziehungsweise funktioneller Anosmie im Vergleich zu einer in den verschiedenen Gruppenmerkmalen signifikant gleichen Kontrollgruppe sowie von gesunden Probanden.

Grundlage für diesen Therapieansatz bildeten hierbei bereits frühe Ergebnisse von Engen, der 1960 einen Trainingseffekt für verschiedene Duftstoffe nachwies. ^{ENGEN, 1960} Weiterhin wurde mehrfach bei Probanden mit spezifischer Anosmie ein positiver Trainingseffekt für Androstenon nachgewiesen. ^{WYSOCKI et al., 1989, MÖLLER et al., 1999} Jedoch gab es auch widersprüchliche Studien, die im Sinne der Adaptation an Duftstoffe eine verminderte Sensitivität gegenüber den Duftstoffen, mit denen trainiert wurde, nachweisen konnten.

^{LIVERMORE, HUMMEL, 2004}

5.1. Betrachtungen zur Patientenpopulation

Patienten die an einer Riechstörung leiden, beschreiben häufig Einschränkungen des täglichen Lebens, die meist zum ersten Arztkontakt führen. Vorrangig sind dies sehr häufig Probleme beim Zubereiten von Gerichten, verminderter Appetit, das versehentliche Essen von verdorbenen Lebensmitteln, verminderte Wahrnehmung des eigenen Körpergeruchs oder von verbranntem Essen, Stimmungsschwankungen, sowie Probleme im Arbeitsleben, wie Temmel et al. 2002 in einer Studie zeigten:

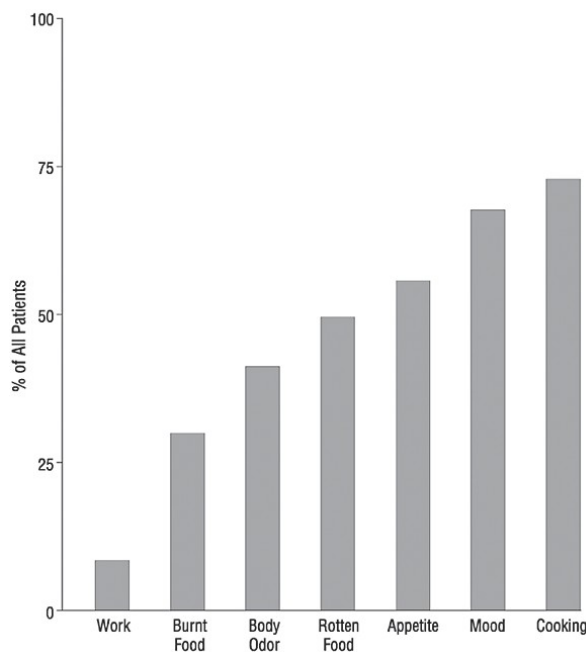


Abb 21: Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit Riechstörungen

TEMMELE et al., 2002

Die befragten Patienten gaben die ihnen bedeutsamen Beeinträchtigungen der Lebensqualität an (Angabe in der Abb. in % der befragten Patienten). In aufsteigender Wichtigkeit: Beeinträchtigungen im Arbeitsalltag, Wahrnehmung von verbranntem Essen, des eigenen Körpergeruchs, von verdorbenen Lebensmitteln, Appetitseinschränkungen, Beeinträchtigungen der Stimmung, Probleme beim Kochen)

Auch die Patienten der vorliegenden Studie gaben bei der Anamneseerhebung Beeinträchtigungen des täglichen Lebens an. Vorrangig waren dies eine verminderte Wahrnehmung von Aromen beim Essen, daraus resultierendes „Überwürzen“ des Essens, zudem eine deutliche Reduktion an Lebensqualität (beispielsweise durch fehlende Wahrnehmung von kommerziellen Düften, dem Duft von Blumen, dem eigenen Körpergeruch oder dem des Partners oder Kindes), aber auch fehlendes Erkennen von Gefahrensituationen (verdorbenes oder verbranntes Essen, Gasgeruch etc.).

In Auswertung der erhobenen Daten muss beachtet werden, dass bereits durch die Vorstellung der Patienten in einer Spezialsprechstunde der Universitätsklinik in Eigeninitiative beziehungsweise durch Überweisung durch einen niedergelassenen Facharzt eine Selektion des Klientels stattgefunden hat und man somit nicht von einem natürlichen Querschnitt durch die lokale Erkrankungspopulation ausgehen kann. Es ist eher von einer höheren Prävalenz an Riechstörungen auszugehen. So zeigten Temmel et al. in einer Studie 2002, dass 4% der untersuchten Patienten mit nachweislicher Beeinträchtigung des Riechvermögens eine normale Riechfunktion angaben. ^{TEMMELE et al., 2002} Im Besonderen sind dies Erkrankte, die sich in keine ärztliche Behandlung begeben aber auch solche, die sich

beispielsweise aufgrund eines geringeren Schweregrades der Erkrankung in ambulanter Behandlung beim HNO- Fach- beziehungsweise Hausarzt befinden.

Die Patienten konnten durch gezieltes Training des Geruchsinns das spezifische Riechen der Duftstoffe, mit denen sie trainierten, verbessern. Zudem konnte eine Verbesserung des gesamten Geruchsinns, also auf keine bestimmten Düfte bezogen, erreicht werden.

5.2. Betrachtungen zur Probandenpopulation

Die zuvor dargestellten Ergebnisse zeigen, dass das regelmäßige und konsequente Riechen an ausgewählten Duftstoffen zu einer Verbesserung der Riechleistung sowie von an Riechstörungen Erkrankten als auch Gesunden führt. Der Effekt bezieht sich bei den gesunden Probanden jedoch auf die Diskriminationsfähigkeit und die Wahrnehmungsschwelle von Eucalyptol. Bedacht werden muss hierbei, dass die selektierte Probandengruppe nicht einem natürlichen Bevölkerungsquerschnitt entspricht. Vielmehr bestand sie aus Akademikern verschiedener Berufsgruppen, was möglicherweise einen Einfluss auf die Gewissenhaftigkeit der Durchführung sowie die daraus resultierenden Ergebnisse hat.

5.3. Therapieoptionen bei Riechstörungen

Es existieren viele Ansätze zur Behandlung von Dysosmien, die nicht sinusal bedingt sind. Dies sind Versuche Riechstörungen zu therapieren, die durch einen vorangegangenen viralen Infekt der oberen Atemwege, durch Schädel- Hirn- Traumata, iatrogen durch beispielsweise Nasen- oder Nasennebenhöhlenoperationen, durch die Einwirkung von Noxen ausgelöst werden oder aber keine erkennbare Ursache haben. Bislang konnte bei diesen Erkrankungsformen eine suffiziente Wirksamkeit der erprobten Therapien nicht sicher und dauerhaft nachgewiesen werden.

Viele Ansätze beziehen sich zumeist auf die orale Gabe von Medikamenten. Minocyclin als Antibiotikum mit antiapoptotischen Eigenschaften, wird erfolgreich in der Erforschung verschiedener Tumorarten wie dem Mammacarcinom eingesetzt^{DUMONT et al., 2010}, führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Riechleistung von Hyp- und Anosmikern.^{REDEN et al., 2011}

Zur Behandlung der postviralen Riechstörung wurde Alphaliponsäure eingesetzt, ein Medikament das vor allem bei der Polyneuropathie bei der Grunderkrankung Diabetes

mellitus erfolgreich eingesetzt wird. ^{ZIEGLER et al., 2004} Hierbei konnte ein positiver Effekt im Sinne einer verbesserten Riechleistung und eines reduzierten Auftretens von Parosmien nach der Anwendung beobachtet werden, was wahrscheinlich auf einer verbesserten Regenerationsfähigkeit durch Freisetzung von Nervenwachstumsfaktoren zurückzuführen ist. Jedoch stehen hierbei doppelblinde, placebo- kontrollierte Studien noch aus. ^{HUMMEL et al., 2002} Für Zink als essentielles Spurenelement und die Vitamine A und B konnte bislang kein therapeutischer Nutzen bei Dysosmien nachgewiesen werden. ^{HENKIN et al., 1976 ; HEILMANN et al., 2004; LILL, 2007}

Durch das Fehlen wissenschaftlich fundierter Behandlungsmethoden durch die orale Einnahme von Präparaten wird der Fokus auf die alternativen Therapieversuche gerichtet. Bislang wird der Einsatz von Akupunktur als sehr kontrovers diskutiert. Fallbeispiele belegen durchaus einen positiven Effekt auf die Riechschwelle von gesunden Probanden ^{ANZINGER et al., 2009}, unklar ist jedoch ob dieser Effekt auch auf erkrankte Patienten dauerhaft übertragbar ist. ^{MICHAEL, 2003; TANAKA et al., 1999; HAUSWALD et al., 1998}

Das Riechtraining stellt einen einfachen und zur Einnahme von Chemotherapeutika alternativen Behandlungsweg dar. Durch gezieltes und regelmäßiges Reizen des Nervus olfactorius und Nervus trigeminus mit verschiedenen Duftstoffen lässt sich bei Gesunden wie auch erkrankten Patienten eine Verbesserung der Schwellenwahrnehmung der Düfte mit denen trainiert wurde, als auch eine allgemeine Verbesserung des Geruchsinns, erreichen. Dies ist nicht nur in objektivierbaren Tests nachweisbar, sondern wird in großem Maße auch von den Betroffenen selbst wahrgenommen und als wohltuend geschildert. Durch die Wiedererlangung des Riechens beziehungsweise der wesentlichen Verbesserung der vorhandenen Restwahrnehmung lässt sich die Lebensqualität entscheidend verbessern. Die Patienten können zudem wieder aktiver am Leben teilhaben, Gefahrensituationen besser erkennen und sogar in das Arbeitsleben reintegriert werden.

5.4. Der therapeutische Effekt des Riechtrainings: Einflussfaktoren

Erkrankungsdauer

Besonders bei der Erkrankungsdauer findet sich in der vorliegenden Studie eine sehr große Streubreite (3- 372 Monate). Viele der Patienten gaben eine bereits lange währende Erkrankung an, wobei daher auch die Ursache der Erkrankung bei 25% nicht sicher erinnerlich war. Häufig wurden vor allem stärker ausgeprägte Riechstörungen erst nach einer Beeinträchtigung des Schmeckens von Aromen angegeben, einem Trend, der auch von

Deems et al. beobachtet wurde ^{DEEMS et al., 1991}. Ebenso gingen die Patienten häufig von einer Spontanremission der Beschwerden aus und warteten daher länger, bevor sie sich in eine ärztliche Behandlung begaben. Andere gaben bereits mehrere frustrane Therapieversuche an, zum Beispiel mit Alphasäure. Des Weiteren äußerten viele der Patienten die weit verbreitete Meinung, Riechstörungen seien irreversibel.

Überraschend ist jedoch, dass die Erkrankungsdauer keinen konsequenten Einfluss auf das durch Riechtraining erzielte Ergebnis hat. Insbesondere verwundert, dass erst kurz erkrankte Patienten im Durchschnitt keine signifikant besseren Ergebnisse in den Riechtests erzielten als die bereits länger erkrankten. Die verbesserte Wahrnehmung von Eucalyptol, einem Duftstoff, der besonders den Nervus trigeminus reizt, ist bei mittlerer Erkrankungsdauer begünstigt. Somit deutet sich an, dass bei bereits länger bestehender Dysosmie vor allem ein Training des trigeminalen Anteils von Duftstoffen erfolgreich ist. Daher sollten zukünftige Therapieversuche bei längerer Erkrankungsdauer dem Training mit kombinierten Duftstoffen, also Düften die den Nervus olfactorius sowie den Nervus trigeminus stimulieren, gelten.

Ebenso profitierten Patienten mit mittlerer Erkrankungsdauer, im Bereich von 15 bis 29 Monaten, mehr von einem Riechtraining als kürzer oder länger erkrankte Patienten. Neben einer verbesserten Wahrnehmung von Eucalyptol konnte auch Citronellal signifikant besser wahrgenommen werden und der SDI- Wert und somit das allgemeine Riechvermögen verbessert werden. Offen bleibt, worauf dieser Effekt basiert. Möglicherweise begründet sich eine bessere Trainierbarkeit bei mittlerer Erkrankungsdauer durch eine in diesem Zeitraum durch die Patienten bewusster Wahrnehmung der Einschränkungen der Lebensqualität. Ebenso wäre eine größere Regenerationsfähigkeit zu diskutieren, was jedoch erst zukünftige Studien zeigen müssen.

Erkrankungsursache

Die Häufigkeitsverteilung der Erkrankungsursache entspricht in der vorliegenden Studie durch Ausschluss der sinusalen Erkrankungen nicht der Verteilung in der gesamten Patientenpopulation, die aufgrund einer Riechstörung einen Arzt konsultiert (vgl. ^{DAMM et al., 2004}).

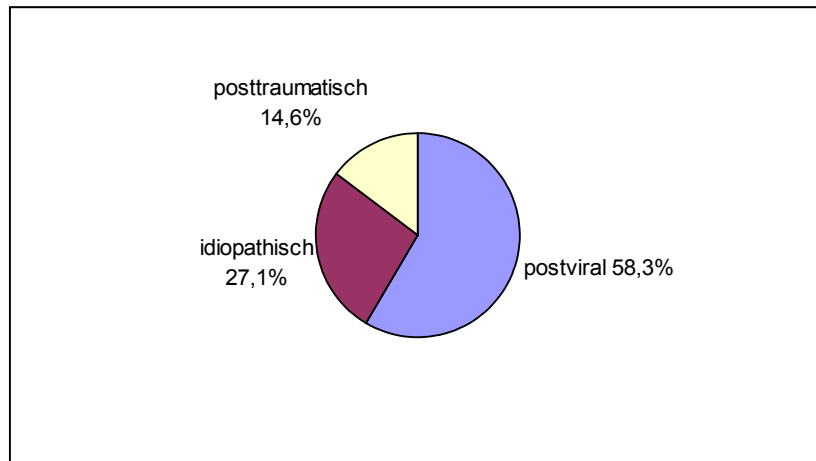


Abb 22: Erkrankungsursache der Patienten die am Training teilnahmen

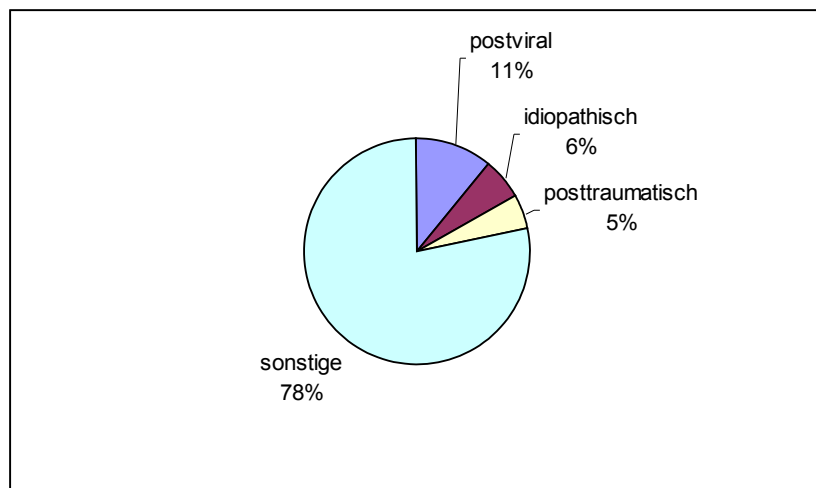


Abb 23: Erkrankungsursachen gesamtes Patientenkollektiv

(nach DAMM et al., 2004)

Die durch Traumata deutlich stärker ausgeprägte Riechstörung, das heißt das häufigere Auftreten einer funktionellen Anosmie im Vergleich zu der seltener vorherrschenden Hyposmie, entspricht auch den bisher in der Literatur dargestellten Verhältnissen. ^{DEEMS et al., 1991; DOTY et al., 1997} Jedoch haben die Ursachen der Erkrankung keinen nennenswerten Einfluss auf die Testergebnisse nach erfolgtem Training. Lediglich die Wahrnehmung von Citronellal sowie die Diskriminationsfähigkeit scheinen bei einer postviralen im Vergleich zu einer idiopathischen Riechstörung leicht begünstigt zu sein.

Es sollte bei diesen Betrachtungen bedacht werden, dass die Gruppe der posttraumatischen Riechstörungen in der vorliegenden Studie mit sechs Patienten einer recht kleinen Stichprobe entspricht.

Die Ursache der Erkrankung hat zusammenfassend keinen konsequenten Einfluss auf die Veränderung des Riechvermögens durch gezieltes Riechtraining.

Alter

Die Riechleistung nimmt mit zunehmendem Alter ab. ^{MURPHY et al., 2002; DOTY et al., 1984; TEMMEL et al., 2002} Es wird angenommen, dass dies möglicherweise durch die Abnahme der Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels begründet ist. ^{NAKAMURA et al., 1998} Diese These kann die vorliegende Studie nicht belegen. Die älteren, über 59 jährigen Patienten, wiesen bereits vor dem Training eine bessere Riechleistung bezüglich der Diskriminationsfähigkeit und der Schwellenwahrnehmung von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol auf, was im Widerspruch zu bisherigen Erkenntnissen steht.

Betreffend des Trainingseffektes zeigte sich bis auf einen durchschnittlich besseren SDI-Wert der ältesten im Vergleich zu den jüngsten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten. Daraus muss geschlossen werden, dass durch gezieltes und regelmäßiges Reizen des Geruchsinn eine Regeneration desselben nach Traumata oder viralen Infektionen, aber auch bei unbekannter Erkrankungsursache unabhängig vom Alter der Patienten möglich ist. Ebenso hat das Alter bei gesunden Teilnehmern keinen Einfluss auf den Benefit eines Riechtrainings.

Fraglich ist, wodurch der altersunabhängige Trainingseffekt begründet ist und warum bereits vor dem Training bessere Ergebnisse bei den objektiven Riechtests durch ältere Patienten erzielt wurden. Zur Einschätzung der Beeinflussung des Ergebnisses durch das Alter war eine Einteilung in drei Altersgruppen notwendig. Eine andere Einteilung würde mit einer entsprechend anderen Fallzahl ein geringfügig anderes Ergebnis zeigen. Des Weiteren muss beachtet werden, dass bereits durch die Vorstellung der Patienten in einer Spezialsprechstunde eine Selektion des Patientenkollektivs erfolgt ist. So stellen sich lediglich Patienten vor, die bewusst eine Beeinträchtigung des Geruchsinn bemerkt haben und unter einer Einschränkung der Lebensqualität leiden.

Geschlecht und Hormonstatus

In dieser Studie konnte im Gegensatz zu bisherigen Studien kein konsequenter signifikanter Unterschied des Trainingseffektes für Männer gegenüber Frauen nachgewiesen werden, was für die Patienten ebenso wie für die gesunden Probanden, die das Riechtraining durchführten, gilt. Lediglich bei der Wahrnehmung von PEA zeigten Patientinnen eine

durchschnittlich größere Verbesserung nach der Durchführung des Riechtrainings als die teilnehmenden Männer.

Das insgesamt recht geschlechtsunabhängige Ergebnis widerspricht den Erkenntnissen von Dalton et al. , die einen deutlicheren Trainingseffekt bei Frauen für die Duftstoffe Benzaldehyd und Citralva sahen. ^{DALTON et al., 2002} Es deutet sich jedoch an, dass es durch das Trainieren des Geruchsinns zu einer positiven Beeinflussung der Wahrnehmung von vorrangig den Nervus olfactorius stimulierenden Duftstoffe insbesondere bei Frauen kommt. Trotz geringer Fallzahl deutet diese Studie darauf hin, dass das Riechtraining bei Patientinnen nach der Menopause einen deutlicheren therapeutischen Effekt hat als bei prämenopausalen Patientinnen. Dies widerspricht ebenfalls der These von Dalton et al. So muss auch der Ausblick, den Dalton et al. geben, dass eine synthetische Hormontherapie bei Frauen und eine Antitestosterontherapie bei Männern eine Therapie von Riechstörungen unterstützen könnte, in Frage gestellt werden. ^{DALTON et al., 2002} Hughes et al. konnten 2002 wie auch in der vorliegenden Studie keinen Effekt einer Hormonersatztherapie auf das Riechvermögen der untersuchten Probandinnen aufzeigen. Es wurde eher eine Abnahme der olfaktorischen Wahrnehmungsfähigkeit mit Zunahme des Alters beobachtet. ^{HUGHES et al., 2002} Künftige Studien sollten mehr Frauen einschließen, die sich im reproduktiven Alter befinden beziehungsweise Frauen, die im postmenopausalen Zustand weibliche Geschlechtshormone substituieren. Somit kann ein möglicher Einfluss auf die Effektivität eines Riechtrainings durch Hormone belegt oder widerlegt werden.

Nikotinkonsum

Bezüglich des Nikotinkonsums fand sich lediglich für die Duftstoffe Eucalyptol und Eugenol ein signifikanter Mittelwertunterschied der Raucher gegenüber den Nichtrauchern bei insgesamt sehr kleiner Fallzahl an Rauchern, was eine Aussage über den Einfluss des Nikotinkonsum erschwert.

Der Unterschied in der Wahrnehmung von Eucalyptol bei den wenigen teilnehmenden Rauchern deutet darauf hin, dass vor allem Duftstoffe, die in besonderem Maße den Nervus trigeminus reizen, bei Rauchern zu einem deutlicheren Trainingseffekt führen. Möglicherweise ist dies auf eine stetige Stimulation des Nervus trigeminus durch den Zigarettenrauch zurückzuführen. Darüber hinaus konnte keine relevante Beeinflussung des Trainingseffektes durch den Konsum von Nikotin nachgewiesen werden. Dies entspricht der Studie von 2004 in Dresden, die keinen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen nachzuweisen vermochte ^{LANDIS et al., 2004} und widerspricht, zumindest was das Training des Riechens anbelangt, der Annahme, dass das Rauchen gar einen negativen Einfluss auf den Geruchssinn hat ^{FRYE et al., 1990} . Künftige Studien müssen auch hier bei deutlich höherer

Fallzahl an Rauchern zeigen, welchen Einfluss der Konsum von Nikotin tatsächlich auf die Effektivität eines Riechtrainings hat.

5.5. Die Selbsteinschätzung des Riechvermögens

Nicht nur Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen schätzen ihr Riechvermögen unzureichend ein. So zeigten Nordin et al. 1995 in einer Studie, dass insbesondere Alzheimerpatienten und Patienten mit Riechstörungen ihren Geruchssinn als normal beschrieben, was in Diskrepanz zur der objektivierbaren Riechleistung stand. ^{NORDIN et al., 1995} Aber auch Probanden mit intaktem Geruchssinn sind oftmals nicht in der Lage, ihr Riechvermögen adäquat einzuschätzen. ^{LANDIS et al., 2003}

Welge- Lüssen beschreibt jedoch in ihrer Zusammenfassung der bisherigen Erkenntnisse über Riech- und Schmeckstörungen eine etwas bessere Korrelation zwischen der eigenen Einschätzung des Riechvermögens und den gemessenen Werten bei Patienten, die sich mit dem Beschwerdebild der Riechstörung gezielt beim Arzt vorstellen. ^{WELGE-LÜSSEN, 2005}

Die Veränderung der olfaktorischen Wahrnehmung wurde von den Patienten dieser Studie vorwiegend auf die trigeminal reizenden Duftstoffe bezogen, was sich auch in der Wahrnehmungsschwelle der vier Duftstoffe nach dem Training widerspiegelt.

5.6. Riechtraining als alternative Therapie

Der positive Effekt des Riechtrainings wurde bereits in Tierexperimenten nachgewiesen. So konnte bei Ratten und Mäusen ^{VOZNESENSKAYA et al., 1995} sowie Lachsen ^{NEVITT et al., 1994} eine Steigerung der Sensitivität gegenüber bestimmten Duftstoffen nachgewiesen werden. Beim Menschen bezogen sich die meisten Versuche, den Geruchsnerven zu trainieren, auf das Erlernen oder Verbessern der Wahrnehmung von Androstenon bei spezifischer Anosmie. ^{WYSOCKI et al., 1989, MÖLLER et al., 1999} In Anbetracht der bisherigen Ergebnisse in Tierexperimenten und der Induzierbarkeit der Wahrnehmung von Androstenon beim Menschen, deuten die hier dargestellten Ergebnisse darauf hin, dass durch eine stetig wiederholte, kurze Duftexposition ein Wachstum von Rezeptorneuronen möglich wird.

Peripher oder zentral?

Die quantitativen Riechstörungen umfassen alle Veränderungen der Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen. Je nachdem, wodurch die Erkrankung ausgelöst wurde, kommt es zu Beeinträchtigungen der Riechbahn, die sehr verschieden sein können. Bei der postviralen Riechstörung finden sich Veränderungen auf histologischer Ebene. Es kommt zu degenerativen Veränderungen des olfaktorischen Epithels. ^{SEIDEN, 2004; YAMAGISHI et al., 1994} Zumeist findet sich bei dieser Erkrankungsursache ein Muster aus olfaktorischem und respiratorischem Epithel mit einer Reduktion der olfaktorischen Rezeptorneurone. ^{WELGE-LÜSSEN, 2005}

Die Patienten mit posttraumatischen Riechstörungen weisen mannigfaltige anatomische Veränderungen auf. So kann es zu Schädigungen auf dem gesamten Weg der Duftinformationsverarbeitung kommen, begonnen bei Schädigungen der olfaktorischen Rezeptorzellen, des Nervus oder Bulbus olfactorius sowie zentraleren Strukturen wie dem Gyrus rectus oder Gyrus orbitalis. ^{LIU et al., 2008}

Bei idiopathischen Riechstörungen kann der Ort der Läsion stark variieren oder nicht bekannt sein.

Die quantitativen Riechstörungen, die nicht sinusal bedingt sind, sind eine sehr komplexe Erkrankungsgruppe mit sehr verschiedenen anatomischen Veränderungen. Da das Riechtraining unabhängig von der Ursache der Erkrankung das Riechvermögen verbessern kann, stellt sich die Frage, worauf der Effekt beruht. Bisherige Erkenntnisse lokalisieren den Trainingseffekt ganz unterschiedlich. So wurden bisher periphere Veränderung der olfaktorischen Rezeptoren beobachtet: Im Vergleich von EOG' s und OEP' s zeigten Wang et al. 2003 bei Normosmikern nach dem Training mit Androstenon eine periphere Veränderung der olfaktorischen Rezeptoren. ^{WANG et al., 2003} Auf der anderen Seite wurden auch Adaptationsprozesse in der Peripherie beobachtet. ^{VANDERWOLF et al., 2001; DOVING et al., 1973} Zentral lokalisiert man das olfaktorische Lernen vor allem im basolateralen Kern der Amygdala sowie dem Hippocampus. ^{FREEMAN et al., 1982} Ebenso wird der Effekt in einigen Studien sowohl auf peripherer als auch auf zentraler Ebene gesehen. ^{WANG et al., 2003} Moss et al. zeigten 2003, dass bei gesunden Probanden bereits durch das Wahrnehmen ätherischer Öle eine Beeinflussung der Kognition, Aufmerksamkeit und Leistungsfähigkeit möglich ist. ^{MOSS et al., 2003} Wiederholt man diese Exposition regelmäßig, so könnte eine dauerhafte kognitive Veränderung resultieren. Dass die Kognition einen nicht unbeträchtlichen Einfluss auf die Riechfunktion hat, zeigen auch jüngste Erkenntnisse, nach denen besonders die Diskriminationsfähigkeit, aber auch in geringerem Maße die Fähigkeit, Düfte zu identifizieren, kognitiv beeinflussbar sind. Interessanterweise bleibt die Riechschwelle jedoch weitestgehend unbeeinflusst davon.

^{HUMMEL et al., 2010}

1960 führte Engen ein Training mit PEA, Heptan, Heptanal, Diaceton- Alkohol und Vanillin durch, wobei die Substanzen in immer der gleichen Reihenfolge dargeboten wurden. Der Trainingseffekt nahm für die später angebotenen Düfte ab. So wurde Vanillin als zuletzt dargebotener Duft am schwächsten wahrgenommen. ^{ENGEN, 1960} Ein möglicher Adaptionsprozess an die Düfte ist auch bei dieser Studie nicht auszuschließen. Den Teilnehmern wurde in der vorliegenden Studie freigestellt, in welcher Reihenfolge sie das Training mit den vier Düften durchführen. Somit ist nicht klar, welche Patienten und Probanden in immer der gleichen Reihenfolge trainierten. Dadurch könnte es zu einer Beeinflussung der Wahrnehmung der einzelnen Düfte gekommen sein.

Auch im Alltag ist der Effekt der Gewöhnung an Düfte nach längerer Exposition allgegenwärtig. Menschen die rauchen oder Knoblauch gegessen haben, nehmen diesen speziellen Duft selbst nicht mehr wahr. Ebenso adaptiert man an das eigene Parfum kurze Zeit nachdem man es aufgetragen hat. Daher sollte die Exposition während eines Riechtrainings immer nur in einem begrenzten Zeitintervall erfolgen, um eine dauerhafte Adaptation zu vermeiden.

Schließlich ist allein durch die Umstellung der Gewohnheiten der Teilnehmer und das bewusstere Schnüffeln eine Veränderung der Wahrnehmung möglich.

Zusammenfassend ist eine konkrete Lokalisation des therapeutischen Effektes des Riechtrainings nicht möglich. Zukünftige Studien müssen beispielsweise im Vergleich von Olfaktorisch evozierten Potentialen mit Elektroolfaktogrammen, als direkter Ableitung der Rezeptorpotentiale von der Oberfläche des olfaktorischen Epithels, oder auch funktionellen Magnetresonanztomographien zeigen, ob es durch die regelmäßige Stimulation des Geruchsinns zu einer peripheren Veränderung des olfaktorischen Epithels, zu einer Regeneration von Neuronen oder zu zentralen Umbauprozessen kommt.

Eine gewisse Spontanremission im Sinne einer Selbstheilung des Riechepithels muss zudem als möglicher Wirkmechanismus in Betracht gezogen werden. In der Literatur wird eine häufige Spontanerholung und Regeneration des olfaktorischen Epithels insbesondere bei postviralen Riechstörungen beschrieben, die zum Teil noch bis zwei Jahre nach Manifestation der Erkrankung auftreten kann. ^{DUNCAN et al., 1995} Eine Spontanremission ohne relevante Therapiemaßnahmen ist bei bis zu 10% der Patienten möglich. ^{REDEN et al. 2006}

Spezifischer oder allgemeiner Effekt?

Bislang konnte keine Ausdehnung des Trainingseffektes auf andere Düfte festgestellt werden. ^{WYSOCKI et al., 1989} Bei der Testung durch die Sniffin' Sticks zeigte sich in dieser Studie der Effekt stark bezogen auf die Wahrnehmung von Phenylethylalkohol, dem von vielen Patienten als sehr angenehm angegebenen Rosenduft. Die Schwellen der drei anderen „Trainingsduftstoffe“ wurden ebenso nach dem Training besser wahrgenommen, wobei hier der Focus eher auf Eucalyptol und Eugenol lag, zwei Düften, die neben einer olfaktorischen auch eine hohe trigeminale Komponente aufweisen. Dies lässt vermuten, dass ein Trainingseffekt zur verbesserten Schwellenwahrnehmung der einzelnen Düfte führt, wohingegen das Unterscheiden von Düften sowie das korrekte Benennen eines einzelnen Duftes in geringerem Maße beeinflusst wird.

Bei den gesunden Probanden zeigte sich ein signifikanter positiver Effekt bei der Wahrnehmung von Eucalyptol, wohingegen Eugenol, Citronellal und PEA nach dem Training nicht signifikant besser wahrgenommen wurden. Ebenso unbeeinflusst blieb die Identifikationsfähigkeit einzelner überschwellig dargebotener Düfte.

Zusammenfassend deuten die zuvor dargelegten Ergebnisse darauf hin, dass bei an Riechstörungen erkrankten Patienten eine spezifische als auch allgemeine Verbesserung des Geruchsinns erzielt werden kann. Dem gegenüber steht ein bei gesunden Probanden deutlich schwächer ausgeprägter Effekt, der sich auf die Diskriminationsfähigkeit sowie die Wahrnehmung gemischt olfaktorisch- trigeminal reizender Duftstoffe zu beziehen scheint.

Wie lang hält der Trainingseffekt an?

Das verbesserte Riechvermögen konnte in dieser Studie nach einer Trainingszeit von zwölf Wochen erreicht werden. Wie lange hält dieser Effekt jedoch an? 2001 zeigten Yee et al. einen ebenso positiven Effekt beim Riechtraining von Mäusen. Der Effekt bestand nach 45 bis 50 Tagen weiter, konnte jedoch nach 121 bis 203 Tagen nicht mehr nachgewiesen werden. ^{YEE et al., 2001} Untersuchungen zu pränatalen Einflüssen zeigten eine lang anhaltende erhöhte Sensitivität. So wurden schwangere Hasen mit Wacholderbeeren gefüttert. Die neugeborenen Hasen hatten danach eine Präferenz für Wacholderbeeren sowie eine erhöhte Sensitivität. ^{HUDSON et al., 1998}

Dies deutet darauf hin, dass ein stetig weiter geführtes Training den besten therapeutischen Effekt bringen muss. Um dies zu beweisen wäre ein follow up mit einem längeren Beobachtungszeitraum notwendig, was zukünftige Studien zeigen müssen.

5.7. Ausblick

In Studien zeigte sich, dass der Hauptteil der Therapieansätze sich auf die Pharmakotherapie beschränkt. Weniger als sechs Prozent der befragten HNO- Kliniken im deutschsprachigen Raum führten alternative Therapien wie Akupunktur, Riechtraining oder Homöopathie durch. ^{DAMM, 2004} Als Tendenz für die Zukunft sollten auch einfachere, vom Patienten selbst durchzuführende, preiswerte und weniger invasive Verfahren wie das Riechtraining angewendet werden. Zukünftig könnte es eine standardisierte Therapie in Form eines Riechtrainings geben, das mit den deutlich langlebigeren und dennoch kostengünstigen Sniffin's Sticks durchgeführt wird. Die Riechstifte haben eine deutlich bessere Haltbarkeit, das heißt eine geringere Veränderung der Duftqualität und –intensität auch bei längerem Gebrauch. Die Sticks sind außerdem bequemer zu transportieren, wodurch das Training überall möglich wird, wenn das Therapeutikum bequem in die Tasche gesteckt werden kann.

Das Volumen des Bulbus olfactorius steht in engem Zusammenhang mit der Quantität der Geruchswahrnehmung. Es korreliert mit dem Ausmaß einer Riechstörung ^{BAUKNECHT et al., 2010} und nimmt mit der Dauer der bestehenden Riechstörung ab. ^{ROMBAUX et al., 2006} Eine Verkleinerung des Bulbus konnte dabei als reversibel nachgewiesen werden. ^{GUDZIOL et al., 2009} Somit stellt sich die Frage, ob es durch ein konsequentes Riechtraining auch zu einer Beeinflussung des Bulbusvolumens kommt oder ob ausschließlich epitheliale Veränderungen Grundlage der durch Training verbesserten Riechleistung sind.

Darüber hinaus muss untersucht werden, ob wirklich ein Training mit Duftstoffen notwendig ist, oder allein das bewusste Schnüffeln zu einer Verbesserung des Geruchsinns führt. Ebenso muss die Zukunft zeigen, wie lange ein therapeutischer Effekt, der durch Riechtraining erzielt wird, tatsächlich anhält und ob er nur durch permanentes und konsequentes Fortführen der Therapie aufrecht zu erhalten ist.

Livermore und Hummel zeigten 2004, dass Duftmischungen nach Training größere Amplituden in den Olfaktorisch evozierten Potentialen zeigten als Einzelreize. Möglicherweise könnte dieser Effekt auch zukünftig für ein noch effektiveres Training mit Duftmischungen aus einigen wenigen Düften genutzt werden.

Anosmiker beschrieben es als unangenehm, täglich an den Duftflaschen riechen zu müssen und keine Verbesserung zu spüren. Konnten sie jedoch einen trigeminalen Reiz, meist durch den Eucalyptusduft ausgelöst, wahrnehmen, stieg ihre Lust und Bereitschaft, die Riechtests und das Training fortzuführen. Um generell das Interesse für das Training mit Düften und auch die Zuverlässigkeit bei der Durchführung desselben zu erhöhen sollte daher ein

Training mit einer Mischung aus olfaktorisch- und trigeminal- stimulierenden Substanzen durchgeführt werden.

6. Literaturverzeichnis

Aiba T, Sugiura M, Mori J, Matsumoto K, Tomiyama K, Okuda F, Nakai Y (1998): Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl.* 538:202-4

Amoore JE (1991): Specific anosmias. Getchell TV, Doty RL, Bartoshuk LM, Snow JBJ (eds) *Smell and taste in health and disease*. Raven Press, New York, pp 655-664

Anzinger A, Albrecht J, Kopietz R, Kleemann AM, Schöpf V, Demmel M, Schreder T, Eichhorn I, Wiesmann M (2009): Effects of laserneedle acupuncture on olfactory sensitivity of healthy human subjects: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Rhinology.*47(2):153-9

AWMF online- Leitlinie HNO (2007): Riechstörungen (Leitlinien der dt. Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie). http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050_S2_Riechstoeuerungen_mit_Algorithmus_05-2007_05-2011.pdf

Bärwolff G (2005): Höhere Mathematik für Naturwissenschaftler und Ingenieure; Elsevier, spektrum Akademischer Verlag, 1. Auflage, pp. 837-841

Bauknecht HC, Jach C, Fleiner F, Sedlmaier B, Göktas Ö (2010): Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer Messungen des Bulbus olfactorius in der MRT. *Fortschr Röntgenstr* 182(2): 163-168.

Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G (1988): Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut chemosensory Clinical Research Center (CCCRC). *Laryngoscope* 98, 83-88

Conley DB, Robinson AM, Shinnars MJ, Kern RC (2003): Age-related olfactory dysfunction: cellular and molecular characterization in the rat. *Am J Rhinol.* 17(3):169-75

Constanzo RM, Graziadei PPC (1987): Development and plasticity of the olfactory system. In: Finger TE, Silver WL (eds), *Neurobiology of smell and taste*, New York: John Wiley & Sons, : 233-250.

Corbit TE, Engen T (1971): Facilitation of olfactory detection. *Perception & Psychophysics*, Vol. 10(6), 433-36.

Costanzo RM, Miwa T (2006): Posttraumatic olfactory loss. *Advances in oto- rhinolaryngology.* 63: 99-107

Dalton P, Doolittle N, Breslin PA (2002): Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci.* 5(3):199-200

Damm M, Temmel A, Welge- Lüssen A, Eckel HE, Kreft MP, Klusmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004): Riechstörungen. Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. HNO 52: 112-120

Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB Jr.(1991) : Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 117(5):519-28.

Doty RL, Shaman P, Dann M (1984): Development of the University of Pennsylvania Identification Test: A standardized microencapsulated test of olfactory function (UPSIT). Physiol. Behav. 32 , 489-502

Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Sikorski L, Rosenberg L (1984): Smell identification ability: changes with age. Science 226 (4681):1441-3

Doty RL, Youssef DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW (1997): Olfactory dysfunction in patients with head trauma. Arch Neurol. 54(9): 1131-40

Doving KB, Pinching AJ (1973): Selective degeneration of neurones in the olfactory bulb following prolonged odour exposure. Brain Res 52, 115-129

Dumont EA, Lutgens SP, Reutelingsperger CP, Bos GM, Hofstra L (2010): Minocycline inhibits apoptotic cell death in a murine model of partial flap loss. J Reconstr Microsurg. 26(8):523-8

Duncan HJ, Seiden AM (1995): Long-term follow-up of olfactory loss secondary to head trauma and upper respiratory tract infection. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 121(10):1183-7.

Eco- USA (1997): Toxics: Chemikalien: Chloroform. <http://www.eco-usa.net/toxics/chemikalien/chloroform.shtml>. In: Toxicological Profile für Chloroform. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. United States Public Health Service.

Engen T (1960): Effect of practice and instruction on olfactory thresholds. Perceptual and Motor Skills 10, 195-198

Freeman WJ, Schneider W (1982): Changes in spatial patterns of rabbit olfactory EEG with conditioning to odors. Psychophysiology; 19, 44-56

Frings S (2004): Die Riechbahn: sensorische Signale auf Abwegen. www.sinnesphysiologie.de/gruvo03/zns/olfbahn.htm. Universität Heidelberg, Abt. Molekulare Physiologie

Frye RE, Schwartz BS, Doty RL (1990): Dose- related effects of cigarette smoking on olfactory function. JAMA 263:1233-1236

Graziadei PP, Monti- Graziadei GA (1980): Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III: Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *J Neurocytol* 9: 145-162

Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T (2009): Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis- a longitudinal study. *Brain* 132:3096-3101

Hatt H (2007): Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, eds. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, Vol. 30, pp. 428-436

Hauswald B, Hüttenbrink KB (1998): Die Behandlung der Hyp- und Anosmie mit Nadelakupunktur. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Olfaktologie/ Gustologie der Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Basel

Heilmann S, Just T, Göktas O, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T (2004): Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss. *Laryngorhinootologie*, 83 (11): 729-34

Henkin RJ, Schechter PJ, Friedewald WT, Dements DL, Raff M (1976): A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *272: 285-299*

Henning H (1916): Der Geruch. Johann Ambrosius Barth Leipzig

<http://flexicon.doccheck.com>

<http://www.danielsoper.com/statcalc/calc08.aspx>

<http://www.graphpad.com/quickcalcs/pvalue1.cfm>

http://www.hno-kausel.at/nase/naseimages/nase_detail.gif

Hudson R, Distel H (1998): Induced peripheral sensitivity in the developing vertebrate olfactory system. *Ann N Y Acad Sci*. 855:109-15

Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG (2002): Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal studies. *Climacteric*. 2002 Jun;5(2):140-50

Hummel T, Arnold N, Zucco GM, Hedner M, Larsson M (2010): Riechschwellen, Diskrimination und Identifikation von Düften: kognitive Einflüsse. 81. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Wiesbaden

Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB (2002): Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 112(11): 2076-80

Hummel T, Klimek L, Welge-Lüssen A, Wolfensberger G, Gudziol H, Renner B, Kobal G (2000): Chemosensorisch evozierte Potentiale zur klinischen Diagnostik von Riechstörungen. *HNO* 48(6):481-5

Hummel T, Knecht M, Kobal G (1996): Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res.* 717: 160-164

Hummel T, Kobal G (2002): Olfactory Event-related potentials. *Methods in Chemosensory Research* CRC Press 2002, 429-464.

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1996): 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses.* 22(1):39-52

Hüttenbrink KB (1997): Riech- und Schmeckstörungen- bewährtes und Neues zu Diagnostik und Therapie . *Laryngo- Rhino- Otol.* 76, 506- 514

Kebeck G (1997): Wahrnehmung- Theorien, Methoden und Forschungsergebnisse der Wahrnehmungspsychologie/ Günther Kebeck.- 2. Auflage- Weinheim; München;; Juventa Verlag, (Grundlagentexte Psychologie); S.110. www.books.google.de

Kettenmann B, Hummel T, Kobal G (2001): Functional imaging of olfactory activation in the human brain. In: Simon, S.A., M.A.L. Nicolesis (Hrsg.). *Methods and frontiers in chemosensory research*, CRC press Boca raton, Florida, USA 477-506

Knecht M, Hüttenbrink KB, Hummel T (1999): Störungen des Riechen und Schmeckens. *Schweiz Med Wochenschr* 129, 1039-1046

Koch R (2004): Kompendium Medizinische Biometrie für Medizin- und Public- Health-Studenten. Institut für Medizinische Informatik und Biometrie. Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. S.10-15

Konstantinidis I, Hahner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T (2006): Post- infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 44(2): 135-9

Landis B, Hummel T, Lacroix JS (2005): Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg.*30: 69-105

Landis BN, Burkhard PR (2008): Phantosias and Parkinson disease. *Arch Neurol.* 65 (9): 1237-9

Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS (2003): Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28: 691-694.

Landis BN, Konnerth CG, Hummel T (2004): A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 114(10):1764-9

- Leopold D (1995):** Distorted olfactory perception. Handbook of olfaction and gustation, R.L. Doty, New York. Marcel Dekker, Inc.:441-454.
- Lill, K (2007):** Therapie von postviralen und posttraumatischen Riechstörungen durch Vitamin A, Dresden, Dissertationsschrift
- Liu JF, You H, Zhang QH, Yang DZ, Wang NY (2008):** Posttraumatic anosmia: olfactory event related potentials and MRI evaluation. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi (Chinese Journal of Otorhinolaryngology). 43(3): 198-201
- Livermore A, Hummel T (2004):** The influence of training on chemosensory event-related potentials and interactions between the olfactory and trigeminal systems. Chem Senses. 29(1):41-51
- Livermore A, Laing DG (1996):** Influence of training and experience on the perception of multicomponent odor mixtures. J Exp Psychol Hum Percept Perform. 22(2):267-77
- Lledo PM, Alonso M, Grubb MS (2006):** Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. Nature reviews Neuroscience Vol. 7, pp. 170- 193
- Michael W (2003):** Anosmia treated with acupuncture. Acupunct Med, 21(4): 153-4
- Möller R, Pause BM, Ferstl R (1999):** Induzierbarkeit geruchlicher Sensitivität durch Duft- Exposition bei Personen mit spezifischer Anosmie. In : Kurze Berichte aus der aktuellen Forschung. Zeitschrift für Experimentelle Psychologie 46, 1, 53-71
- Moss M, Cook J, Wesnes K, Duckett P (2003):** Aromas of rosemary and lavender essential oils differentially affect cognition and mood in healthy adults. Int J Neurosci. 113(1):15-38
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM (2002):** Prevalence of olfactory impairment in older adults. JAMA 288:2307-2312
- Nakamura H, Fujiwara M, Kawasaki M, Nonomura N, Takahashi S (1998):** Age-related changes in dividing cells of the olfactory epithelium of the maturing guinea pig. Eur Arch Otorhinolaryngol; 255: 289-92
- Nevitt GA, Dittmann AD, Quinn TP, Moody WJ (1994):** Evidence for a peripheral olfactory memory in imprinted salmon. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 4288-4292
- Nordin S, Monsch AU, Murphy C (1995):** Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 50(4):P187-92.
- Palmer TD, Markakis EA, Willhoite AR, Safar F, Gage FH (1999):** Fibroblast Growth Factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. J Neuroscience; 19(19): 8487-97 in: Kempermann G (2004): Stammzellen im gesunden und erkrankten adulten Gehirn. Nervenheilkunde 2/2004, 90/40- 93/44.

- Probst R, Grevers G, Iro H (Hrsg.) (2004):** Hals- Nasen- Ohren- Heilkunde; Georg Thieme Verlag; 2.korr. Aktual. Auflage;pp. 13, 21
- Quagliato LB, Viana MA, Quagliato EM, Simis S (2007):** Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Arg Neuropsiquiatr.* 65(3A)647-52
- Rabin MD, Cain WS (1986):** Determinants of measured olfactory sensitivity. *Perception & Psychophysics*, 39, 281-286
- Rabin MD, Cain WS. (1984):** Familiarity, identifiability and encoding consistency. *Journal of Experimental Psychology*, 10, 316-325
- Reden JC (2007):** Einfluss von Sinupret forte® auf die Veränderungen der Riechfunktion bei sinunasal bedingten Riechstörungen: eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, Dresden, Dissertationsschrift
- Reden JC, Herting B, Lill K, Kern R, Hummel T (2011):** Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 121(3):679-82
- Reden Jc, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T (2006):** Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of upper respiratory tract, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* ;132(3):265-9
- Rohen JW (2001):** Funktionelle Neuroanatomie. Lehrbuch und Atlas. Schattauer, 6. Auflage, pp. 154- 160
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T (2006):** Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 116:436-439
- Schwob JE (2002):** Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat. Rec.* 269: 33-49
- Schwob JE (2005):** Restoring olfaction: a view from the olfactory epithelium. *Chem Sens* 30 (suppl 1): i131-i132
- Seiden AM (2004):** Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 37(6):1159-66
- Seo HS, Guarneros M, Hudson R, Distel H, Min BC, Kang JK, Croy I, Vodicka J, Hummel T (2011):** Attitudes toward Olfaction: A Cross-regional Study. *Chem Senses.* 36(2):177-87
- Seri B, Garcia- Verugo JM, McEwen BS, Alvarez-Buylla A (2001):** Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 21(18):7153-60
- Shouval HZ (2009):** Maintenance of synaptic plasticity. *Scholarpedia*, 4(1):1606.

Smith RS, Doty RL, Burlingame GK, McKeown DA (1993): Smell and taste function in the visually impaired. *Perception & Psychophysics* (1993) 54 (5), 649-655

Steinbach- Hundt S, Berktold S, Böhner C, Heinrich P, Zahnert T, Harbeck N (2010): Riech- und Schmeckvermögen von Mammakarzinompatientinnen. 81. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V., Wiesbaden

Sugiura M, Aiba T, Mori J, Nakai Y (1998): An epidemiological study of postviral olfactory disorder. *Acta Oto- laryngologica Supplementum*. 538: 191-6

Süßkind P (1985): Das Parfüm- Die Geschichte eines Mörders. Erstaufgabe 1985, Diogenes Taschenbuch 1994, S. 199

Tanaka O, Mukaino Y (1999): The effect of auricular acupuncture on olfactory acuity. *Am J Chin Med*. 27(1): 19-24

Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T (2002): Characteristics of Olfactory Disorders in Relation to Major Causes of Olfactory Loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (6): 635-641

Van Toller C, Kirk- Smith M, Wood N, Lombard J, Dodd GH (1983): Skin conductance and subjective assessments associated with the odour of 5- α -androstan- 3- one. *Biol Psychol* 16, 85-107

Vanderwolf CH, Zibrowski EM (2001): Piriform cortex β - waves: odor- specific sensitization following repeated olfactory stimulation. *Brain Res* 892, 301-308

Vennemann MM, Hummel T, Berger K (2008): The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. 255(8):1121-6

Voznessenskaya VV, Parfyonova VM, Wysocki CJ (1994): Induced Olfactory Sensitivity in Rodents: A General Phenomen. *Advances in the Biosciences* Vol.93, 399-406

Wang HW, Wysocki CJ, Gold GH (1993): Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science* 260 (5110), 998-1000

Wang L, Chen L, Jacob T (2003): Evidence for peripheral plasticity in human odour response *J Physiol* 554, 236-244

Wehner R, Gehring W (2007): Zoologie. Georg Thieme Verlag, ,24. Auflage, p. 448

Welge- Lüssen A (2005): Gestörte Riech- und Schmeckfunktion, Therapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngorhinootologie*. 84 Suppl 1:S92-100

Wohlgemuth C, Beinder E, Ochsenbein- Kölbl N, Hummel T (2008): Changes in olfactory function with several pregnancies?, *Swiss Med Wkly*. 138(31-32): 466-9

Wolfensberger M, Schnieper I (1999): Sniffin' Sticks®: Ein neues Instrument der Geruchsprüfung im klinischen Alltag. HNO 47:629-636

www.egms.de

www.glas-shop.com

Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK (1989): Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. Proc. Natl Acad. Sci. USA 86, 7976–7978

Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H (1994): Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. Rhinology.32(3):113-8

Yee KK, Wysocki CJ (2001): Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. Physiology & Behaviour 72, 705-711

Yoshihara Y, Katoh K, Mori K (1993): Odour stimulation causes disappearance of R4B12 epitope on axonal surface molecule of olfactory sensory neurones. Neuroscience 53, 101-110

Youngentob SL, Kent PF (1995): Enhancement of odorant- induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. Brain Research 670, 82-88

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA (2004): Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med.21:114–21.

7. Anhang

7.1. Tabellen:

Tab 24: Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol in Abhängigkeit vom Alter

	SDI_dif	S_dif	D_dif	l_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	0,06	-0,31	0,50	-0,13	-0,50	0,00	0,25
MW1	5,33	4,00	2,33	-1,00	0,00	0,00	0,00
MW2	1,25	0,25	0,00	1,00	-2,00	1,00	0,00
SD0	4,67	2,97	1,85	1,36	0,76	0,93	1,28
SD1	2,36	3,50	0,58	1,00	1,00	0,00	1,00
SD2 -> STABWN benutzt	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
N0	8	8	8	8	8	8	8
N1	3	3	3	3	3	3	3
N2	1	1	1	1	1	1	1
T-Wert 0 gegen 1	1,83	2,06	1,64	1,01	0,90	0,00	0,30
T-Wert 0 gegen 2	0,24	0,18	0,25	0,78	1,87	1,02	0,18
T-Wert 1 gegen 2	1,50	0,93	3,50	1,73	1,73	Keine Aussage	0,00
P-Wert (einseitig) 0 gegen 1	0,050	0,035	0,068	0,17	0,20	0,50	0,39
P-Wert (einseitig) 0 gegen 2	0,41	0,43	0,40	0,23	0,052	0,17	0,43
P-Wert (einseitig) 1 gegen 2	0,14	0,22	0,036	0,11	0,11	Keine Aussage	0,50
sign. MW-Unterschied 0 gegen 1?	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 0 gegen 2?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
sign. MW-Unterschied 1 gegen 2?	nein	nein	ja	nein	nein	Keine Aussage	nein

(Altersgruppe 0= unter 50 Jahre, 1= 50-59 Jahre, 2= über 59 Jahre)
 (MW/ SD/ N 0,1,2: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für die Gruppen 0,1,2, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

Tab 25: Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Frauen nach der Menopause mit gegenüber ohne Hormonsubstitution

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	5,00	2,41	0,76	1,76	-0,71	-0,53	-0,65
MW1	7,67	2,67	3,00	2,00	-1,00	-0,67	0,33
SD0	5,44	2,95	2,56	2,73	1,16	1,62	1,84
SD1	6,24	3,41	3,61	1,73	1,00	0,58	3,06
N0	17	17	17	17	17	17	17
N1	3	3	3	3	3	3	3
T-Wert	0,77	0,14	1,32	0,14	0,41	0,14	0,78
P-Wert (einseitig)	0,23	0,45	0,10	0,45	0,34	0,45	0,22
sign. MW-Unterschied?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(0= keine Substitution, 1= mit Substitution ; MW/ SD/ N 0,1: Mittelwert/ Standardabweichung/ Anzahl für ohne/ mit Hormonsubstitution, dif: Werte nach minus Werte vor dem Training)

Tab 26: Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Raucher gegenüber Nichtraucher

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	3,27	1,80	0,44	1,00	-0,76	-0,41	-0,59
MW1	1,63	1,13	-1,00	1,50	-4,00	-1,50	-3,50
SD0	6,32	2,52	3,36	2,79	1,13	1,28	1,71
SD1	4,77	1,59	5,66	0,71	4,24	2,12	3,54
N0	34	34	34	34	34	34	34
N1	2	2	2	2	2	2	2
T-Wert	0,36	0,37	0,57	0,25	3,34	1,14	2,24
P-Wert (einseitig)	0,36	0,36	0,29	0,4	0,001	0,13	0,016
sign. MW-Unterschied?	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja

(0= Nichtraucher, 1= Raucher)

Tab 27: Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Raucher gegenüber Nichtraucher

	SDI_dif	S_dif	D_dif	I_dif	Euc_dif	Cit_dif	Eug_dif
MW0	1,40	0,40	1,00	0,00	-0,60	0,20	0,10
MW1	1,88	2,88	0,50	-1,50	0,00	-0,50	0,50
SD0	4,48	3,52	1,76	1,05	0,97	0,42	1,20
SD1	6,54	2,29	2,12	2,12	0,00	2,12	0,71
N0	10	10	10	10	10	10	10
N1	2	2	2	2	2	2	2
T-Wert	0,13	0,94	0,36	1,61	0,85	1,16	0,45
P-Wert (einseitig)	0,45	0,18	0,36	0,069	0,21	0,14	0,33
sign. MW-Unterschied?	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

(0= Nichtraucher, 1= Raucher)

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab 1	Terminologie von Riechstörungen	10
Tab 2	Ein-/ Ausschlusskriterien	24
Tab 3	deskriptive Statistik (1. Teil)	40
Tab 4	deskriptive Statistik (2. Teil)	40
Tab 5	deskriptive Statistik (3. Teil)	41
Tab 6	Gruppenstatistik SDI- Differenzen der Kontrollgruppe und der Trainingsgruppe	42
Tab 7	Minima und Maxima der Differenzen der Werte für SDI und PEA- Schwelle der Kontroll- und der Trainingsgruppe	42
Tab 8	Gruppenstatistik SDI- Differenzen und Differenzen der drei Untertests des SDI der Probanden	43
Tab 9	Minima und Maxima der Differenzen der Werte für SDI und PEA- Schwelle der gesunden Probanden	44
Tab 10	Gruppenstatistik Schwellen- Differenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol	45
Tab 11	Minima und Maxima der Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol	45
Tab 12	Gruppenstatistik Schwellen- Differenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der gesunden Probanden	46
Tab 13	Minima und Maxima der Differenzen der Schwellen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Probanden	46
Tab 14	Statistik Riechtagebücher Differenzen (Patienten)	47
Tab 15	Statistik Riechtagebücher Differenzen (Probanden)	47
Tab 16	Häufigkeiten der angegebenen Phantosmien und Parosmien vor und nach dem Beobachtungszeitraum	48
Tab 17	Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung	49
Tab 18	Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe in Abhängigkeit der Erkrankungsursache	51
Tab 19	Mittelwertunterschiede der SDI- Differenzen und Schwellendifferenzen für Eucalyptol, Citronellal und Eugenol der Patientengruppe <u>vor</u> dem Training in Abhängigkeit vom Alter	52

Tab 20	Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol in Abhängigkeit vom Alter	53
Tab 21	Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol Männer gegenüber Frauen	54
Tab 22	Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol von prä- im Vergleich zu postmenopausalen Frauen	55
Tab 23	Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol Männer gegenüber Frauen	56
Tab 24	Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal, Eugenol in Abhängigkeit vom Alter	80
Tab 25	Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Frauen nach der Menopause mit gegenüber ohne Hormonsubstitution	81
Tab 26	Mittelwertunterschiede in der Patientengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Raucher gegenüber Nichtraucher	81
Tab 27	Mittelwertunterschiede in der Probandengruppe der SDI- Differenz und Differenzen der Schwellen von Eucalyptol, Citronellal und Eugenol Raucher gegenüber Nichtraucher	82

7.3. Abbildungsverzeichnis

Abb 1	Anatomie der Nase und des Nasenrachenraumes	6
Abb 2	zentrale Duftinformationsverschaltung	7
Abb 3	Ursachen von Riechstörungen	12
Abb 4	Ätiologie von Riechstörungen und ihre Häufigkeit	12
Abb 5	Olfaktometer	16
Abb 6	Ableitung olfaktorisch evozierter Potentiale	16
Abb 7	Pharmakologische Therapie von Riechstörungen an HNO- Kliniken im deutschsprachigen Raum	17
Abb 8	Ursachen der Riechstörung der Patienten, die das Training begannen	26
Abb 9	Das „Geruchsprisma“ nach Henning	28
Abb 10	Ablauf der Studie	29
Abb 11	Sniffin' Sticks	30
Abb 12	Beispiel der Bestimmung einer Wahrnehmungsschwelle für PEA	31
Abb 13	Schwellenbestimmung für PEA (1. Teil des SDI-Tests)	32
Abb 14	Schwellenbestimmung für Eucalyptol, Citronellal, Eugenol	33
Abb 15	Flaschen für die ascendierende Schwellenbestimmung von Eucalyptol, Eugenol und Citronellal	34
Abb 16	Eine der vier 50 ml- Glasflaschen, mit denen das Training durchgeführt wurde Ablauf des Trainings	35
Abb 17	Ursachen der Riechstörung bei der Trainingsgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich	35
Abb 18	Eigenschaften der Gruppen im Vergleich	38
Abb 19	Ergebnisse der Sniffin' Sticks	39
Abb 20	Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit Riechstörungen	43
Abb 21	Erkrankungsursache der Patienten die am Training teilnahmen	59
Abb 22	Erkrankungsursachen gesamtes Patientenkollektiv	63
Abb 23	Erkrankungsursachen gesamtes Patientenkollektiv	63

7.4. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Cit	Citronellal
cm	Zentimeter
CO₂	Kohlendioxid
D	Diskrimination
dif.	Differenz (difference)
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
Euc	Eucalyptol
Eug	Eugenol
H₂S	Schwefelwasserstoff
HNO	Hals- Nasen- Ohren
I	Identifikation
K	Kontrollgruppe
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomogramm
MW	Mittelwert (= arithmetisches Mittel)
N	Anzahl
OEP	olfaktorisch evozierte Potentiale
Pat.	Patienten
PEA	Phenylethylalkohol
post	nach
prä	vor
Prob.	Probanden
S	Schwelle

SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDI	Schwelle- Diskrimination- Identifikation
sign.	signifikant
T	Patienten, die am Training teilnahmen (Trainingsgruppe)
Tab.	Tabelle
Vgl.	Vergleich

7.5. Aufklärungsbogen, Einverständniserklärung, Anamnesebogen, Riechtagebuch

Aufklärungsbogen

Information zur Studie „Einfluss von Riechtraining auf das Riechvermögen bei Patienten mit Riechstörungen bzw. gesunden Probanden“

Diese Studie wird durchgeführt nach den Prinzipien der „World Medical Association's Declaration of Helsinki (Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving Human Subjects, 1989)“ in Übereinstimmung mit den Bestimmungen der „European Community Commission Directive 91/507/EEC“.

Sehr geehrte Patientin/Probandin, sehr geehrter Patient/Proband,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die geplante Studie „Einfluss von Riechtraining auf das Riechvermögen bei Patienten mit Riechstörungen bzw. gesunden Probanden“ informieren.

Die gesamte Studie wird unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hummel durchgeführt. Die klinische Untersuchung und die Riechprüfung wird im Rahmen ihrer Konsultation in der Universitäts-HNO Klinik Dresden in der Ambulanz von dem zuständigen Arzt durchgeführt, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Hummel und Herrn PD Dr. med. Zahnert.

ZIEL DER STUDIE

In dieser Studie soll der Einfluss von Riechtraining auf das Riechvermögen bei Patienten mit Riechstörungen bzw. bei gesunden Probanden untersucht werden. Insgesamt sollen 120 Personen in die Untersuchung eingeschlossen werden.

STUDIENDESIGN

Als unterstützende therapeutische Maßnahme im Rahmen des Genesungsprozesses schlagen wir Patienten mit Riechstörungen ein Training des Geruchssinnes im Sinne einer „Riechgymnastik“ vor. Zusätzlich möchten wir bei gesunden Probanden untersuchen, ob auch hier ein „Training“ mit Gerüchen das Riechvermögen bessert. Diese „Riechgymnastik“ besteht darin, dass die Teilnehmer mithilfe von 4 verschiedenen Duftproben ein Training der Riechfunktion durchführen, indem sie über einen Zeitraum von 3 Monaten morgens und abends an den Riechproben schnüffeln (d.h., die Riechproben kurz öffnen, daran schnüffeln, und die Proben wieder verschließen). Dieses Schnüffeln soll für die 4 Proben einmal wiederholt werden.

Zusätzlich bitten wir Sie, jede Woche anhand eines Fragebogens die Intensität der 4 Duftstoffe zu bewerten. Trainingsbegleitend werden wir Sie im Abstand von drei Wochen telefonisch kontaktieren. Eine abschließende Untersuchung wird dann nach 3-5 Monaten durchgeführt.

Der wissenschaftliche Hintergrund dieser therapeutischen Maßnahme basiert auf Befunden am Tier und am Menschen, die zeigen, dass in Abhängigkeit von der Auseinandersetzung mit Duftstoffen das Riechvermögen verbessert werden kann, und zwar nicht nur im Sinne einer verbesserten Verwertung der Duft-Informationen, sondern auch durch eine vermehrte Neubildung von Riechrezeptoren im Bereich der Riechschleimhaut. Da sich Riehzellen nachbilden können, besteht mit der Durchführung dieser „Gymnastik“ Hoffnung darauf, dass die Regeneration des Riechvermögens beschleunigt wird.

GERUCHSPRÜFUNG

„Sniffin' Sticks“: Zuerst wird nach Untersuchung der Nase das Riechvermögen anhand der „Sniffin' Sticks“ festgehalten. Dies sind Stifte, ähnlich wie Filzstifte, nur daß sie statt Farbe Riechstoffe enthalten. Sie werden Ihnen vor die Nase gehalten und Sie müssen dann entweder die Stifte erkennen oder unterscheiden. Diese Stifte werden inzwischen in vielen Kliniken zur Geruchsuntersuchung eingesetzt und sind völlig harmlos. Nebenwirkungen sind keine bekannt.

„Olfaktorisch evozierte Potentiale“: Bei einem Teil der Teilnehmer, die zufällig ausgewählt werden, werden anschließend auch olfaktorisch evozierten Potentiale abgeleitet, wobei eine einzelne Untersuchung ca. 60 min dauern kann. Bei dieser Untersuchung werden etwa ein Dutzend Elektroden mittels einer Paste auf den Kopf angebracht, die sich mit etwas Wasser wieder leicht entfernen lassen. Diese Elektroden dienen dazu, die Hirnstromänderungen während der Duftstoffdarbietung zu messen. Nebenwirkungen oder Risiken sind bei dieser routinemäßig angewendeten Versuchsanordnung nicht bekannt.

RIECHTRAINING

Dem Riechtraining wird eine klinische Untersuchung und eine ausführliche Anamnese vorangestellt, anhand derer beurteilt werden, ob Sie in die Studie aufgenommen werden können. Dabei werden auch die Einzelheiten und Details des Behandlungsplans genauestens erläutert.

Anhand der Untersuchung und Anamnese soll ausgeschlossen werden, dass Sie aufgrund von vorbestehenden anderen Erkrankungen oder Anfälligkeiten durch die Studie einem erhöhten Gesundheitsrisiko ausgesetzt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden natürlich entsprechend den Regeln der ärztlichen Schweigepflicht behandelt.

ANFORDERUNG AN DIE PATIENTEN / PROBANDEN:

An der Studie teilnehmen dürfen Männer und Frauen mit postviralen/ posttraumatischen Riechstörungen im Sinne einer Anosmie/Hyposmie im Alter zwischen 18 und 70 Jahren oder gesunde Probanden. Die Patienten/Probanden müssen bereit sein, nach Therapieende, also nach 3-5 Monaten, zu einer Kontrolluntersuchung zu erscheinen.

Sollten Sie während der Studie anderweitig schwerwiegend erkranken, so würden wir Sie bitten, dies dem Versuchsleiter mitzuteilen, so dass ggf. die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden kann.

Ob Sie an der Studie teilnehmen wollen, ist ausschließlich Ihre freie Entscheidung. Sollten Sie von einer Teilnahme absehen, oder zwischenzeitlich Ihr Einverständnis widerrufen wollen, so sind Sie dazu ohne Angabe von Gründen berechtigt. Auch der Studienleiter ist aus medizinischer Sicht oder organisatorischen Gründen jederzeit berechtigt, ihre Teilnahme an der Studie zu beenden.

DATENSCHUTZ:

Ihre Krankheitsdaten werden im Rahmen der klinischen Prüfung aufgezeichnet. Sie können anonym zur Überprüfung an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden. Soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, können Beauftragte der dazu befugten Behörden diese Daten einsehen.

Die Anonymisierung der Daten wird rein numerisch vorgenommen. Dazu werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobenen Daten/Angaben über Geschlecht, Alter und Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) gespeichert/aufbewahrt.

Im Fall der Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten der Patienten gewährleistet. Die Beachtung des Datenschutzgesetzes bleibt in vollem Umfang sichergestellt.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig.

Die schriftlich gegebene Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen vom Patienten zurückgenommen und damit die Teilnahme an der Studie abgebrochen werden, ohne dass daraus irgendwelche Nachteile für die medizinische Versorgung entstehen.

Im Falle des Studienabbruchs entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Wir bitten Sie, die Prüfbedingungen zu befolgen, da nur bei einer korrekt durchgeführten Studie verwertbare, aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen sind.

Wir danken Ihnen für Ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, denn ohne Ihre Mitarbeit wäre ein Fortschritt in der medizinischen Forschung nicht möglich.

Einverständniserklärung

STUDIENTITEL: Einfluss von Riechtraining auf das Riechvermögen bei Patienten mit Riechstörungen bzw. gesunden Probanden

Patienten/Probanden-Nummer:

Hiermit erkläre ich, den Aufklärungsbogen „Patienten/Probandeninformation zur Studie“ gelesen und verstanden zu haben. Mögliche aufgetretene Unklarheiten wurden mir ausführlich und klar verständlich erläutert. Ich wurde darauf hingewiesen, daß ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen vorzeitig aus der Untersuchung ausscheiden kann. Über Nutzen und Risiken der an mir vorgenommenen Untersuchung/Therapie bin ich aufgeklärt worden und erkläre mich mit den Prüfbedingungen einverstanden. Ich erkläre meine freiwillige Teilnahme an der vorgesehenen Untersuchung.

Ich erkläre mich weiterhin damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten/Angaben über Geschlecht, Alter und meine Gesundheit auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung (pseudonymisiert) weitergegeben werden an die zuständige(n) Überwachungsbehörde(n) (Landesamt oder Bezirksregierung), Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn), Ethik-Kommission und ausländischen Behörden und europäische Datenbank zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie, oder zur Bewertung von Studienergebnissen und unerwünschter Ereignisse.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungs- und Zulassungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses Widerrufs erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist.

Nachname, Vorname: _____

Ort, Datum, Unterschrift des Patienten/Probanden: _____

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am: _____

durch Name, Vorname, Funktion der aufklärenden Person: _____

Ort, Datum, Unterschrift der aufklärenden Person: _____

Im Falle von Fragen zu Ihren Rechten als Patient/Proband und im Falle von aufgetretenen unerwünschten Folgen der Studie wenden Sie sich bitte an den Leiter der Studie, Prof. Dr. med. T. Hummel oder Dr. med. univ. J. Frasnelli, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Fetscherstrasse 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351-458-4189.

Anamnesebogen

Datum

ID- Code

Alter

Diagnose

Normosmie
Hyposmie
Funktionelle Anosmie
Phantosmie
Parosmie

Therapie

Erkrankungsursache

R/NR

Erkrankungsdauer

Menopause?

Hormonersatzpräparate?

Schwellenbestimmung
Reihenfolge der Testung

(A-Eucalyptol; B- Citronellal; C- Eugenol)
ABC
ACB
BAC
BCA
CAB
CBA

Prä

Post

<u>Verdünnung</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>Verdünnung</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
8				8			
7				7			
6				6			
5				5			
4				4			
3				3			
2				2			
1				1			

SDI

SDI

Riechtraining

ja/nein

Anrufe: 1.
2.
3.

Enduntersuchung:

Riechtagebuch

Bitte machen Sie diese Angaben immer Sonntag morgens in wöchentlichen Abständen!

Bitte bewerten Sie die Intensität der 4 Duftstoffe („0“ bedeutet, dass Sie überhaupt nichts wahrnehmen, „10“ bedeutet, dass der Duftstoff eine extrem intensive Riechempfindung auslöst). Bitte geben Sie auch an, welche Besonderheiten sich hinsichtlich Ihres Riechvermögens ereignet haben.

Datum _____

Gewürnelkenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eukalyptusduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blumenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Besonderes _____

Datum _____

Gewürnelkenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eukalyptusduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blumenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Besonderes _____

Datum _____

Gewürnelkenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eukalyptusduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blumenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Besonderes _____

Datum _____

Gewürnelkenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eukalyptusduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blumenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Besonderes _____

Datum _____

Gewürnelkenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Eukalyptusduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Blumenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronenduft	Riechintensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an Prof. Dr. Hummel, Univ.-HNO Klinik Dresden, 0351-458-4189 oder -3197

10. Thesen

1. Ein regelmäßig und konsequent durchgeführtes Riechtraining führt zu einer Verbesserung der Wahrnehmung der Duftstoffe, mit denen trainiert wurde.
2. Das Trainieren des Geruchs sinns verbessert das allgemeine Riechvermögen von Hyposmikern und Anosmikern.
3. Eine Regeneration des Geruchs sinns ist durch gezieltes Stimulieren desselben möglich.
4. Der therapeutische Effekt des Riechtrainings wird in geringem Maße beeinflusst durch die Erkrankungsursache, das Alter, den Nikotinkonsum sowie das Geschlecht der Patienten.
5. Eine mittlere Erkrankungsdauer von 15 bis 29 Monaten begünstigt den therapeutischen Effekt des Riechtrainings.
6. Postmenopausale Patientinnen profitieren stärker von einem Riechtraining als Patientinnen vor der Menopause.
7. Die Einnahme von Hormonersatzpräparaten hat keinen Einfluss auf den Trainingseffekt von Patientinnen.
8. Gesunde Probanden profitieren von einem Riechtraining im Sinne einer verbesserten Wahrnehmung von trigeminal- olfaktorisch gemischten Duftstoffen und einer verbesserten Diskriminationsfähigkeit.