

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

**Einfluss einer Beduftung auf die olfaktorische
und trigeminale Empfindlichkeit bei Patienten mit
Riechstörungen**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Anette Annegret Oelschlägel

aus Zwickau

Dresden 2020

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	7
2. Theoretische Grundlage.....	9
2.1. Grundlagen des Riechens.....	9
2.1.1. Anatomie und Funktionsweise des Riechorgans.....	9
2.1.2. Die Signaltransduktion in den Olfaktorischen Rezeptorneuronen.....	11
2.1.3. Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Riechepithels.....	12
2.1.4. Der Nervus trigeminus.....	13
2.1.5. Zusammenhang zwischen olfaktorischem und trigeminalem System.....	15
2.2. Ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen.....	15
2.3. Quantitative Riechstörungen.....	17
2.4. Qualitative Riechstörungen.....	18
2.5. Riechtraining – aktiv und passiv im Vergleich.....	18
2.6. Fragestellung.....	20
3. Material und Methoden.....	23
3.1. Ethik.....	23
3.2. Studiendesign.....	23
3.3. Patienten.....	24
3.4. Der AspUraclip.....	24
3.5. Sniffin' Sticks.....	25
3.5.1. Schwellentest.....	26
3.5.2. Diskrimination.....	27
3.5.3. Identifikation.....	28
3.6. CO ₂ -Schwellentest.....	28
3.7. Acoustic Rhinometer.....	31
3.8. Versuchsablauf.....	33
3.9. Statistische Auswertung der Daten.....	34
4. Ergebnisse.....	35
4.1. Deskriptive Auswertung.....	35
4.2. Explorative Auswertung.....	37
4.2.1. Auswertung des Sniffin' Sticks Tests.....	37
4.2.2. Ergebnisse der Messung der CO ₂ -Schwelle.....	40
4.2.3. Ergebnisse der Untersuchungen mit Acoustic Rhinometer.....	42
4.2.4. Ergebnisse der subjektiven Bewertung von Beeinträchtigung im Alltag, Riechvermögen, nasaler Durchgängigkeit und Empfindlichkeit.....	43

4.2.5. Auswertung der Daten aller Probanden im Alter von 70 Jahren und jünger	46
4.2.6. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
5. Diskussion.....	48
5.1. Diskussion der Ergebnisse des Sniffin' Stick Riechtests.....	48
5.2. Diskussion der Ergebnisse des CO ₂ -Schwellen-Tests.....	49
5.3. Diskussion der mit dem Acoustic Rhinometer erhobenen Ergebnisse.....	50
5.4. Diskussion der Ergebnisse der Selbsteinschätzung von Beeinträchtigung, Riechvermögen, Durchgängigkeit und Empfindlichkeit.....	51
5.5. Diskussion der Methoden.....	52
5.6. Ausblick.....	54
6. Zusammenfassung.....	55
7. Summary.....	56
8. Anhang.....	57
8.1. Abkürzungsverzeichnis.....	57
8.2. Literaturverzeichnis.....	60
8.3. Abbildungsverzeichnis.....	70
8.4. Tabellenverzeichnis.....	71
8.5. Anamnesebögen und Datenblätter.....	72
8.5.1. Anamnesebogen.....	72
8.5.2. Ergebnisse in der CO ₂ -Stimulation.....	74
8.5.3. Abschlussfragen.....	75
8.5.4. Tagebuch und Gebrauchsanweisung.....	76
8.5.5. Einwilligungserklärung und Datenschutz.....	78
8.5.6. Erklärung über die Eigenständigkeit.....	79
8.5.7. Erklärung über die Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben im Rahmen der Dissertation.....	80
9. Danksagung.....	81

1. Einleitung

Für die meisten Menschen stellt der Geruchssinn eine Selbstverständlichkeit dar. Meist schenken wir all den Düften um uns herum kaum Aufmerksamkeit, dabei beeinflussen sie unser Befinden maßgeblich. Düfte steuern teilweise ganz unbewusst unsere Emotionen und unser Denken: Behaglichkeit, Geborgenheit, Erinnerungen, Entspannung, Unwohlsein, Angst – all das und noch viel mehr können Düfte in uns hervorrufen. Auf Hirnebene sind dafür Afferenzen vom Bulbus olfactorius zu emotionalen Zentren unseres Gehirns verantwortlich. Ohne Zwischenschaltung ziehen die Nervenbahnen zur Amygdala und zum limbischen System, wo Emotionen und Erinnerungen generiert werden (Pape et al., 2014). So versetzen uns die Düfte von Zimt und Nelken in die Weihnachtsbackstuben unserer Kindheit zurück. Allein der Duft von Essen kann unseren Appetit wecken. Und auch der feine Geschmack ist auf unseren Geruchssinn angewiesen. Ohne unser Riechvermögen wäre das Leben im wahrsten Sinne des Wortes recht fade. Erst im Zusammenspiel von Riechen und Schmecken, sind wir in der Lage feinste Aromen wahrzunehmen und so in den Genuss eines guten Essens zu kommen (Boesveldt und de Graaf, 2017). Auch der beste Sommelier ist schließlich nur so gut wie sein Geruchssinn. Gleichzeitig kann uns die Nase auch vor Gefahren bewahren. Noch ehe wir eine Bedrohung sehen oder hören, alarmiert uns unser Riechorgan z. B. bei Feuer und Rauch, Giftstoffen oder auch verdorbenen Speisen (Stevenson, 2010). Schließlich hat sich die Formulierung „etwas drei Meilen gegen den Wind zu riechen“ nicht ohne Grund in unserem Sprachgebrauch festgesetzt. Es zeigt sich eine enorme Vielfalt in der Funktion unserer Nase. So bestimmt sie sogar unser Liebesleben mit. Tatsächlich findet erst ein gegenseitiges „Beschnuppern“ statt, bevor wir unser Urteil fällen und entscheiden, ob uns unser Gegenüber sympathisch ist und er vielleicht sogar als Partner in Frage kommt. Ursächlich sind dafür individuelle genetische Eigenschaften. Exprimiert das Gegenüber einen anderen HLA-Typ als wir selbst, fühlen wir uns eher zu ihm hingezogen (Jacob et al., 2002; Yamazaki und Beauchamp, 2007; Kromer et al., 2016).

In Anbetracht der Tatsache, welchen riesigen Einfluss der Geruchssinn in unserem Leben hat, wird die Bedeutung und das Ausmaß eines Riechverlustes ansatzweise verständlich. Nahezu jeder von uns musste bereits erkältungsbedingt mit eingeschränktem Riechvermögen den Tag bestreiten. Das Essen schmeckt nicht mehr und all die guten Düfte, auf die uns unsere Mitmenschen aufmerksam machen, werden nicht mehr wahrgenommen. Für eine nicht unerhebliche Anzahl an Menschen stellt dies aber auch außerhalb von Infekten einen Dauerzustand dar. Die Ursachen für den Riechverlust sind vielfältig. Sinusale Erkrankungen, Infekte, Traumata oder auch neurologische Erkrankungen spielen eine Rolle. Manchmal bleiben die Ursachen aber auch unaufgedeckt und wir sprechen von einer idiopathischen Riechstörung. Die Prognosen variieren enorm. Zum Teil sind spontane

Besserungen möglich, zum Teil helfen etablierte Therapien nicht weiter. Gerade bei den postviralen Riechstörungen hat sich das klassische Riechtraining etabliert (Geißler et al., 2014). Durch wiederholtes bewusstes Schnüffeln an verschiedenen Düften, kann der Geruchssinn tatsächlich trainiert werden. Dabei wird vor allem auf das periphere olfaktorische System Einfluss genommen und die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels ausgenutzt. Die Riechsinneszellen zählen zu den wenigen Nervenzellen, welche neu gebildet werden können (Bastien-Dionne et al., 2010; Cummings und Belluscio, 2010).

Neben der rein olfaktorischen Funktion ist allerdings auch die trigeminale Wahrnehmung im Riechprozess fest verankert. Das Gefühl freier atmen zu können nach dem Genuss eines Pfefferminzkaugummi kennt jeder. Das enthaltene Menthol aktiviert die intranasal gelegenen trigeminalen Nervenfasern (McKemy et al., 2002; Viana, 2011). Solche trigeminalen Reizstoffe, können teilweise sogar von Anosmikern noch wahrgenommen werden. So wird der Geruch des Menthols als solcher nicht mehr gut erfasst, das Menthol jedoch aufgrund seiner reizenden Eigenschaften trotzdem erkannt (Cometto-Muñiz und Cain, 1998a; Hummel, 2000). Schlussendlich bilden die beiden Systeme, das olfaktorische und das trigeminale, eine Einheit. Das eine System kann nicht getrennt vom anderen betrachtet werden und so ist auch eine Einteilung in eine rein olfaktorische oder rein trigeminale Störung oft nicht möglich. Beide Nerven beeinflussen sich auch in ihrer Funktionsfähigkeit gegenseitig (Iannilli et al., 2008; T. Hummel et al., 2009).

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem Effekt einer Beduftung der Nase auf das Riechvermögen. Dazu wurde ein Mini-Inhalator der aspUraclip® GmbH (ehem. aspiraclip®) verwendet und mit Hinblick auf einen möglichen Einsatz im klinischen Alltag untersucht. Im Clip enthalten war ein Gemisch aus Pfefferminz- und Eukalyptusöl. Es stellte sich die Frage, ob durch das Tragen des Clips eine Verbesserung des Riechvermögens, der trigeminalen Wahrnehmung oder der Nasendurchgängigkeit bei Vorliegen einer sinusalen oder idiopathischen Riechstörung zuverlässig erzielt werden kann. Das Riechtraining erfolgte in passiver Form, da die Probanden während des Trainings nicht bewusst an dem Duft schnüffeln mussten.

2. Theoretische Grundlage

2.1 Grundlagen des Riechens

2.1.1 Anatomie und Funktionsweise des Riechorgans

Die äußere Nase setzt sich aus knorpeligen und knöchernen Anteilen zusammen. Die knöchernen Nasenwurzel aus Os nasale und Processus frontalis maxillae entspringt zwischen beiden Augen direkt unterhalb der Glabella. Dem knöchernen Anteil schließen sich direkt der knorpelige Nasenrücken und die knorpeligen Nasenflügel an. Die Nasenflügel werden jeweils von den hyalinen Cartilago alaris major und Cartilagines alares minor gebildet. Das Septum nasi besitzt einen vorderen knorpeligen Anteil und einen hinteren knöchernen Anteil, welcher von Vomer und Lamina perpendicularis ossis ethmoidalis gebildet wird. Die Cartilago septi nasi stellt den knorpeligen Anteil des Nasenseptums dar und unterteilt die Nase im Inneren in zwei Nasenhöhlen. Die Nasenlöcher dienen als Zugangsweg zum Nasenvorhof (Vestibulum nasi), welcher jeweils medial durch das Septum nasi und lateral durch die Nasenflügel begrenzt wird. Die kräftigen Nasenhaare (Vibrissen), die aus den Nasenlöchern wachsen, stellen einen ersten mechanischen Schutz vor größeren Partikeln dar. Gegenüber der Nasenhöhle ist der Vorhof durch einen bogenförmige Schleimhautfalte, den Limen nasi, abgegrenzt. Von der lateralen Nasenwand ragen beidseits drei Nasenmuscheln (Conchae nasales inferior, media, superior) in die Nasenhöhle. Unterhalb dieser verläuft jeweils ein Nasengang (Meatus nasi inferior, medius, superior). Der Recessus sphenothmoidalis bildet die Kuppel der Nasenhöhle. Über die Choanen stehen die Nasenhöhlen mit dem Epipharynx in Verbindung. Die Nasennebenhöhlen stellen Aussackungen der Nasenhöhle dar, die durch Einwachsen der Nasenhöhlenschleimhaut in die benachbarten Knochen entstehen (Aumüller et al., 2010; Kirsch et al., 2011).

Das Riechepithel der Regio olfactoria dient der Wahrnehmung von Düften und ist im Nasendach auf der oberen Nasenmuschel, sowie einem kleinen Teil des angrenzenden Nasenseptums lokalisiert. Eine gerade einmal daumennagelgroße Fläche der nasalen Schleimhaut ist auf die Wahrnehmung von Düften spezialisiert. Die restliche Nasenhöhle ist mit respiratorischem Epithel in der Regio respiratoria und im Eingangsbereich mit Epidermis in der Regio cutanea ausgekleidet. Ein venöses Geflecht unter dem Epithel kann durch Dilatation und Konstriktion der Gefäße ein An- und Abschwollen der Schleimhaut herbeiführen. So wird die Nasendurchgängigkeit modifiziert und ein regelmäßiger etwa halbstündlicher Wechsel der atmungsaktiven Nasenseite findet statt. Der Luftstrom beim Einatmen wird reguliert. Auch die Feuchtigkeit und Temperatur der Luft können moduliert werden. Im Wesentlichen ist dafür, neben dem venösen Geflecht, die Regio respiratoria mit ihrem

respiratorischen Epithel, sowie den dazwischen liegenden seromukösen Drüsen verantwortlich (Kirsch et al., 2011).

Duftstoffe gelangen orthonasal durch die Nase und retronasal über den Nasenrachenraum zum Riechepithel. Durch die nicht allzu leicht zugängliche Lage im Nasendach gelangen allerdings nur etwa 10% des Luftstroms und der darin befindlichen Duftmoleküle von orthonasal zum Riechepithel. Durch Schnüffeln und der damit einhergehenden Luftverwirbelung kann dieser Anteil allerdings erhöht werden (Aumüller et al., 2010; Kirsch et al., 2011; Pape et al., 2014).

Das Riechepithel grenzt sich in seinem histologischen Aufbau von der restlichen Nasenschleimhaut deutlich ab. Drei verschiedene Zelltypen bilden das mehrreihige Epithel: olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN), Stützzellen und Basalzellen. Aus den Basalzellen, welche der Basalmembran anliegen, können die ORN alle 3-6 Wochen nachgebildet werden (Pape et al., 2014). So können abgestorbene Zellen durch neue ersetzt werden. Die epithelialen Stützzellen machen den größten zellulären Anteil des Riechepithels aus. Sie dienen u. a. auch der Schleimproduktion. Den gebildeten Schleim geben sie per Exozytose über ihre Mikrovilli ab. Unterstützt werden sie bei der Bildung von Schleim durch die Bowman-Drüsen, die in die Schleimhaut eingelagert sind (Pape et al., 2014). Der Schleim liegt dem Epithel auf und muss von den Duftmolekülen auf ihrem Weg zu den Riechsinneszellen überwunden werden. Die für die Riechfunktion entscheidenden Zellen stellen die ORN dar. Ca. 20 Millionen von diesen primären, bipolaren Neuronen befinden sich im Riechepithel (Pape et al., 2014). Aus einer Verdickung am apikalen Ende der Zellen, welche die Epitheloberfläche überragt, entspringen 5-30 Zilien pro Zelle. Diese Zilien ragen direkt in den Riechschleim auf der Epitheloberfläche hinein. In ihrer Plasmamembran sind Rezeptoren für die Duftmoleküle eingebaut (Pape et al., 2014). Aus dem Soma der ORN entspringt basal jeweils ein markloses Axon. Mehrere dieser Axone bündeln sich mit Hilfe olfaktorischer Gliazellen zu ca. 20 Fila olfactoria und ziehen durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale in die Fossa cranii anterior. Als Nervus olfactorius vereinigt, gelangen sie zum Bulbus olfactorius, einer Ausstülpung des Vorderhirns. Erst hier erfolgt die Umschaltung auf das 2. Neuron innerhalb der Glomeruli olfactorii. Die Axone ziehen als Tractus olfactorius weiter zum primären Riechhirn. Zu diesem zählen der präpiriforme Kortex, das Tuberculum olfactorium, sowie Bereiche der Amygdala. Diese direkte synaptische Verbindung ohne Zwischenschaltung im Thalamus stellt eine absolute Besonderheit dar. Es liegt nahe den N. olfactorius (wie auch den N. opticus) als Ausstülpung des ZNS zu betrachten und nicht, wie die restlichen Hirnnerven, als peripherer Nerv. Vom präpiriformen Kortex gelangen weitere Verbindungen zum Hypothalamus, zum orbitofrontalen Kortex, zur Inselrinde, sowie zur Amygdala. Über die Amygdala gelangen weitere Fasern zum entorhinalen Kortex und vom

Tuberculum olfactorium aus wird die Formatio reticularis im Mittelhirn angesteuert. Entsprechend all der durch die Riechbahn aktivierten Hirnregionen, übt der Geruchssinn einen Einfluss auf die Aufmerksamkeit, die Nahrungsaufnahme, Emotionen, sowie die Gedächtnisbildung aus (Aumüller et al., 2010; Pape et al., 2014).

2.1.2 Die Signaltransduktion in den Olfaktorischen Rezeptorneuronen

Düfte sind, einfach gesagt, flüchtige Molekülgruppen. Je nach ihrer Komplexität setzen sich Düfte aus einigen wenigen bis mehreren hundert Molekülen zusammen. Die einzelnen Moleküle gelangen mit dem Luftstrom der Atemluft in die obere Nasenmuschel, wo das Riechepithel lokalisiert ist. Nachdem sie den auf der Epitheloberfläche aufgelagerten Riechschleim durchwandert haben, gelangen sie zu den Rezeptoren auf den Zilien der Olfaktorischen Rezeptorneuronen (Pape et al., 2014). Größe, Form, funktionelle Gruppen, Ladung und Hydrophobizität haben dabei entscheidenden Einfluss auf die Wahrnehmung der Moleküle und die Unterscheidung zwischen Düften (Kaupp, 2010). Zusätzlich besitzen viele Moleküle mehrere Domänen, mit denen sie an verschiedenen Rezeptoren binden können und komplexe Erregungsmuster erzeugen. Ungefähr 1000 Gene kodieren im menschlichen Genom für olfaktorische Rezeptoren (OR), wovon allerdings nur ca. 400 funktionell und aktiv sind (Niimura und Nei, 2003; Maresh et al., 2008). Die restlichen 60% sind als sog. Pseudogene inaktiv (Glusman et al., 2001; Maresh et al., 2008; Nei et al., 2008). Jedes ORN exprimiert nur einen spezifischen Rezeptortyp. Die Axone der ORN mit gleichen olfaktorischen Rezeptoren projizieren wiederum zu den gleichen Glomeruli olfactorii im Bulbus olfactorius (Mombaerts, 2004). Welche Glomeruli von den Axonen der Riechsinneszelle angesteuert werden, wird dabei maßgeblich von den olfaktorischen Rezeptoren festgelegt (Wang et al., 1998; Mombaerts, 2006). Da die einzelnen Glomeruli somit jeweils einen olfaktorischen Rezeptor repräsentieren, kann jeder Duft ein typisches glomeruläres Aktivierungsmuster erzeugen (Mori et al., 2006).

Die Riechrezeptoren zählen zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. G-Proteine bestehen aus drei verschiedenen Untereinheiten: α -, β - und γ -Untereinheit. Sie werden auch als Heterotrimere bezeichnet. Die α -Untereinheit besitzt eine Bindestelle für GTP. Bindet ein Ligand an den Rezeptor kommt es am G-Protein zur Konformationsänderung und zum Austausch des in Ruhe gebundenen GDP durch GTP. Die α -Untereinheit wird abgespalten und aktiviert und setzt so die Adenylatcyclase in Gang. Das von der Adenylatcyclase zu cAMP verstoffwechselte ATP bindet an unspezifische Kationenkanäle (sog. cyclic nucleotide-gated channels (CNG)) und öffnet diese. Durch die geöffneten CNG-Kanäle können Ca^{2+} -Ionen in die Zelle strömen. Dadurch können sich wiederum Ca^{2+} -aktivierte-Chloridkanäle öffnen. Der

Ausstrom von Cl⁻-Ionen aus der Zelle führt zur Depolarisation, was schlussendlich in ein Aktionspotential am Axonursprung mündet (Kurahashi und Yau, 1993; Lowe und Gold, 1993; Kaupp, 2010; Auffarth, 2013; Pape et al., 2014). Das einströmende Calcium schließt die CNG-Kanäle wieder und wirkt so selbstlimitierend (Chen und Yau, 1994; Pape et al., 2014).

2.1.3 Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Riechepithels

Die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels ist unabdingbar zur Erhaltung des Riechvermögens. Durch den lagebedingten direkten Kontakt zur Umwelt, sind Schädigungen durch äußere Einflüsse nahezu unvermeidbar. Durch den natürlichen Umsatz im Rahmen von Zellalterungsprozessen, aber auch durch chemische und physikalische Einwirkungen aus der Umwelt kommt es stetig zum Untergang von ORN innerhalb des olfaktorischen Epithels. Im Schnitt leben die Zellen des Riechepithels nur 30-60 Tage. Ohne Neubildung würde dies mit einer fortlaufenden Abnahme des Riechvermögens einhergehen (Bastien-Dionne et al., 2010; Cummings und Belluscio, 2010). An dieser Stelle kommen die Basalzellen der Regio olfactoria als undifferenzierte, teilungsfähige Stammzellen zum Einsatz. Es werden kugelförmige Basalzellen (GBC) und horizontale Basalzellen (HBC) unterschieden. Bei Schädigung des Riechepithels kommt es zu einer gesteigerten Aktivität der GBC. Durch Mitose gehen aus diesen neue ORN hervor, sodass der Defekt im olfaktorischen Epithel ausgebessert werden kann. Die HBC spielen dabei kaum eine Rolle. Ihnen kommt jedoch eine herausragende Bedeutung bei extremer Schädigung des Riechepithels zu. Gehen bei starker Verletzung des Riechepithels sogar die zur Regeneration enorm wichtigen GBC unter, werden die HBC aktiv. Diese sind in der Lage neben ORN und Zellen der nicht-neuronalen Zelllinie im Riechepithel (wie Stützzellen) auch GBC zu bilden (Leung et al., 2007). Das heißt, die HBC bilden ein Reservoir ruhender Stammzellen.

Vor allem mit zunehmendem Alter sind häufig degenerative Veränderungen zu sehen. Die Abnahme von ORN führt zu einer Reduktion der Dicke des olfaktorischen Epithels. Diese degenerativen Vorgänge sind allerdings nicht unausweichlich. Auch wenn die im Alter regelhaft abnehmende Riechfunktion diesen Trugschluss häufig zulässt. Bei der Untersuchung von Labortieren, welche unter geschützten Bedingungen gehalten wurden, zeigten sich nur minimale Veränderungen des Riechepithels im Alter im Vergleich zu jüngeren Tieren (Loo et al., 1996). Natürlich spielt auch der zunehmende Untergang teilungsfähiger Basalzellen im Alter eine Rolle. Die verstärkte Akkumulation von chemischen und physikalischen Einwirkungen aus der Umwelt, sowie zellschädigenden Infektionen mit Ersatz des olfaktorischen Epithels durch respiratorisches Epithel, fallen allerdings weitaus stärker ins Gewicht. Oft übersteigen diese Läsionen die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen

Epithels und wiegen somit beim älteren Menschen deutlich schwerer (Loo et al., 1996). Dies zeigt noch einmal eindrücklich, wie bedeutungsvoll die Regenerationsfähigkeit des Riechepithels für uns ist und wie schnell unser Geruchssinn leidet, wenn diese Funktion eingeschränkt wird.

2.1.4 Der Nervus trigeminus

Neben den offensichtlicheren Funktionen, wie dem Atmen und Riechen, hat die Nase noch weitere Aufgaben zu erfüllen. Tatsächlich übt sie auch eine Warnfunktion aus. Durch viele trigeminale Nervenendigungen im Epithel der Nase, können reizende und potenziell gefährliche Stoffe wahrgenommen werden. Auch die Qualität der Schärfe wird über Fasern des Nervus trigeminus geleitet.

Der N. trigeminus dient mit seinen überwiegend somatoafferenten Fasern vor allem der sensiblen Innervation des Gesichts. Es ist allerdings kein rein somatoafferenter Nerv, da er ebenfalls motorische Fasern zur Innervation der Kaumuskulatur führt. Dementsprechend werden die Fasern in eine Portio major (sensibel) und eine Portio minor (motorisch) unterteilt. Nachdem sich alle Fasern aus den weitläufig verteilten Kerngebieten des N. trigeminus im Pons gebündelt haben, treten sie aus diesem ipsilateral an der Seite aus. Der Nerv verläuft intrakraniell über die Kante der Felsenbeinpyramide, durch das Foramen lacerum in das Cavum trigeminale, welches aus einer Duraduplikatur gebildet wird. Hier liegt das sensible Ganglion trigeminale (Gasseri), welches aus den Zellkörpern der somatoafferenten pseudounipolaren Nervenzellen gebildet wird. Dem Ganglion trigeminale entspringen die drei Hauptäste des N. trigeminus als N. ophthalmicus (V_1), N. maxillaris (V_2) und N. mandibularis (V_3). Der N. ophthalmicus (V_1) verläuft im Sinus cavernosus und tritt durch das Foramen orbitalis superior in die Orbita ein, wo er sich in drei weitere Äste aufteilt. Von diesen ist der N. nasociliaris für die Innervation der Nasenschleimhäute von Bedeutung. Der N. nasociliaris zieht zur medialen Orbitawand und gibt u. a. den N. ethmoidalis anterior ab. Über das Foramen ethmoidale anterius und die Siebbeinplatte gelangt der Nerv in die Nasenhöhle. Über die Rami nasales interni erfolgt die sensible Innervation der Nasenhöhle mit Septum nasi. Auch der zweite Ast des N. trigeminus ist an der sensiblen Innervation der Nasenhöhle beteiligt. Zunächst zieht der N. maxillaris (V_2) ebenfalls im Sinus cavernosus nach ventral, gelangt von da aber durch das Foramen rotundum in die Fossa pterygopalatina. Die hier abgehenden Rami ganglionares innervieren mit Hilfe ihrer abzweigenden Äste Rami nasales posteriores superiores laterales und mediales und Rami nasales posteriores inferiores die Schleimhaut der Nasenmuscheln, der Siebbeinzellen, sowie des Septum nasi (Aumüller et al., 2010).

Die Funktion des N. trigeminus umfasst die Aufnahme und Weiterleitung taktiler, propriozeptiver und nozizeptiver Informationen. Über freiliegende Nervenendigungen in der Nasenhöhle werden Empfindungen wie brennend, stechend, juckend, warm und kalt wahrgenommen (Hummel, 2000; Iannilli et al., 2008). Diese Informationen werden über schnell-leitende myelinisierte A-Delta-Fasern oder langsam-leitende unmyelinisierte C-Fasern ins ZNS geleitet (Sekizawa und Tsubone, 1994; Hummel, Mohammadian et al., 2003). Oftmals enthalten Düfte sowohl eine olfaktorische als auch eine trigeminale Komponente und aktivieren somit beide Systeme. Einige wenige Düfte stimulieren allerdings nahezu spezifisch nur das olfaktorische oder das trigeminale System. Gasförmiges Kohlenstoffdioxid aktiviert ausschließlich den N. trigeminus und kann entsprechend auch zu diagnostischen Zwecken im Rahmen einer Untersuchung der trigeminalen Sensibilität eingesetzt werden (Kobal, 1985; Thürauf et al., 1993). Phenylethylalkohol (PEA) und Vanillin gelten als nahezu reine Aktivatoren des olfaktorischen Systems. Wird einem Probanden allerdings ein erhöhtes Volumen von PEA zugeführt, wird zunehmend auch der N. trigeminus aktiviert (Frasnelli et al., 2011). Dies weist auf eine Verbindung zwischen olfaktorischem und trigeminalem System hin (Iannilli et al., 2008). Die Lateralisation von Düften ist alleinige Aufgabe des Nervus trigeminus. Der Nervus olfactorius spielt dabei keine direkte Rolle. Zwar können auch einseitig dargebotene Düfte, die vorwiegend den N. olfactorius stimulieren, ab höheren Konzentrationen einer Nasenseite zugeordnet werden, allerdings nur, weil in diesem Fall (wie bereits erwähnt) der Trigemini zusätzlich aktiv wird. Dies erklärt auch, warum die Sensitivität in Bezug auf trigeminal wahrgenommene Reize bei Anosmikern im Vergleich zu normosmischen Personen nicht zwangsläufig eingeschränkt ist (Kobal, 1985; Kobal et al., 1989; Cometto-Muñoz und Cain, 1998b; Frasnelli et al., 2011; Croy et al., 2014). Es gilt, je intensiver ein zugeführter Duft ist, umso besser ist er detektierbar. Die Intensität kann durch Konzentration, Dauer der Zufuhr und Volumen der dargereichten Düfte gesteuert werden, da all diese Einflussfaktoren zu einer Zunahme der registrierten Moleküle führen (Thürauf et al., 1993; Frasnelli et al., 2003; Frasnelli et al., 2011). Eine Dämpfung der trigeminalen Empfindlichkeit kann mit Hilfe von Lokalanästhetika herbeigeführt werden (Kobal, 1985). Der Nervus trigeminus übt des Weiteren eine Schutzfunktion aus. Die Aktivierung der intranasalen trigeminalen Chemorezeptoren verhindert das Einatmen gefährlicher lebensbedrohlicher Substanzen durch einen Atmungsstopp (Iannilli et al., 2008). Auch die in die Nase einströmende Luft wird durch den Trigemini detektiert und somit das subjektive Gefühl der Nasendurchgängigkeit beeinflusst. Diese empfundene Durchgängigkeit muss dabei keineswegs mit dem tatsächlich gemessenen Lufteinstrom oder Atemwegwiderstand übereinstimmen. Ein Paradebeispiel ist die Wirkung von Menthol. Es aktiviert die TRPM8-Kanäle der trigeminalen Nervenzellen und führt so zu einem gesteigerten Kälteempfinden und der rein subjektiven Wahrnehmung eines verstärkten

Luftstroms (Nishino et al., 1997; McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002; Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014).

2.1.5. Zusammenhang zwischen olfaktorischem und trigeminalem System

Die komplexe Wahrnehmung von Düften setzt ein Zusammenspiel von Nervus olfactorius und Nervus trigeminus voraus. In aller Regel sind beide Nerven an der Wahrnehmung von Düften beteiligt. Nur wenige Duftstoffe aktivieren nur eines der beiden Systeme isoliert. Es ist bekannt, dass CO₂ reinweg den Trigemini und Vanillin ausschließlich den Nervus olfactorius stimuliert. Auch PEA gilt als ein Stoff, welcher nur durch den Nervus olfactorius detektiert wird, allerdings bedingen entsprechend hohe Konzentrationen auch eine Aktivierung des Trigemini (Frasnelli et al., 2011). Generell spielt die Konzentration eines Duftes eine große Rolle im Hinblick darauf, ob und wie stark der Trigemini stimuliert wird. Gleichzeitig führt eine gesteigerte Konzentration auch zu einer Intensitätszunahme des Duftes, wodurch eine bessere Detektion und damit Lateralisation durch den Trigemini erfolgen kann (Thürauf et al., 1993; Frasnelli et al., 2011; Croy et al., 2014). Die olfaktorische und die trigeminale Sensitivität eines Individuums beeinflussen sich wechselseitig. So führt eine Abnahme der olfaktorischen Leistung auch zu einer Abnahme der trigeminalen Sensitivität und andersherum (Hummel et al., 1996; Hummel, Futschik et al., 2003; Frasnelli und Hummel, 2007). Mit Hilfe der fMRT lassen sich Aussagen bezüglich der Aktivität verschiedener Hirnareale treffen. Interessanterweise konnten genauere Untersuchungen eine Überlappung aktiver Hirnregionen bei trigeminaler und olfaktorischer Stimulation zeigen, sodass auch von einer zentralnervösen Verbindung beider Systeme auszugehen ist (Iannilli et al., 2008; T. Hummel et al., 2009).

2.2 Ursachenbezogene Klassifikation von Riechstörungen

Die Ursachen von Riechstörungen sind vielfältig. So zählen Medikamente, Tumoren, toxische Einwirkungen, endokrine Erkrankungen oder metabolische Störungen zu den möglichen Auslösern. Als häufigste Ursachen für ein gestörtes Riechvermögen werden jedoch sinunasale Störungen, virale Infekte der oberen Atemwege, Schädel-Hirn-Traumata und Riechstörungen im Rahmen von neurologischen Erkrankungen angesehen (Deems et al., 1991).

Traumatisch bedingte Riechstörungen treten meist nach okzipitalen Traumata auf (Doty et al., 1997), bei welchen vor allem der Abriss der Fila olfactoria, Einblutungen in den Bulbus oder Tractus olfactorius oder Kontusionen olfaktorisch bedeutsamer Hirnregionen zu einem eingeschränkten bis fehlenden Riechvermögen führen können (Delank und Fechner, 1996).

Häufig wird eine Minderung ihres Riechvermögens von den betroffenen Personen erst relativ spät bemerkt. Dies ist wohl auf die schwereren, zum Teil lebensbedrohlichen Verletzungen zurückzuführen, welche nach einem Trauma verständlicherweise für den Betroffenen im Vordergrund stehen. Eine zunächst vergleichsweise banal erscheinende Riechminderung wird erst später bemerkt und als bedeutsame Einschränkung empfunden. Die Schwere des Traumas korreliert mit dem Ausmaß des Riechverlustes. In der Bildgebung stellen sich häufig verschiedene Hirnläsionen dar, wobei insbesondere Läsionen des Bulbus olfactorius für den eintretenden Riechverlust entscheidend sind (Delank und Fechner, 1996; Lötsch et al., 2016). Im Verlauf traten bei traumatisch bedingten Riechstörungen häufig Parosmien, sowie Phantosmien auf (Nordin et al., 1996). Es konnte aber posttraumatisch eine mögliche Besserung dieser qualitativen Riechstörungen innerhalb von 8 Jahren beobachtet werden (Doty et al., 1997).

Auch in Folge viraler Infekte treten häufig Riechstörungen auf. Zunächst geht eine Erkältungsperiode mit typischen Infektsymptomen voraus, welcher dann eine Minderung des Riechvermögens folgt. In den ersten Wochen wird dem noch keine große Bedeutung seitens der Betroffenen beigemessen und eine baldige Besserung erwartet. Erst nach nicht eintretender Besserung werden die Betroffenen stutzig und suchen einen Arzt auf. Das führt zu einer um Wochen bis wenige Monate verzögerten Diagnosestellung nach dem viralen Infekt. Ursächlich für die Riechstörung ist wahrscheinlich eine direkte Schädigung des olfaktorischen Epithels und damit der ORN, wobei auch zentrale Ursachen nicht auszuschließen sind (Yamagishi et al., 1994; Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006). Im Anschluss an die Degeneration des Riechepithels, wird dieses häufig durch respiratorisches Epithel ersetzt (Seiden, 2004). Wie bei den traumatisch bedingten Riechstörungen treten auch hier Parosmien und Phantosmien auf (Nordin et al., 1996). Meist bessert sich die Symptomatik spontan über Jahre hinweg (Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006; Lee et al., 2014).

Sinunasale Riechstörungen machen 72% aller Riechstörungen aus (Damm et al., 2004). Sie sind oft bedingt durch eine eingeschränkte Durchgängigkeit der Nasenhöhle zum Riechepithel. Häufig treten Riechstörungen im Verlauf von chronischen Sinusitiden mit oder ohne Polyposis nasi auf. Aber auch entzündlich bedingte Ödeme oder auch funktionelle, sowie mechanische Verlegungen können für einen gestörten Geruchssinn verantwortlich sein. Im Vordergrund stehen dementsprechend zunächst die unmittelbaren Folgen dieser Entzündungen und der Atemwegsobstruktion. Die Nasenatmung kann eingeschränkt sein. Es können auch Schmerzen über den Nasennebenhöhlen auftreten. Durch Beseitigung der jeweiligen Ursache, verschwindet in aller Regel auch die Riechstörung wieder. Therapeutisch kommen topische und orale Corticosteroide zum Einsatz. Bei Nichtansprechen und Vorliegen einer Nasenatmungsbehinderung kommt die endoskopisch sinuschirurgische Therapie

(Polypektomie, Pansinusoperation) in Betracht. Doch häufig tritt trotz operativer Therapie keine signifikante Besserung des Riechvermögens ein (Jiang et al., 2008). Gründe dafür sind verbleibende Schleimhautentzündungen und -ödeme, Narbenbildung oder wiederholt auftretende Polypen (Seiden und Duncan, 2001). Auch die Gefahr von iatrogenen Läsionen im Zuge operativer Eingriffe ist nicht unerheblich. Patienten mit Riechstörungen nach endoskopischer Sinuschirurgie können zudem eine Schädigung des olfaktorischen Epithels mit Metaplasien hin zu respiratorischem Epithel aufweisen (Lee et al., 2000).

In Verbindung mit neurologischen Erkrankungen treten Riechstörungen häufig als Frühsymptom auf. Vor allem das Idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) und der Morbus Alzheimer sind mit einer Minderung des Riechvermögens assoziiert. So erreichen 75% der an IPS Erkrankten kein altersentsprechendes Ergebnis in Riechtestungen. Insgesamt in Relation zu den Normwerten schneiden sogar 95% schlechter ab (Haehner et al., 2009). Bemerkenswerterweise treten die olfaktorischen Defizite weitaus früher als die krankheitsspezifischen Symptome auf. Beim IPS zeigt sich eine Einschränkung des Geruchssinns bereits mehrere Jahre bevor weitere krankheitstypische Symptome in Erscheinung treten (Hawkes et al., 1997; Haehner et al., 2007; Ross et al., 2008). Dabei ist die Schwere des olfaktorischen Defizits unabhängig von Stadium, Schwere und Dauer der Parkinsonerkrankung (Doty et al., 1988). Auch beim Morbus Alzheimer treten Riechstörungen als Frühsymptom auf. Das Unvermögen Düfte zu identifizieren korreliert mit einem steigenden Risiko für leichte kognitive Störungen (mild cognitive impairment, MCI), als Vorstufe der Demenz, und Morbus Alzheimer (Wilson et al., 2009).

Die idiopathische Riechstörung stellt eine Ausschlussdiagnose dar, d.h. erst wenn keinerlei anamnestische Hinweise oder erhobene Untersuchungsbefunde eine der oben genannten Diagnosen nahelegen, kann von einer idiopathischen Riechstörung ausgegangen werden. Es sollte daher immer eine Endoskopie der Nase, sowie ein Therapieversuch mit Corticosteroiden durchgeführt werden, um beispielsweise entzündliche Ursachen ausschließen zu können. Insgesamt sind 6% aller Riechstörungen idiopathisch (AWMF, 2016).

2.3 Quantitative Riechstörungen

Die Einteilung in quantitative und qualitative Riechstörungen basiert vorwiegend auf der Anamneseerhebung und der Erhebung entsprechender Untersuchungsbefunde (Kobal et al., 1996).

Zu den quantitativen Riechstörungen zählen Anosmie, Hyposmie und Hyperosmie. Die Anosmie kann nochmals unterteilt werden in eine komplette Anosmie, eine funktionelle

Anosmie und eine spezifische Anosmie. Bei einer kompletten Anosmie ist keinerlei Riechvermögen mehr vorhanden und auch bei Testungen besteht kein Anhalt für eine verbliebene Wahrnehmung von Düften. Bei Vorliegen einer funktionellen Anosmie ist die olfaktorische Wahrnehmung stark eingeschränkt, wobei jedoch einzelne Riecheindrücke noch wahrgenommen werden. Bei einer spezifischen Anosmie werden nur bestimmte Düfte nicht wahrgenommen. Das Riechvermögen ist ansonsten nicht eingeschränkt. Von einer Hyposmie wird ausgegangen, wenn ein vermindertes Riechvermögen gegeben ist, von einer Hyperosmie, wenn ein gesteigertes Riechvermögen vorliegt.

2.4 Qualitative Riechstörungen

Zu den qualitativen Riechstörungen gehören Parosmie und Phantosmie. Eine Parosmie beschreibt die veränderte Wahrnehmung vorhandener Düfte. So werden angenehme Düfte, wie Orange, häufig nicht richtig identifiziert und als stinkend und unangenehm empfunden. Das Phänomen der Phantosmie geht mit der Wahrnehmung von Düften einher, obwohl keine entsprechende Duftquelle vorliegt. Qualitative Riechstörungen beeinflussen die Lebensqualität häufig so schwer, dass sogar Depressionen auftreten können (Frasnelli et al., 2004; Frasnelli und Hummel, 2005).

2.5 Riechtraining – aktiv und passiv im Vergleich

Das Riechtraining zur Verbesserung der Riechfähigkeit wird erfolgreich in der Therapie diverser Riechstörungen eingesetzt und ist Bestandteil der HNO-Leitlinien (AWMF, 2016). Der größte Effekt ist bei einer postinfektiösen Riechstörung zu erwarten (Oleszkiewicz, Hanf et al., 2018; Lamira et al., 2019). Aber beispielsweise auch nach Traumata mit Beteiligung des Schädels oder bei Riechstörungen, die mit Parkinson assoziiert sind, konnte eine Steigerung des Riechvermögens erzielt werden. Eher weniger Anwendung findet das olfaktorische Training bei sinunasalen Erkrankungen, da sich hier die Behandlung mit Corticosteroiden etabliert hat.

Viele Studien konnten eine Steigerung des Riechvermögens nach wiederholter Duftexposition belegen (Rabin, 1988; Wysocki et al., 1989; Youngentob und Kent, 1995; Dalton et al., 2002; Wang et al., 2004; Thomas Hummel et al., 2009). Bereits 1988 stellte Rabin Untersuchungen zum Einfluss wiederholter Duftdarbietungen auf die Diskriminationsfähigkeit an. Waren die Düfte vorher bekannt, wurden bessere Resultate erzielt (Rabin, 1988). Ein Jahr später zeigte Wysocki et al. anhand des Steroids Androstenon, dass die olfaktorische Perzeption trainierbar ist. Knapp 50% aller Menschen können diesen Duftstoff nicht wahrnehmen. Durch ein

sechswöchiges Riechtraining konnte die olfaktorische Sensitivität gegenüber Androstenon bei Anosmikern jedoch gesteigert werden (Wysocki et al., 1989). Eine weitere Studie wies einen positiven Einfluss des Riechtrainings auf die Riechschwelle nach, wofür die Plastizität des peripheren olfaktorischen Systems als Erklärung in den Fokus rückte (Wang et al., 2004). 2009 konnte Hummel et al. eine Steigerung des Riechvermögens durch eine über 12 Wochen andauernde wiederholte Konfrontation mit Düften belegen. Insbesondere die Riechschwelle nahm ab (Thomas Hummel et al., 2009).

Das daraus entstandene und mittlerweile etablierte klassische Riechtraining erfolgt in aktiver Form. Aktiv bedeutet in diesem Fall, der Patient erhält vier verschiedene überschwellige Duftproben, an denen er zweimal täglich morgens und abends bewusst schnüffeln muss. Das Training sollte über mehrere Monate hinweg durchgeführt werden, um die Chancen auf eine Steigerung des Riechvermögens zu erhöhen. Verschiedene Studien konnten eindeutige Effekte des Trainings auf den Geruchssinn bei diversen Ätiologien der Geruchsstörung nachweisen (Thomas Hummel et al., 2009; Fleiner et al., 2012; Haehner et al., 2013; Altundag et al., 2015). Kontrolliert wurden die Ergebnisse mit Hilfe des Sniffin' Sticks Tests. Es zeigten sich vor allem Steigerungen im Gesamtergebnis (Schwelle, Diskrimination, Identifikation; SDI). In einigen Studien konnte diese Entwicklung vorwiegend auf eine Verbesserung der Diskrimination zurückgeführt werden. Schwelle und Identifikation veränderten sich in den durchgeführten Studien nicht signifikant (Haehner et al., 2013; Geißler et al., 2014). Andere Studien konnten dagegen eindeutige Verbesserungen der Riechschwelle oder der Identifikation von Düften belegen (Youngentob und Kent, 1995; Thomas Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013). Es ist also klar, dass durch regelmäßiges Riechtraining, die Riechleistung verbessert werden kann. Allerdings stellt sich die Frage, mit welcher Trainingsdauer und mit welcher Anzahl an Düften das optimalste Ergebnis erzielt und die höchste Steigerung des Riechvermögens herbeigeführt werden kann. Größere Erfolge konnten bislang bei längerer Durchführung erreicht werden (Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Eine gesteigerte Komplexität im Sinne einer Zunahme der Duftanzahl oder Verwendung von Duftmischungen hatte keinen positiven Einfluss auf das Riechvermögen (Oleszkiewicz, Hanf et al., 2018). Im Gegensatz dazu konnte durch ein regelmäßiges Wechseln der Duftauswahl eine Verbesserung verzeichnet werden (Altundag et al., 2015). Auch auf höheren zentralnervösen Ebenen macht sich eine Zunahme des Riechvermögens bemerkbar. Dies zeigt sich etwa in der Volumenzunahme des Bulbus olfactorius oder durch, im fMRT ersichtliche, Veränderungen in neuronalen Netzwerken olfaktorisch aktiver Hirnareale (Kollndorfer et al., 2014; Negoias et al., 2017).

Bis jetzt gab es noch keine weiteren Studien zu einem passiven Riechtraining. Es sind lediglich Studien zu Raumbeduftung, passiver Beduftung im Schlaf und Aromatherapie bekannt, in

welchen allerdings nicht der Einfluss auf das Riechvermögen im Vordergrund stand. Eine Studie zur Raumbeduftung untersuchte z. B. inwiefern Düfte auf Aufmerksamkeit, Angst und Stimmung wirken können. Es zeigten sich Unterschiede im Ansprechen auf verschiedene Düfte zwischen den Geschlechtern. Die Ergebnisse offenbarten allerdings keine signifikanten Effekte (Haehner et al., 2017). Neben der Raumbeduftung findet die Aromatherapie immer größeren Einsatz. Mit Hilfe verschiedener ätherischer Öle können Angst und Stress reduziert (Diego et al., 1998; Burns et al., 2000; Cooke und Ernst, 2000; Bastard und Tiran, 2006; Rho et al., 2006), die Aufmerksamkeit gefördert (Moss et al., 2003; Hongratanaworakit und Buchbauer, 2004; Hongratanaworakit und Buchbauer, 2005) und Schlafstörungen (Lewith et al., 2005) behandelt werden. Selbst in den klinischen Alltag hat die Aromatherapie schon Einzug gehalten. Hier kommt die Behandlung mit den ätherischen Ölen z. B. in der Schmerztherapie zur Anwendung (Kane et al., 2004; Han et al., 2006; Kim et al., 2007). In einer weiteren Studie wurde der Einfluss einer passiven Beduftung im Schlaf bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung untersucht. Es zeigte sich ein positiver Effekt auf die Intensität der emotional belastenden Träume. Negative Effekte traten nicht auf (Schäfer et al., 2019).

2.6 Fragestellung

Lässt sich durch intranasale Beduftung mit Hilfe eines Nasenclips eine Steigerung der olfaktorischen oder der trigeminalen Sensitivität erzielen?

In dieser Arbeit sollte die Wirkung eines Mini-Inhalators – des sogenannten AspUraclips (aspUraclip® GmbH) – auf die Riechfunktion und die Nasenempfindlichkeit untersucht werden. Der Nasenclip setzt sich aus einem U-förmigen Silikonschlauch, sowie zwei Filtern in den beiden Enden zusammen. Die Filter fungieren als Reservoir für ätherische Öle. In dieser Studie wurde ein Nasenclip, gefüllt mit einem Gemisch aus Pfefferminz- und Eukalyptusöl, getestet. Es sollte untersucht werden, ob der Nasenclip auch im klinischen Alltag insbesondere als Therapeutikum im Rahmen der Behandlung von Riechstörungen und Nasenatmungsbehinderungen zur Anwendung kommen könnte. Die Effektivität des klassischen Riechtrainings konnte, wie bereits unter 2.5 dargelegt, eindeutig nachgewiesen werden und auch die Modulierbarkeit des trigeminalen Systems ist bekannt (Thomas Hummel et al., 2009; Fleiner et al., 2012; Haehner et al., 2013; Altundag et al., 2015). Diese Fakten mündeten letztlich in der Frage, ob die Anwendung des AspUraclips zu einer Steigerung des Riechvermögens oder der trigeminalen Sensitivität führen könnte. Im Allgemeinen stellt das Riechtraining eine sehr angenehme Behandlungsoption für Riechstörungen dar, da es nicht invasiv ist und noch dazu kaum Zeit in Anspruch nimmt. Ein klassisches aktives Riechtraining

kann sehr gut in den Alltag integriert und zur Routine im Tagesablauf werden. Einzig eine entsprechend hohe Compliance ist unabdingbare Voraussetzung für einen Erfolg. Besonders postinfektiös auftretende Riechstörungen können erfolgreich mittels Riechtraining auskuriert werden, wie viele Studien belegen konnten (Oleszkiewicz, Hanf et al., 2018; Lamira et al., 2019).

Wie bereits im Kapitel 2.1.5 veranschaulicht, kann der Nervus olfactorius allerdings nicht losgelöst vom trigeminalen System betrachtet werden. Die beiden Nerven befinden sich in einem stetigen Wechselspiel. Sie beeinflussen sich gegenseitig merklich in ihrer Sensitivität, wobei eine Verschlechterung eines der beiden Systeme ebenfalls die Sensitivität des jeweils anderen Systems herabsetzt (Hummel et al., 1996; Hummel, Futschik et al., 2003; Frasnelli und Hummel, 2007). Die trigeminale Wahrnehmungsfähigkeit lässt sich jedoch glücklicherweise, genau wie die Riechfunktion, trainieren (Dalton et al., 2006; Oleszkiewicz, Schultheiss et al., 2018).

Schlussendlich führt das zu der Annahme, dass das Training eines der beiden Nerven gleichzeitig eine Steigerung der Funktion des anderen Nervens mit sich bringen sollte. Die hier verwendeten ätherischen Öle üben bekanntermaßen eine Wirkung auf beide Systeme aus, sodass sowohl eine Sensibilisierung des olfaktorischen als auch des trigeminalen Nervs erwartet werden konnte (Viana, 2011).

Die Aktivierung von TRPM8-Kanälen in den trigeminalen Nervenendigungen führt zu einem Kältegefühl, sowie zu dem Gefühl eines verstärkten Luftstroms beim Einatmen. Das Gefühl deckt sich jedoch nicht zwingend mit dem tatsächlich messbaren Luftstrom bzw. Atemwegswiderstand. Da Pfefferminzöl Menthol enthält, was zu einer Aktivierung der TRPM8-Kanäle führt, wurde auch das subjektive Empfinden der Probanden für diese Studie interessant (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002; Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014). Die Teilnehmer schätzten verschiedene Aspekte bezüglich des Geruchssinns ein. Zusätzlich wurden Messungen mit Hilfe eines Acoustic Rhinometers durchgeführt, um eventuelle Veränderungen verschiedener anatomischer Größen der Nasenhöhle im Rahmen des Riechtrainings beurteilen zu können.

Das rutschfeste Silikon, aus dem der Schlauch gefertigt ist, garantiert einen guten Sitz in der Nase. So kann der AspUraclip durchaus über mehrere Stunden problemlos getragen werden, was für die hier gewählte Form des Riechtrainings entscheidend war. Das in dieser Studie durchgeführte Riechtraining erfolgte, anders als das etablierte klassische Training, in passiver Form. Die Probanden trugen den zu testenden AspUraclip einen Monat lang für 3 Stunden pro Tag. Während der Anwendung konnten die Probanden unverändert ihren Alltagsaktivitäten nachgehen. Mit jedem Atemzug kommt es zur Beduftung mit den im Clip enthaltenen

Pfefferminz- und Eukalyptusölen. Die Inhalation der Duftstoffe erfolgt somit nicht bewusst, sondern passiv. Verglichen mit dem klassischen aktiven Riechtraining wechseln die dargebotenen Düfte nicht. In der durchgeführten Studie trainierten die Probanden gleichbleibend mit einer, in den Nasenclips enthaltenen, Duftmischung aus Pfefferminz- und Eukalyptusöl.

Durchgeführt wurde das Training als neuer nicht-invasiver Therapieansatz von einer sinunasalen Patientengruppe. Zum Vergleich wurden zusätzlich Patienten mit idiopathischer Riechstörung für eine zweite Gruppe rekrutiert.

3. Material und Methoden

3.1 Ethik

Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK60032013).

3.2 Studiendesign

Die durchgeführte Studie wurde in Form einer offenen, prospektiven Studie gestaltet. Insgesamt nahm jeder Proband an zwei Sitzungen im Abstand von ca. 30 Tagen Teil. In der ersten Sitzung wurden die Probanden über die Studie an sich, sowie über die Zusicherung des Datenschutzes, aufgeklärt und bekamen Informationsschreiben ausgehändigt. Außerdem mussten die Probanden einen Anamnesebogen ausfüllen, in welchem es auch um die subjektive Bewertung einzelner Aspekte des eigenen Riechorgans ging. Zum einen sollten sie einschätzen, wie stark sie sich durch die Verminderung ihres Riechvermögens im Alltag eingeschränkt fühlen und zum anderen sollten sie ihre olfaktorische und trigeminale Empfindlichkeit, sowie ihre Nasendurchgängigkeit bewerten. Diese Einschätzungen erfolgten mithilfe von Numerischen Rating Skalen (NRS) von 0-10. Nach dem Ausfüllen des Anamnesebogens folgten drei Untersuchungen: Zuerst kam der Sniffin' Sticks Riechtest zur Anwendung. Anschließend wurde ein Akustisches Rhinometer genutzt um verschiedene Größen der Nase, wie z.B. das Volumen, auszumessen. Zum Schluss folgte noch die Testung der trigeminalen Schwelle mithilfe von CO₂. Im Anschluss an die Untersuchungen bekamen die Probanden jeweils zwei AspUraclips, welche sie jeweils 15 Tage lang für drei Stunden pro Tag tragen sollten, sodass sie insgesamt auf 30 Tage kamen. Dabei durften sich die Probanden aussuchen, ob sie den Clip drei Stunden am Stück oder aufgeteilt in drei einzelne Stunden trugen. Wichtig war der Hinweis, den Clip nicht während des Schlafens zu tragen, da dadurch die vorgegebenen drei Stunden höchst wahrscheinlich überschritten worden wären. Während der 30 Tage mit den Clips waren die Probanden angehalten in einer kleinen Tabelle die tatsächliche Tragedauer für jeden einzelnen Tag aufzuschreiben. Zum einen sollte dies als Erinnerung fungieren, zum anderen konnte so kontrolliert werden, ob die Probanden sich an die Vorgaben gehalten hatten. Nach den 30 Tagen kamen die Probanden dann zu ihrer zweiten Sitzung. Sie sollten wiederholt alle Fragen zum subjektiven Empfinden der Funktionsfähigkeit ihres Riechorgans mittels Numerischer Rating Skalen beantworten und im Anschluss wurden die gleichen Untersuchungen wie beim ersten Mal durchgeführt. So konnten alle Ergebnisse vor und nach Tragen der Clips verglichen und Unterschiede analysiert werden.

3.3 Patienten

Für die Studie wurden insgesamt 53 Patienten aus der Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken rekrutiert. Voraussetzung für die Teilnahme war ein Mindestalter von 18 Jahren, sowie weiterhin das Vorhandensein einer idiopathischen oder einer sinusalen Riechstörung, z.B. durch nasale Polyposis, Allergien oder unkomplizierte chronische Rhinosinusitis bedingt. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Pfefferminz- oder Eukalyptusöl oder ein nur teilweise kontrolliertes bzw. unkontrolliertes Asthma stellten Ausschlusskriterien dar. In die statistische Analyse flossen nur die Untersuchungsergebnisse von 50 Teilnehmern ein, da die restlichen 3 Probanden die Studie vorzeitig abbrachen. Dementsprechend konnten zwei gleich starke Gruppen (sinusal und idiopathisch) zu je 25 Probanden gebildet werden.

3.4 Der AspUraclip



Abbildung1: AspUraclip der Firma aspUraclip® GmbH

(Quelle: https://cdn.shopify.com/s/files/1/0012/9273/0456/files/new-intro_49760150-7d5e-467e-9989-f099567d4e0e_1200x.jpg?v=1540202687, 12.12.2019, 16:33 Uhr.)

Der AspUraclip wurde als Mini-Inhalator für unterwegs von der Firma aspUraclip® GmbH (ehemals aspiraclip GmbH) entwickelt und setzt sich aus einem kleinen durchsichtigen, U-förmigen Silikonschlauch und zwei Filtern zusammen. Die Filter befinden sich jeweils in den

freien Enden des Schlauches und sind komplett von Silikon ummantelt. Sie fungieren als kleine Speicher, welche mit ätherischen Ölen gefüllt sind (aspUraclip® GmbH, 2017). Seit 2017 bis heute sind drei verschiedene Sorten auf dem Markt erschienen. Für die Studie wurden Clips, gefüllt mit einer Mischung aus Pfefferminz- und Eukalyptusöl, verwendet. Die Anwendung der Nasenclips ist simpel. Je ein Ende des Clips wird in eine Nasenöffnung gesteckt, sodass der Silikonbogen, von außen sichtbar um das Septum führend, anliegt. Dank der Materialeigenschaften des Silikons sitzt der Clip sicher in der Nase, ohne zu verrutschen oder zu drücken. Durch die teilweise intranasale Lage gelangen die ätherischen Öle beim Atmen direkt an die Nasenschleimhaut, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen. Die aspUraclip® GmbH wirbt mit der Idee, die Nasenclips als Inhalatoren für unterwegs v. a. in Erkältungszeiten zu verwenden, um die Atemdurchgängigkeit bei obstruierter Nase zu verbessern. Außerdem sollen die ätherischen Öle keimhemmend wirken und so vor Infektionen schützen. Im Rahmen dieser Studie wurde nun getestet, in wie weit der Clip auch im klinischen Alltag Anwendung finden kann. Dazu wurde untersucht, ob durch die Verwendung des Clips eine Verbesserung des Riechvermögens, der trigeminalen Wahrnehmung oder der Nasendurchgängigkeit bei den getesteten Probandengruppen zuverlässig erzielt werden kann.

3.5 Sniffin' Sticks

Sniffin' Sticks ist ein etablierter Test zur Erfassung des orthonasalen Riechvermögens, wobei altersentsprechende Normwerte für die verschiedenen Altersgruppen vorliegen. Er umfasst drei Teile: Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation von Düften. Die einzelnen Ergebnisse werden am Ende zu einem Gesamtergebnis addiert (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007). Durch die Sniffin' Sticks lässt sich die olfaktorische Fähigkeit eines Probanden im Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten feststellen und eine Einteilung in normosmisch, hyposmisch und anosmisch vornehmen (Hummel et al., 2007). Verwendet werden Filzstifte, welche mit Duftstoffen bzw. Lösungsmittel gefüllt sind (Hummel et al., 1997). Die Stifte werden in einem Abstand von 2 cm für 3 Sekunden unter die Nase des Probanden gehalten und dieser wird zum Riechen aufgefordert.



Abbildung 2: Sniffin' Sticks für den Schwellentest.

3.5.1 Schwellentest

Der erste Teil des Sniffin' Sticks Tests dient zur Ermittlung der Riechschwelle des Probanden. Es werden 16 Stifte-Triplets verwendet, wobei pro Triplet nur ein Stift einen Duftstoff enthält. Die anderen beiden Stifte sind mit geruchsneutralem Lösungsmittel gefüllt. Als Duftstoff wird Phenylethylalkohol (PEA), der Duft von Rose, verwendet. Die 16 duftenden Stifte unterscheiden sich in ihrer Konzentration, wobei Stift 1 die höchste Konzentration und Stift 16 die niedrigste Konzentration enthält. Dazu wird eine Verdünnungsreihe im Verhältnis 1:2 mit deionisiertem Wasser als Lösungsmittel verwendet (Hummel et al., 2007). Für diesen Test wird der Proband verblindet, um die visuelle Identifikation der duftenden Stifte, welche durch rote Farbkappen markiert sind, zu verhindern. Nun werden dem Probanden nacheinander die einzelnen Stifte eines Triplets in zufälliger Reihenfolge unter die Nase gehalten und der Proband wird jeweils zum Riechen aufgefordert. Dabei wird mit der niedrigsten Konzentration, dem Triplet Nummer 16, begonnen. Nachdem der Proband an allen Stiften eines Triplets gerochen hat, muss er sich auf einen Stift festlegen, welcher seiner Meinung nach den Duftstoff enthält. Um die Objektivität des Testverfahrens zu erhöhen, muss der Patient in jedem Fall eine Wahl treffen, d. h. auch dann, wenn er den Duft nicht wahrgenommen hat. Liegt der Proband falsch, wird ihm nun das übernächste Triplet mit höherer Konzentration präsentiert. Dies geschieht so lang, bis der Proband den duftenden Stift eines Triplets richtig identifiziert. Nun werden ihm diese drei Stifte erneut in veränderter Reihenfolge dargeboten,

um einen Zufall auszuschließen. Erkennt er den duftenden Stift zum zweiten Mal, wird diese Konzentration zu einem Wendepunkt. Es folgt die Präsentation des Triplets nächst niedriger Konzentration. Wird auch hier der duftende Stift zweimal erkannt, kann die Konzentration erneut um eine Stufe erniedrigt werden. Dies geschieht bis der Proband den Duft nicht mehr wahrnehmen und den richtigen Stift nicht mehr benennen kann. Diese Konzentration markiert erneut einen Wendepunkt. Nun werden wieder höhere Konzentrationen angeboten, bis der Proband den duftenden Stift eines Triplets zweimal hintereinander erkennt. Am Ende stellen sich sieben Wendepunkte dar. Aus den letzten vier Wendepunkten wird stellvertretend für die Konzentrationen der Durchschnitt der jeweiligen Stiftnummern gebildet. Dieser Durchschnitt repräsentiert gleichzeitig das Ergebnis des Tests. Maximal 16 Punkte können erreicht werden (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997; Hummel et al., 2007).

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

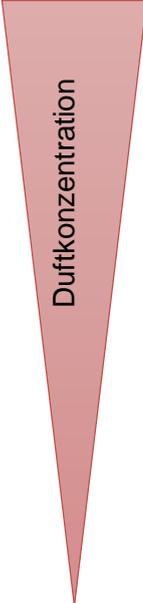


Abbildung 3: Sniffin' Sticks Schwellentest. + bedeutet Duft erkannt; - bedeutet Duft nicht erkannt. Aus dem Durchschnitt der letzten vier Wendepunkte ergibt sich das Ergebnis (Hier: $\frac{9+7+9+8}{4} = 8,25$).

3.5.2 Diskrimination

Den zweiten Teil des Sniffin' Sticks Tests absolviert der Proband ebenfalls verblindet. Auch hier kommen 16 Stifte-Triplets zur Anwendung, allerdings sind nun alle 48 Stifte mit überschwelligen Duftstoffen gefüllt. Pro Triplet enthalten zwei Stifte den gleichen Duft. Der dritte Stift ist mit einem anderen Duftstoff gefüllt. Dem Probanden werden nacheinander die drei Stifte jeweils eines Triplets unter die Nase gehalten und er wird zum Riechen aufgefordert. Aufgabe des Probanden ist es, den different riechenden Stift jeden Triplets zu erkennen, d.h.

die Düfte zu diskriminieren. Begonnen mit Triplet 1, werden alle 16 Triplets durchgetestet. Die Stifte sind mit farbigen Kappen markiert. Grüne Kappen kennzeichnen die Stifte, die vom Probanden erkannt werden sollen. Für jeden richtig erkannten Stift gibt es einen Punkt. Maximal können somit 16 Punkte in diesem Test erreicht werden.

3.5.3 Identifikation

Dieser Sniffin' Sticks Test prüft die Fähigkeit einen Duft richtig zuzuordnen und benennen zu können. Dafür werden 16 Sniffin' Sticks verwendet, welche verschiedene allgemein bekannte Düfte enthalten. Dem Probanden werden die 16 Stifte nacheinander vorgeführt und er wird aufgefordert den jeweiligen Duft zu benennen. Dazu liegen dem Probanden vier Auswahlmöglichkeiten in Wort und Bild vor. Für jeden richtig identifizierten Duft erhält der Proband einen Punkt, sodass erneut maximal 16 Punkte erreicht werden können.

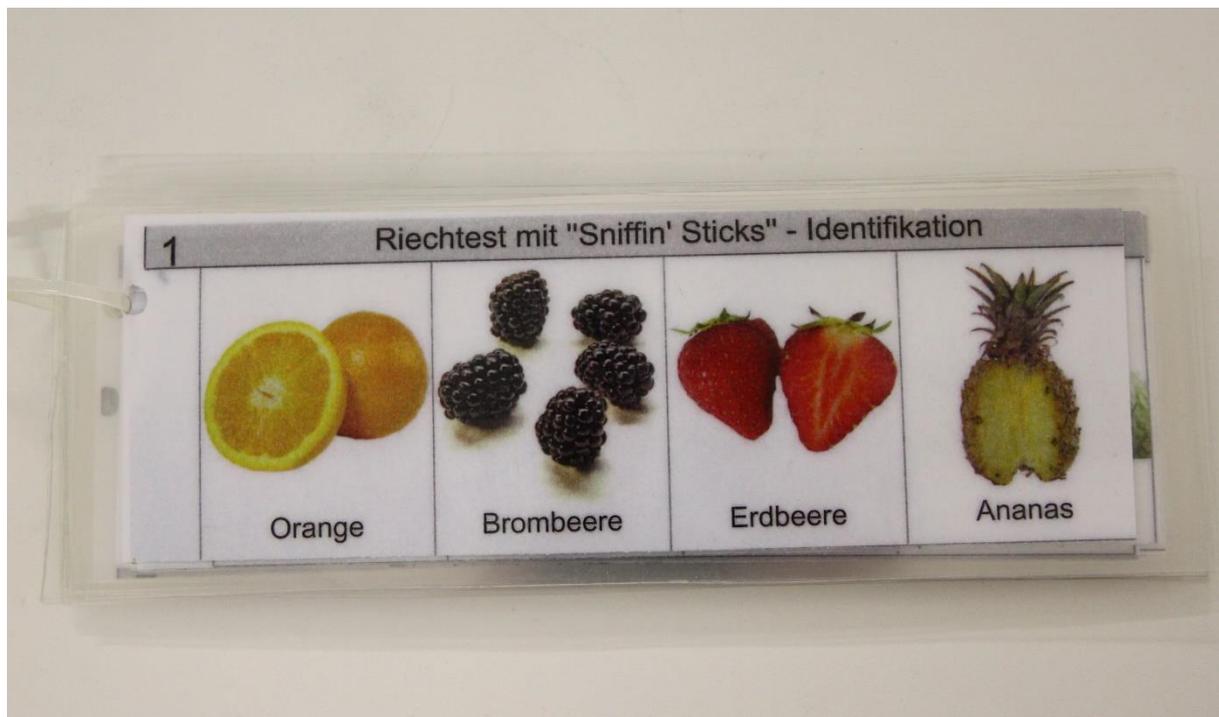


Abbildung 4: Kärtchen mit den Auswahlmöglichkeiten im Identifikationstest.

3.6 CO₂-Schwellentest

Ziel dieses validierten Tests ist es, die Schmerzschwelle der Probanden zu ermitteln und so die trigeminale Empfindlichkeit zu testen (Hummel et al., 2016). Dazu wird die Wahrnehmungsschwelle für gasförmiges CO₂ herangezogen. CO₂ führt zu einem unangenehmen Schmerzreiz in der intranasalen Schleimhaut. Es dringt durch die

Zellmembran in den intrazellulären Raum ein. Hier reagiert es mit Wasser zu HCO_3^- und einem freien Proton. Das Enzym Carboanhydrase wirkt in dieser Reaktion als Katalysator. Durch die freien Protonen verschiebt sich der pH-Wert der Zelle in den sauren Bereich und es kommt zur Aktivierung von Nozizeptoren (Steen et al., 1992). Der CO_2 -Reiz wird über trigeminale Nervenfasern in das Zentrale Nervensystem (ZNS) geleitet und gelangt hier als „Schmerz“ ins Bewusstsein. Für die Stimulation mit CO_2 wurde ein eigens dafür entwickeltes Gerät verwendet, in welchem eine CO_2 -Flasche mit einem Mikrocomputer verbunden ist. Zur Testung wird eine Nasenbrille an das Gerät angeschlossen und dem Probanden aufgesetzt. Über die Detektoreinheit wird die Menge an CO_2 gesteuert, welche aus der Flasche in die Nasenbrille freigegeben wird und nach intranasal gelangt. Die CO_2 -Konzentration wird indirekt als Dauer der CO_2 -Freisetzung in Millisekunden (ms) angegeben. Beginnend bei 100 ms wird die Dauer der CO_2 -Freisetzung automatisch in 50 ms-Schritten bis zu einer Obergrenze von 2000 ms gesteigert. Der Proband bekommt einen Knopf in die Hand, welcher an den Mikrocomputer angeschlossen ist. Sobald er einen CO_2 -Reiz spürt, soll er diesen Knopf betätigen. Drückt der Proband den Knopf, registriert der Minicomputer dies. Damit ist ein Wendepunkt erreicht und die CO_2 -Freisetzung wird um 50 ms verkürzt. Drückt der Proband nun erneut den Knopf, verkürzt sich die Freisetzung um weitere 50 ms. Das geschieht bis keine Reizperzeption mehr stattfindet und dementsprechend der Knopf nicht mehr betätigt wird. Ab diesem Zeitpunkt verlängert sich die Stimulationsdauer wieder in 50 ms-Schritten. Insgesamt kann es bis zu sieben solcher Wendepunkte geben. Kommt es dagegen zu keiner Reaktion, erfolgt eine kontinuierliche Steigerung der CO_2 -Freisetzung bis zu 2000 ms ohne zwischenzeitige Verkürzung. Aus den Werten, bei welchen der Proband einen CO_2 -Stimulus wahrgenommen und dies durch Drücken des Knopfes registriert wurde, berechnet der Mikrocomputer den Schwellenwert in ms durch Mittelwertbildung.



Abbildung 5: Aufbau des CO₂-Schwellen-Messgeräts.



Abbildung 6: Durchführung des CO₂-Schwellentests mit Hilfe einer Nasenbrille.

3.7 Acoustic Rhinometer

Mit Hilfe eines etablierten Acoustic Rhinometers ist es möglich das intranasale Volumen, die kleinste intranasale Querschnittsfläche, sowie den Abstand von der Nasenöffnung zum kleinsten Querschnitt objektiv zu ermitteln (Hilberg et al., 1989; Cakmak et al., 2003). Für diese Studie wurde das Modell Acoustic Rhinometer A1 verwendet.



Abbildung 7: Aufbau des Acoustic Rhinometers.

Hauptbestandteil des Akustischen Rhinometers stellt eine starre Röhre dar, welche an einem Ende offen ist. Wie der Name des Gerätes vermuten lässt, basiert dessen Funktionsweise auf der Verwendung akustischer Signale. Pro Messung werden vier pulsartig klickende, akustische Signale generiert, welche dann die starre Röhre passieren. Das offene Ende der Röhre wird für die Messung am Probanden mit einem Nasenstück aus Kunststoff konnektiert, welches in verschiedenen Größen erhältlich ist. Die Nasenstücke sind für beide Nasenseiten jeweils unterschiedlich farbmarkiert. Blaue Nasenstücke werden für die linke Seite, rote für die rechte Seite verwendet. Das akustische Signal passiert die Röhre und das Nasenstück und gelangt von dort direkt in die Nasenhöhle. An der unebenen Nasenwand wird das Signal reflektiert, wieder zurückgeleitet und von einem Mikrophon registriert. Die Messungen werden dabei innerhalb eines Abstands von 5 cm, von der Nasenöffnung ausgehend, vorgenommen (Hilberg und Pedersen, 2000; Cakmak et al., 2003). Das reflektierte, aufgenommene Signal durchläuft einen Tiefpass-Filter, wird verstärkt und digitalisiert. Für den Untersucher werden

die Ergebnisse einer Messung in Form von vier Funktionen dargestellt. Jede dieser Funktionen kann einem der vier anfangs generierten akustischen Signale zugeordnet werden. Durch Mittelung der Graphen ergeben sich letztlich alle Werte zu Volumen, Flächen und Distanzen der intranasalen Höhle. Auf der x-Achse wird die Distanz von der Nasenöffnung ausgehend in cm aufgetragen und auf der y-Achse die Fläche in cm^2 . Anhand der Kurve lassen sich Veränderungen der Größe des intranasalen Querschnitts im Verlauf nachvollziehen. Senkungen bedeuten eine Verengung der Nasenhöhle, Spitzen bedeuten im Gegensatz dazu Erweiterungen der Nasenhöhle. Durch Integration der Fläche unterhalb des Graphen wird das intranasale Volumen in cm^3 errechnet (Hilberg et al., 1989; Fisher, 1997; Al Ahmari et al., 2012).

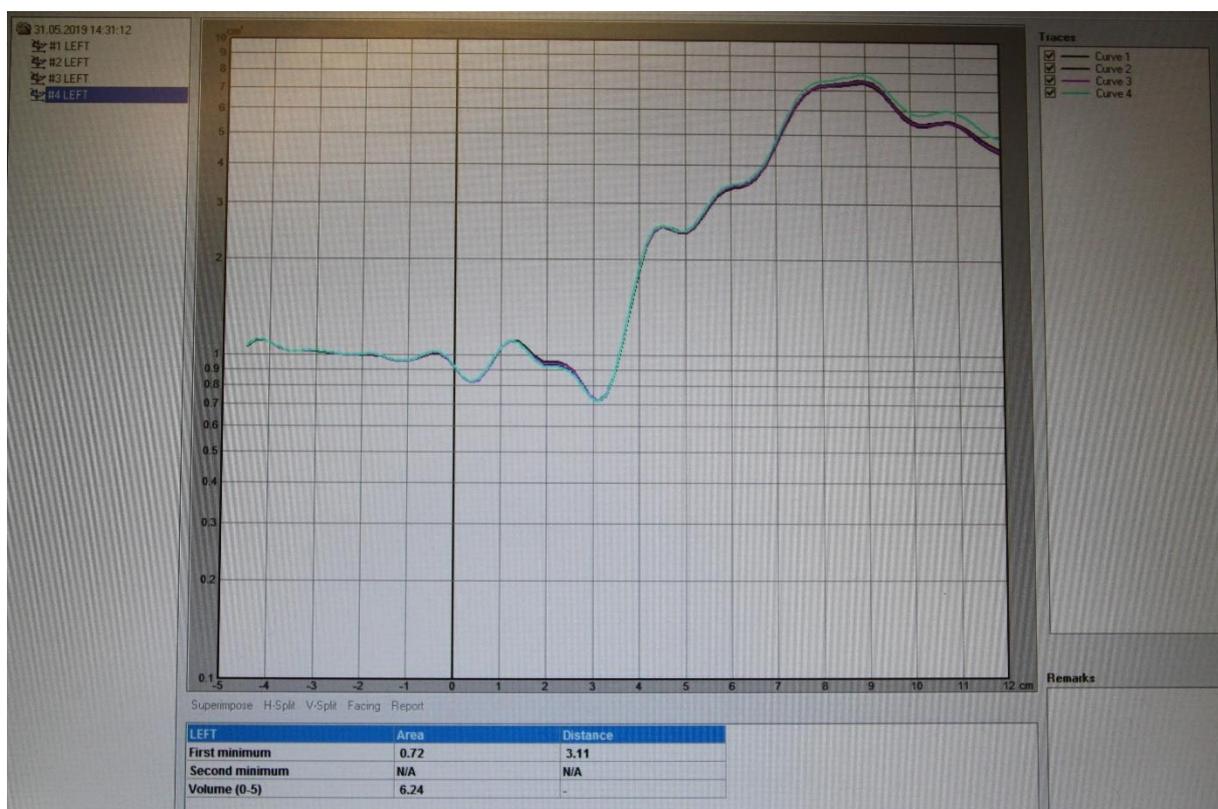


Abbildung 8: Querschnittsfläche in cm^2 entlang der Nasenhöhle als Graphen aufgetragen.

Die praktische Durchführung der akustischen Rhinometrie im Rahmen der Studie erfolgte am ruhig sitzenden Probanden. Anhand der Größe der Nasenlöcher wurde das passende Paar Nasenstücke ausgewählt. Dabei konnte zwischen zwei Größen gewählt werden, wobei meist die kleinere zur Anwendung kam. Die Röhre des Akustischen Rhinometers mit dem aufgesteckten Nasenstück wurde an die Nasenöffnung der Probanden gehalten. Dabei wurde auf einen absolut dichten Sitz geachtet. Für die Messung übernahmen dann die Probanden das Halten der Röhre, wobei nach der Übergabe eine erneute Kontrolle bezüglich des dichten Sitzes des Nasenstücks erfolgte. Folgend wurden die Probanden aufgefordert nun nur noch

durch den Mund zu atmen. Vor Start der Messung sollten sie noch einmal durch den Mund einatmen und dann auf ein Signal hin während der Messung die Luft anhalten. Zusätzlich wurden die Probanden aufgefordert, während der Messungen vollkommen still zu verharren, da sämtliche Bewegungen zu Verzerrungen der Ergebnisse führen und diese unbrauchbar machen würden.



Abbildung 9: Durchführung der Akustischen Rhinometrie am ruhig sitzenden Probanden.

3.8 Versuchsablauf

Alle Probanden wurden zunächst über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme an der Studie und die Einhaltung des Datenschutzes aufgeklärt. Dies wurde dokumentiert. Vor Beginn der Untersuchungen hatten die Probanden anschließend einen Fragebogen auszufüllen, um zum einen deren subjektives Empfinden in Bezug auf das Riechvermögen, die nasale Empfindlichkeit, sowie die Nasendurchgängigkeit festzuhalten und zum anderen qualitative Riechstörungen, weitere Begleiterkrankungen und Gewohnheiten, wie rauchen, zu erfassen. Die Angaben zu olfaktorischem und trigeminalem Empfinden und zur Nasendurchgängigkeit wurden mittels Numerischer Rating Skalen von 0-10 erfasst. Alle weiteren Angaben wurden durch offene Fragen eruiert. Die Probanden wurden im Rahmen der Studie je zweimal im Abstand von ca. 30 Tagen untersucht. Jede Untersuchung beinhaltete die objektive Testung

des orthonasalen Riechvermögens mithilfe der Sniffin' Sticks, die trigeminale Testung mithilfe eines CO₂-Schwellengerätes und die Anwendung des Akustischen Rhinometers, zur Erfassung des nasalen Volumens, des kleinsten intranasalen Querschnitts, sowie dessen Abstand zur Nasenöffnung. Innerhalb der 30 Tage zwischen den Untersuchungen wurde von den Probanden der AspUra-Nasenclip für 3 Stunden pro Tag getragen. Durch zweimalige Testung und Befragung per Fragebogen, konnten objektive und subjektive Veränderungen des Riechvermögens, der nasalen Empfindlichkeit, sowie des Volumens bzw. der Nasendurchgängigkeit nach 30-tägiger Anwendung des Nasenclips zum Vorschein gebracht werden.

3.9 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS 25 (SPSS, Chicago, IL, USA). Es kamen ANOVA-Varianzanalysen mit Messwiederholung und für den einfachen Mittelwertvergleich t-Tests für verbundene Stichproben zur Anwendung.

Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ definiert. Somit soll $p<0,05$ sein. Grafische Darstellungen wurden mit Microsoft Excel Office 365 erstellt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Auswertung

Für die Studie wurden 53 Probanden im Alter von 30 bis 84 Jahren (M= 61,00; Standardabweichung SD= 13,88) aus der Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken der Universitätsklinik Dresden rekrutiert. Davon waren 21 Probanden männlich und 32 Probanden weiblich. Voraussetzung für die Teilnahme war die Diagnose einer idiopathischen (n=26; Alter: M=67,38; Geschlecht: m: 8; w: 18) oder einer sinunasalen (n=27; Alter: M=54,85; Geschlecht: m: 13; w: 14) Riechstörung. Beendet wurde die Studie von 50 Probanden (idiopathisch: n=25; Geschlecht: m: 8, w: 17; sinusal: n=25; Geschlecht: m: 12, w: 13). Drei Probanden brachen die Studie wieder ab.

Die Auswertung wurde mit den Daten der 50 Teilnehmer, welche den Studienablauf vollständig absolvierten, durchgeführt.

Tabelle 1: Auswertung der erhobenen Anamnesedaten.

	Sinunasale Gruppe		Idiopathische Gruppe	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
<i>Gesamt</i>	27	100,0	26	100,0
<i>männlich</i>	13	48,1	8	30,8
<i>weiblich</i>	14	51,9	18	69,2
Anamnese				
<i>Dauer der Riechstörung</i>				
≥ 2 Jahre	18	66,7	13	50,0
< 2 Jahre	9	33,3	13	50,0
Chronische Nasenprobleme				
<i>Nasenlaufen</i>	3	11,1	1	3,8
<i>Verstopfte Nase</i>	4	14,8	0	0
<i>Polypen</i>	7	25,9	1	3,8
<i>Allergie</i>	4	14,8	1	3,8
Operationen im Kopfbereich				
<i>Nasennebenhöhlen</i>	7	25,9	2	7,7
<i>Nasenscheidewand</i>	8	29,6	1	3,8
<i>Nasenmuschel</i>	3	11,1	0	0
<i>Polypen</i>	5	18,5	0	0
<i>Tonsillen</i>	9	33,3	5	19,2
<i>Mittelohr</i>	1	3,7	0	0
<i>Zahnimplantat</i>	2	7,4	3	11,5
Chronische Erkrankungen				
<i>Bluthochdruck</i>	13	48,1	10	38,5
<i>Herzrhythmusstörung</i>	1	3,7	2	7,7
<i>Hypothyreose</i>	4	14,8	4	15,4
<i>Hyperthyreose</i>	2	7,4	1	3,8
<i>Hypercholesterinämie</i>	0	0	4	15,4
<i>Asthma</i>	5	18,5	2	7,7
<i>Chron. Bronchitis</i>	1	3,7	0	0
<i>Diabetes mellitus</i>	2	7,4	3	11,5
<i>Neurodermitis</i>	0	0	1	3,8

<i>Migräne</i>	1	3,7	0	0
<i>Multiple Sklerose</i>	1	3,7	0	0
<i>Glaukom</i>	0	0	1	3,8
<i>Mamma-Karzinom</i>	0	0	1	3,8
<i>PCO</i>	1	3,7	0	0
<i>Faktor-V-Leiden</i>	0	0	1	3,8
Raucher				
<i>ja</i>	3	11,1	4	15,4
<i>nein</i>	24	88,9	22	84,6

In der sinunasalen Gruppe wiesen die Probanden deutlich häufiger chronische Nasenprobleme auf als in der idiopathischen Gruppe. Insgesamt gaben 13 Probanden chronische Nasenprobleme an, wovon 11 an einer sinunasalen Riechstörung und nur 2 an einer idiopathischen Riechstörung leiden. Diese Verteilung überrascht nicht, da die Diagnose einer sinunasalen Riechstörung regelhaft mit nasalen Beschwerden einhergeht. Ebenso schlüssig sind die damit verbundenen häufigeren Operationen im Kopfbereich in der sinunasalen Gruppe.

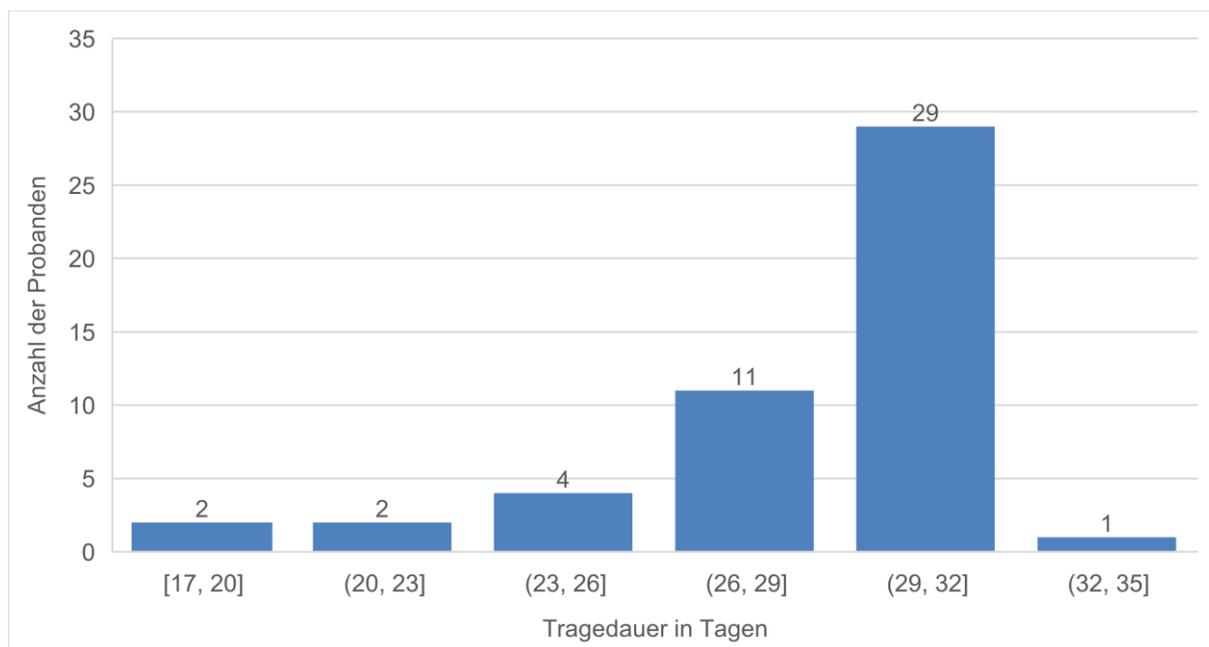


Abbildung 10: Histogramm zur Verteilung der Tragedauer des AspUra Mini-Inhalators angegeben in Tagen.

Das mitgegebene Tagebuch brachten 49 Probanden zur zweiten Untersuchung ausgefüllt mit. Die mittlere Tragedauer betrug 28,55 Tage (Standardabweichung SD= 3,12), wonach das vorher vereinbarte Ziel von 30 Tagen im Schnitt nicht ganz erreicht wurde. Wie im Histogramm ersichtlich wird, wick die Tragedauer der meisten Probanden jedoch nur wenige Tage von den vorher festgelegten 30 Tagen ab. Das Minimum lag bei 17 Tagen, das Maximum bei 33 Tagen.

Des Weiteren war kein Unterschied in der Compliance zwischen männlichen (M= 28,40; SD= 3,32) und weiblichen (M= 28,66; SD= 3,03) Probanden feststellbar.

4.2 Explorative Auswertung

4.2.1 Auswertung des Sniffin' Sticks Tests

Die Analyse der erhobenen Daten wurde mit dem Statistikprogramm SPSS vorgenommen. Zunächst wurden die Probanden beider Gruppen zusammengefasst untersucht. So erreichten die Probanden vor Beginn der Beduftung im Gesamtergebnis des Sniffin' Stick Tests einen SDI-Mittelwert von M= 17,36 (Standardabweichung SD= 8,10). Nach Tragen des AspUra-Clips stieg der Mittelwert leicht auf M= 19,37 (SD= 8,16) an.

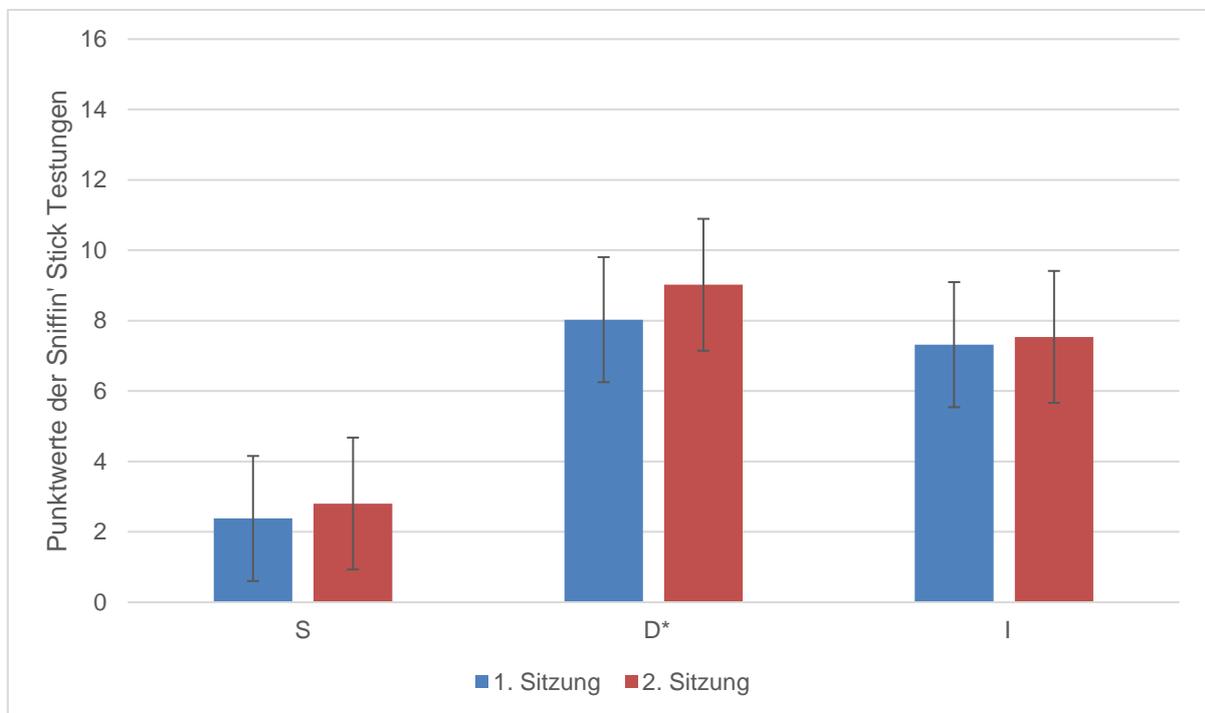


Abbildung 11: Vergleich der einzelnen Ergebnisse des Sniffin' Stick-Tests vor und nach Tragen des Mini-Inhalators unter gemeinsamer Betrachtung der Probanden beider Gruppen. In allen Bereichen zeigt sich eine Verbesserung, wobei sich nur die Diskrimination signifikant bessert. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

Die sinunasale Probandengruppe erreichte zu Beginn einen etwas höheren SDI-Mittelwert von M= 19,72 (SD= 9,66). In der zweiten Testung steigerte sich die Gruppe auf einen Wert von M= 21,37 (SD= 9,46). Die idiopathische Gruppe schnitt im Vergleich zur sinusalen Gruppe in der ersten Sitzung schlechter ab (SDI-Mittelwert M= 14,90; SD= 5,22). Zwar war hier sogar eine größere Steigerung nach Durchführung des Trainings zu verzeichnen (SDI-Mittelwert M=

17,36; SD= 6,17), allerdings blieb die idiopathische Gruppe trotzdem schlechter als die sinunasale Gruppe.

Tabelle 2: Mittelwerte der SDI-Einzeltests für die sinunasale und die Idiopathische Gruppe. Verbesserung der Mittelwerte aller drei Einzeltests des Sniffin' Sticks Tests in beiden Gruppen.

	Sinunasal		Idiopathisch	
	Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 1	Sitzung 2
Riechschwelle	2,76 (SD= 2,82)	3,41 (SD= 2,64)	1,85 (SD= 1,07)	2,20 (SD= 1,31)
Diskrimination	8,85 (SD= 4,35)	9,20 (SD= 4,10)	6,90 (SD= 2,82)	8,84 (SD= 2,88)
Identifikation	8,11 (SD= 3,88)	8,76 (SD= 4,26)	6,15 (SD= 3,17)	6,32 (SD= 3,25)

Die Ergebnisse der Probanden im Riechtest wurden unter Durchführung eines t-Tests für verbundene Stichproben weiter untersucht. Insgesamt konnte bei den Probanden eine Verbesserung des Riechvermögens festgestellt werden, wobei sich jedoch nur die Diskrimination von Düften ($t= -2,20$; $p=0,03$) im Verlauf signifikant verbesserte. Sowohl die Untersuchung der Riechschwelle ($t= -1,63$; $p=0,11$), als auch der Identifikation von Düften ($t= -0,44$; $p=0,66$) ergab keine signifikante Besserung. Letztlich verfehlte auch das Gesamtergebnis des Sniffin' Stick Tests ($t= -1,89$; $p=0,07$) eine signifikante Steigerung nach Beduftung mit dem Mini-Inhalator.

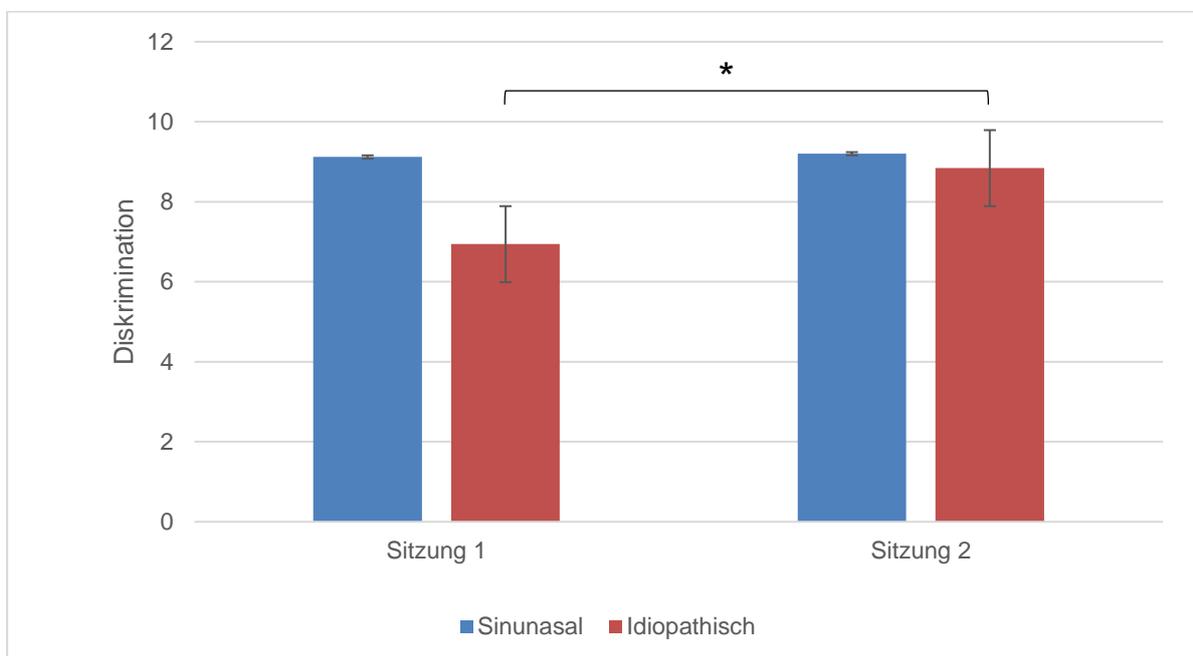


Abbildung 12: Vergleich der Änderung der Diskrimination von der sinusalen und idiopathischen Probandengruppe. Signifikante Verbesserung der Diskrimination nur in der idiopathischen Gruppe. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

Die alleinige Analyse der sinusalen Probandengruppe im t-Test mit verbundenen Stichproben ergab keine eindeutige Steigerung von Riechschwelle ($t= -1,16$; $p= 0,26$),

Diskrimination ($t = -0,11$; $p = 0,91$) oder Identifikation ($t = -0,32$; $p = 0,75$). Dies spiegelte sich auch im Gesamtergebnis des Riechtests ($t = -0,57$; $p = 0,58$) wider.

Die Untersuchung der idiopathischen Gruppe zeigte dagegen eine signifikante Verbesserung der Diskrimination nach durchgeführtem Training ($t = -3,89$; $p = 0,001$). Sowohl die Riechschwelle ($t = -1,17$; $p = 0,26$), als auch die Identifikation ($t = -0,33$; $p = 0,74$) konnten nicht bemerkenswert gesteigert werden. Bei Betrachtung des Gesamtergebnisses des Sniffin' Sticks Tests ($t = -1,89$; $p = 0,07$) konnte trotz der eindeutig gesteigerten Diskrimination somit keine signifikante Verbesserung verzeichnet werden.

Es wurde ebenfalls eine ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei zeigte sich in der genaueren Untersuchung der Diskrimination ein Haupteffekt des Faktors Training ($F = 5,17$; $p = 0,03$). Dies bedeutet, dass sich die Diskrimination, aller Probanden zusammen betrachtet, durch das Tragen des Nasenclips im Vergleich zu vorher signifikant steigerte. Zusätzlich stellte sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Training und den Untersuchungsgruppen ($F = 4,37$; $p = 0,04$) dar.

Bei der Analyse der Riechschwelle zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der Gruppe ($F = 4,29$; $p = 0,04$). Es kann somit ein eindeutiger Unterschied zwischen beiden Gruppen angenommen werden. Ein Effekt des Trainings oder ein Interaktionseffekt war nicht vorhanden (siehe Tabelle 3).

Die Untersuchung der Identifikation deckte ebenfalls einen signifikanten Effekt der Gruppe ($F = 6,95$; $p = 0,01$) auf. Effekte des Trainings oder der Interaktion lagen nicht vor.

Beim Vergleich der Gesamtergebnisse des Sniffin' Sticks Tests beider Gruppen konnte die Varianzanalyse mit Messwiederholung gleichfalls nur einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($F = 5,43$; $p = 0,02$) aufdecken.

Tabelle 3: Ergebnisse der Untersuchung der erhobenen Daten im Sniffin' Stick Test nach Durchführung einer ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung. Signifikante Ergebnisse wurden in Rot dargestellt.

Abhängige Variable	Faktor/Interaktion	F	p
S	Training	2,60	0,11
	Gruppe	4,29	0,04
	Interaktion	0,10	0,75
D*	Training	5,71	0,03
	Gruppe	1,87	0,18
	Interaktion	4,37	0,04
I	Training	0,19	0,66
	Gruppe	6,95	0,01
	Interaktion	0,01	0,91
SDI	Training	3,56	0,07
	Gruppe	5,43	0,02
	Interaktion	0,78	0,38

4.2.2 Ergebnisse der Messung der CO₂-Schwelle

In der Auswertung der gemessenen CO₂-Schwellen gilt es zu bedenken, dass eine niedrigere Schwelle für eine größere trigeminale Empfindlichkeit spricht und somit besser ist.

In der ersten Sitzung erreichten die rekrutierten Probanden in der CO₂-Schwelle einen Mittelwert von M= 1447,86 ms (SD= 506,58), welcher sich in der zweiten Sitzung um 8% auf M= 1327,93 ms (SD= 511,21) verbesserte. Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Gruppen zeigte sich jeweils eine Verbesserung, welche in der sinunasalen Gruppe jedoch nur marginal ausfiel. So betrug der CO₂-Schwellen-Mittelwert der sinunasalen Gruppe zu Beginn M= 1509,85 ms (SD= 522,76), nach Tragen des Clips betrug der Mittelwert M= 1487,32 ms (SD= 489,30). Die idiopathische Gruppe erreichte zunächst einen CO₂-Schwellen-Mittelwert von M= 1383,49 (SD= 491,04), welcher sich im Vergleich zur sinunasalen Gruppe deutlicher verbesserte und auf einen durchschnittlichen Wert von M= 1168,53 (SD= 491,13) sank.

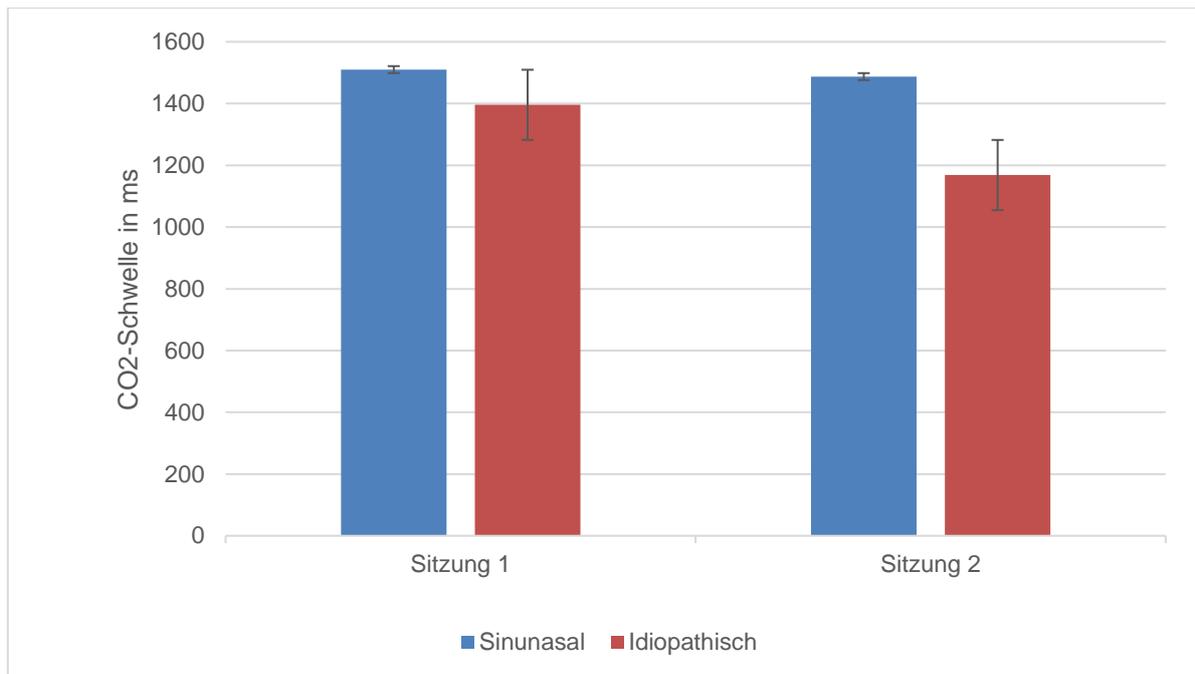


Abbildung 13: Vergleich der CO₂-Schwelle der sinusalen und der idiopathischen Probandengruppe vor und nach Tragen des Mini-Inhalators. Es zeigt sich bei beiden Gruppen eine Besserung, wobei diese im Diagramm nur bei der idiopathischen Gruppe eindeutig erkennbar ist. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

In der weiteren Untersuchung mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben ergaben sich für alle Probanden zusammen keine signifikanten Änderungen der CO₂-Schwelle ($t = 1,62$; $p = 0,11$). Bei Gegenüberstellung der Ergebnisse der sinusalen Gruppe, sowie der idiopathischen Gruppe, war jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Gruppen erkennbar. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme, und damit Verbesserung, der CO₂-Schwelle der idiopathischen Gruppe. Nichtsdestotrotz erreichte diese Änderung keine Signifikanz ($t = 1,97$; $p = 0,06$). In der weiteren Untersuchung der sinusalen Gruppe mit Hilfe des t-Test für verbundene Stichproben war kein Unterschied der CO₂-Schwelle zwischen den beiden Sitzungen, vor und nach dem Training, feststellbar ($t = 0,23$; $p = 0,82$).

Die außerdem durchgeführte ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte keine signifikanten Haupteffekte der Faktoren Training ($F = 2,65$; $p = 0,11$) oder Gruppe ($F = 3,22$; $p = 0,08$) aufzeigen. Eine eindeutige Interaktion zwischen dem Training und den Gruppen (sinusal und idiopathisch) stellte sich ebenfalls nicht dar ($F = 1,78$; $p = 0,19$).

4.2.3 Ergebnisse der Untersuchungen mit Acoustic Rhinometer

Tabelle 4: Mittelwerte der seitengetreunt gemessenen anatomischen Größen der Nase aller Probanden gemeinsam, sowie getrennt für die sinunasale und die idiopathische Gruppe. Vol. = Volumen; Area = kleinste Fläche; Abst. = Abstand von den Nasenlöchern zur kleinsten Fläche; li = links; re = rechts

	Gesamt		Sinunasal		Idiopathisch	
	Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 1	Sitzung 2
Vol. li (cm³)	M= 6,14 (SD= 3,01)	M= 5,76 (SD= 2,71)	M= 6,13 (SD= 2,35)	M= 6,00 (SD= 3,08)	M= 6,16 (SD= 3,62)	M= 5,52 (SD= 2,31)
Vol. re (cm³)	M= 6,02 (SD= 2,33)	M= 6,02 (SD= 3,26)	M= 6,32 (SD= 2,11)	M= 5,81 (SD= 2,68)	M= 5,71 (SD= 2,55)	M= 6,24 (SD= 3,79)
Area li (cm²)	M= 0,61 (SD= 0,30)	M= 0,59 (SD= 0,33)	M= 0,63 (SD= 0,30)	M= 0,63 (SD= 0,32)	M= 0,58 (SD= 0,30)	M= 0,55 (SD= 0,33)
Area re (cm²)	M= 0,60 (SD= 0,29)	M= 0,58 (SD= 0,35)	M= 0,65 (SD= 0,29)	M= 0,56 (SD= 0,26)	M= 0,54 (SD= 0,29)	M= 0,60 (SD= 0,43)
Abst. li (cm)	M= 2,17 (SD= 0,33)	M= 2,15 (SD= 0,29)	M= 2,13 (SD= 0,34)	M= 2,13 (SD= 0,29)	M= 2,21 (SD= 0,32)	M= 2,17 (SD= 0,28)
Abst. re (cm)	M= 2,12 (SD= 0,24)	M= 2,15 (SD= 0,19)	M= 2,05 (SD= 0,25)	M= 2,13 (SD= 0,21)	M= 2,20 (SD= 0,21)	M= 2,18 (SD= 0,13)

Die Auswertung erfolgte zunächst für alle Probanden zusammengenommen. Für die gemessenen Größen Volumen, kleinste Fläche und Abstand von der Nasenöffnung zur kleinsten Fläche ergaben sich, jeweils im Seitenvergleich betrachtet, keine nennenswerten Unterschiede. Auch im Verlauf betrachtet, waren nach Tragen des Mini-Inhalators keine großen Veränderungen der Werte im Sinne einer Steigerung feststellbar. Im Gegenteil konnte sogar eine geringfügige Abnahme des Volumens der linken Seite und der kleinsten Fläche auf beiden Seiten, beobachtet werden. Auch der Abstand zur kleinsten Fläche auf der linken Nasenseite nahm marginal ab. Das Volumen der rechten Seite blieb unverändert. Lediglich beim Abstand zur kleinsten Fläche auf der rechten Nasenseite konnte eine minimale Zunahme verzeichnet werden. Im Grunde ergibt sich aus diesen Ergebnissen, dass das Tragen des AspUra Mini-Inhalators keine Vergrößerung der Nasenhöhle, etwa in Folge eines Anschwellens der nasalen Schleimhaut, bei den Studienteilnehmern bewirkt hat.

Auch die Ergebnisse der einzelnen Gruppen stimmen mit den Gesamtergebnissen beider Gruppen zusammen größtenteils überein. Es gibt nur wenige Abweichungen. So nimmt der Mittelwert des Volumens der rechten Seite in der sinunasalen Gruppe im Verlauf ab, der entsprechende Mittelwert der idiopathischen Gruppe jedoch zu. Gleiches zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwerte der kleinsten Fläche der rechten Nasenseite. Der Mittelwert aus

den rechtsseitigen Abständen zur kleinsten Fläche nahm umgekehrt in der sinunasalen Gruppe zu und in der idiopathischen Gruppe ab.

Tabelle 5: Ergebnisse der ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung. Untersucht wurden die Effekte der Faktoren Training und Interaktion auf folgende anatomische Größen der Nase: Volumen, kleinste Fläche und Abstand von den Nasenlöchern zur kleinsten Fläche jeweils seitengetreunt. Area = kleinste Fläche; Abstand = Abstand von den Nasenlöchern zur kleinsten Fläche.

	Effekt des Faktors Training		Interaktion	
	F	p	F	p
Volumen links	0,54	0,46	0,06	0,82
Volumen rechts	0,002	0,97	2,22	0,14
Area links	0,02	0,88	0,05	0,83
Area rechts	0,05	0,82	3,60	0,06
Abstand links	0,43	0,51	0,002	0,97
Abstand rechts	0,58	0,45	1,86	0,18

Die weitere Untersuchung der gesamten Probanden erfolgte mit Hilfe einer ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung in SPSS. Es zeigte sich auf keine der gemessenen anatomischen Größen ein signifikanter Effekt des Faktors Training. Auch ein Interaktionseffekt stellte sich nicht dar. Lediglich bei der Untersuchung der kleinsten Fläche der rechten Seite konnte ein Effekt der Interaktion zwischen dem Training und den Gruppen erahnt werden, welcher jedoch, wie bereits angedeutet, nicht signifikant war ($F = 3,60$; $p = 0,06$).

Die Analyse im Hinblick auf etwaige Korrelationen, deckte einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem initial gemessenen Volumen der linken Nasenseite und der Änderung des gleichen mit $p = 0,00$ und einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,60$ auf. Das heißt, je kleiner das Ausgangsvolumen links gemessen wurde, desto größer war die Änderung des Volumens durch das Training.

4.2.4 Ergebnisse der subjektiven Bewertung von Beeinträchtigung im Alltag, Riechvermögen, nasaler Durchgängigkeit und Empfindlichkeit

Vor und nach dem Training mit dem Mini-Inhalator füllten die Probanden einen kleinen Fragebogen zur Erfassung ihres subjektiven Empfindens bezüglich verschiedener Facetten ihrer Riechstörung aus. Die Datengewinnung erfolgte mit Hilfe Numerischer Rating Skalen, welche von 0 bis 10 skaliert waren. Die Probanden wurden gebeten folgende Punkte einzuschätzen:

1. **Wie stark fühlen Sie sich durch Ihre Riechstörung beeinträchtigt?**
→ Von 0 (gar nicht) bis 10 (sehr stark)
2. **Bitte schätzen Sie ihr Riechvermögen ein.**
→ Von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut)
3. **Bitte schätzen Sie ihre Nasendurchgängigkeit ein.**
→ Von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut)
4. **Bitte schätzen Sie ihre nasale Empfindlichkeit ein.**
→ Von 0 (sehr schlecht) bis 10 (sehr gut)

Es zeigte sich eine subjektiv empfundene Abnahme der Beeinträchtigung von $M_1= 6,43$ ($SD= 2,67$) auf $M_2= 6,23$ ($SD= 2,63$), sowie eine Verbesserung des Riechvermögens ($M_1= 2,26$; $SD= 1,92$; $M_2= 2,88$; $SD= 2,39$) und der Nasendurchgängigkeit ($M_1= 7,33$; $SD= 2,40$; $M_2= 7,82$; $SD= 1,72$). Bei Einschätzung der nasalen Empfindlichkeit war nach dem Training eine leichte Verschlechterung zu verzeichnen ($M_1= 4,99$; $SD= 2,76$; $M_2= 4,72$; $SD= 2,54$).

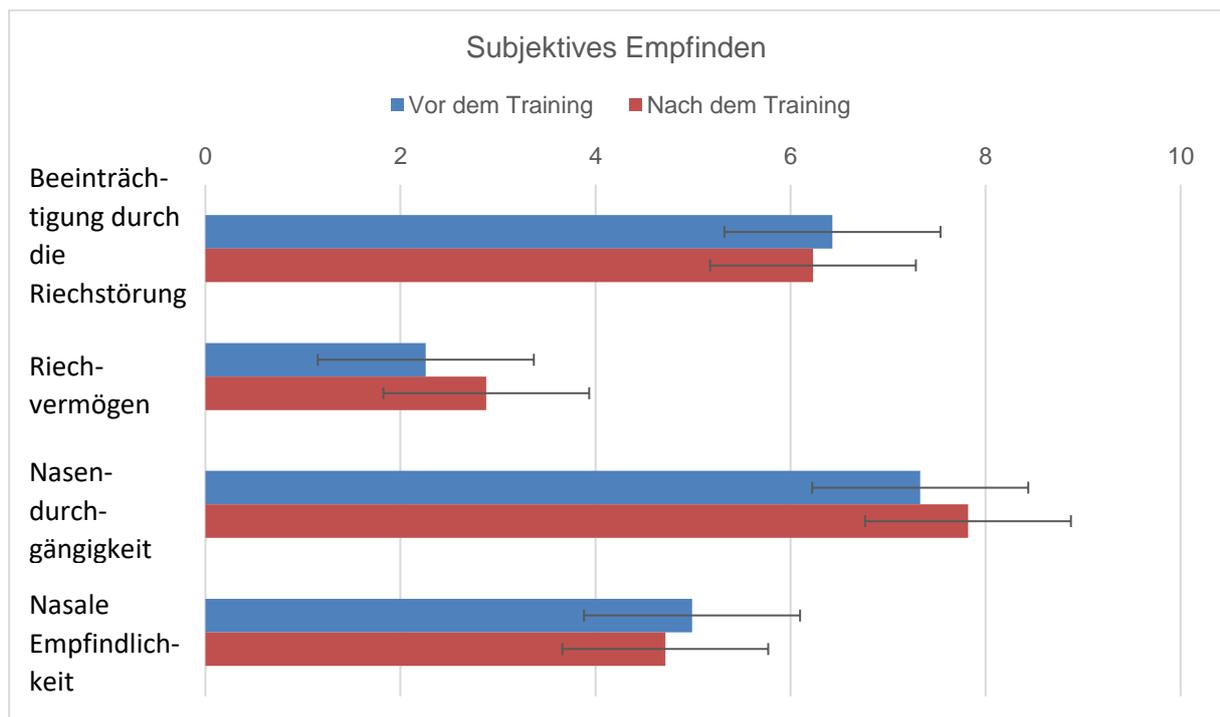


Abbildung 14: Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung, des Riechvermögens, der Nasendurchgängigkeit und der nasalen Empfindlichkeit anhand numerischer rating Skalen. Darstellung der Antworten aller Probanden. Verbesserung: Beeinträchtigung, Riechvermögen, Nasendurchgängigkeit. Verschlechterung: Empfindlichkeit.

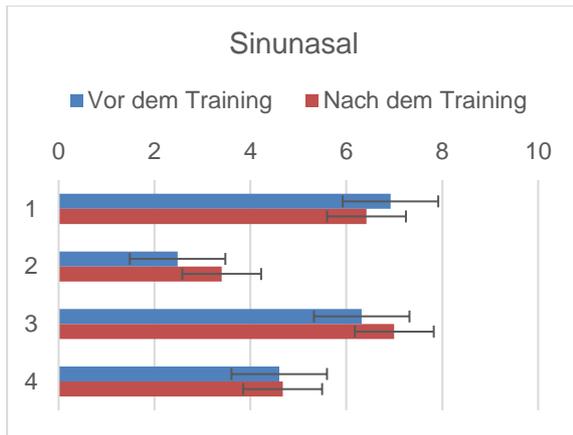


Abbildung 15: Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung (1), des Riechvermögens (2), der Nasendurchgängigkeit (3) und der nasalen Empfindlichkeit (4) anhand numerischer rating Skalen durch die sinunasale Gruppe. Verbesserung in allen Bereichen.

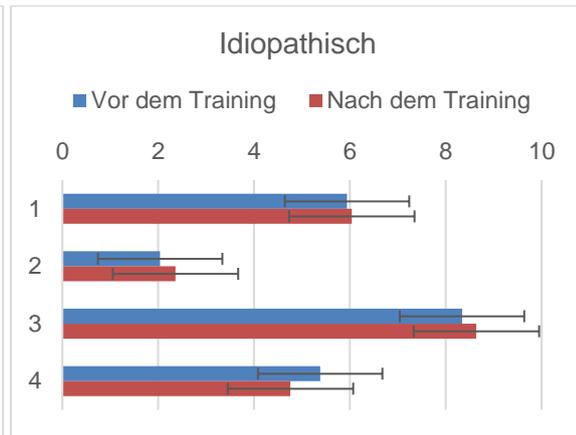


Abbildung 16: Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung (1), des Riechvermögens (2), der Nasendurchgängigkeit (3) und der nasalen Empfindlichkeit (4) anhand numerischer rating Skalen durch die idiopathische Gruppe. Verbesserung: Riechvermögen, Nasendurchgängigkeit. Verschlechterung: Beeinträchtigung, Empfindlichkeit.

In der anschließend für alle Probanden durchgeführten ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung konnte ein Effekt des Faktors Training auf die Nasendurchgängigkeit festgestellt werden, welcher die Signifikanz aber knapp verfehlte ($F= 3,71$; $p= 0,06$). Es gab keinen Interaktionseffekt ($F= 0,56$; $p= 0,46$).

Einen signifikanten Einfluss übte das Training auf die subjektive Bewertung des Riechvermögens aus ($F= 5,55$; $p= 0,02$). Auch beim Vergleich der jeweiligen Mittelwerte vor und nach dem Training zeichnete sich in diesem Sinne eine deutliche Verbesserung ab. Dies gilt sowohl für beide Gruppen zusammen als auch für die getrennte Beurteilung der sinunasalen und der idiopathischen Gruppe. Es zeigte sich jedoch weder ein Effekt der Gruppe ($F= 1,30$; $p= 0,26$), noch ein Interaktionseffekt ($F= 1,30$; $p= 0,26$).

In der Analyse von empfundener Beeinträchtigung ($F= 0,44$; $p= 0,51$) und nasaler Empfindlichkeit ($F= 0,56$; $p= 0,46$) zeigte sich kein Einfluss des Trainings. Auch zwischen den Gruppen konnte kein Unterschied im Verlauf der Beurteilung von Beeinträchtigung ($F= 0,99$; $p= 0,33$) und nasaler Empfindlichkeit ($F= 0,89$; $p= 0,35$) festgestellt werden. Schlussendlich war auch kein Interaktionseffekt nachweisbar (Beeinträchtigung $F= 0,99$; $p= 0,33$; Empfindlichkeit $F= 0,89$; $p= 0,35$).

Es wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen einer gemessenen Steigerung im Sniffin' Sticks Test und der subjektiven Verbesserung des Riechvermögens mit $p= 0,01$ und einem Korrelationskoeffizient von $r= 0,38$ gefunden. Des Weiteren korreliert die Veränderung

der wahrgenommenen Beeinträchtigung durch die Riechstörung signifikant positiv mit der Dauer der Beduftung ($r = 0,29$; $p = 0,05$). Das bedeutet, je länger der Mini-Inhalator getragen wurde, umso größer war die Änderung in der Bewertung der Beeinträchtigung. Ein weiterer signifikanter, jedoch negativer, Zusammenhang wurde zwischen der initialen Bewertung der Nasendurchgängigkeit und ihrer Veränderung im Verlauf der nasalen Beduftung gefunden. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,70$ mit $p = 0,00$. Je geringer die Durchgängigkeit anfangs bewertet wurde, umso größer war der empfundene Unterschied im Vorher-Nachher-Vergleich.

4.2.5 Auswertung der Daten aller Probanden im Alter von 70 Jahren und jünger

Es wurden weitere Analysen im Hinblick auf den Einfluss des Alters der Probanden durchgeführt. Dazu wurde eine statistische Auswertung der Daten aller Probanden im Alter von 70 Jahren oder jünger mit Hilfe einer ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung vorgenommen. Insgesamt konnten in diese Analyse 36 Probanden eingeschlossen werden, wovon 22 Probanden der sinunasalen und 14 Probanden der idiopathischen Gruppe angehörten. Die Untersuchungen der Riechschwelle, Diskrimination, Identifikation, sowie des Gesamtergebnisses im Sniffin' Sticks Test zeigten jeweils keine signifikanten Interaktionseffekte. Bemerkenswerterweise ließ sich bei Analyse der Diskrimination somit auch keine signifikante Interaktion zwischen Training und Gruppen feststellen ($F = 2,34$; $p = 0,14$). Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen, welche in der Analyse aller Probanden erhoben wurden und lässt eine stärkere Verbesserung der Diskrimination unter den älteren Probanden annehmen. Auch die Betrachtung der Haupteffekte Training und Gruppe erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Es ist nur ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Gruppe auf das Identifikationsvermögen feststellbar ($F = 5,74$; $p = 0,02$).

Die Untersuchung der CO₂-Schwelle zeigte andeutungsweise einen Interaktionseffekt zwischen Training und Gruppen auf, welcher allerdings nicht signifikant war ($F = 3,63$; $p = 0,07$).

Des Weiteren konnten aber signifikante Interaktionseffekte auf das Volumen ($F = 4,53$; $p = 0,04$), die kleinste Fläche ($F = 4,88$; $p = 0,03$) und den Abstand von den Nasenlöchern zur kleinsten Fläche ($F = 5,36$; $p = 0,03$) der rechten Nasenseite festgestellt werden.

In der Bewertung der Nasendurchgängigkeit trat ein signifikanter Effekt der Gruppe ($F = 9,70$; $p = 0,004$) auf, was für einen Unterschied zwischen den Gruppen spricht.

4.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse im Sniffin' Stick Riechtest erbrachte insgesamt eine Verbesserung des Riechvermögens. Allerdings zeigte sich nur eine signifikante Steigerung des Diskriminationsvermögens der idiopathischen Gruppe, sowie aller Probanden zusammen. In der sinunasalen Gruppe war die Änderung der Diskrimination nicht signifikant. Bei genauerer Untersuchung der Diskrimination in Form einer Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors Training. Des Weiteren stellte sich in dieser Analyse auch ein Interaktionseffekt dar. Unter alleiniger Betrachtung der Probanden im Alter von 70 Jahren oder jünger zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt. Dies lässt vermuten, dass eine Steigerung der Diskrimination vor allem unter den über 70-jährigen stattfand. Die Untersuchung der Riechschwelle und der Identifikation ergab keine signifikanten Verbesserungen.

Die CO₂-Schwelle nahm insgesamt ab. Die Verbesserung in der idiopathischen Gruppe war deutlicher erkennbar als in der sinunasalen Gruppe, wobei jedoch keine signifikanten Änderungen zu verzeichnen waren.

Die Analyse der anatomischen Größen der Nase erbrachte keine einschlägigen Ergebnisse. Folglich ist davon auszugehen, dass das Training keinen nennenswerten Einfluss ausübte. Es konnte keine maßgebende Abschwellung der Nasenschleimhaut und eine damit einhergehende Zunahme des Volumens oder der Querschnittsfläche erreicht werden. Es zeigte sich lediglich eine signifikante negative Korrelation nach Pearson zwischen dem initialen Nasenhöhlenvolumen der linken Seite und einer Änderung dessen. Je kleiner das Ausgangsvolumen war, umso größer war die Änderung des Volumens im Verlauf.

Die Auswertung der Fragebögen zur subjektiven Beurteilung der Beeinträchtigung durch die Riechstörung, des Riechvermögens, der Nasendurchgängigkeit und der nasalen Empfindlichkeit brachte eine Verbesserung der sinunasalen Gruppe in allen abgefragten Bereichen zum Ausdruck. In der idiopathischen Gruppe, sowie insgesamt musste eine Verschlechterung der nasalen Empfindlichkeit verzeichnet werden.

Unter Einfluss der nasalen Beduftung mit dem Mini-Inhalator konnte im Verlauf eine Verbesserung des Riechvermögens erreicht werden. Des Weiteren zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Änderung des Gesamtergebnisses im Riechtest und der Änderung des subjektiv empfundenen Riechvermögens. Eine Steigerung des einen ging somit mit einer Steigerung des anderen einher. Außerdem korrelierte die anfängliche Beurteilung der Nasendurchgängigkeit signifikant negativ mit der Änderung eben dieser. Dies bedeutet, je geringer die Durchgängigkeit zu Beginn empfunden wurde, umso stärker verbesserte sie sich durch das Training.

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse des Sniffin' Stick Riechtests

Zur Testung der olfaktorischen Sensitivität kam der Sniffin' Sticks Riechtest zur Anwendung. Getestet wurden damit die Riechschwelle, die Diskrimination, sowie die Identifikation von Düften.

Insgesamt zeigte sich bei allen Probanden eine Verbesserung des Riechvermögens, gemessen am Gesamtergebnis des Riechtests. Trotz der fehlenden Signifikanz zeigte sich damit ein positiver Effekt des Mini-Inhalators auf den Geruchssinn. Verglichen mit anderen Studien zu diversen Riechtrainings, vor allem dem unter 2.5 erwähnten klassischen Training, scheint die Wirkung des Mini-Inhalators allerdings nicht mithalten können. Im Vergleich zu dem hier getesteten AspUra-Clip konnten andere aktive Trainings mit signifikanten Steigerungen des SDI-Ergebnisses überzeugen. An dieser Stelle gilt es jedoch zu bedenken, dass sich die Dauer der Durchführung unterschieden hat. Das Training mit dem AspUra-Clip wurde lediglich einen Monat durchgeführt, während für klassische Trainingsformen mindestens drei Monate anberaumt werden. Beim aktiven Riechtraining werden die Patienten sogar explizit zu einer Mindestzeit von 3-6 Monaten Training angehalten, damit die Chancen auf eine merkliche Verbesserung steigen (Thomas Hummel et al., 2009; Fleiner et al., 2012). In einer Studie von Geißler et al. stellte sich ein deutlich größerer Effekt nach einem 32-wöchigen Training als nach einem 16-wöchigen Training dar. Ob durch eine längere Anwendung des Mini-Inhalators ebenfalls entsprechende Ergebnisse hätten erzielt werden können, wäre in weiteren Studien zu prüfen.

In der differenzierten Betrachtung der Einzeltests kristallisierte sich vor allem eine signifikante Verbesserung in der Diskrimination von Düften heraus. Die beiden Untersuchungsgruppen schnitten dabei jedoch unterschiedlich gut ab. Nur die idiopathische Gruppe konnte ihr Diskriminationsvermögen signifikant steigern. Der sinunasalen Gruppe gelang das nicht. Wieso sich hier ein so deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen im Verlauf zeigte, ist nur zu mutmaßen. Auch der gewisse Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen liefert dafür keine passende Erklärung. Es wäre anzunehmen gewesen, dass die verhältnismäßig ältere idiopathische Probandengruppe im Verlauf etwas schlechter abschneiden würde als die jüngere sinunasale Gruppe. Zusätzlich zeigte sich unter Ausschluss der über 70-Jährigen, dass die Änderung der Diskrimination das Signifikanzniveau nicht mehr erreichte. Dies legt nahe, dass die signifikante Steigerung der Diskriminationsfähigkeit vor allem durch die älteren Probanden zustande kam. Dem entgegen steht, wie bereits unter 2.1.3 ausgeführt, eine allgemeine Abnahme des Geruchsinns im Alter aufgrund verschiedener kumulierender Einflüsse auf das Riechepithel. Das Alter liefert somit keine entsprechende

Interpretationsgrundlage. Lediglich die jeweils initial und am Ende voneinander abweichenden Mittelwerte der Gruppen lassen an einen Einfluss des Alters denken. So schnitt die idiopathische Gruppe zu Beginn und am Schluss im direkten Mittelwertvergleich jeweils schlechter ab als die sinunasale Gruppe. Die Steigerung der Ergebnisse durch das Training war in der idiopathischen Gruppe größer. In einer Studie von Hähner et al. zum Riechtraining bei Parkinson-Patienten, zeigte sich im Vorher-Nachher-Vergleich ebenfalls nur eine signifikante Besserung der Diskrimination. Riechschwelle und Identifikation wiesen keine deutlichen Änderungen auf (Haehner et al., 2009). Riechstörungen gehen einer Parkinsonerkrankung oftmals um Jahre voraus und werden zunächst den idiopathischen Riechstörungen zugeordnet. Das Riechtraining stellt in dieser Patientengruppe durchaus einen therapeutischen Ansatz dar. Insofern könnte dies einen Hinweis auf das Abschneiden der idiopathischen Gruppe in dieser Studie liefern. Bei sinunasalen Riechstörungen haben sich dagegen die konservative Behandlung mit Corticosteroiden, sowie die invasivere endoskopische Sinuschirurgie etabliert. Die Durchführung eines Riechtrainings spielt bisher eine untergeordnete Rolle. In einer Studie von Fleiner et al. nahmen zwar auch Probanden mit sinunasaler Riechstörung teil, eine signifikante Steigerung des Riechvermögens ließ sich jedoch nur bei den post-infektiösen Teilnehmern feststellen.

Die weitere Auswertung ergab keine signifikanten Steigerungen der Riechschwelle oder der Identifikation. Die Riechschwelle bildet das periphere olfaktorische System ab und damit die Funktionsweise des Epithels. Eine ausbleibende Verbesserung der Schwelle könnte auch durch die relativ lange Beduftungsdauer von drei Stunden pro Tag und einer damit einhergehenden Adaptation bedingt sein. Eine längere Exposition gegenüber Düften, kann dementsprechend zu einer Abnahme der Sensitivität führen (Dalton, 2000; Livermore, 2004). Generell zeigen jedoch auch viele andere Studien zur Wirksamkeit des Riechtrainings, dass die Zunahme des Riechvermögens vor allem auf eine signifikante Steigerung der Diskrimination, und manchmal auch der Identifikation, zurückzuführen ist (Haehner et al., 2009; Fleiner et al., 2012; Geißler et al., 2014). Insofern deckt sich das Ergebnis dieser Studie mit früheren Untersuchungen und ist nicht verwunderlich.

5.2 Diskussion der Ergebnisse des CO₂-Schwellen-Tests

Ein eindeutiger Einfluss auf die trigeminale Empfindlichkeit der Nase ließ sich nicht nachweisen. Die CO₂-Schwelle nahm zwar im Sinne einer Verbesserung in beiden Gruppen ab, jedoch war die Änderung nicht deutlich genug. Zumindest die idiopathische Gruppe verpasste knapp eine signifikante Verbesserung, während die sinunasale Gruppe weit entfernt von einer wesentlichen Sensitivitätszunahme war. Da das olfaktorische und das trigeminale

System nicht wirklich getrennt voneinander betrachtet werden können, kann sich in dem relativ schlechten Abschneiden bezüglich der trigeminalen Sensitivität ein Einfluss der olfaktorischen Leistung zeigen. Eine Abnahme des Riechvermögens kann das trigeminale Empfinden durchaus negativ beeinflussen (Hummel, Futschik et al., 2003; Frasnelli und Hummel, 2007). Da das Riechtraining mit Pfefferminz- und Eukalyptusöl durchgeführt wurde, wäre eine Sensibilisierung des Trigeminus durchaus zu erwarten gewesen, da diese Duftstoffe sowohl den Olfaktorius als auch den Trigeminus aktivieren (Viana, 2011). Somit können mit Hilfe der Inhaltsstoffe theoretisch beide Nerven trainiert werden. Ein Effekt auf die trigeminale Sensitivität hätte dementsprechend durch eine direkte Einwirkung auf den Trigeminus, als auch indirekt über eine Besserung des Geruchssinns herbeigeführt werden können. Die Studie von Oleszkiewicz et al. konnte einen eindeutigen Effekt eines trigeminalen Trainings auf die trigeminale Sensitivität belegen. Insbesondere die Compliance bezüglich des Trainings hatte dabei einen entscheidenden Einfluss auf das Resultat (Oleszkiewicz, Schultheiss et al., 2018). In der vorliegenden Studie blieb ein eindeutiger Effekt jedoch aus. Auch der Altersdurchschnitt der beiden Gruppen liefert keine zufriedenstellende Antwort für das Ergebnis. Es ist bekannt, dass die trigeminale Perzeption im Alter abnimmt (Murphy, 1983; Frasnelli und Hummel, 2003). Dies hätte aber ein eher schlechteres Abschneiden der idiopathischen Gruppe im Vergleich zu den sinunasalen Probanden erwarten lassen.

5.3 Diskussion der mit dem Acoustic Rhinometer erhobenen Ergebnisse

Das Riechtraining mit dem Mini-Inhalator von AspUra zeigte keinen Einfluss auf die akustisch ausgemessenen Größen der Nase. Es war weder eine Zunahme des Volumens noch der kleinsten Querschnittsfläche oder des Abstands von der Nasenöffnung zur kleinsten Fläche messbar. Es zeigte sich lediglich eine negative Korrelation zwischen dem Ausgangsvolumen links und dessen Änderung. Je kleiner das initiale Volumen war, umso größer war die Zunahme. Insgesamt wurde diesbezüglich zu Beginn der Studie ein größerer Einfluss der ätherischen Öle erwartet. Die gemessenen geringen Veränderungen gemeinsam mit der leichten subjektiv wahrgenommenen Zunahme der Nasendurchgängigkeit, decken sich allerdings mit den Eigenschaften von Pfefferminze. Das enthaltene Menthol aktiviert die TRPM8-Kanäle der trigeminalen Nervenzellen und verströmt so ein zunehmendes Kälteempfinden und damit einhergehend das Gefühl eines verstärkten Luftstroms beim Atmen. Dies sind allerdings nur subjektive Eindrücke, welche sich nicht in einer tatsächlich messbaren Zunahme des Luftstroms oder einer Volumenzunahme der Nasenhöhle durch Anschwellen der Schleimhäute und damit einhergehend verstärkter Nasendurchgängigkeit widerspiegeln (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002; Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014).

5.4 Diskussion der Ergebnisse der Selbsteinschätzung von Beeinträchtigung, Riechvermögen, Durchgängigkeit und Empfindlichkeit

Generell beeinflusste die Anwendung des Clips vor allem das subjektive Riechempfinden positiv. Auch die Beeinträchtigung durch die Riechstörung und die Nasendurchgängigkeit verbesserten sich. Allerdings waren die Änderungen im direkten Vorher-Nachher-Vergleich der Mittelwerte nur äußerst geringfügig. Bei genauerer Untersuchung des subjektiv bewerteten Riechvermögens konnte ein signifikanter Effekt des Trainings aufgedeckt werden. Nach Tragen des Nasenclips bewerteten die Probanden beider Gruppen ihr Riechvermögen besser als vorher. Dies deckt sich mit der leichten Verbesserung im SDI-Test. Wahrscheinlich spielt auch ein gewisser Placeboeffekt eine Rolle. So hat der Wunsch nach Besserung des eingeschränkten Geruchssinns einen sicherlich nicht unerheblichen Einfluss auf das Empfinden. Die Firma aspUraclip® GmbH wirbt selbst unter anderem mit einer erfrischenden und wohltuenden Wirkung ihres Mini-Inhalators. Stress bzw. Entspannung beeinflussen unser Wohlempfinden maßgeblich. Oftmals sind Beschwerden, die unter Stress auftreten in danach folgenden ruhigen und entspannten Phasen wie weggeblasen. Es kann auch hier von einer derartigen psychischen Komponente ausgegangen werden, die eine Steigerung des empfundenen Riechvermögens positiv zu unterstützen vermag.

Die leichte Zunahme der Nasendurchgängigkeit ist mit der kühlenden Wirkung des Pfefferminzöls erklärbar. Das in Pfefferminze enthaltene Menthol aktiviert die TRP-Kanäle der trigeminalen Neuronen, wie z.B. TRPM8. Diese Kanäle werden auch als Kälte- und Menthol-sensitive Kanäle bezeichnet und sind in der nasalen Schleimhaut vermehrt vorhanden. Wie die Bezeichnung bereits suggeriert, werden die Kanäle sowohl durch Kälteeinwirkung als auch Menthol aktiviert. Das wahrgenommene Menthol führt somit zu einem paradoxen Kälteempfinden (McKemy et al., 2002; Peier et al., 2002; Damann et al., 2006; Gerhold und Bautista, 2009). Gleichzeitig bewirkt die Anwendung von Menthol eine subjektiv empfundene Zunahme der Nasendurchgängigkeit. Es zeigte sich bei den Probanden in dieser Studie ein negativer Zusammenhang zwischen initialer Bewertung der Nasendurchgängigkeit und ihrer Änderung im Verlauf. Das aufkommende Gefühl einer freieren Nase und damit einhergehend das Gefühl besser Atmen zu können, ist allerdings nicht tatsächlich messbar. Es lassen sich weder eine Zunahme des Luftstroms bzw. eine Abnahme des Atemwegwiderstands noch eine Größenzunahme der kleinsten Querschnittsfläche der Nasenhöhle darstellen (Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014). Dies spiegelte sich auch in den Ergebnissen der Messungen mit dem Acoustic Rhinometer wider. Objektiv war demnach keine wirkliche Größenzunahme der Nasenhöhle, gemessen am Volumen und der kleinsten Querschnittsfläche, eruierbar, wohingegen die subjektive Nasendurchgängigkeit in der zweiten Sitzung etwas besser bewertet wurde.

5.5 Diskussion der Methoden

Generell sind einige Punkte im Studienablauf kritisch zu betrachten. Es fällt zunächst ein relativ großer Altersunterschied zwischen den Gruppen auf. Die idiopathische Gruppe ist im Schnitt 12 Jahre älter als die sinunasale Gruppe. Bei der Auswahl der Studienteilnehmer hätte auf eine ähnlichere Altersstruktur geachtet werden können. Auch wenn sich in den erhobenen Daten kein ernsthafter Einfluss des Alters fand, hätte der vorliegende Altersunterschied theoretisch erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse haben können, da im Alter sowohl die olfaktorische als auch die trigeminale Wahrnehmung schwächer werden (Murphy, 1983; Loo et al., 1996; Frasnelli und Hummel, 2003).

Um eine sicherere Aussage zum Effekt des Mini-Inhalators machen zu können, hätten die Untersuchungen zusätzlich an einer Kontrollgruppe durchgeführt werden können, die kein Riechtraining absolviert. Es hätten so Rückschlüsse gezogen werden können, ob die Verbesserungen in den verschiedenen Tests rein zufällig zustande gekommen sind. Gleichzeitig hätte festgestellt werden können, ob die Probanden nur durch einen gewissen Wiederholungseffekt, bezogen auf die Untersuchungen, in der zweiten Sitzung besser gewesen waren. In der ersten Sitzung lernten die Teilnehmer die verschiedenen Untersuchungen kennen und machten sich mit ihnen vertraut. In der zweiten Sitzung wussten sie bereits, was in den einzelnen Tests auf sie zukommt und worauf sie in den Untersuchungen achten müssen. Dieser Trainingseffekt kann durchaus Einfluss auf ein besseres Abschneiden haben. So haben einige Probanden die CO₂-Stimuli in der ersten Sitzung zunächst nicht wahrgenommen oder sie haben den Reiz erst nach viel längerer Stimulationsdauer eindeutig registriert, weil sie den schwachen Schwellenreizen keine richtige Beachtung geschenkt hatten. In folgenden CO₂-Schwellen-Tests schnitten sie dann deutlich besser ab, da sie nun wussten, worauf sie zu achten hatten. Unabhängig davon wurde der CO₂-Stimulus manchmal bis zum Schluss nicht perzipiert. In solchen Fällen wurde mit dem oberen Grenzwert des Stimulators von 2000 ms gerechnet. Hätte ein länger andauernder CO₂-Reiz gesetzt werden können, hätten die Probanden diesen vielleicht gespürt, da die Wahrnehmungsintensität neben der Konzentration und dem Volumen des dargebotenen Duftstoffes auch von der Dauer des Stimulus abhängt (Thürauf et al., 1993; Frasnelli et al., 2011). Hier legte der CO₂-Stimulator allerdings die Obergrenze fest.

Die Durchführung der Messungen mit dem Acoustic Rhinometer war verstärkt auf die Mitarbeit mit den Probanden angewiesen. Zum einen hatten sie bestimmte Atemkommandos zu befolgen zum anderen war es enorm wichtig auf eine ruhige Haltung zu achten. Bereits kleine Bewegungen während der Messung führten zu Verzerrungen. Zwar wurden die Untersuchungen dann wiederholt, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass kleinste

Bewegungen nicht wahrgenommen wurden und zu kleinen Fehlern in den Ergebnissen geführt haben. Die Probanden mussten die Röhre des Messgerätes selbst halten. Zu Beginn wurde das Messteil immer in die richtige Position gebracht, allerdings ist ein Verrutschen der Röhre nach Übergabe an den Probanden und während der darauffolgenden Messungen nicht komplett unmöglich. Hier wäre es in zukünftigen Studien, die mit dem Acoustic Rhinometer arbeiten, durchaus angemessen zu überlegen, ob die Messungen nicht besser von zwei Untersuchern ausgeführt werden. So könnte einer der Durchführenden die Untersuchung am PC leiten, während der andere die Röhre des Acoustic Rhinometers an der Nase der Probanden hält. Dies würde zu homogeneren Bedingungen führen.

Auch der Sniffin' Sticks Test bedarf einer nicht unerheblichen Mitarbeit seitens der Probanden. Die Motivation stellt einen bedeutenden Einflussfaktor dar. Manche Probanden verlieren bei Durchführung des kompletten Riechtests ein wenig die Geduld. Das geht dann mit einem Verlust der Konzentration und der Motivation einher und spiegelt sich in den Ergebnissen wider. Von Seiten des Untersuchers ist es dann enorm wichtig solche Verläufe abzuwenden und den Probanden anzuspornen, kontinuierlich konzentriert zu bleiben.

Beim Beantworten der vier Fragen zum subjektiven Empfinden, zeigte sich bei einigen Probanden eine gewisse Unsicherheit. Es fiel ihnen schwer sich auf ihr Befinden zu dem Zeitpunkt der Befragung zu konzentrieren, statt die letzten Monate zu bewerten. Dies wurde natürlich in der zweiten Sitzung nicht einfacher, in welcher die Teilnehmer das jetzige Befinden nach dem Riechtraining bewerten sollten. Darin spiegelt sich ein gewisses Unvermögen zur Interozeption wider. Auffällig wurde dies besonders bei Bewertung der nasalen Empfindlichkeit. Offensichtlich schenken viele Menschen reizenden Agenzien im Alltag keine große Aufmerksamkeit. Dadurch wussten viele Probanden zunächst nicht anhand welcher Kriterien sie ihre nasale Empfindlichkeit bewerten sollen.

In Bezug auf das Riechtraining übten viele Probanden dahin gehend Kritik, dass die Düfte des Mini-Inhalators recht schnell verblassten und an Intensität abnahmen. Dem entgegenwirkend bekam die zweite Hälfte der Probanden zwei Clips für die 30 Tage Tragedauer. Die beschriebene Intensitätsabnahme kann möglicherweise auch die fehlende Signifikanz bei vielen Ergebnissen beeinflusst haben. Des Weiteren war die Anwendungsdauer von 30 Tagen im Vergleich zum etablierten klassischen Riechtraining viel kürzer. In verschiedenen Studien zu aktiven Riechtrainings zeigte sich aber, dass sich eine längere Durchführung günstiger auf das Ergebnis auswirkt (Thomas Hummel et al., 2009; Fleiner et al., 2012; Geißler et al., 2014). In Anbetracht dessen hätte ein längeres Training eventuell auch größere Effekte gehabt. Zudem lag keine Vielfalt der dargebotenen Düfte vor. Die Probanden trainierten verglichen mit dem klassischen Training mit nur einer Duftmischung. Ob durch eine längere Trainingsdauer

oder die Anwendung mehrerer Düfte, etwa durch einen Wechsel zwischen verschiedenen AspUra-Clips, signifikantere Ergebnisse erzielt werden könnten, könnte Inhalt zukünftiger Studien sein.

5.6 Ausblick

Die Idee, ein passives Riechtraining zu etablieren, ist grundsätzlich begrüßenswert. Es fehlen aber noch weitere Studien zur Dauer der Anwendung und zur Auswahl der Düfte. Auch ein Vergleich von aktivem und passivem Riechtraining wäre sinnvoll. Diese Punkte könnten Gegenstand zukünftiger Studien sein. Es wäre ebenfalls sinnvoll zu untersuchen, ob am Aufbau der Mini-Inhalatoren Veränderungen möglich sind, wodurch die Freisetzung der Duftstoffe kontinuierlicher verläuft. Letztlich stellt sich ungeachtet all dessen trotzdem die Frage, ob ein passives Training in dieser Form nötig ist. Es gilt zu bedenken, dass der Zeitaufwand bei einem aktiven Riechtraining äußerst gering ist im Vergleich zu dem hier getesteten Training. Zusätzlich empfanden viele Probanden den Clip nicht ästhetisch genug, um sich damit in der Öffentlichkeit zu zeigen. Dadurch war es gerade für die arbeitenden und auch freizeitlich aktiven Teilnehmer nicht einfach, täglich Zeit für die dreistündige Anwendung zu finden. Das sind nicht unerhebliche Faktoren, die die Etablierung eines solchen passiven Trainings erschweren. Zusammengefasst haben der Ansatz und die Überlegung durchaus ihre Berechtigung, wenngleich die Umsetzung sicherlich noch überarbeitet werden muss.

6. Zusammenfassung

Ziel: Sowohl die olfaktorische als auch die trigeminale Empfindlichkeit können trainiert werden. Der positive Effekt des klassischen aktiven Riechtrainings wurde vielfach untersucht und ist unbestritten. Die vorliegende Studie befasst sich mit der Wirksamkeit einer passiven Beduftung der Nase mit Hilfe eines Nasenclips. Verwendet wurde eine Mischung aus Pfefferminz- und Eukalyptusöl, welche den Nervus olfactorius, sowie den Nervus trigeminus stimulieren.

Methoden: In die Studie wurden 53 Probanden eingeschlossen, welche entweder eine sinunasale oder eine idiopathische Riechstörung aufwiesen. Die statistische Auswertung umfasste die Daten von 50 Teilnehmern, welche sich gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilten. Es fanden zwei Sitzungen statt, zwischen denen ein 30-tägiges passives Riechtraining absolviert wurde. In den Sitzungen wurde jeweils das Riechvermögen mittels Sniffin' Sticks und die trigeminale Sensibilität mit Hilfe eines CO₂-Stimulators getestet. Zusätzlich wurden verschiedene Größen der Nasenhöhle mit einem Acoustic Rhinometer gemessen. Subjektive Empfindungen wurden mit Numerischen Rating Skalen erfasst.

Ergebnisse: In der Untersuchung aller Probanden gemeinsam zeigte sich insgesamt ein positiver Effekt auf das Riechvermögen, wobei sich eine signifikante Besserung nur im Diskriminationsvermögen von Düften darstellte. Bei gesonderter Betrachtung der beiden Patientengruppen ließ sich eine signifikante Besserung der Diskrimination nur für die idiopathische Gruppe nachweisen. Generell beeinflusst die Anwendung des Clips vor allem das subjektive Riechempfinden positiv. Ein deutlicher Einfluss auf die trigeminale Empfindlichkeit der Nase ließ sich nicht nachweisen. Auch die verschiedenen akustisch gemessenen Größen der Nasenhöhle blieben unverändert.

Zusammenfassung: Durch das durchgeführte Riechtraining kann eine generelle Verbesserung des Riechvermögens erzielt werden. Eine trigeminale Sensibilitätszunahme bleibt aus. Ob eine längere Anwendung oder ein Auswechseln der Düfte größeren Einfluss hätten, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

7. Summary

Aim: The olfactory as well as the trigeminal sensitivity can be trained. The positive outcome of the usual active training of smelling has been tested multiple times and is undisputed. This study covers the efficiency of passive scenting of the nose via a small inhalator. A peppermint and eucalyptus oil mixture was used to stimulate the nervus olfactorius along with the nervus trigeminus.

Methods: 53 test candidates, who either had a sinusal or an idiopathic smell disorder, were included in this study. The statistic evaluation took place for resulting data of 50 participants who were put in two even groups. Two sessions took place over the course of 30 days in which the passive smell training has been completed. The ability of smelling was tested with the help of the so called Sniffin' Sticks and the trigeminal sensitivity was tested via a CO₂ stimulator during those sessions. There has been an additional testing of the nostril volume with an acoustic rhinometer. The subjective sensation data was registered by different numerical rating scales.

Results: The testing of all participants included show a positive effect for the smelling ability, whereby a significant improvement has only been seen for the discrimination capacity of scents ($t = -2,2; p = 0,03$). When the two patient groups were considered separately, a significant improvement in discrimination could only be demonstrated for the idiopathic group. The usage of the clip generally affects the subjective sensation of smelling in a positive way. Evidence for noticeable improvements of the trigeminal sensitivity was nowhere to be found. Acoustic measured nostril units also stayed unchanged.

Summary: A general improvement of the olfactory function can be achieved through the performed olfactory training. There is no increasing of the trigeminal sensitivity. If the application over a longer period of time or the changing of scents could have had a bigger impact remains to be seen in future studies.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abst.	Abstand
ATP	Adenosintriphosphat
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca ²⁺	Kalzium-Ion
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
chron.	chronisch
Cl ⁻	Chlorid-Ion
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikcentimeter
CNG	cyclic nucleotide-gated
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
d. h.	das heißt
et al.	et alii, et aliae
F	F-Wert des f-Tests
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GBC	globöse basal cell (Basalzelle)
GDP	Guanosindiphosphat
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GTP	Guanosintriphosphat
HBC	horizontal basal cell (horizontale Basalzelle)
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonat-Ion
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom

li	links
m	männlich
M	Mittelwert
MCI	mild cognitive impairment
ms	Millisekunden
n	Anzahl
N.	Nervus
NRS	Numerische Rating Scale
OR	Olfaktorischer Rezeptor
ORN	Olfaktorisches Rezeptorneuron
p	p-Wert, Signifikanzwert
PCO	Polyzystisches Ovarsyndrom
PEA	Phenylethylalkohol
r	Korrelationskoeffizient
re	rechts
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
t	t-Wert des t-Tests
TRP	transient receptor potential
TRPM8	transient receptor potential melastatin 8
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
Vol.	Volumen
w	weiblich

z. B. zum Beispiel
ZNS Zentrales Nervensystem
 α Signifikanzniveau

8.2 Literaturverzeichnis

- Al Ahmari MD, Wedzicha JA, Hurst JR. 2012. Intersession repeatability of acoustic rhinometry measurements in healthy volunteers. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 5(3):156–60.
- Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope*, 125(8):1763–1766.
- aspUraclip® GmbH. aspUraclip Mini-Inhalatoren. [Aufruf am: 10.04.2019] URL: https://aspuraclip.com/?gclid=EAlaIqobChMIxZbNt4_F4QIVgeR3Ch0ObgUtEAAYAiAAEgLOJPD_BwE.
- Auffarth B. 2013. Understanding smell—The olfactory stimulus problem. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8):1667–1679.
- Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G, (Hrsg.). 2010. *Duale Reihe Anatomie*. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S.889-897; S. 942-950.
- AWMF. S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen. AWMF [Aufruf am: 09.12.2019] URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckstörungen_2017-03.pdf.
- Bastard J, Tiran D. 2006. Aromatherapy and massage for antenatal anxiety: its effect on the fetus. *Complement Ther Clin Pract*, 12(1):48–54.
- Bastien-Dionne P-O, David LS, Parent A, Saghatelian A. 2010. Role of sensory activity on chemospecific populations of interneurons in the adult olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 518(10):1847–1861.
- Boesveldt S, de Graaf K. 2017. The Differential Role of Smell and Taste For Eating Behavior. *Perception*, 46(3–4):307–319.
- Burns E, Blamey C, Ersser SJ, Lloyd AJ, Barnetson L. 2000. The use of aromatherapy in intrapartum midwifery practice an observational study. *Complement Ther Nurs Midwifery*, 6(1):33–4.
- Cakmak Ö, Coskun M, Celik H, Büyüklü F, Özlüoğlu LN. 2003. Value of Acoustic Rhinometry for Measuring Nasal Valve Area. *Laryngoscope*, 113(2):295–302.
- Chen T-Y, Yau K-W. 1994. Direct modulation by Ca²⁺—calmodulin of cyclic nucleotide-

- activated channel of rat olfactory receptor neurons. *Nature*, 368(6471):545–548.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1998a. Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int Arch Occup Environ Health*, 71(2):105–110.
- Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1998b. Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. *Int Arch Occup Environ Health*, 71(2):105–110.
- Cooke B, Ernst E. 2000. Aromatherapy: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 50(455):493–6 [Aufruf am: 13.11.2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962794>.
- Croy I, Schulz M, Blumrich A, Hummel C, Gerber J, Hummel T. 2014. Human olfactory lateralization requires trigeminal activation. *Neuroimage*, 98:289–295.
- Cummings DM, Belluscio L. 2010. Continuous neural plasticity in the olfactory intrabulbar circuitry. *J Neurosci*, 30(27):9172–80.
- Dalton P. 2000. Psychophysical and Behavioral Characteristics of Olfactory Adaptation. *Chem Senses*, 25(4):487–492.
- Dalton P, Dilks D, Hummel T. 2006. Effects of long-term exposure to volatile irritants on sensory thresholds, negative mucosal potentials, and event-related potentials. *Behav Neurosci*, 120(1):180–187.
- Dalton P, Doolittle N, Breslin PAS. 2002. Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci*, 5(3):199–200.
- Damann N, Rothermel M, Klupp BG, Mettenleiter TC, Hatt H, Wetzel CH. 2006. Chemosensory properties of murine nasal and cutaneous trigeminal neurons identified by viral tracing. *BMC Neurosci*, 7(1):46.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland. *HNO*, 52(2):112–120.
- Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 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):519–528.
- Delank K-W, Fechner G. 1996. Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(03):154–159.

- Diego MA, Jones NA, Field T, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, McAdam V, Galamaga R, Galamaga M. 1998. Aromatherapy positively affects mood, EEG patterns of alertness and math computations. *Int J Neurosci*, 96(3–4):217–24.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. 1988. Olfactory dysfunction in parkinsonism. *Neurology*, 38(8):1237–1237.
- Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. 1997. Olfactory Dysfunction in Patients With Head Trauma. *Arch Neurol*, 54(9):1131–1140.
- Fisher EW. 1997. Acoustic rhinometry. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 22(4):307–317.
- Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. 2012. Active Olfactory Training for the treatment of Smelling Disorders. *Ear, Nose Throat J*, 91(5):198–215.
- Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? *Brain Res*, 987(2):201–206.
- Frasnelli J, Hummel T. 2007. Interactions between the chemical senses: Trigeminal function in patients with olfactory loss. *Int J Psychophysiol*, 65(3):177–181.
- Frasnelli J, Hummel T. 2005. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 262(3):231–235.
- Frasnelli J, Hummel T, Berg J, Huang G, Doty RL. 2011. Intranasal localizability of odorants: influence of stimulus volume. *Chem Senses*, 36(4):405–10.
- Frasnelli J, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. 2004. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 261(7):411–415.
- Frasnelli J, Lötsch J, Hummel T. 2003. Event-related potentials to intranasal trigeminal stimuli change in relation to stimulus concentration and stimulus duration. *J Clin Neurophysiol*, 20(1):80–6 [Aufruf am: 05.11.2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12684563>.
- Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. 2014. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6):1557–1562.
- Gerhold KA, Bautista DM. 2009. Molecular and cellular mechanisms of trigeminal chemosensation. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:184–9.
- Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. 2001. The complete human olfactory subgenome.

- Genome Res, 11(5):685–702.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. 2007. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(6):839–842.
- Haehner A, Hummel T, Reichmann H. 2009. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*, 9(12):1773–1779.
- Haehner A, Maass H, Croy I, Hummel T. 2017. Influence of room fragrance on attention, anxiety and mood. *Flavour Fragr J*, 32(1):24–28.
- Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. 2013. Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. In: Matsunami H (Hrsg) *PLoS One*, 8(4):e61680.
- Han S-H, Hur M-H, Buckle J, Choi J, Lee MS. 2006. Effect of aromatherapy on symptoms of dysmenorrhea in college students: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med*, 12(6):535–41.
- Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. 1997. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62(5):436–46.
- Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. 1989. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol*, 66(1):295–303.
- Hilberg O, Pedersen OF. 2000. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*, 16:3–17 [Aufruf am: 20.11.2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225287>.
- Hongratanaworakit T, Buchbauer G. 2004. Evaluation of the harmonizing effect of ylang-ylang oil on humans after inhalation. *Planta Med*, 70(7):632–6.
- Hongratanaworakit T, Buchbauer G. 2005. Human behavioral and physiological reactions to inhalation of sweet orange oil. In: *Acta Horticulturae*. S. 75–81.
- Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. *Int J Psychophysiol*, 36(2):147–155.
- Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. 1996. Loss of Olfactory Function Leads to a Decrease of Trigeminal Sensitivity. *Chem Senses*, 21(1):75–79.
- Hummel T, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. 2003. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett*, 140–141:273–280.

- Hummel T., Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J. 2009. Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. *Ann N Y Acad Sci*, 1170(1):190–195.
- Hummel T, Kaehling C, Grosse F. 2016. Automated assessment of intranasal trigeminal function. *Rhinology*, 54(1):27–31.
- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. 2007. Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3):237–243.
- Hummel T, Mohammadian P, Marchl R, Kobal G, Lötsch J. 2003. Pain in the trigeminal system: irritation of the nasal mucosa using short- and long-lasting stimuli. *Int J Psychophysiol*, 47(2):147–158.
- Hummel Thomas, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3):496–499.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*, 22(1):39–52.
- Iannilli E, Del Gratta C, Gerber JC, Romani GL, Hummel T. 2008. Trigeminal activation using chemical, electrical, and mechanical stimuli. *Pain*, 139(2):376–388.
- Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. 2002. Paternally inherited HLA alleles are associated with women’s choice of male odor. *Nat Genet*, 30(2):175–179.
- Jiang R-S, Lu F-J, Liang K-L, Shiao J-Y, Su M-C, Hsin C-H, Chen W-K. 2008. Olfactory Function in Patients with Chronic Rhinosinusitis before and after Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol*, 22(4):445–448.
- Kane FM, Brodie EE, Coull A, Coyne L, Howd A, Milne A, Niven CC, Robbins R. 2004. The analgesic effect of odour and music upon dressing change. *Br J Nurs*, 13(Sup4):S4–S12.
- Kaupp UB. 2010. Olfactory signalling in vertebrates and insects: differences and commonalities. *Nat Rev Neurosci*, 11(3):188–200.
- Kim JT, Ren CJ, Fielding GA, Pitti A, Kasumi T, Wajda M, Lebovits A, Bekker A. 2007. Treatment with lavender aromatherapy in the post-anesthesia care unit reduces opioid requirements of morbidly obese patients undergoing laparoscopic adjustable gastric

- banding. *Obes Surg*, 17(7):920–5.
- Kirsch J, May CA, Lorke D, Winkelmann A, Schwab W, Herrmann G, Funk R. 2011. Taschenlehrbuch Anatomie. Georg Thieme Verlag. S. 645-655; S. 802-804.
- Kobal G. 1985. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. *Pain*, 22(2):151–163.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin“ sticks’: screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4):222–226 [Aufruf am: 10.04.2019] URL: <https://europepmc.org/abstract/med/9050101>.
- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4):205–211.
- Kobal G, Van Toller S, Hummel T. 1989. Is there directional smelling? *Experientia*, 45(2):130–132.
- Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattinig S, Schöpf V. 2014. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast*, 2014:140419.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 123(12):E85–E90.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. 2016. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology*, 54(2):170–175.
- Kromer J, Hummel T, Pietrowski D, Giani AS, Sauter J, Ehninger G, Schmidt AH, Croy I. 2016. Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction. *Sci Rep*, 6(1):32550.
- Kurahashi T, Yau K-W. 1993. Co-existence of cationic and chloride components in odorant-induced current of vertebrate olfactory receptor cells. *Nature*, 363(6424):71–74.
- Lamira JM, Soler ZM, Schlosser RJ. 2019. A Pilot Study of Olfactory Training in Older Hyposmic Adults. *Am J Rhinol Allergy*: 33(6):650-656 1.
- Lee DY, Lee WH, Wee JH, Kim J-W. 2014. Prognosis of Postviral Olfactory Loss: Follow-up Study for Longer than One Year. *Am J Rhinol Allergy*, 28(5):419–422.

- Lee SH, Lim HH, Park HJ, Lee HM, Choi JO. 2000. Olfactory Mucosal Findings in Patients with Persistent Anosmia after Endoscopic Sinus Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 109(8):720–725.
- Leung CT, Coulombe PA, Reed RR. 2007. Contribution of olfactory neural stem cells to tissue maintenance and regeneration. *Nat Neurosci*, 10(6):720–726.
- Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P. 2005. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula augustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med*, 11(4):631–7.
- Livermore A. 2004. The Influence of Training on Chemosensory Event-related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal Systems. *Chem Senses*, 29(1):41–51.
- Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE. 1996. The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci*, 14(7–8):881–900.
- Lötsch J, Ultsch A, Eckhardt M, Huart C, Rombaux P, Hummel T. 2016. Brain lesion-pattern analysis in patients with olfactory dysfunctions following head trauma. *NeuroImage Clin*, 11:99–105.
- Lowe G, Gold GH. 1993. Nonlinear amplification by calcium-dependent chloride channels in olfactory receptor cells. *Nature*, 366(6452):283–286.
- Maresh A, Rodriguez Gil D, Whitman MC, Greer CA. 2008. Principles of Glomerular Organization in the Human Olfactory Bulb – Implications for Odor Processing. In: Hochman S (Hrsg) *PLoS One*, 3(7):e2640.
- McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. 2002. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature*, 416(6876):52–58.
- Mombaerts P. 2006. Axonal Wiring in the Mouse Olfactory System. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 22(1):713–737.
- Mombaerts P. 2004. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci*, 5(4):263–278.
- Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. 2006. Maps of Odorant Molecular Features in the Mammalian Olfactory Bulb. *Physiol Rev*, 86(2):409–433.
- 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. 1983. Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. *J Gerontol*, 38(2):217–222.

Negoias S, Pietsch K, Hummel T. 2017. Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging Behav*, 11(4):998–1005.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M. 2008. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. *Nat Rev Genet*, 9(12):951–963.

Niimura Y, Nei M. 2003. Evolution of olfactory receptor genes in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(21):12235–40.

Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. 1997. Nasal Inhalation of l-menthol Reduces Respiratory Discomfort Associated with Loaded Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(1):309–313.

Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and Assessment of Qualitative Olfactory Dysfunction in Different Age Groups. *Laryngoscope*, 106(6):739–744.

Oleszkiewicz A, Hanf S, Whitcroft KL, Haehner A, Hummel T. 2018. Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *Laryngoscope*, 128(7):1518–1522.

Oleszkiewicz A, Schultheiss T, Schriever VA, Linke J, Cuevas M, Hähner A, Hummel T. 2018. Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7):1783–1788.

Pape H-C, Kurtz A, Silbernagel S. 2014. *Physiologie*. 7. Auflage. Thieme, Stuttgart, S. 812–818.

Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A. 2002. A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol. *Cell*, 108(5):705–715.

Rabin MD. 1988. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept Psychophys*, 44(6):532–540.

Rho K-H, Han S-H, Kim K-S, Lee MS. 2006. Effects of aromatherapy massage on anxiety and self-esteem in Korean elderly women: a pilot study. *Int J Neurosci*, 116(12):1447–55.

- Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, Launer L, White LR. 2008. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 63(2):167–173.
- Schäfer L, Schellong J, Hähner A, Weidner K, Hüttenbrink KB, Trautmann S, Hummel T, Croy I. 2019. Nocturnal Olfactory Stimulation for Improvement of Sleep Quality in Patients With Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Exploratory Intervention Trial. *J Trauma Stress*, 32(1):130–140.
- Seiden AM. 2004. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 37(6):1159–66.
- Seiden AM, Duncan HJ. 2001. The Diagnosis of a Conductive Olfactory Loss. *Laryngoscope*, 111(1):9–14.
- Sekizawa S, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol*, 96(1):37–48.
- Steen KH, Reeh PW, Anton F, Handwerker HO. 1992. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. *J Neurosci*, 12(1):86–95.
- Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses*, 35(1):3–20.
- Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G. 1993. Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. *Brain Res*, 629(2):293–299.
- Viana F. 2011. Chemosensory Properties of the Trigeminal System. *ACS Chem Neurosci*, 2(1):38–50.
- Wang F, Nemes A, Mendelsohn M, Axel R. 1998. Odorant Receptors Govern the Formation of a Precise Topographic Map. *Cell*, 93(1):47–60.
- Wang L, Chen L, Jacob T. 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol*, 554(1):236–244.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. 2006. Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. In: *Taste and Smell*. KARGER, Basel, S. 125–132.
- Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Boyle PA, Buchman AS, Bennett DA. 2009. Olfactory impairment in presymptomatic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1170:730–5.
- Wysocki CJ, Dorries KM, Beachamp GK. 1989. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86(20):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 [Aufruf am: 28.10.2019] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7530857>.
- Yamazaki K, Beauchamp GK. 2007. Genetic Basis for MHC-Dependent Mate Choice. *Adv Genet*, 59:129–145.
- Youngentob SL, Kent PF. 1995. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res*, 670(1):82–88.
- Zhao K, Blacker K, Luo Y, Bryant B, Jiang J. 2011. Perceiving Nasal Patency through Mucosal Cooling Rather than Air Temperature or Nasal Resistance. In: Cohen NA (Hrsg) *PLoS One*, 6(10):e24618.
- Zhao K, Jiang J, Blacker K, Lyman B, Dalton P, Cowart BJ, Pribitkin EA. 2014. Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency. *Laryngoscope*, 124(3):589–595.

8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: AspUraclip der Firma aspUraclip® GmbH

Abbildung 2: Sniffin' Sticks der Firma Burghart

Abbildung 3: Schema zur Riechschwellenbestimmung

Abbildung 4: Auswahlmöglichkeiten im Identifikationstest

Abbildung 5: Aufbau des CO₂-Schwellen-Messgeräts

Abbildung 6: Durchführung des CO₂-Schwellentests mit Hilfe einer Nasenbrille

Abbildung 7: Aufbau Acoustic Rhinometer

Abbildung 8: Graphische Darstellung der Ergebnisse des Acoustic Rhinometers

Abbildung 9: Durchführung der Akustischen Rhinometrie am Probanden

Abbildung 10: Histogramm zur Verteilung der Tragedauer des AspUra Mini-Inhalators

Abbildung 11: Vergleich der SDI-Ergebnisse der Probanden beider Gruppen vor und nach dem Training

Abbildung 12: Vergleich Diskrimination vor und nach dem Training für beide Gruppen getrennt

Abbildung 13: Vergleich der CO₂-Schwelle vor und nach dem Training für beide Gruppen getrennt

Abbildung 14: Auswertung der Numerischen Rating Skalen zum subjektiven Empfinden beider Gruppen zusammen vor und nach dem Training

Abbildung 15: Auswertung der Numerischen Rating Skalen zum subjektiven Empfinden der sinunasalen Gruppe vor und nach dem Training

Abbildung 16: Auswertung der Numerischen Rating Skalen zum subjektiven Empfinden der idiopathischen Gruppe vor und nach dem Training

8.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auswertung der erhobenen Anamnesedaten

Tabelle 2: Mittelwerte der SDI-Einzeltests für die sinunasale und die Idiopathische Gruppe.

Tabelle 3: Auswertung der SDI-Ergebnisse mittels ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung.

Tabelle 4: Mittelwerte von Volumen, kleinster Fläche und Abstand von den Nasenlöchern zur kleinsten Fläche für alle Probanden gemeinsam, sowie getrennt für beide Gruppen

Tabelle 5: Auswertung der Messungen mit dem Acoustic Rhinometer mittels ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung