

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

---



Hat die  
Molekülgröße von Düften Einfluss auf den Effekt eines  
Riechtrainings?

Dissertationsschrift  
zur Erlangung eines  
doctor medicinae (Dr. med.)  
der Medizinischen Fakultät

Carl Gustav Carus  
der Technischen Universität Dresden

vorgelegt von  
Elisabeth Michel  
aus Dresden

Dresden 2016

1. Gutachter: \_\_\_\_\_

2. Gutachter: \_\_\_\_\_

Tag der mündlichen Prüfung:

gez. \_\_\_\_\_ Vorsitzender der Promoti-  
onskommission

# 1 Inhaltsverzeichnis

2	Einführung.....	1
2.1	Einleitende Gedanken.....	1
2.2	Anatomie des Riechens .....	2
2.3	Das Riechorgan .....	4
2.4	Neurophysiologische Grundlagen .....	7
2.5	Riechstörungen.....	9
2.5.1	Epidemiologie.....	9
2.5.2	Definition .....	10
2.5.3	Ätiologie.....	10
2.5.4	Sinunasale Riechstörungen.....	10
2.5.5	Postvirale Riechstörungen.....	11
2.5.6	Posttraumatische Riechstörungen .....	11
2.5.7	Idiopathische und andere Riechstörungen.....	12
2.6	Riechtraining und Wahrnehmung von Molekülen .....	13
2.7	Die Fragestellung.....	16
3	Material und Methode .....	17
3.1	Studiendesign .....	17
3.1.1	Allgemeines Studiendesign.....	17
3.1.2	Probandenauswahl und Stichprobenumfang .....	17
3.2	Untersuchung.....	19
3.2.1	Vorbereitung und Einführung.....	19
3.2.2	SDI Test .....	19
3.3	Duftstoffe.....	22
3.4	Trainingsablauf .....	23
3.5	Statistische Auswertung.....	23
4	Ergebnisse.....	24

4.1	Analyse über alle Probanden .....	25
4.2	Analyse abhängig von Genese und Trainingsverfahren (postviral vs. posttraumatisch).....	26
4.3	Analyse abhängig von Riechfunktion (anosmische vs. hyposmische Patienten).....	28
4.4	Analyse abhängig vom Alter (jung vs. alt).....	31
5	Diskussion.....	34
6	Zusammenfassung.....	38
7	Summary.....	40
8	Abkürzungsverzeichnis .....	42
9	Abbildungsverzeichnis.....	43
10	Tabellenverzeichnis .....	44
11	Literaturverzeichnis .....	45
12	Anhang .....	55
12.1	Information von Duftstoffen .....	55
12.2	Deskriptive Statistiken.....	57
12.3	Probandeninformation.....	64
12.4	Einwilligungserklärung.....	69
13	Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahren .....	74
14	Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften .....	75
15	Lebenslauf .....	76
16	Danksagung.....	78

## 2 Einführung

### 2.1 Einleitende Gedanken

Das Riechen gehört neben Schmecken, Hören, Fühlen und Sehen zu den fünf Sinnen des Menschen. Trotz seiner Unabdingbarkeit bekommt es neben den anderen Modalitäten oft die kleinste Rolle zugesprochen. Meist wird dem Menschen erst bewusst, wie notwendig der Geruchssinn ist, wenn er sich verschlechtert oder verloren geht. Natürlich ist der Großteil der Menschheit deutlich mehr durch einen Verlust der Sehfähigkeit eingeschränkt, jedoch ist es trotzdem ein großes Stück Lebensqualität, welche man mit einer Abnahme der Riechfähigkeit einbüßt. Nicht zuletzt, weil diese eine überaus emotionale Sinnesqualität ist, welche das Leben schöner und bunter wirken lassen kann. Neben dem uns weitaus bekannteren Begriff des Riechens über den orthonasalen Weg durch die beiden Nasenlöcher spielt das retronasale Riechen über den Nasenrachenraum eine weitere bedeutende Rolle. Dieser ist für den Feingeschmack, also das eigentliche Geschmackserlebnis, zuständig. Unsere Zunge ist nur in der Lage süß, sauer, salzig, bitter und umami wahrzunehmen. Die Fertigkeit ein bestimmtes Lebensmittel genau zu identifizieren verdanken wir allerdings weitgehend unserer Nase.

Für einen Koch oder einen leidenschaftlichen Weinverkäufer ist es nicht nur das Riechen was ihm fehlt, wenn ihm sein Geruchssinn verloren geht. Es ist die Grundlage für seinen Beruf und ein wichtiger Teil seines Lebens und somit der für ihn wohl bedeutendste Sinn.

Das Riechen ist die Sinnesmodalität mit der stärksten emotionalen Komponente. Düfte bestimmen unser Leben von Geburt an. So ist ein Säugling durch seine Fähigkeit Gerüche wahrzunehmen in der Lage seine Mutter von einer fremden Person zu unterscheiden. So wie eine Mutter ihr eigenes Kind von einem fremden unterscheiden kann. (Lundström et al. 2013) Säuglinge erkennen die Brustwarze mittels der Duftstoffe welche von ihren Drüsen abgegeben werden. Grundlage für diese immunologische Selbst- bzw. Fremderkennung sind die MHC Moleküle (Haupthistokompatibilitätskomplex). Je höher der Verwandtschaftsgrad, je ähnlicher ist der Eigengeruch. Dies beeinflusst Partnerwahl, Inzestschranke, Mutter-Kind-Beziehung oder auch Fehlgeburtenrate. (Schmidt et al. 2011)

Schon vor der Geburt ist der Geruch ausschlaggebend für die Entstehung von Leben. Spermien sind in der Lage den maiglöckchenartigen Geruch einer Eizelle wahrzunehmen. Man könnte sie also als Geruchszelle mit langem Schwanz bezeichnen. Kommt es nun zu einem Gendefekt sind auch die Spermien davon betroffen und können zu einer unerfüllten Schwangerschaft führen. (Beck 2006; Schmidt et al. 2011)

Riechstörungen stellen also einen großen Verlust an Lebensqualität dar und können die betroffenen Patienten in Gefahr bringen. Kommt es beispielsweise zum Verzehr von verdorbenen Speisen oder zum Nichtbemerken von ausströmenden Gasen oder Rauch, kann der Geruchssinn schnell zum Lebensretter werden.

## 2.2 Anatomie des Riechens

*Abbildung 1: Anatomie des Nasenrachenraumes*  
(<http://www.g-netz.de>)

Im Vergleich zu allen anderen Säugern ist der Geruchssinn beim Menschen verhältnismäßig schlecht ausgebildet. (Rohen 2001)

Das Nervensystem des Menschen kann in ein peripheres und ein zentrales eingeteilt werden. Das zentrale entwickelt sich über die embryologischen Vorstufen, primäre Hirnbläschen, Prosencephalon (Vorderhirn), Mesencephalon (Mittelhirn) und Rhombencephalon (Rautenhirn). (Rohen 2001) Der für das Riechen wichtige Teil, das Endhirn, entwickelt sich aus dem Prosencephalon.

Der Endhirnlappen entwickelt sich zum Bulbus olfactorius, in welchem die Fila olfactoria ziehen und Synapsen an den dendritischen Ausläufern der Mitralzellen (siehe Abb. 2 - 2) bilden (Schmidt et al. 2011). Die Gesamtheit der Fila bildet den Nervus olfactorius (1). Da die olfaktorischen Sinneszellen die Informationen direkt ins zentrale Nervensystem weiterleiten, werden diese als primäre Sinneszellen bezeichnet. (Trepel 2011) Die Riechbahn setzt sich weiter im Tractus olfactorius (3) fort, welcher in die Striae olfactoriae übergeht. Zwischen diesen liegt die Substantia perforata anterior, in welcher sekundäre olfaktorische Schaltkerne liegen. (Rohen 2001) Verarbeitet werden die Informationen im olfaktorischen Kortex, dem Cortex praepiriformis, dem Mandelkern und der Area entorhinalis, welche in enger Beziehung zum Hippocampus (7) steht. (Rohen 2001; Hummel und Welge-Lüssen 2008)

*Abbildung 2: zentrale Verschaltung der Duftinformationen (Schmidt et al. 2011)*

*1-Riechnerv- Nervus olfactorius*

*2-Mitralzellen*

*3-Tractus olfactorius*

*5-Thalamus*

*7-Hippocampus*

## 2.3 Das Riechorgan

Die Riechschleimhaut befindet sich beim Menschen auf der oberen Nasenmuschel und der angrenzenden Nasenscheidewand. Sie nimmt dabei eine Fläche von ungefähr 1 cm<sup>2</sup> ein und ist damit im Vergleich zu anderen Säugetieren relativ klein. (Rohen 2001) Beim intensiven ‚Schnüffeln‘ wird der Luftstrom in der Nase erhöht und es gelangen mehr Duftmoleküle an die Regio olfactoria nasi. Die Schleimhaut an sich besteht aus mehreren verschiedenen Zelltypen und ist mehrreihig. Alle olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORNs) sind von Stützzellen umgeben. (Hummel und Welge-Lüssen 2008) Diese geben nicht nur mechanischen Halt sondern man geht davon aus, dass sie, neben anderen Drüsen, als sekretorische Zellen fungieren und den Riechschleim produzieren (Rohen 2001). In der mittleren Schicht des Epithels befinden sich die Kerne der schlanken bipolaren ORNs (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Der Mensch besitzt schätzungsweise bis zu  $2 \times 10^7$  olfaktorische Sinneszellen. Die ORNs durchziehen das gesamte Epithel und überragen es apikal mit einer knotigen Verdickung, welche den Riechkolben bildet. Dieser bildet zusammen mit den von ihm ausgehenden 1-2 µm langen Riechhaaren, mit den Mikrovilli der Stützzellen und dem Riechschleim den Riechsaum. Am anderen, basalen, Ende der ORNs bilden die abgehenden marklosen Neuriten die Fila olfactoria. Diese führen ohne Unterbrechung durch die Lamina cribrosa (Siebbein) in den Bulbus olfactorius, in welchem die erste Umschaltung stattfindet. Im Gegensatz zu allen anderen Sinneszellen sind diese mit der Hirnrinde verbunden, ohne im Thalamus zwischengeschaltet zu werden. Im Bulbus gehen die Neuriten verschiedenste komplexe Verschaltungen mit anderen Zelltypen (Mitral-, Körner-, Büschelzellen) ein und bilden so die 100-120 µm dicken Glomeruli olfactorii. Das zweite Neuron der Riechbahn bilden die soeben erwähnten Mitralzellen, deren markhaltige Neuriten über den Tractus olfactorius in die sekundären Riechzentren, Area praepiriformis und Tuberculum olfactorium, ziehen. Die Büschelzellen sorgen für eine efferente Rückkopplungsschleife zwischen den beiden Bulbi. Da im Tractus olfactorius auch zuführende Axone vorhanden sind, besitzt der Bulbus auch eine efferente Innervation. (Rohen 2001) Eine entscheidende Rolle für die Kontrastierung von Gerüchen spielt die laterale Hemmung im Bulbus olfactorius (Hummel und Welge-Lüssen 2008). Die sekundären Riechzentren werden nur über die Stria olfactoria lateralis erreicht, welche auch Informationen in den Mandelkernkomplex (Teil des limbischen Systems) weiterleitet. Man geht davon aus, dass dieser Komplex eine wesentliche Rolle in der Vermittlung zwischen den Sinneseindrücken und Verhaltensweisen wie dem Sexualverhalten oder Abwehrreaktionen hat. Außerdem werden in ihm



Informationen mit bestimmten Gedächtnisinhalten verknüpft, welche für bestimmte Bewegungsformen und kognitive Prozesse wichtig sind. In den tertiären Zentren wird das Riechsystem mit dem Hypothalamus, dem Thalamus und der Formatio reticularis verbunden (Rohen 2001).

*Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut mit den Verbindungen zum Riechkolben (Bulbus olfactorius).*

*In der Riechschleimhaut erkennt man Sinneszellen, Stützzellen, Basalzellen und Drüsenzellen. Die Sinneszellen tragen am apikalen dendritischen Fortsatz eine große Zahl von dünnen Ausläufern (Zilien). Die Riechnervenfasern (Axone) dieser Zellen projizieren vor allem auf die Mitralzellen im Riechkolben. Die periglomerulären Zellen stellen die lateralen Verbindungen zwischen den Glomeruli her. Die Körnerzellen sind ebenfalls meist hemmende Interneurone des Riechkolbens und tragen wesentlich durch ihre dendrodendritischen Synapsen zur Lateralinhibition bei. Darüber hinaus können efferente Nervenfasern aus anderen Bereichen des Gehirns die Aktivität des Riechkolbens modulieren (Schmidt et al. 2011)*

Die Verschaltung vom Andocken des Moleküls bis zum Hirn, welches uns dann die Information des Geruchs liefert (Bsp: Orange) ist sehr komplex. Es gibt nicht einen Rezeptor oder ein Glomerulum für jeweils einen Geruch. Duftmoleküle aktivieren mehrere Rezeptoren, welche in den Glomeruli verschaltet werden. Die Kombination von verschiedenen ergibt wiederum den für uns wahrgenommenen Riecheindruck (Bsp.: Es riecht nach Orange; siehe Abb. 4).

*Abbildung 4: Schematische Darstellung der aktivierten Glomeruli mit Rose und Orange. Ein komplexes Muster von aktivierten Glomeruli ergibt letztendlich einen spezifischen Geruch, dabei kann ein Glomerulum Teil des Musters von mehreren Düften sein (Hatt 2004)*

Die Besonderheit des Riechepithels ist seine einzigartige Fähigkeit sich zu regenerieren. Es sind sogar einige Neurone zur Neurogenese fähig. Ständig wandern Zellen aus der subventrikulären Zone in den Bulbus ein und differenzieren sich dort zu kleinen Interneuronen. Dieser Weg (rostral migratory stream) wurde auch beim Menschen nachgewiesen (Curtis et al. 2007; Sanai et al. 2007; Hummel und Welge-Lüssen 2008). Des Weiteren bildet die Differenzierung aus Vorläuferzellen und die mitotische Aktivität eine weitere Grundlage für die Regenerationsfähigkeit.

Abbildung 5: Faktoren, die die RMS Migration regulieren

OB – olfaktorischer Bulbus  
RMS – rostraler Migrationsweg  
SVZ – subventrikuläre Zone  
LV - Seitenventrikel  
CC – Corpus Callosum  
Str – Striatum  
SE - subependymale Schicht  
EZM – extrazelluläre Matrix

*In der SVZ verbinden sich neu erzeugte Neuroblasten zu kettenartigen Zellgruppen und beginnen entlang des RMS zu wandern (Schritt 1: Initiation). In dem RMS wandern Neuroblasten aktiv zur rostralen Ausrichtung. Diese Bewegung wird von mehreren Faktoren, wie Zell-Zell-, Zell-EZM-Interaktionen, chemischen Lockstoffen und lokalen Umgebungsfaktoren im RMS, beeinflusst (Schritt 2: Migration). Die Neuroblasten wandern, gelöst von den Ketten, in den OB und gehen in eine radiale-Gliazellen abhängige radiale Bewegung über. Durch die Ablösung der radialen Fasern gelangen sie zu ihrem finalen Ziel (Schritt 3: Termination). (Woong Sun 2010)*

## 2.4 Neurophysiologische Grundlagen

Der Mensch ist in der Lage etwa 10000 verschiedene Gerüche voneinander zu unterscheiden (Diskrimination), wobei er verbal nur in der Lage ist, einige wenige abzugrenzen. 1952 benannte Amoore ein Schema von 7 verschiedenen für den Menschen zu benennenden und gut zu unterscheidenden Gerüchen: blumig, ätherisch, moschusartig, kampherartig, schweißig, faulig, stechend.

Mit Hilfe von sogenannten Kreuzadaptationstests fand man heraus, dass man sich an bestimmte Gerüche gewöhnen kann (Beispiel: ist man lange in einem Raum welcher nach Zigarettenrauch riecht, nimmt man ihn nach einiger Zeit nicht mehr wahr). Einen völlig anderen Geruch (Bsp.: Kaffee) riecht man aber dennoch.

Man hat mittlerweile alle am Riechprozess beteiligten Moleküle, nämlich Rezeptormolekül, G-Protein und Ionenkanal, isoliert. Die humane Genfamilie umfasst ungefähr 350 Mitglieder. Jede Riechzelle stellt nur einen oder wenige Typen von Riechrezeptorproteinen her. Mit diesen können wir das gesamte Duftspektrum wahrnehmen. Setzt ein Duftmolekül am Rezeptor an, kommt es zur Aktivierung des G-Proteins, welches die Adenylatzyklase(AC) aktiviert (siehe Abb. 6). Dies führt zum Einstrom von cAMP. Dieses cAMP kann wiederum selbst Ionenkanäle öffnen. Ein einziges Duftmolekül kann also 1.000–2.000 solcher cAMP-Moleküle und entsprechend viele Ionenkanäle öffnen. Daher gibt es für einige Duftstoffe so extrem niedrige Wahrnehmungsschwellen. Durch die geöffneten Ionenkanäle kommt es zum Einstrom von Natrium- ( $\text{Na}^+$ ) und Calciumionen ( $\text{Ca}^{2+}$ , wobei das Calcium Chloridkanäle ( $\text{Cl}^-$ ) öffnet, was zum Ausströmen von Chlorid führt und somit die Zellerregung verstärken kann. (Schmidt et al.)

*Abbildung 6: Transduktionskaskade in der Riechsinneszelle; einströmendes Duftmolekül aktiviert ein G-Protein welches wiederum die Adenylatcyclase(AC) aktiviert. Dadurch wird cAMP freigesetzt welches Ionenkanäle öffnet und zum  $\text{Na}^+$ -und  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom führt. Diese aktivieren Chloridionenkanäle und  $\text{Cl}^-$  strömt aus der Zelle. Es kommt zur intrazellulären Signalverstärkung. (Schmidt et al. 2011)*

Man unterscheidet in eine Wahrnehmungs-, erkennungs- und Unterschiedsschwelle. Der Mensch nimmt einen Geruch schon bei relativ kleiner Konzentration wahr, braucht aber eine ca. 10mal so hohe Konzentration um ihn benennen zu können. Außerdem ist die Wahrnehmung von Gerüchen stark von äußeren Faktoren abhängig, sie verschlechtert sich beispielsweise bei niedrigerer Temperatur, trockener Luft, bei Rauchern und unter hormonellen Einflüssen wie z. B. der Menstruation. Bei Hungergefühl sinkt die Schwelle für einige Stoffe stark ab, und steigt bei Sättigung wieder an. Das subjektive Empfinden, ob ein Geruch als angenehm oder unangenehm empfunden wird, bezeichnet man als Hedonik. Dieser ist teilweise zwar genetisch bestimmt, meistens jedoch über Prägung entstanden oder Ergebnis von Erfahrungen. (Schmidt et al. 2011)

## 2.5 Riechstörungen

### 2.5.1 Epidemiologie

Riechstörungen sind ein weitverbreitetes Leiden. In Deutschland, Österreich und der Schweiz klagen jährlich 110 000 Patienten über Störungen des Riechvermögens. Allein 79 000 davon in Deutschland. Laut Fragebögen, welche an 200 Krankenhäuser versandt wurden, klagen monatlich 46 Patienten pro Klinik über Riechstörungen. Dabei beziehen sich die Angaben ausschließlich auf die Kliniken, die niedergelassenen HNO Ärzte erhielten keinen Fragebogen. (Damm et al. 2004) Man darf bei den hier nicht erfassten ambulanten Vorstellungen von einer sehr hohen Dunkelziffer ausgehen. Das zeigt, dass dieses Krankheitsbild eine immer größer werdende Rolle für die HNO Ärzte spielen wird.

Der Riechverlust im Alter spielt aufgrund der stetig älter werdenden Bevölkerung eine immer größer werdende Rolle in der Medizin. Die damit verbundenen Interventions- und Therapiemöglichkeiten sind ein bedeutsamer Aspekt in der ärztlichen Tätigkeit.

### 2.5.2 Definition

Die Einteilung von Riechstörungen erfolgt in qualitative und quantitative. Bei der quantitativen unterscheidet man in Normosmie (subjektiv als normal empfundenes Riechvermögen), Hyposmie (verminderte Riechleistung) und Anosmie (vollständiger Verlust des Riechens). Außerdem gibt es nicht nur den kompletten, sondern auch den partiellen Riechverlust von bestimmten Gerüchen, wobei die anderen Gerüche uneingeschränkt wahrgenommen werden können.(Amoore 1977)

Zu den qualitativen Riechstörungen zählen Parosmie (Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle), Phantosmie (Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle), Pseudosmie (Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte; Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung) und olfaktorische Intoleranz (Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität).(AWMF online 2007)

### 2.5.3 Ätiologie

Die Ursachen der Entstehung sind sehr variabel. Die häufigste Ursache stellen dabei mit 72% die sinunasal bedingten Störungen (53% Entzündungen der Nase beziehungsweise der Nasennebenhöhlen, 19% respiratorisch) dar. Gefolgt von postviralen (11 %), idiopathischen (6%), posttraumatischen (5%), iatrogenen (zum Beispiel Zustand nach Nasen- oder Nasennebenhöhlenoperation; 3%), toxischen (2%) und hereditäre Ursachen (1%). (Damm et al. 2004) Auch andere chronische Erkrankungen können dafür Ursache sein, beispielsweise Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Alkoholenzephalopathie, internistischen Erkrankungen wie Hypothyreose, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz und perniziöser Anämie oder auch psychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie.(AWMF online 2007)

### 2.5.4 Sinunasale Riechstörungen

Sinunasale Dysosmien umfassen Störungen, welche durch Funktionsstörungen oder verschiedene Erkrankungen im oberen Respirationstrakt entstehen. Dabei spielt pathophysiologisch die Behinderung oder der völlige Verlust des Duftmolekültransportes zum Riechepithel, eine Funktionsstörung oder der Untergang des olfaktorischen Epithels eine Rolle. Der größte Anteil ist auf entzündliche Ursachen der Nase und Nasennebenhöhlen

zurückzuführen. Die häufigsten Gründe sind hierfür die allergische und idiopathische Rhinitis und die chronische Rhinosinusitis mit möglichen Polypen. Man unterscheidet infektiöse von nicht infektiösen Ursachen. Bei diesen wird das Riechepithel erst sekundär geschädigt .(Hummel und Welge-Lüssen 2008)

### 2.5.5 Postvirale Riechstörungen

Postvirale Riechstörungen stehen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einem Infekt der oberen Atemwege und persistieren auch nach dessen Abklingen. Ursache ist eine Schädigung des Epithels, begleitend werden oft Parosmien festgestellt. Diese entstehen meistens innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Infekt. Man geht davon aus, dass viele Patienten diese dem Arzt gegenüber nicht erwähnen. Bis zu 25% der Patienten mit postviralen Riechstörungen leiden an Parosmien, wobei diese keine prognostischen Aussagen zulassen. (Hummel et al. 2004b)

Diese Dysosmien treten meist in der 40. – 70. Lebensdekade und häufiger bei Frauen auf. Hierbei stellt sich die Frage, ob der Verlust des Östrogens in den höheren Lebensjahren Einfluss auf den Riechverlust hat. (Dhong et al. 1999; Hummel und Welge-Lüssen 2008) .

Die Störungen treten gehäuft im März und Mai auf, wobei ein Zusammenhang mit der hohen Inzidenz an Influenzaviren zu dieser Zeit vermutet wird. (Konstantinidis et al. 2006) Histologisch vermerkte man hierbei einen Verlust der ORNs, eine Metaplasie des Riechepithels und eine schachbrettartige Anordnung von respiratorischem und olfaktorischen Epithel.(Jafek et al. 2002) Die Anzahl der Rezeptoren ist dabei vermindert und die Zilien reichen nicht mehr bis zur Epitheloberfläche.(Hummel und Welge-Lüssen 2008)

### 2.5.6 Posttraumatische Riechstörungen

Posttraumatische Riechstörungen treten nach Traumata, meist des occipitalen Schädels, auf. Dabei kann entweder das Riechepithel oder der Nervus olfactorius selbst geschädigt sein. Außerdem kann es durch anatomische Veränderungen zur Unterbrechung des Luftstroms kommen. Darüber hinaus ist auch eine zentrale Schädigung der Riechzentren möglich. (Morrison and Costanzo 1992). 2013 stellte man in einer Studie fest, dass hierbei zu 100% der Bulbus betroffen ist, weiterhin können jedoch auch Gyrus rectus (91,7%), Gyrus orbitalis (67%), Tractus olfactorius (8%) und Temporallappen (8%)

betroffen sein. (Miao et al. 2014) Auch bei dieser Art von Riechstörung wurde häufig das Auftreten von Parosmien bemerkt. (Ärzteblatt 2013)

### 2.5.7 Idiopathische und andere Riechstörungen

6 % gehen auf idiopathische Ursachen zurück. Dabei geht man davon aus, dass einerseits ein zu großer zeitlicher Abstand zwischen dem Verlust der Riechfunktion und der Konsultation des Arztes eine Rolle spielen kann, so dass es im Nachhinein nicht mehr möglich ist, die Genese nachzuvollziehen. Auf der anderen Seite gibt es wahrscheinlich noch nicht bekannte Ursachen für den Verlust des Riechvermögens.

Weitere neurogenerative bzw. heditäre Ursachen sind im Zuge des Morbus Parkinson oder des Kallmannsyndroms möglich. Diese wurden jedoch aus der Studie ausgeschlossen.

*Abbildung 7: Charakteristika von Riechstörungen (Ärzteblatt 2013)*



## 2.6 Riechtraining und Wahrnehmung von Molekülen

Als Riechtraining bezeichnet man die regelmäßige, über einen längeren Zeitraum stattfindende, Exposition mit einem oder mehreren Duftstoffen. Dieses hat einen positiven Einfluss auf die Fähigkeit des Riechens (Kollndorfer et al. 2015a). Während des Riechtrainings wird aktiv und bewusst gerochen, und somit der Luftstrom in die Nase verstärkt. Dadurch gelangen mehr Moleküle an die Rezeptoren der Riechschleimhaut und die Wahrnehmung dieser wird erhöht. (Speckmann et al. 2013)

Die Voraussetzung für diesen Effekt ist die Plastizität. Plastizität bedeutet, dass eine erhöhte Aktivität auf neuraler Ebene mit einer strukturellen Veränderung einhergeht. (Engert and Bonhoeffer 1999; Maletic-Savatic et al. 1999; Matsuzaki et al. 2004) Die Fähigkeit der Plastizität und neuronalen Reorganisation gilt vor allem für das olfaktorische System und konnte bereits nachgewiesen werden. (Wang et al. 2004) Die erlebnisinduzierte Plastizität wurde auf allen Ebenen des OB beobachtet. Als Grundlage hierfür dienten Studien, welche überwiegend an Mäusen durchgeführt wurden. Man kann durch olfaktorisches Training die glomeruläre Reaktion auf bekannte bzw. verwandte Gerüche steigern, die Antwort der Mitral- und Körnerzellen verändern und die Ausschüttung von inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmittern des OB als auch von zentrifugalen Neurotransmittern erhöhen. Des Weiteren ist es möglich, die olfaktorisch evozierten Potentiale zu beeinflussen, welche die Veränderungen der globalen neuronalen Erregung bzw. Hemmung widerspiegeln. (Freeman and Schneider 1982; Coopersmith and Leon 1984; Wilson and Leon 1988; Johnson et al. 1995; Brennan et al. 1998; Buonviso and Chaput 1999; Fletcher and Wilson 2003; Martin et al. 2004; Salcedo et al. 2005; Beshel et al. 2007; Doucette and Restrepo 2008; Fletcher et al. 2009; Kato et al. 2012; Kass et al. 2013a; Kass et al. 2013b; Edi Barkai and Donald A. Wilson 2014) Das Riechtraining kann zu strukturellen Veränderungen führen. Auf der Ebene der ORNs hat es Einfluss auf die Expression der Rezeptorproteine, die Anzahl der ORNs im olfaktorischen Epithel und die axonalen Projektionen in den OB. Außerdem kann es durch Geruchsexposition zu einer Abnahme des Körnerzellenuntergangs und einer Zunahme der Anzahl der neuentstandenen Körnerzellen kommen. (Rocheffort et al. 2002; Watt et al. 2004; Zou et al. 2004; Kerr and Belluscio 2006; Woo et al. 2006; Jones et al. 2008; Tian and Ma 2008; Cavallin et al. 2010; Edi Barkai and Donald A. Wilson 2014)

Man fand heraus, dass ein Reizentzug sowohl während der Entwicklung als auch im Erwachsenenalter tiefgründige strukturelle und funktionelle Effekte auf den olfaktorischen Bulbus und das Riechepithel hat. Es ruft Änderungen in der Genexpression auf, verringert die Mukosadicke, reduziert die Zellproliferation und kann die Anzahl der Rezeptorneuronen beeinflussen. Weitere Folgen waren eine Verkleinerung des Bulbusvolumens, eine reduzierte glomeruläre Größe, Veränderungen auf der Ebene von Neurotransmittern und Rezeptoren und ein verringertes Überleben der neuproduzierten inhibitorischen Neuronen. (Benson et al. 1984; Farbman et al. 1988; Frazier-Cierpial and Brunjes 1989; Baker 1990; Guthrie et al. 1991; Brunjes 1994; Cummings and Brunjes 1994; Lemasson et al. 2005; Oliva et al. 2008; Cavallin et al. 2010; Cummings and Beluscio 2010; Coppola and Waggener 2011; Coppola and Coppola 2012; Edi Barkai and Donald A. Wilson 2014)

Wird der sensorische Reiz während der Postnatalperiode entzogen, führen diese Veränderungen zu kompensatorischen Mechanismen, welche zu einer verbesserten Reizantwort und somit zu einer erhöhten Geruchsempfindlichkeit führen. Die Empfänglichkeit der ORNs, die Ausschüttung der Neurotransmitter, die Anzahl der geruchsempfindlichen Mitralzellen und die Erregbarkeit der neuentstandenen Granulosazellen steigen. (Guthrie et al. 1990; Wilson et al. 1990; Wilson and Wood 1992; Wilson and Sullivan 1995; Lemasson et al. 2005; Tyler et al. 2007; Waggener and Coppola 2007; Coppola and Coppola 2012; He et al. 2012)

In einer weiteren Studie wurden erwachsenen Mäusen über einen Zeitraum von vier Wochen einseitig die Nasen verschlossen (unilateral naris occlusion). In beiden Bulbi (verschlossener und geöffneter Bulbus) kam es zur Abnahme der geruchsinduzierten glomerulären synaptischen Antwort. (Kass et al. 2013a) Das legt die Annahme nahe, dass der Reizentzug nur während der Entwicklung die Reaktionsbereitschaft der ORNs steigert. (Edi Barkai and Donald A. Wilson 2014)

Bereits im 20. Jahrhundert konnte gezeigt werden, dass nach Durchtrennung des Nervus olfactorius zwar alle ORNs zu Grunde gingen, es jedoch gleichzeitig zu einem starken Anstieg der Proliferation der Basalzellen kam. Es kam innerhalb von vier bis sechs Wochen zur vollständigen Regeneration der Rezeptoren und somit zu einem wieder vollkommen intakten Riechepithel. Man ging sogar noch weiter und trennte den Bulbus olfactorius von denen sich in ihm befindenden ORNs. Es zeigte sich, dass dieser nicht zwangsläufig notwendig ist für deren Regeneration, da sich die Rezeptorzellen trotzdem

regenerierten und Axone zu anderen neuronalen Strukturen ausbildeten. (Graziadei 1973; Graziadei et al. 1979; Graziadei and Monti Graziadei 1983).

Schon 2004 zeigte sich experimentell eine signifikante Verbesserung der Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen bei Teilnehmern die ein Jahr lang in einer Parfümerie arbeiteten. Jedoch stellte man bei einer weiteren Gruppe, welche nur acht Stunden der Exposition ausgesetzt waren, keine Verbesserung fest. (Hummel et al. 2004a). Außerdem fand man heraus, dass Weintester bei der Identifikation von Gerüchen bessere Ergebnisse erreichten und Gerüche als intensiver wahrnahmen als die Kontrollgruppe (Mariño-Sanchez et al. 2010). Es wurde bewiesen, dass nach 12-wöchigen Riechtraining bei Riechverlust die olfaktorische Leistung signifikant verbessert wurde, dabei fiel vor allem eine Verbesserung des Schwellenwerts auf. (Hummel et al. 2009) Je mehr Düfte man verwendete und länger das Training andauerte, je ausgeprägter war der Effekt. (Altundag et al. 2015)

Der Zusammenhang zwischen Volumen des olfaktorischen Bulbus und dem Schwellenwert ist bekannt. Das Volumen des Bulbus korreliert mit der olfaktorischen Leistung. Diese Studie unterstützte die Annahme, dass der menschliche Bulbus eine hochplastische Struktur ist. (Haehner A et al. 2008) Es zeigte sich nur ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Volumen und der Riechschwelle. (Gudziol et al. 2009) Sowohl bei normosmischen als auch bei hyp- und anosmischen Senioren wurde ein positiver Effekt des Riechtrainings auf das Riechvermögen bewiesen. (Lehmann 2013; Wegener 2015)

Der Effekt des Riechtrainings wurde auch bei Kindern nachgewiesen. Ziel der Studie war herauszufinden, ob Kinder aufgrund einer höheren Regenerationsfähigkeit einen größeren Nutzen des Trainings haben. Man konnte nicht nur eine signifikante Verbesserung der Riechschwelle, sondern auch der Identifikation feststellen. Auch hier korrelierten Bulbusvolumen und olfaktorische Leistung. (Mori et al. 2015)

Eine Verbesserung des Riechvermögens bei postinfektiöser beziehungsweise posttraumatischer Genese nach mehrmonatigem Riechtraining wurde vermerkt. (Konstantinidis et al. 2013; Damm et al. 2014; Kollndorfer et al. 2015a).

In einer weiteren Studie beschäftigte man sich mit der Wahrnehmung von klein- und großmolekularen Duftstoffen in zwei verschiedenen Altersgruppen (Gruppe 1: 18-30, Gruppe 2: 50-70 Jahre alt). Dabei stellt man fest, dass in der jüngeren die Duftstoffe

unabhängig von der Molekülgröße wahrgenommen wurden. In der älteren Probandengruppe fiel jedoch auf, dass diese eine höhere Wahrnehmungsschwelle für große Moleküle, jedoch eine kleinere für kleine Moleküle hatten. Das Ergebnis bezieht sich jedoch nur auf einzel- bzw. bimolekulare Duftstoffe. Parfums wurden von beiden Gruppen gleich wahrgenommen. (Puschmann 2013)

In einer anderen Studie wurden die Gruppen geteilt in 21-31 Jahre und älter 55. Auch da zeigte sich, dass die Wahrnehmung in der ersten Probandengruppe unabhängig von der Molekülgröße ist. In der älteren bemerkte man jedoch, dass diese Probanden beide Molekülgrößen schlechter wahrnahmen als die jüngere Gruppe, wobei die Riechschwelle für große Moleküle signifikant höher war als die für die kleinen Moleküle. (Prange 2013)

## 2.7 Die Fragestellung

Aufgrund dieser Erkenntnisse entwickelte sich die Frage, ob auch die Molekülgröße einen Einfluss auf den Erfolg des Riechtrainings hat. Der Effekt des olfaktorischen Trainings spielt sich dabei auf drei verschiedenen Ebenen ab, in der Riechschleimhaut, im Bulbus und im Großhirn. Das Training erfolgte dabei auf der Basis des bereits als erfolgreich bewerteten Schemas.

Die Fragestellung soll dabei auch unter dem Aspekt des Alters betrachtet werden. Als Grundlage dafür dienten die bereits erwähnten Studien von 2013, in welchen festgestellt wurde, dass die Riechfähigkeit im Alter nachlässt. Das gilt vor allem für großmolekulare Duftstoffe. Unsere Hypothese lautet also, dass kleinemolekulare Duftstoffe einen größeren Einfluss auf den Effekt des Riechtraining haben bzw. eine stärkere Verbesserung der olfaktorischen Leistung bewirken.

## 3 Material und Methode

### 3.1 Studiendesign

#### 3.1.1 Allgemeines Studiendesign

Die hier vorgestellte Studie wurde unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen der World Medical Association durchgeführt (von Helsinki 2001). Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden evaluiert und genehmigt (EK-Nr.: 123042013). Es handelt sich um eine offene prospektive Studie bei welcher Daten im Zeitraum von Mai 2013 bis Oktober 2014 erhoben wurden. Die Probanden wurden zu zwei Zeitpunkten gemessen, welche 5-9 Monate auseinanderlagen.

Bevor Probanden rekrutiert wurden, legte man Ein- und Ausschlusskriterien zur Versuchsteilnahme fest. Eingeschlossen wurden freiwillige Probanden im Alter von mindestens 18 Jahren, welche hyposmisch oder anosmisch waren.

Zu den Ausschluss-kriterien zählten:

- Schwangerschaft und Stillzeit
- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Riechstörungen einhergehen können
- akute oder ausgeprägte chronische Entzündungen der Nase und der Nasennebenhöhlen

#### 3.1.2 Probandenauswahl und Stichprobenumfang

Die Suche von Studienteilnehmern erfolgte über die Riech- und Schmecksprechstunde der HNO des Universitätsklinikums Dresden. Diese stellten sich entweder neu vor oder waren bereits Patienten aufgrund ihrer Riechstörung. Nach der Riechtestung wurde ihnen die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie geboten. Die Probanden wurden unabhängig von Ursache, Alter, Geschlecht und SDI Wert in die Studie aufgenommen und zufällig in zwei Gruppen geteilt. Die Datenerfassung für den Termin 1 erfolgte für 161 Probanden, davon 97 Frauen und 64 Männer. Diese wurden zufällig in zwei ungefähr gleichgroße Gruppen (81 und 81 Teilnehmer) aufgeteilt. Am zweiten Test nahmen jedoch nur 96 der bereits getesteten Probanden teil, weshalb der endgültige Stichprobenumfang sich nur auf 96 beschränkt. Es wurden hyposmische und anosmische Probanden eingeschlossen.

In Gruppe 1 (kleinmolekulare Duftstoffe) befanden sich abzüglich aller Dropouts 48 Probanden, 27 Frauen und 21 Männer. Davon waren 48 % anosmisch und 52% hyposmisch. 23 % waren posttraumatischer und 77 % postviraler Genese.

In Gruppe 2 (großmolekulare Duftstoffe) verhielt sich die Aufteilung sehr ähnlich. Sie umfasste eine Probandenzahl von 48, darunter 29 Frauen und 19 Männer. Auch in Gruppe 2 waren 48% anosmisch und 52% hyposmisch. Unter ihnen waren 31% posttraumatischen und 69% postviralen Ursprungs.

Das Durchschnittsalter lag bei 59,4 Jahren (SD=12,6). In Gruppe 1 lag das Durchschnittsalter bei 59,5 und in Gruppe 2 bei 59,2 Jahren. In beiden Gruppen betrug der Raucheranteil weniger als 10%.

Der durchschnittliche SDI Wert zu Beginn war 17,6 (SD=5,8).

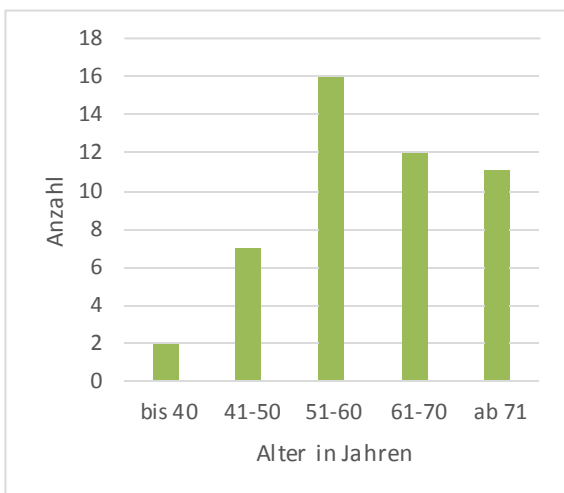


Abbildung 8: Altersverteilung Gruppe 1

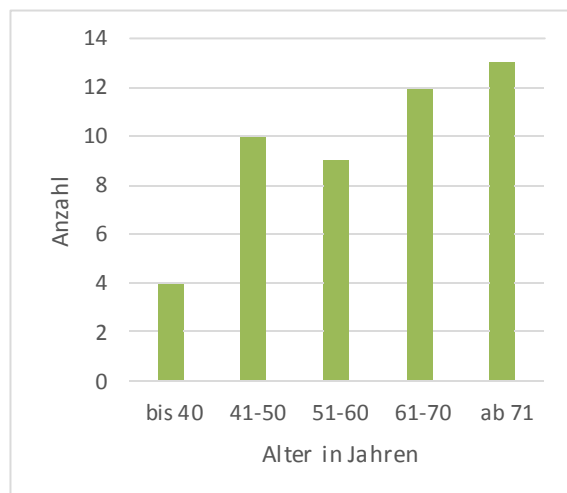


Abbildung 9: Altersverteilung Gruppe 2

## 3.2 Untersuchung

### 3.2.1 Vorbereitung und Einführung

Die gesamten zur Datenerfassung notwendigen Untersuchungen wurden in der Riech- und Schmeckabteilung der HNO der Uniklinik Dresden durchgeführt. Die Teilnehmer wurden zum Zeitpunkt 1 HNO-ärztlich untersucht, anamnestisch befragt, unterzogen sich einem Riechtest (SDI-Test) und einem speziellen, für diese Studie angelegten, Fragebogen. Zum Zeitpunkt zwei wurde der Riechtest wiederholt. Alle Probanden wurden mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und nahmen freiwillig teil.

Der Riechtest wurde mithilfe von 112 „Sniffin‘ Sticks“ (Hummel et al. 1997) durchgeführt. Dieser Test besteht aus drei Teilen, beim Ersten wird versucht die Riechschwelle, also die kleinste wahrnehmbare Konzentration, zu definieren. Beim Zweiten wird die Diskrimination, das Unterscheiden von zwei Gerüchen, getestet. Der letzte Teil zielt darauf ab, 16 Gerüche mithilfe von jeweils 4 gegebenen Auswahlmöglichkeiten zu identifizieren. Für die ersten beiden Teile werden jeweils 48 Sticks, bestehend aus 16 Triplets, benötigt. Diese drei verschiedenen Komponenten des Riechens (Schwelle, Diskrimination, Identifikation) sollen dann in der Summe eine Möglichkeit der objektiven Einschätzung des Geruchsinns bieten. Der Schwellentest spiegelt dabei vor allem die Funktionstüchtigkeit der peripheren Komponente des olfaktorischen Systems wieder, Identifikation und Schwelle eher die Fähigkeit der komplexen, höheren Verarbeitung im Großhirn. (Hummel und Welge-Lüssen 2008).

### 3.2.2 SDI Test

Die 112 ‚Sniffin‘ Sticks‘ sind 14 cm lange Filzstifte mit einem Durchmesser von 1,3 cm. Diese sind jedoch, im Gegensatz zu herkömmlichen Stifte, mit 4 ml flüssigen Duftstoffen gefüllt. Um eine Person zu testen, wird dieser jeder der Stifte bei verschlossenen Augen präsentiert. Dabei wird die Kappe entfernt und der Stift für 3 Sekunden ungefähr 2 cm unter die Nase des Probanden gehalten, um eine Kontamination zu vermeiden.

Bei der Schwellentestung befindet sich in jedem der 16 Triplets ein Stift, welcher mit, von dem Menschen als blumig-rosig empfunden, n-Butanol gefüllt ist. Die anderen beiden sind geruchsfrei. Der Geruchsstoff n-Butanol wurde in die 16 Stifte in aufsteigender Konzentration hinzugefügt. Der Proband wird also, beginnend mit der kleinsten, auf die für ihn geringste wahrnehmbare Konzentration getestet. Dabei muss er von den drei, ihm präsentierten, potenziellen Duftträgern den einen Stift identifizieren, welcher tatsächlich das n-Butanol enthält. Für den

Fall, dass er den richtigen auswählt, wird er erneut mit dem Triplet dieser bereits identifizierten Konzentration konfrontiert um ein zufälliges richtiges Ergebnis zu vermeiden. Der Proband muss sich immer für einen Stift entscheiden, auch wenn er das Gefühl hat, dass alle drei Stifte geruchsfrei seien. Wenn zweimal hintereinander die richtige Lösung gegeben wurde, testet man mithilfe der Triplets, welche mit der nächst kleineren Konzentration befüllt sind.

Dies macht man so lange, bis der Proband nicht mehr in der Lage ist, zweimal hintereinander den richtigen Stift zu benennen. Danach wählt man wieder die Stifte mit der nächsthöheren Konzentration, welche weniger intensiv riechen, um sich so gut wie möglich an die persönliche Riechschwelle des Probanden heranzutasten. Von den erreichten sieben Wendepunkten nimmt man den Durchschnitt der letzten vier und identifiziert somit den Schwellenwert für die zu testende Person. Da Stift 16 die niedrigste Konzentration enthält, ist das Riechvermögen umso besser, je höher der erreichte Wert ist. Der kleinstmögliche Wert ist hierbei 1.

Bei Teil 2 des erweiterten Riechtests mithilfe der „Sniffin‘ Sticks“ testet man die Diskriminationsfähigkeit von Düften. Dabei beinhalten zwei der drei dargestellten Stifte immer denselben Duftstoff, der andere unterscheidet sich von diesen beiden. Ziel ist es den Stift zu finden, welcher anders riecht. Der Proband wird wieder gebeten, sich immer für einen Stift zu entscheiden. Hierbei kann er also maximal 16 Punkte erreichen.

Der letzte Teil beinhaltet die Identifikation von 16 präsentierten Düften. Für jeden der Stifte stehen vier verschiedene Auswahlmöglichkeiten zur Verfügung. Auch hier kann man maximal 16 Punkte erreichen. Aus den drei gewonnenen Werten wird eine Summe gebildet. Als normosmisch gelten Probanden welche einen Wert größer 30,5 erreicht haben, als anosmisch 1 bis einschließlich 16,5. Alle Werte dazwischen sind als hyposmisch einzustufen. (Hummel et al. 1997)



Abbildung 10: SDI Test – Identifikation (Ärztblatt 2013)



Um eine bessere Vorstellung der dargebotenen Düfte zu bekommen, sind in folgender Tabelle die vorgeschlagenen Düfte zu sehen. Wobei der dickgedruckte jeweils der Richtige ist.

Tabelle 1: Identifikation; Auswahlmöglichkeit mit korrekter Antwort (dickgedruckt)

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

Nachdem die Probanden per Zufall für die großmolekulare bzw. kleinemolekulare Geruchstrainingsgruppe ausgewählt wurden, erhielten sie die vier verschiedenen Duftgläschen und sollten jeden dieser Düfte nach Intensität auf einer Skala von 0 bis 10 bewerten.

### 3.3 Duftstoffe

Für die Studie benötigten wir für jede der beiden Gruppen jeweils vier Duftstoffe. Wobei in Gruppe 1 ausschließlich kleinmolekulare und in Gruppe 2 nur großmolekulare Duftstoffe verwendet wurden. Als Grenzwert hierfür legten wir ein Molekulargewicht von 150 cLogP fest. Zur Auswahl standen für jede Gruppe acht Duftstoffe. Um die vier benötigten Düfte auszuwählen, berücksichtigten wir sowohl die subjektive Empfindung des Geruchs (die Duftstoffe sollten nicht negativ wahrgenommen werden, da dies die Compliance des Probanden beeinflussen könnte) als auch die Ähnlichkeit der Gerüche (die vier verschiedenen Geruchsqualitäten der ersten Gruppe sollten denen der zweiten Gruppe ähnlich sein, um möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen).

Meine Vorauswahl präsentierte ich verschiedenen Mitarbeitern der HNO der Uniklinik Dresden um ein möglichst objektives Ergebnis zu bekommen um legte nun endgültig die acht benötigten Duftstoffe fest.

Für die Gruppe der kleinmolekularen Duftstoffe benutzte ich folgende Duftstoffe: Cis 3 hexenol (riecht nach frisch gemähten Rasen), Ethyl maltol (Geruch erinnert an Zuckerwatte), Pinene alpha (Piniengeruch) und Ocimene (Geruch erinnert an Kiefer und Zitrus). Die großmolekularen Duftstoffe waren: Fructone (fruchtig-süßlicher Geruch), Ethyl Vanilline (Vanillegeruch), Gardocyclene (intensiv, krautig, holzig) und Irone Alpha (blumig, frisch).

Die Düfte wurden 1:10 mit 2-Propanol in einem geruchsarmen Raum verdünnt. Dabei wurde sehr auf das Vermeiden einer Kontamination der verschiedenen Duftfläschchen geachtet. Jedes der 50 ml großen Duftfläschchen wurde mit einem kleinen Wattebausch versetzt, auf welchen 4 ml der Lösung mithilfe einer 10 ml Spritze gegeben wurde. Die Gläser waren mit der verschlüsselten Probandennummer und den Ziffern Eins bis Vier markiert.



Abbildung 11: Duftfläschchen

### 3.4 Trainingsablauf

Die Probanden wurden ausführlich über den Ablauf des Riechtrainings aufgeklärt und mit ihren vier, je 50 ml großen, Riechfläschchen heimgeschickt um noch am selben Tag mit dem Training beginnen zu können. Die Probanden bat man, jeweils zweimal täglich, morgens und abends, zu trainieren. Dabei sollten sie an jedem Fläschchen für 10 Sekunden lang riechen, beginnend mit Duft 1. Das Ganze sollte dabei noch einmal wiederholt werden. So, dass die Studienteilnehmer sowohl morgens als auch abends jeweils zweimal an jedem Duft für 10 Sekunden gerochen haben. Man bat sie, einmal wöchentlich die Intensität der Duftstoffe zu bewerten, wie es bereits zur Eingangstestung geschah, und gegebenenfalls Auffälligkeiten oder Bemerkungen in ihrem Riechtagebuch zu notieren. Das Riechtraining war auf ein Minimum von 20 Wochen angesetzt. Danach bestellte ich sie erneut in die Riech- und Schmeckabteilung der Uniklinik Dresden ein um sich erneut einem erweiterten Riechtest mithilfe der „Sniffin‘ Sticks“ zu unterziehen. Um die Compliance der Probanden zu erhöhen, rief ich die Teilnehmer schon nach ungefähr 10 Wochen an und vereinbarte einen Termin zur Wiedervorstellung. Außerdem sollte so sichergestellt werden, dass den Probanden, welche zum großen Teil aus ganz Deutschland angereist sind, ein für sie bestmöglich wahrzunehmender und sicher umsetzbarer Termin angeboten werden konnte.

### 3.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mithilfe von IBM SPSS Statistics Standard (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ausgewertet. Die Daten der deskriptiven Statistiken dienten als Ausgangswerte für den Großteil der Grafiken. Um Effekte mehrerer Einflussgrößen (z.B. Alter, Molekülgröße) auf eine Zielgröße (z.B. Riechschwellenwert) simultan untersuchen zu können, wurden multifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) verwendet. Für differenzierte Mittelwertvergleiche verschiedener Parameter innerhalb einer Altersgruppe, wie beispielsweise Riechschwellenwerte, kamen außerdem t-Tests zur Anwendung. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde auf 0,05 festgelegt.

## 4 Ergebnisse

Als Grundlage für die statistische Auswertung dienen 96 Probanden. Als zu analysierendes Bewertungskriterium galt der ermittelte SDI Wert bzw. seine Änderung innerhalb des Riechtrainings. Dabei wird dieser in seine Grundkomponenten Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert getrennt. Es werden jeweils Gruppe 1 und 2 (Kleinmolekular vs. Großmolekular) gegenübergestellt.

Tabelle 2: Probandenkollektiv

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Anzahl	Anteil in %	Anzahl	Anteil in %
Stichprobenumfang	48	100	48	100
Frauen	27	56	29	60
Männer	21	44	19	40
junge Patienten(<60)	25	52	25	52
alte Patienten	23	48	23	48
Raucher	1	2	3	6
regelmäßiger Alkoholkonsum	31	65	31	65
Medikamenteneinnahme	36	75	34	71
Zustand nach Nasen-OP	5	11	6	13
Polypen vorhanden	0	0	2	4
Asthma	8	17	1	2
Zustand nach SHT	6	13	17	35
M. Parkinson in Familie M.	1	2	1	2
Alzheimer in Familie	6	13	2	4
neurologischer Erkrankungen	1	2	1	2
anosmische Patienten	22	46	22	46
hyposmische Patienten	26	54	26	54
postvirale Ursache	37	77	33	69
posttraumatische Ursache	11	23	15	31

## 4.1 Analyse über alle Probanden

Die Probanden wurden zum Erstgespräch nach der Intensität der Düfte befragt. Dabei sollten sie diese auf einer Skala von 0 – 10 bewerten, wobei 0 das schwächste und 10 das stärkste ist. Die Probanden der Gruppe 1 empfanden ihre Düfte durchschnittlich als eine 4, die der Gruppe 2 als eine 3,6. Die Patienten der kleinemolekularen Gruppe nahmen die Düfte unabhängig vom Alter gleich intensiv wahr. Die jungen Probanden der großmolekularen Einheit bewerteten ihre Düfte mit einer 3,1, die älteren als eine 3,6.

Ab einer SDI Wert Änderung von 5,5 ist der Effekt für den Patienten subjektiv spürbar. (Gudziol et al. 2006) Danach zeigten 16 Patienten in Gruppe 1 und 18 Patienten in Gruppe 2 einen Erfolg. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich beider Gruppen. ( $p=0,91$ )

Des Weiteren wurden die einzelnen Komponenten des Riechtests getrennt bewertet (Schwelle, Diskrimination, Identifikation). Auch hierbei zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Molekülgröße auf den Effekt des Riechtrainings ( $F=0,835$  ; $p=0,44$ ).

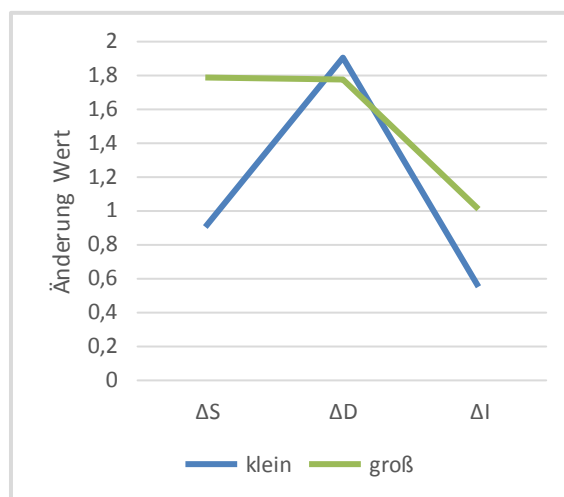


Abbildung 12: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen

## 4.2 Analyse abhängig von Genese und Trainingsverfahren (postviral vs. posttraumatisch)

Bezüglich der Gesamt SDI Änderung ergab sich weder bei viraler noch traumatischer Genese ein signifikanter Unterschied bezüglich beider Molekülgrößen. (postviral:  $p=0,91$ ; posttraumatisch:  $p=0,5$ ). In Gruppe 1 waren 77% der Patienten viraler und 32% traumatischer Genese. In Gruppe 2 erkrankten 69% postviral und 31% posttraumatisch.

Bei den postviralen Patienten der Gruppe 1 und 2 verbesserten 15 ihren SDI um mehr als 5,5 Punkte. Bei Probanden mit posttraumatischer Riechstörung waren es einer in Gruppe 1 und drei in Gruppe 2.

Auch bei getrennter Bewertung der einzelnen SDI Komponenten ergibt sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. (postviral:  $p=0,187$ ;  $F=1,696$ ; posttraumatisch:  $p=0,183$ ;  $F=1,762$ ).

Dabei änderten sich bei den postviralen Patienten in Gruppe 1 die SDI Werte um durchschnittlich 1,16 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,69$ ), 2,13 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,77$ ) und 0,81 ( $\Delta I$ ;  $SD=2,98$ ) und in der zweiten Gruppe um 2,58 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,85$ ) 2,02 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,62$ ) und 0,68 ( $\Delta I$ ;  $SD= 3,02$ )

Bei den posttraumatischen Patienten verhielt es sich in Gruppe 1 wie folgt:  $\Delta S=0,07$ ;  $SD=1,5$ ;  $\Delta D =1,18$ ;  $SD=2,4$ ;  $\Delta I=-0,27$ ;  $SD=2,41$ . In Gruppe 2 zeigte sich:  $\Delta S=0,04$ ;  $SD=1,49$ ;  $\Delta D =1,27$ ;  $SD=2,4$ ;  $\Delta I=1,73$ ;  $SD=2,52$ .

Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab für die Veränderung des S-Wertes der postviralen Probanden ( $\Delta MW=1,42$ ;  $t(67)= 2,13$ ;  $p=0,037$ ) einen signifikanten Unterschied. Der MW der Verbesserung von S bei Gruppe 1 lag bei 1,16 und bei Gruppe 2 bei 2,58. D, I und SDI Wert der postviralen und alle Werte der posttraumatischen Probanden zeigen keinen signifikanten Unterschied.

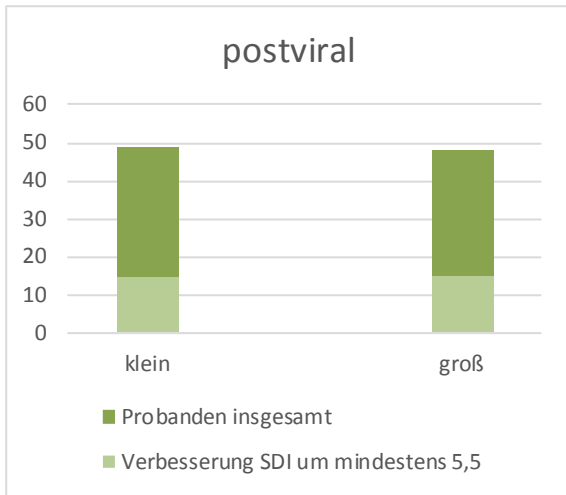


Abbildung 13: Anteil der erfolgreich therapierten postviralen Probanden, getrennt nach Molekülgröße

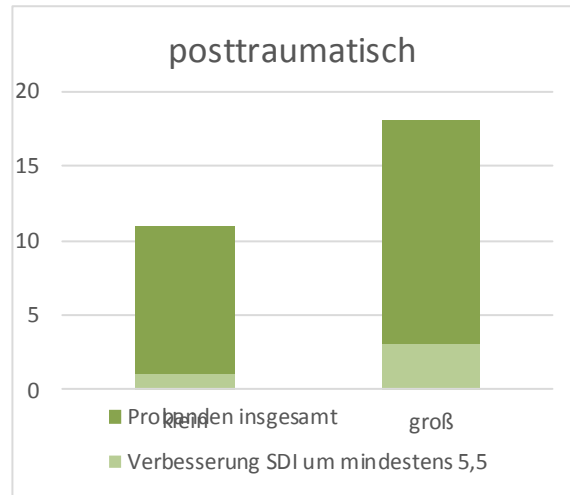


Abbildung 14: Anteil der erfolgreich therapierten posttraumatischen Probanden, getrennt nach Molekülgröße

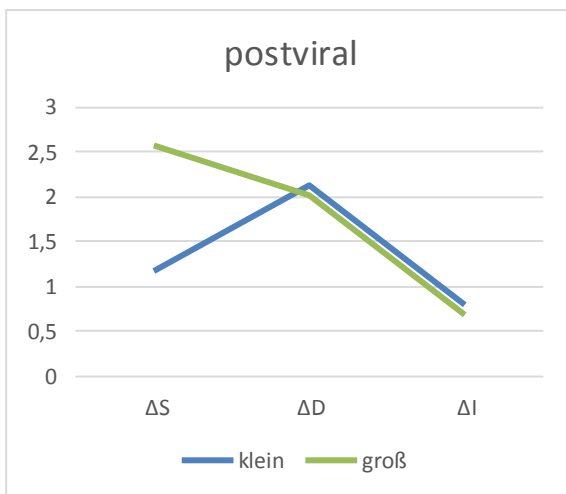


Abbildung 15: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei postviralen Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen im Diskriminations- und Identifikationswert; signifikanter Unterschied im Schwellenwert

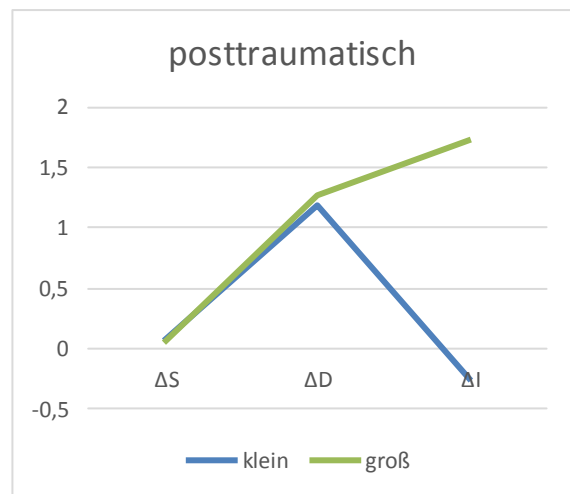


Abbildung 16: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei posttraumatischen Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen

Tabelle 3: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei postviralen Patienten

Tabelle 4: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei posttraumatischen Patienten

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$

	t	df	sig. (2-seitig)	$\Delta MW$
$\Delta S$ *	2,132	67	0,037	1,42
$\Delta D$	0,169	67	0,866	0,11
$\Delta I$	0,171	67	0,865	0,124
$\Delta SDI$	1,01	67	0,316	1,187

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$

	t	df	sig. (2-seitig)	$\Delta MW$
$\Delta S$	0,045	24	0,965	0,027
$\Delta D$	0,089	24	0,93	0,085
$\Delta I$	2,04	24	0,052	2
$\Delta SDI$	1,38	24	0,18	2,064

### 4.3 Analyse abhängig von Riechfunktion (anosmische vs. hyposmische Patienten)

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Molekülgröße auf den Gesamt-SDI (anosmisch:  $p=0,74$ ; hyposmisch:  $p=0,85$ ). In beiden Gruppen waren 46% anosmisch und 52% hyposmisch.

Bei den anosmischen Patienten verbesserten neun Patienten in Gruppe 1 und 11 Patienten der Gruppe 2 ihren SDI um mehr als 5,5 Punkte. Sieben Patienten erzielten einen derartigen Erfolg in beiden Gruppen der hyposmischen Patienten.

Auch bei getrennter Bewertung der einzelnen SDI Komponenten ergab sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. (anosmisch:  $p=0,52$ ;  $F=0,663$ ; hyposmisch:  $p=0,07$ ;  $F=2,66$ ).

Dabei änderten sich bei den anosmischen Patienten in Gruppe 1 die SDI Werte um durchschnittlich 1,41 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,88$ ), 1,68 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,64$ ) und 1,05 ( $\Delta I$ ;  $SD=2,52$ ) und in der zweiten Gruppe um 1,3 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,79$ ), 1,87 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,6$ ) und 2,2 ( $\Delta I$ ;  $SD=2,93$ ).

Bei den hyposmischen Patienten verhielt es sich in Gruppe 1 wie folgt:  $\Delta S=0,47$ ;  $SD=2,04$ ;  $\Delta D=2,1$ ;  $SD=2,77$ ;  $\Delta I=0,12$ ;  $SD=3,14$ . In Gruppe 2 zeigte sich:  $\Delta S=2,24$ ;  $SD=2,7$ ;  $\Delta D=1,7$ ;  $SD=2,56$ ;  $\Delta I=-0,08$ ;  $SD=2,04$ .



Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab lediglich für die Veränderung des S-Wertes der hyposmischen Probanden ( $\Delta MW=1,775$ ;  $t(48)= 2,62$ ;  $p=0,012$ ) einen signifikanten Unterschied. In Gruppe 1 verbesserte sich der S Wert um durchschnittlich 0,47, in Gruppe 2 um 2,24 Punkte. Für D, I und SDI Wert zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Auch bei den anosmischen Probanden ergab sich bei keinen der Werte ein signifikanter Unterschied.

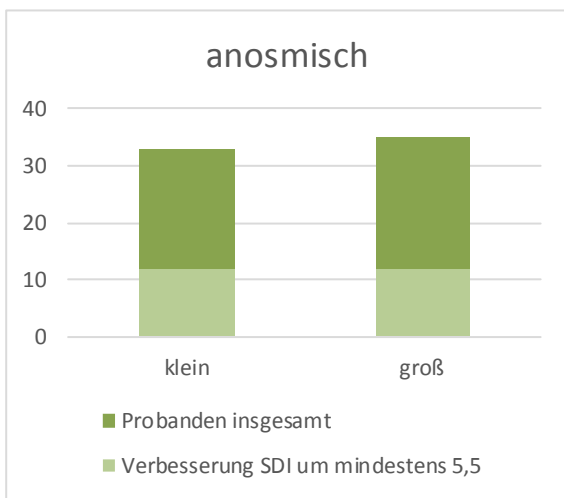


Abbildung 17: Anteil der erfolgreich therapierten anosmischen Probanden, getrennt nach Molekülgröße

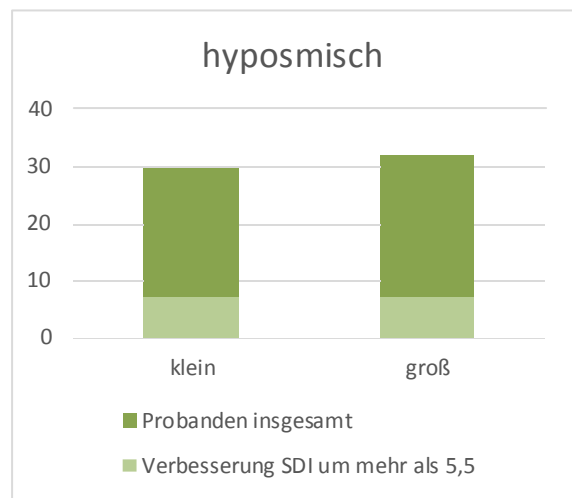


Abbildung 18: Anteil der erfolgreich therapierten hyposmischen Probanden, getrennt nach Molekülgröße

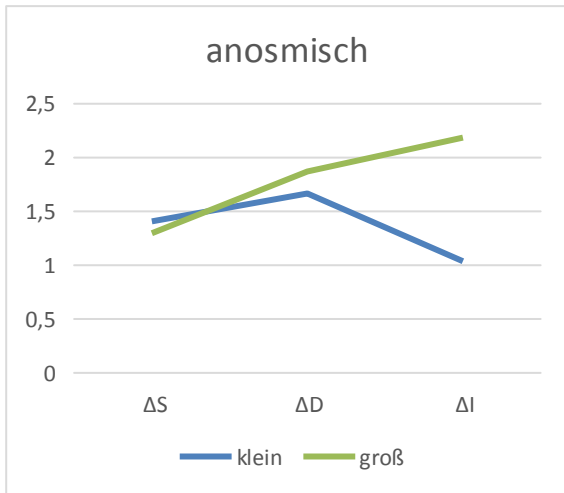


Abbildung 19: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei anosmischen Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen

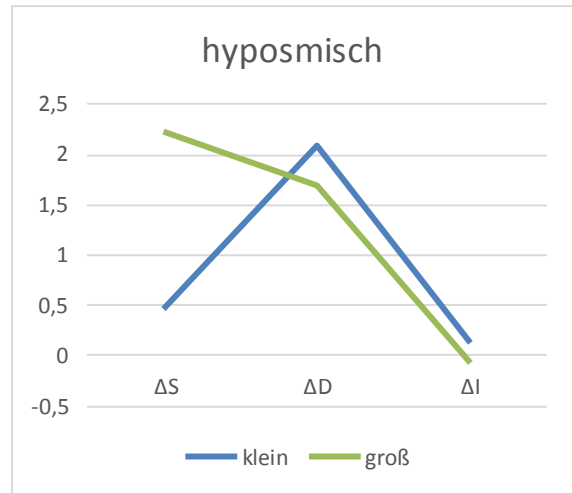


Abbildung 20: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei hyposmischen Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen im Diskriminations- und Identifikationswert; signifikanter Unterschied im Schwellenwert

Tabelle 5: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei anosmischen Patienten

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$

	t	df	sig. (2-seitig)	ΔMW
ΔS	0,13	43	0,897	0,11
ΔD	0,24	43	0,811	0,188
ΔI	1,327	43	0,192	1,15
ΔSDI	0,809	43	0,423	1,228

Tabelle 6: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei hyposmischen Patienten

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$ ; \* = signifikanter Unterschied

	t	df	sig. (2-seitig)	ΔMW
ΔS *	2,62	48	0,012	1,775
ΔD	0,531	48	0,598	0,4
ΔI	0,267	48	0,791	0,2
ΔSDI	0,958	48	0,343	1,175

#### 4.4 Analyse abhängig vom Alter (jung vs. alt)

Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Molekülgröße auf den Gesamt-SDI (jung:  $p=0,76$ ; alt:  $p=0,64$ ). In Gruppe 1 und 2 befanden sich 52% junge Patienten (jünger als 60 Jahre) und 48% alte Patienten (mindestens 60 Jahre). Das Durchschnittsalter der jungen Patienten lag in Gruppe 1 bei 50,8 Jahren und in Gruppe 2 bei 47,6 Jahren. Die alten Probanden in Gruppe 1 waren durchschnittlich 69 Jahre, in Gruppe 2 70 Jahre alt.

Bei den jungen Patienten verbesserten neun Patienten in Gruppe 1 und acht Patienten der Gruppe 2 ihren SDI um mehr als 5,5 Punkte. Sieben Patienten erzielten einen derartigen Erfolg in Gruppe 1 der alten Patienten, in Gruppe 2 waren es 10. Auch bei getrennter Bewertung der einzelnen SDI Komponenten ergibt sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. (jung:  $p=0,67$ ;  $F=0,405$ ; alt:  $p=0,26$ ;  $F=1,368$ ).

Die durchschnittlichen SDI Änderungen betragen dabei für die jungen Patienten: 0,92 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,8$ ), 1,98 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,78$ ) und 0,84 ( $\Delta I$ ;  $SD=3,24$ ) und in der zweiten Gruppe 0,74 ( $\Delta S$ ;  $SD=2,26$ ), 1,52 ( $\Delta D$ ;  $SD=2,27$ ) und 1,37 ( $\Delta I$ ;  $SD=3,14$ ).

Bei den alten Patienten verhielt es sich in der ersten Gruppe folgendermaßen:  $\Delta S=0,9$ ;  $SD=2,8$ ;  $\Delta D=1,82$ ;  $SD=2,65$ ;  $\Delta I=0,23$ ;  $SD=2,43$ . In Gruppe 2 zeigte sich:  $\Delta S=2,76$ ;  $SD=2,86$ ;  $\Delta D=2,02$ ;  $SD=2,81$ ;  $\Delta I=0,68$ ;  $SD=2,54$ .

Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab für die Veränderung des S-Wertes der alten Probanden ( $\Delta MW=1,8573$ ;  $t(45)=2,48$ ;  $p=0,017$ ) einen signifikanten Unterschied. Der MW des S Anstiegs liegt in Gruppe 1 bei 0,9 und in Gruppe 2 bei 2,76. Eine derartige Änderung zeigt sich für D, I und SDI Wert jedoch nicht.

Auch bei den jungen Probanden ergab sich kein signifikanter Unterschied bei einem der betrachteten Werte.

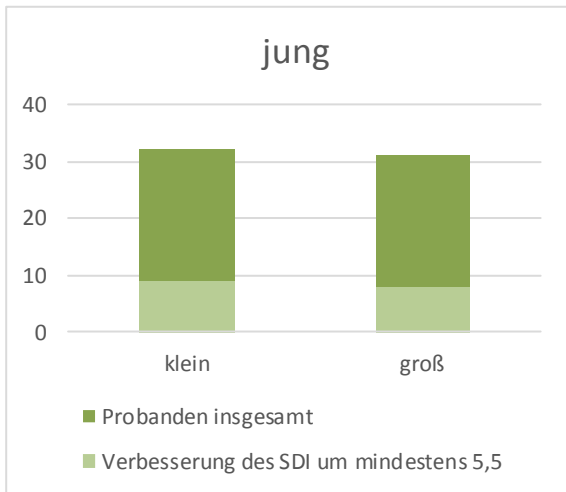


Abbildung 21: Anteil der jungen, erfolgreich therapierten Probanden, getrennt nach Molekülgröße

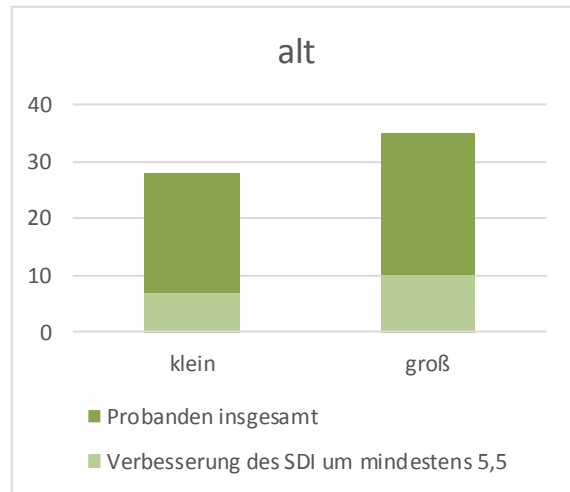


Abbildung 22: Anteil der alten, erfolgreich therapierten Probanden, getrennt nach Molekülgröße

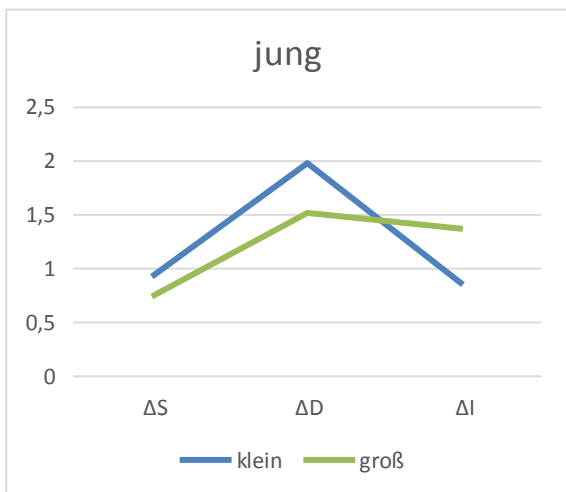


Abbildung 23: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei jungen Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen

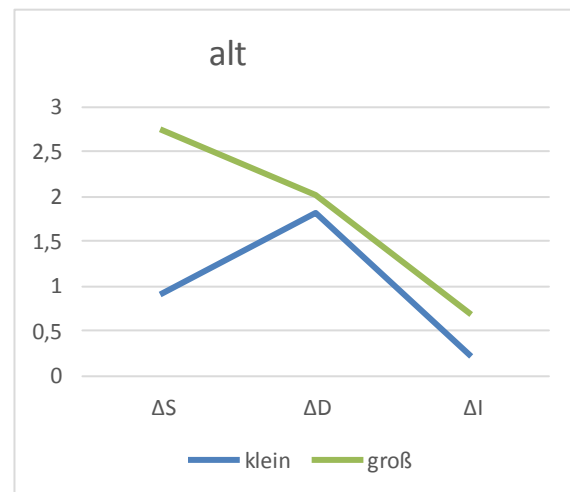


Abbildung 24: Darstellung der Änderung des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert zwischen Beginn und Ende des Riechtrainings bei alten Patienten; kein signifikanter Unterschied zwischen klein- und großmolekularen Duftstoffen im Diskriminations- und Identifikationswert; signifikanter Unterschied im Schwellenwert

Tabelle 7: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei jungen Patienten

Tabelle 8: Test bei unabhängigen Stichproben; tabellarische Darstellung, bei alten Patienten

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$

Unterschied signifikant mit  $\alpha \leq 0,05$ ; \* = signifikanter Unterschied

	t	df	sig. (2-seitig)	$\Delta MW$
$\Delta S$	0,238	46	0,813	0,1759
$\Delta D$	0,622	46	0,537	0,4583
$\Delta I$	-0,574	46	0,569	0,5296
$\Delta SDI$	0,074	46	0,941	0,1046

	t	df	sig. (2-seitig)	$\Delta MW$
$\Delta S$ *	2,48	45	0,017	1,8573
$\Delta D$	-0,252	45	0,802	0,2018
$\Delta I$	-0,607	45	0,547	0,4527
$\Delta SDI$	1,88	45	0,065	2,5118

## 5 Diskussion

Man kann drei Hauptergebnisse dieser Studie festhalten. Generell bewirkt Riechtraining bei Patienten mit posttraumatischer oder postviraler Riechstörung eine Verbesserung der olfaktorischen Leistung, wobei der Effekt bei postviralen Patienten ausgeprägter ist (Erfolgsquote 45% vs. 16%). Der Effekt des Riechtrainings scheint nach den vorliegenden Ergebnissen, unabhängig von der Genese, der Riechfähigkeit und dem Alter, nicht abhängig von der Molekülgröße der Duftstoffe.

Der Effekt des Riechtrainings wurde schon in mehreren Studien belegt. Schon 1989 stellte Wysocki fest, dass Menschen mit Anosmien in der Lage sind, die Fähigkeit Androsteron wahrzunehmen erwerben können. Ungefähr 40 % der Menschen mit ansonsten normaler Riechleistung können Androsteron nicht wahrnehmen. Diese Patienten wurden 6 Wochen einer regelmäßigen Exposition mit dem von Testosteron abstammenden Sexualhormon ausgesetzt. Dabei induzierte man eine olfaktorische Sensitivität. (Wysocki et al. 1989)

2009 publizierten Hummel et. al eine Studie in welcher belegt wurde, dass der Riechverlust unterschiedlichster Genese mit einem 12-wöchigen täglichen Riechtraining mit vier verschiedenen Duftproben die Riechfähigkeit signifikant steigern kann. Dabei konnte vor allem der Schwellenwert signifikant verbessert werden.

Auch der deutlichere Anstieg der Riechleistung bei postviralen Patienten im Gegensatz zu posttraumatischen Patienten wurde bereits bewiesen. (Reden et al. 2006) Das Verwenden von gemischten Gerüchen mit olfaktorischer und trigeminaler Komponente und der Einfluss von verschiedenen Geruchsmodi (normal, schnell, verstärkt) sollte berücksichtigt werden. (Zhao et al. 2006; Bensafi et al. 2007; Beauchamp et al. 2014; Kollndorfer et al. 2015a)

Die periphere und die zentrale Plastizität sind die Grundlage für den Effekt des Riechtrainings. (Hummel und Welge-Lüssen 2008; Verhaagen et al. 2009a; Woong Sun 2010) Die regelmäßige Reizexposition sorgt dafür, dass das Wachstum der ORN gesteigert und die Expression von OR induziert wird. Die ORN werden in das Riechepithel integriert. (Yee and Wysocki 2001; Bédard and Parent 2004; Hummel et al. 2009) Des Weiteren wurde eine vermehrte Aktivität der Rezeptorantwort der ORN bei trainierten Ratten nachgewiesen, welche zuvor ein Riechtraining absolvierten. (Youngentob and Kent 1995) Diese Vorgänge sprechen vor allem für eine periphere Plastizität. Aber auch für die zentrale gibt es hinreichende Hinweise. Eine Studie zeigte eine Korrelation zwischen verbesserter Riechleistung und dem Signalanstieg in

der fMRT. (Li et al. 2006) In einem Tierversuch mit Ratten, welche zuvor an einem Riechtraining teilnahmen, zeigten sich verstärkte synaptische Signale zwischen dem orbitofrontalen und dem piriformen Kortex. (Cohen et al. 2008) Außerdem wurden Mäusen intranasal Cadmium appliziert, welches die Glomeruli und die axonalen Verbindungen zum olfaktorischen Epithel größtenteils zerstörte. Ihre Riechleistung konnten sie durch Training wiedererlangen, obwohl die Schädigungen am Nerven weiterhin nachzuweisen waren. Man ging davon aus, dass der Erfolg auf der Plastizität von höheren zentralen Hirnregionen beruhte. Diese reagierten als eine Folge der Interaktion zwischen den schwachen Reizen und noch restlichen Verbindungen. (Czarnecki et al. 2012)

Zwei weitere Studien zur Wahrnehmung von Duftstoffen abhängig von der Molekülgröße zeigten, dass junge Probanden Gerüche unabhängig von der Größe besser wahrnahmen als Ältere. Außerdem stellt sich heraus, dass die Riechschwelle bei älteren Probanden für große Moleküle stärker steigt als für kleinmolekulare Duftstoffe. Die Sensitivität für große Moleküle ist im Alter also schlechter als die von kleinen, wobei sie in jungen Jahren unabhängig von der Molekülgröße besser ist. (Prange 2013; Puschmann 2013) Außerdem nahmen wir aufgrund des höheren Anteils von spezifischen Anosmien für großmolekulare Duftstoffe an, dass kleinmolekulare Stoffe eine bessere Rezeptorbindungskapazität aufweisen. (Croy et al. 2015)

Dadurch stelle sich die Hypothese auf, dass kleinmolekulare Duftstoffe einen stärkeren Anstieg der olfaktorischen Leistung bewirken als großmolekulare.

Ein Duftstoff kann mit seinen verschiedenen Molekülanteilen an verschiedene Rezeptoren binden, aber zugleich können verschiedene Duftstoffe auch den selben Rezeptortyp aktivieren. (Hummel und Welge-Lüssen 2008) Dies würde also bedeuten, dass je größer und komplexer ein Duftmolekül ist, je mehr Rezeptoren kann es aktivieren und umso mehr elektrische Signale kann es auslösen. Schon 1996 fand man heraus, dass Molekülgröße und -struktur sehr viel mehr Bedeutung für die Rezeptoren-Liganden-Interaktionen haben als elektrostatische Eigenschaften. (Yoshii and Hirono 1996) Außerdem aktivieren komplexe Düfte mehr Rezeptoren und riechen angenehmer. (Kermen et al. 2011)

Auf der anderen Seite existiert eine Studie, die darauf schließen lässt, dass größere Moleküle womöglich nicht in die Bindungstasche der Rezeptoren passen, und somit also weniger Rezeptoren aktivieren können. (Araneda et al. 2000) Wird ein Duftmolekül jedoch nur von wenigen Rezeptoren wahrgenommen, führt ein Verlust dieser zu einer partiellen spezifischen Anosmie. Wenn mehrere aktiviert werden, muss es erst zu einer stärkeren relevanten Abnahme der Rezeptoren kommen, bis ein wahrnehmbares Defizit entsteht. (Malnic et al. 1999).

Damit ein Duftmolekül überhaupt mit dem Rezeptor interagieren kann, muss es zunächst den Riechschleim, Mukus, durchdringen. Dieses Sekret ist eine Art Schutzfilm, welcher in den Bowman Drüsen produziert wird und verschiedene Proteine enthält, welche vor allem Metabolismus-, Transport- und Schutzfunktionen übernehmen. (Getchell et al. 1984; Rawson 2006; Débat et al. 2007) Im Alter kommt es zu Veränderungen in der Zusammensetzung des Sekrets. Aufgrund der verringerten Durchblutung und Nährstoffzufuhr atrophieren die Epithelzellen und die Drüsen können weniger Mucine produzieren und die Schleimhaut wird trockener. Im Allgemeinen kommt es zur abnehmenden Körperwasserproduktion im Alter. Aufgrund dieser Tatsachen wird der Riechschleim zäher. (Janzen 1986; Rawson 2006) Hierbei kam die Vermutung auf, dass kleine Moleküle diesen Riechschleim im Alter besser passieren können. (Prange 2013; Puschmann 2013)

Eine weitere wichtige Rolle in der Wahrnehmung von Gerüchen spielen die Odorant-Bindungs-Proteine (OBP). Wenn ein (meist hydrophobes) Duftmolekül sich zum Rezeptor bewegt wird es vorher mit diesen Proteinen gekoppelt. Hierbei wird die Wasserlöslichkeit um ein Vielfaches gesteigert und erhöht somit die Fähigkeit an einen Rezeptor zu binden. (Pelosi 1994) Es ist davon auszugehen, dass es nicht nur ein OBP, sondern mehrere verschiedene Varianten gibt. (Ronnelt and Moon 2002) Man bewies jedoch, dass die Liganden-Bindungseigenschaft der OBPs keine signifikante Korrelation mit dem Molekulargewicht aufweist. (Pevsner et al. 1990)

In Anbetracht der Studien von Puschmann und Prange könnte es sein, dass eine verminderte Wahrnehmung von großen Molekülen im Alter den Patienten zu einem intensiveren Riechtraining animiert. In dieser Studie wurden die großmolekularen Duftstoffe für die gesamte Probandengruppe durchschnittlich für weniger intensiv befunden als die der kleinemolekularen Einheit (Intensität von 0-10; kleinemolekular: 4; großmolekular: 3,6)

Man könnte also annehmen: umso weniger intensiv der Geruch wahrgenommen wird, umso intensiver ‚schnüffelt‘ man. Der Grund dafür ist, dass man bei dem zweiminütigen täglichen Riechtraining 10 Sekunden intensiv jeweils an jedem der Duftproben riechen soll. Je schwächer der Geruch also ist, je intensiver riecht man, da man es als persönlichen Anreiz empfindet und die Wahrnehmung des Geruchs als kleines Erfolgserlebnis wahrgenommen wird. Das wiederum sorgt dafür, dass der Luftstrom, welcher das Duftmolekül vom Eingang der Nase zur Riechschleimhaut transportiert, vergrößert wird. Somit das Riechtraining also intensiver betrieben wird. Das Andocken der Moleküle reicht eventuell noch nicht aus, um ein für den Patienten subjektiv erfassbaren Riecheindruck zu erzeugen, löst jedoch vielleicht trotzdem ein elektrisches Signal aus, welches über verschiedene Wege letztendlich die Neurogenese anregt. Das bestätigt die bereits erwähnte Annahme, dass der Riechmodus beim Riechtraining eine Rolle spielt.



Abschließend lässt sich sagen, dass es keinen signifikanten Einfluss der Molekülgröße auf den Effekt des Riechtrainings gibt. Dieser beruht auf verschiedenen Vorgängen, beginnend beim Transport des Duftmoleküls durch den Mukus zum Rezeptor, über die komplexe Interaktion und Verschaltung, bis hin zur Verarbeitung auf zentraler Ebene. Es ist schon eine Weile bekannt, dass sich das olfaktorische Epithel zeitlebens regenerieren kann. (Hummel und Welge-Lüssen 2008) Wie genau das jedoch gesteuert wird, ist noch unklar. Für die Zukunft im Umgang mit Patienten, welche einen Verlust der Riechfunktion erlitten haben macht es also keinen Unterschied, welche Molekülgröße die Duftstoffe besitzen. Es scheint jedoch sinnvoll zu sein mehrere verschiedene Duftstoffe unterschiedlicher Molekülgrößen zu verwenden. Von Bedeutung ist auch, ob die Düfte eher als angenehm oder als unangenehm empfunden werden. Denn die Compliance des Patienten ist ausschlaggebend für den Erfolg der Therapie. Außerdem sollte der Patient diesen zumindest als ausreichend stark wahrnehmen. Jedoch auch nicht als zu intensiv, da dies wiederum als unangenehm empfunden werden könnte und die einzelnen Trainingseinheiten womöglich vorzeitig abgebrochen werden könnten. Auch unterschiedliche Modi (normal, schnell, verstärkt) des Trainings könnten einen Einfluss auf das Training haben.

## 6 Zusammenfassung

Die Nase sorgt für den ersten Eindruck. Im Gegensatz zu den anderen Sinneseindrücken wirken Düfte im Gehirn direkt auf das limbische System, ohne von der Großhirnrinde verarbeitet zu werden. Das ist der Ort in welchem Emotionen verarbeitet und Triebe gelenkt werden. Der Verlust der Fähigkeit zu riechen ist eine immer bedeutender werdende Krankheit, welche in ihrer Entstehung und Behandlung noch lang nicht ausreichend untersucht ist. Nicht nur für Köche und Parfümeriearbeiter ist das Riechen und das damit verbundene feine Schmecken ein wichtiger Teil des Lebens. Für jedermann ist es ein großer Teil an Lebensqualität, der verloren gehen kann. Riechtraining ist eine bereits bekannte, erfolgreiche Maßnahme um den Riechverlust zu therapieren. (Hummel et al. 2009) Die Wahrnehmung von Duftmolekülen ist von der Molekülgröße abhängig und verschlechtert sich im Verlauf des Lebens. (Prange 2013; Puschmann 2013) Aufgrund dieser Erkenntnisse war Ziel dieser Studie heraus zu bekommen, ob die Molekülgröße auch einen Einfluss auf den Effekt des Riechtrainings hat, um den Erfolg des Riechtrainings für die Zukunft zu optimieren. Arbeitshypothese war hierbei, dass vor allem ältere Menschen beim Riechtraining mit kleinen Molekülen mehr Erfolg haben als mit großen, da die Sensitivität für große Moleküle im Alter stärker abnimmt als die für kleine Moleküle. (Prange 2013; Puschmann 2013)

96 Probanden wurden zur Teilnahme an einem mindestens 20-wöchigen Riechtraining rekrutiert. Dabei wurden postvirale und posttraumatische Patienten eingeschlossen. Unabhängig vom Alter wurden diese in zwei Gruppen eingeteilt, jede umfasste einen Stichprobenumfang von 48. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren, eingeschlossen wurden Patienten von 28 bis 85 Jahren. Dabei trainierte Gruppe 1 mit vier kleinemolekularen und Gruppe 2 mit vier großmolekularen Duftstoffen. Als Grenze diente hierbei ein Wert von 150 g/mol. Moleküle, die kleiner als der Grenzwert waren wurden als ‚kleinemolekular‘ definiert. Duftmoleküle, welche größer als dieser waren wurden als ‚großmolekular‘ bezeichnet. Die Teilnehmer wussten jedoch nicht welcher Molekülgruppe sie angehörten. Die Patienten wurden gebeten selbstständig morgens und abends je zweimal an jedem der vier Duftfläschchen für 10 Sekunden zu riechen. Sowohl zu Beginn als auch am Ende des Untersuchungszeitraums wurde bei den Probanden ein objektiver Riechtest durchgeführt (SDI-Test mit Hilfe von „Sniffin‘ Sticks“).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Einfluss der Molekülgröße auf den Effekt des Riechtrainings. Die Daten wurden sowohl über alle Probanden als auch getrennt nach Genese, Riechfunktion zu Beginn des Trainings und Alter ausgewertet. Betrachtet man den gesamten SDI-Wert, welcher für das subjektive Empfinden des Patienten um mindestens 5,5 steigen

muss, damit dieser eine Verbesserung verspürt, ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Molekülgröße spielt bei der Wahrnehmung von Molekülen eine Rolle. (Prange 2013; Puschmann 2013) Auf den Effekt des Riechtrainings und die damit verbundene Neurogenese scheint sie jedoch keinen Einfluss zu haben. Grund dafür könnte sein, dass die einzelnen Faktoren welche die Neurogenese steuern sehr komplex und nach heutigem Stand noch nicht vollständig erforscht sind. Der Prozess des Riechtrainings beginnt mit dem Transport des Duftmoleküls durch den Mukus zum Rezeptor und endet über komplexe Interaktionen und Verschaltungen schlussendlich auf zentraler Ebene. Der Effekt des olfaktorischen Trainings spielt sich also auf drei verschiedenen Ebenen ab, in der Riechschleimhaut, im Bulbus und im Großhirn.

Für die Zukunft stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist bei Patienten mit Riechstörungen gemischte Duftstoffe aus kleinen und großen Molekülen und mit olfaktorischer und trigeminaler Komponente zu verwenden. Hiermit könnte das größtmögliche Spektrum an Rezeptoren angesprochen werden, um im Verlauf des Trainings einen maximalen Erfolg hervorrufen zu können. Auch der Modus (normal, schnell, verstärkt) des Trainings scheint von Bedeutung zu sein. Es ist wichtig die Einflussfaktoren zu erforschen, welche die Neurogenese steuern und zum Wiedererlangen der Riechfähigkeit führen. Einerseits um in Zukunft den Erfolg der Therapie zu verbessern und andererseits um den Pathomechanismus der Neurogenese vollständig zu verstehen, sodass neuen medizinischen Möglichkeiten entdeckt werden können.

## 7 Summary

The first impression is formed in the nose. In contrast to other sensory stimuli, odors affect the limbic system without being processed by cerebrum. It is the place where emotions are regulated and human instincts are controlled. The loss of the ability to smell is a major disease which is growing in importance and has not been adequately studied in its pathogenesis and therapy. Smell and corresponding fine taste is an important part of life, not only for cooks and employees in a Parfumerie. For everyone it is a great part of life quality that can be lost. Olfactory training is a well known and successful measure to treat the loss of smell. (Hummel et al. 2009) The perception of odorant depends on the molecular size and is deteriorating in the course of life. (Prange 2013; Puschmann 2013) Based on these findings, aim of this study was to find out whether the molecular size has an influence of the effect of an olfactory training to optimize the success of it in the future. The working hypothesis was that especially older people have more success in olfactory training with light weight molecules than in training with heavy weight molecules. It is because the sensitivity for heavy weight molecules decreases stronger than the one for light weight molecules. (Prange 2013; Puschmann 2013)

96 patients were recruited to participate in an olfactory training that lasts at least 20 weeks. Patients with either postinfectious and posttraumatic dysosmia were included Independently of age, they were divided into two groups with 48 probands each. The mean age was 59, patients between 28 and 85 years were included. Group one trained with four light weight molecular odors and group two with heavy weight molecular odors. The limiting value was 150g/mol. Molecules below the value were called ‚light weight molecular‘. The ones over it were defined as ‚heavy weight molecular‘. The test persons didn't know which group they belonged to. The probands were directed to expose themselves to four different odors for 10 seconds twice in the morning and twice in the evening. Olfactory testing was performed before and after completing olfactory training using „Sniffin' Sticks“ Test.

There was no statistically significant difference in the influence of the molecular size on the effect of olfactory training. The data were analysed both together over all test persons and separately per genesis, smell capability at the beginning of the training and age. Assessing the total TDI-score (Threshold, Discrimination and Identification) that is necessary to increase by 5 to cause a tangible improvement, there is no statistically significant difference shown. The molecular size seems to be important in the perception of odor molecules.

Though it seems to have an effect on the success of olfactory training and the associated neurogenesis. This might be due to the fact that the individual factors which control the neurogenesis are very complex and not yet completely investigated. The process of the training starts with the transport of the odor molecule through the mucus to the receptor. Complex interactions and interconnections put an end to it with the processing on the central level. The effect of the olfactory training takes place on several different levels, in the olfactory mucosa, bulb and cerebrum.

For the future the question arises as to whether it makes sense to use mixed odors with light and heavy weight molecules and olfactory and trigeminal components. This would cause the response of greatest possible number of receptors and could improve the success of an olfactory training. The different modes of sniffing (normal, rapid, forced) might have an influence on the effect as well. It is important to explore the various factors that influence the neurogenesis and cause a recovery of the capability to smell. On the one hand to improve the success of the therapy in the future and on the other hand, to fully understand the pathomechanism of neurogenesis so new medical possibilities can be explored.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Ca <sup>2+</sup>	Calciumionen
Cl <sup>-</sup>	Cloridionen
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
Na <sup>+</sup>	Natriumionen
OBP	Odorant – binding - protein
ORN	olfaktorische Rezeptorneuronen
RMS	rostral migratory stream
SD	Standartabweichung
SDI -Test	Test zur Bestimmung des Schwellen-Diskriminations-Identifikations-Wert
Δ	Differenz

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Nasenrachenraumes .....	2
Abbildung 2: zentrale Verschaltung der Duftinformationen .....	3
Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Riechschleimhaut.....	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung der aktivierten Glomeruli m .....	6
Abbildung 5: Faktoren, die die RMS Migration regulieren .....	7
Abbildung 6: Transduktionskaskade in der Riechsinneszelle.....	8
Abbildung 7: Charakteristika von Riechstörungen .....	12
Abbildung 8: Altersverteilung Gruppe 1 .....	18
Abbildung 9: Altersverteilung Gruppe 2 .....	18
Abbildung 10: SDI Test – Identifikation.....	20
Abbildung 11: Duftfläschchen.....	22
Abbildung 12: Darstellung der Änderung des SDI Wertes .....	25
Abbildung 13: Anteil der erfolgreich therapierten postviralen Probanden.....	27
Abbildung 14: Anteil der erfolgreich therapierten posttraumatischen Probanden .....	27
Abbildung 15: Darstellung der Änderung SDI bei postviralen Patienten.....	27
Abbildung 16: Darstellung der Änderung SDI bei posttraumatischen Patienten.....	27
Abbildung 17: Anteil der erfolgreich therapierten anosmischen Probanden .....	29
Abbildung 18: Anteil der erfolgreich therapierten hyposmischen Probanden .....	29
Abbildung 19: Darstellung der Änderung des SDI bei anosmischen Patienten .....	30
Abbildung 20: Darstellung der Änderung des SDI bei hyposmischen Patienten.....	30
Abbildung 21: Anteil der jungen, erfolgreich therapierten Probanden .....	32
Abbildung 22: Anteil der alten, erfolgreich therapierten Probanden .....	32
Abbildung 23: Darstellung der Änderung des SDI bei jungen Patienten .....	32
Abbildung 24: Darstellung der Änderung des SDI bei alten Patienten .....	32

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Identifikationstest .....	21
Tabelle 2: Probandenkollektiv.....	24
Tabelle 3: Test bei unabhängigen Stichproben bei postviralen Patienten .....	28
Tabelle 4: Test bei unabhängigen Stichproben bei posttraumatischen Patienten .....	28
Tabelle 5: Test bei unabhängigen Stichproben bei anosmischen Patienten .....	30
Tabelle 6: Test bei unabhängigen Stichproben bei hyposmischen Patienten.....	30
Tabelle 7: Test bei unabhängigen Stichproben bei jungen Patienten.....	33
Tabelle 8: Test bei unabhängigen Stichproben bei alten Patienten.....	33



## 11 Literaturverzeichnis

Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, Hummel T. 2015. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 125: 1763–1766.

Amoore JE. 1977. Specific Anosmia and the Concept of Primary Odors. *Chem. Senses* 2: 267–281.

Araneda RC, Kini AD, Firestein S. 2000. The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat. Neurosci.* 3: 1248–1255.

Ärzteblatt DÄ-VG Redaktion Deutsches. 2013.

AWMF online. 2007. Leitlinien Riechstörungen

Baker H. 1990. Unilateral, neonatal olfactory deprivation alters tyrosine hydroxylase expression but not aromatic amino acid decarboxylase or gaba immunoreactivity. *Neuroscience* 36: 761–771.

Beauchamp J, Scheibe M, Hummel T, Buettner A. 2014. Intranasal odorant concentrations in relation to sniff behavior. *Chem. Biodivers.* 11: 619–638.

Beck, Christina. 2006. *Der Duft der Gene*.

Bédard A, Parent A. 2004. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Dev. Brain Res.* 151: 159–168.

Bensafi M, Frasnelli J, Reden J, Hummel T. 2007. The neural representation of odor is modulated by the presence of a trigeminal stimulus during odor encoding. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 118: 696–701.

Benson TE, Ryugo DK, Hinds JW. 1984. Effects of sensory deprivation on the developing mouse olfactory system: a light and electron microscopic, morphometric analysis. *J. Neurosci.* 4: 638–653.

Beshel J, Kopell N, Kay LM. 2007. Olfactory Bulb Gamma Oscillations Are Enhanced with Task Demands. *J. Neurosci.* 27: 8358–8365.

Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. 2004. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *The Laryngoscope* 114: 733–737.

Brennan P., Schellinck H., Riva C de la, Kendrick K., Keverne E. 1998. Changes in neurotransmitter release in the main olfactory bulb following an olfactory conditioning procedure in mice. *Neuroscience* 87: 583–590.

Brunjes PC. 1994. Unilateral naris closure and olfactory system development. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 19: 146–160.

Buonviso N, Chaput M. 1999. Olfactory experience decreases responsiveness of the olfactory bulb in the adult rat. *Neuroscience* 95: 325–332.

Cavallin MA, Powell K, Biju KC, Fadool DA. 2010. State-Dependent Sculpting of Olfactory Sensory Neurons Attributed to Sensory Enrichment, Odor Deprivation, and Aging. *Neurosci. Lett.* 483: 90–95.

Cohen Y, Reuveni I, Barkai E, Maroun M. 2008. Olfactory Learning-Induced Long-Lasting Enhancement of Descending and Ascending Synaptic Transmission to the Piriform Cortex. *J. Neurosci.* 28: 6664–6669.

Coopersmith R, Leon M. 1984. Enhanced neural response to familiar olfactory cues. *Science* 225: 849–851.

Coppola DM, Coppola DM. 2012. Studies of Olfactory System Neural Plasticity: The Contribution of the Unilateral Naris Occlusion Technique, Studies of Olfactory System Neural Plasticity: The Contribution of the Unilateral Naris Occlusion Technique. *Neural Plast. Neural Plast.* 2012, 2012: e351752.

Coppola DM, Waggner CT. 2011. The Effects of Unilateral Naris Occlusion on Gene Expression Profiles in Mouse Olfactory Mucosa. *J. Mol. Neurosci.* 47: 604–618.

Croy I, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Hummel C, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T. 2015. Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex* 73: 180–187.

Cummings DM, Belluscio L. 2010. Continuous Neural Plasticity in the Olfactory Intrabulbar Circuitry. *J. Neurosci.* 30: 9172–9180.

Cummings DM, Brunjes PC. 1994. Changes in Cell Proliferation in the Developing Olfactory Epithelium Following Neonatal Unilateral Naris Occlusion. *Exp. Neurol.* 128: 124–128.

Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Roon-Mom WMC van, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisé J, Dragunow M, et al. 2007. Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science* 315: 1243–1249.

- Czarnecki LA, Moberly AH, Turkel DJ, Rubinstein T, Pottackal J, Rosenthal MC, McCandlish EFK, Buckley B, McGann JP. 2012. Functional Rehabilitation of Cadmium-Induced Neurotoxicity Despite Persistent Peripheral Pathophysiology in the Olfactory System. *Toxicol. Sci.* 126: 534–544.
- Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124: 826–831.
- Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO* 52: 112–120.
- Débat H, Eloit C, Blon F, Sarazin B, Henry C, Huet J-C, Trotier D, Pernollet J-C. 2007. Identification of Human Olfactory Cleft Mucus Proteins Using Proteomic Analysis. *J. Proteome Res.* 6: 1985–1996.
- DeMaria S, Ngai J. 2010. The cell biology of smell. *J. Cell Biol.* 191: 443–452.
- Dhong H-J, Chung S-K, Doty RL. 1999. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss. *Brain Res.* 824: 312–315.
- Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. 1995. A Study of the Test-retest Reliability of Ten Olfactory Tests. *Chem. Senses* 20: 645–656.
- Doucette W, Restrepo D. 2008. Profound Context-Dependent Plasticity of Mitral Cell Responses in Olfactory Bulb. *PLoS Biol.* 6.:
- Edi Barkai, Donald A. Wilson. 2014. *Odor Memory and Perception*. Amsterdam;Oxford: Elsevier.
- Engert F, Bonhoeffer T. 1999. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399: 66–70.
- Farbman AI, Brunjes PC, Rentfro L, Michas J, Ritz S. 1988. The effect of unilateral naris occlusion on cell dynamics in the developing rat olfactory epithelium. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 8: 3290–3295.
- Fletcher ML, Masurkar AV, Xing J, Imamura F, Xiong W, Nagayama S, Mutoh H, Greer CA, Knöpfel T, Chen WR. 2009. Optical Imaging of Postsynaptic Odor Representation in the Glomerular Layer of the Mouse Olfactory Bulb. *J. Neurophysiol.* 102: 817–830.

- Fletcher ML, Wilson DA. 2003. Olfactory Bulb Mitral–Tufted Cell Plasticity: Odorant-Specific Tuning Reflects Previous Odorant Exposure. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 23: 6946–6955.
- Frasnelli J, Hummel T. 2004. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Head Neck* 262: 231–235.
- Frazier-Cierpial L, Brunjes PC. 1989. Early postnatal cellular proliferation and survival in the olfactory bulb and rostral migratory stream of normal and unilaterally odor-deprived rats. *J. Comp. Neurol.* 289: 481–492.
- Freeman WJ, Schneider W. 1982. Changes in Spatial Patterns of Rabbit Olfactory EEG with Conditioning to Odors. *Psychophysiology* 19: 44–56.
- Getchell TV, Margolis FL, Getchell ML. 1984. Perireceptor and receptor events in vertebrate olfaction. *Prog. Neurobiol.* 23: 317–345.
- G K, T H, B S, S B, S R, S W. 1996. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222–226.
- Graziadei PPC. 1973. Cell dynamics in the olfactory mucosa. *Tissue Cell* 5: 113–131.
- Graziadei PPC, Levine RR, Monti Graziadei GA. 1979. Plasticity of connections of the olfactory sensory neuron: Regeneration into the forebrain following bullectomy in the neonatal mouse. *Neuroscience* 4: 713–727.
- Graziadei PPC, Monti Graziadei AG. 1983. Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *Am. J. Otolaryngol.* 4: 228–233.
- Gudziol V, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. 2009. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain* 132: 3096–3101.
- Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. 2006. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 116: 1858–1863.
- Guthrie KM, Pullara JM, Marshall JF, Leon M. 1991. Olfactory deprivation increases dopamine D2 receptor density in the rat olfactory bulb. *Synap. N. Y. N* 8: 61–70.
- Guthrie KM, Wilson DA, Leon M. 1990. Early unilateral deprivation modifies olfactory bulb function. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 10: 3402–3412.
- Haehner A, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. 2008. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* 134: 621–624.

- Hatt H. 2004. Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Chem. Biodivers.* 1: 1857–1869.
- He J, Tian H, Lee AC, Ma M. 2012. Postnatal Experience Modulates Functional Properties of Mouse Olfactory Sensory Neurons. *Eur. J. Neurosci.* 36: 2452–2460.
- Helsinki D des W von. 2001. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. *Handb. Deklarationen Erklärungen Entschliesungen Dtsch. Fass.* 2002: 104–8.
- Hummel T, Guel H, Delank W. 2004a. Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chem. Senses* 29: 533–536.
- Hummel T, Maroldt H, Frasnelli J, Landis B, Hüttenbrink KB, Heilmann S. 2004b. Häufigkeit und mögliche prognostische Bedeutung qualitativer Riechstörungen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 83: 15\_5.
- Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. 2009. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope* 119: 496–499.
- Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 1997. “Sniffin” Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses* 22: 39–52.
- Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Stuttgart; New York, NY: Thieme.
- Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. 2002. Biopsies of Human Olfactory Epithelium. *Chem. Senses* 27: 623–628.
- Janzen. 1986. Rhinological disorders in the elderly. *J. Otolaryngol.* 15: 228–230.
- Johnson BA, Woo CC, Duong H, Nguyen V, Leon M. 1995. A learned odor evokes an enhanced Fos-like glomerular response in the olfactory bulb of young rats. *Brain Res.* 699: 192–200.
- Jones SV, Choi DC, Davis M, Ressler KJ. 2008. Learning-Dependent Structural Plasticity in the Adult Olfactory Pathway. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28: 13106–13111.
- Kass MD, Moberly AH, Rosenthal MC, Guang SA, McGann JP. 2013a. Odor-Specific, Olfactory Marker Protein-Mediated Sparsening of Primary Olfactory Input to the Brain after Odor Exposure. *J. Neurosci.* 33: 6594–6602.
- Kass MD, Pottackal J, Turkel DJ, McGann JP. 2013b. Changes in the Neural Representation of Odorants After Olfactory Deprivation in the Adult Mouse Olfactory Bulb. *Chem. Senses* 38: 77–89.

- Kato HK, Chu MW, Isaacson JS, Komiyama T. 2012. Dynamic Sensory Representations in the Olfactory Bulb: Modulation by Wakefulness and Experience. *Neuron* 76: 962–975.
- Kermen F, Chakirian A, Sezille C, Joussain P, Le Goff G, Ziessel A, Chastrette M, Mandairon N, Didier A, Rouby C, Bensafi M. 2011. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells. *Sci. Rep.* 1.:
- Kerr MA, Belluscio L. 2006. Olfactory experience accelerates glomerular refinement in the mammalian olfactory bulb. *Nat. Neurosci.* 9: 484–486.
- Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. “Sniffin’ sticks”: screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222–226.
- 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-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 257: 205–211.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattinig S, Schöpf V. 2015a. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin.* 9: 401–410.
- Kollndorfer K, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattinig S, Schöpf V. 2015b. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin.* 9: 401–410.
- Konstantinidis I, Haehner A, Frasnelli J, Reden J, Quante G, Damm M, Hummel T. 2006. Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology* 44: 135–139.
- Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. 2013. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope* 123: E85–E90.
- Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope* 114: 1764–1769.
- Lehmann, Sarah. 2013. Der Einfluss von Riechtraining auf das Riechvermögen von Senioren. TU Dresden, medizinische Fakultät, Dissertation
- Lemasson M, Saghatelian A, Olivo-Marin J-C, Lledo P-M. 2005. Neonatal and Adult Neurogenesis Provide Two Distinct Populations of Newborn Neurons to the Mouse Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 25: 6816–6825.

- Li W, Luxenberg E, Parrish T, Gottfried JA. 2006. Learning to Smell the Roses: Experience-Dependent Neural Plasticity in Human Piriform and Orbitofrontal Cortices. *Neuron* 52: 1097–1108.
- Lundström JN, Mathe A, Schaal B, Frasnelli J, Nitzsche K, Gerber J, Hummel T. 2013. Maternal status regulates cortical responses to the body odor of newborns. *Front. Psychol.* 4.:
- Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. 1999. Rapid Dendritic Morphogenesis in CA1 Hippocampal Dendrites Induced by Synaptic Activity. *Science* 283: 1923–1927.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. 1999. Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell* 96: 713–723.
- Mariño-Sanchez FS, Alobid I, Cantellas S, Alberca C, Guilemany JM, Canals JM, De Haro J, Mullol J. 2010. Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology* 48: 273–276.
- Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N. 2004. Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *J. Neurosci.* 24: 389–397.
- Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GCR, Kasai H. 2004. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 429: 761–766.
- Miao X, Yang L, Gu H, Ren Y, Chen G, Liu J, Wei Y. 2014. Evaluation of post-traumatic anosmia with MRI and chemosensory ERPs. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 272: 1945–1953.
- Mori E, Petters W, Schriever VA, Valder C, Hummel T. 2015. Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology* 53: 221–226.
- Morrison EE, Costanzo RM. 1992. Morphology and Plasticity of the Vertebrate Olfactory Epithelium. In: Serby MJ and Chobor KL, editors. *Science of Olfaction*, New York, NY: Springer New York, p 31–50.
- Oliva AM, Jones KR, Restrepo D. 2008. Sensory-Dependent Asymmetry for a Urine-Responsive Olfactory Bulb Glomerulus. *J. Comp. Neurol.* 510: 475–483.
- Patel RM, Pinto JM. 2014. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin. Anat.* 27: 54–60.
- Pelosi P. 1994. Odorant-Binding Proteins. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 29: 199–228.
- Pevsner J, Hou V, Snowman AM, Snyder SH. 1990. Odorant-binding protein. Characterization of ligand binding. *J. Biol. Chem.* 265: 6118–6125.

- Poletti S, Hummel T, Michel E. 2016. Olfactory training using heavy and light weight molecule odors.
- Prange J. 2013. Alterabhängige Veränderung des Geruchssinns. TU Dresden, medizinische Fakultät, Dissertation
- Puschmann L. 2013. Wahrnehmung von großen und kleinen Duftmolekülen. TU Dresden, medizinische Fakultät, Dissertation
- Rabin MD. Experience facilitates olfactory quality discrimination. *Percept. Psychophys.* 44: 532–540.
- Rawson NE. 2006. Olfactory Loss in Aging. *Sci. Aging Knowl. Environ.* 2006: pe6.
- Reden J, Mueller A, Mueller C, Konstantinidis I, Frasnelli J, Landis BN, Hummel T. 2006. Recovery of olfactory function following closed head injury or infections of the upper respiratory tract. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132: 265–269.
- Rocheffort C, Gheusi G, Vincent J-D, Lledo P-M. 2002. Enriched Odor Exposure Increases the Number of Newborn Neurons in the Adult Olfactory Bulb and Improves Odor Memory. *J. Neurosci.* 22: 2679–2689.
- Rohen JW. 2001. Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas. Stuttgart: Schattauer, F.K. Verlag.
- Ronnett GV, Moon C. 2002. G Proteins and Olfactory Signal Transduction. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 189–222.
- Salcedo E, Zhang C, Kronberg E, Restrepo D. 2005. Analysis of Training-Induced Changes in Ethyl Acetate Odor Maps Using a New Computational Tool to Map the Glomerular Layer of the Olfactory Bulb. *Chem. Senses* 30: 615–626.
- Sanai N, Berger MS, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. 2007. Comment on “Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension.” *Science* 318: 393; author reply 393.
- Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. 2013. Physiologie: Mit StudentConsult-Zugang. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Sun W, Kim H, Moon Y. 2010. Control of neuronal migration through rostral migratory stream in mice. *Anat. Cell Biol.* 43: 269–279.
- Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S, Ramoni R, Cambillau C. 2000. Mammalian odorant binding proteins. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct. Mol. Enzymol.* 1482: 229–240.



Tian H, Ma M. 2008. Activity plays a role in eliminating olfactory sensory neurons expressing multiple odorant receptors in the mouse septal organ. *Mol. Cell. Neurosci.* 38: 484–488.

Trepel M. 2011. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion - mit Zugang zum Elsevier-Portal*. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Tyler WJ, Petzold GC, Pal SK, Murthy VN. 2007. Experience-Dependent Modification of Primary Sensory Synapses in the Mammalian Olfactory Bulb. *J. Neurosci.* 27: 9427–9438.

Uchida N, Poo C, Haddad R. 2014. Coding and Transformations in the Olfactory System. *Annu. Rev. Neurosci.* 37: 363–385.

Verhaagen J, Hol EM, Huitinga I, Wijnholds J, Bergen AB, Boer GJ, Swaab DF. 2009a. *Neurotherapy: Progress in Restorative Neuroscience and Neurology* “The rostral migratory stream and olfactory system: smell, disease and slippery cells.” Elsevier.

Verhaagen J, Hol EM, Huitinga I, Wijnholds J, Bergen AB, Boer GJ, Swaab DF. 2009b. *Neurotherapy: Progress in Restorative Neuroscience and Neurology*. Elsevier.

Waggener CT, Coppola DM. 2007. Naris occlusion alters the electro-olfactogram: Evidence for compensatory plasticity in the olfactory system. *Neurosci. Lett.* 427: 112–116.

Wang L, Chen L, Jacob T. 2004. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J. Physiol.* 554: 236–244.

Watt WC, Sakano H, Lee Z-Y, Reusch JE, Trinh K, Storm DR. 2004. Odorant Stimulation Enhances Survival of Olfactory Sensory Neurons via MAPK and CREB. *Neuron* 41: 955–967.

Wegener B-A. 2015. *Riechtraining mit älteren Menschen*. TU Dresden, medizinische Fakultät, Dissertation

Wilson DA, Guthrie KM, Leon M. 1990. Modification of olfactory bulb synaptic inhibition by early unilateral olfactory deprivation. *Neurosci. Lett.* 116: 250–256.

Wilson DA, Leon M. 1988. Spatial patterns of olfactory bulb single-unit responses to learned olfactory cues in young rats. *J. Neurophysiol.* 59: 1770–1782.

Wilson DA, Sullivan RM. 1995. The D2 Antagonist Spiperone Mimics the Effects of Olfactory Deprivation on Mitral/Tufted Cell Odor Response Patterns. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 15: 5574–5581.

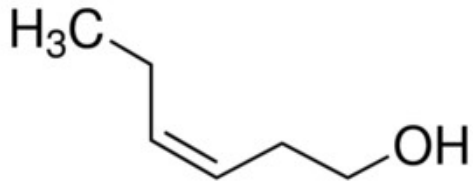
Wilson DA, Wood JG. 1992. Functional consequences of unilateral olfactory deprivation: Time-course and age sensitivity. *Neuroscience* 49: 183–192.

- Woo CC, Hingco EE, Taylor GE, Leon M. 2006. Exposure to a broad range of odorants decreases cell mortality in the olfactory bulb. *Neuroreport* 17: 817–821.
- Woong Sun HK. 2010. Control of neuronal migration through rostral migration stream in mice. *Anat. Amp Cell Biol.* 43: 269–79.
- Wysocki CJ, Dorries KM, Beauchamp GK. 1989. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86: 7976–7978.
- Yee KK, Wysocki CJ. 2001. Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. *Physiol. Behav.* 72: 705–711.
- Yoshii F, Hirono S. 1996. Construction of a Quantitative Three-dimensional Model for Odor Quality using Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). *Chem. Senses* 21: 201–210.
- Youngentob SL, Kent PF. 1995. Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Res.* 670: 82–88.
- Zhao K, Dalton P, Yang GC, Scherer PW. 2006. Numerical modeling of turbulent and laminar airflow and odorant transport during sniffing in the human and rat nose. *Chem. Senses* 31: 107–118.
- Zou D-J, Feinstein P, Rivers AL, Mathews GA, Kim A, Greer CA, Mombaerts P, Firestein S. 2004. Postnatal Refinement of Peripheral Olfactory Projections. *Science* 304: 1976–1979.
- Schmidt et al 2011. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- [http://www.g-netz.de/Der\\_Mensch/sinnesorgane/geruchssinn.shtml](http://www.g-netz.de/Der_Mensch/sinnesorgane/geruchssinn.shtml)

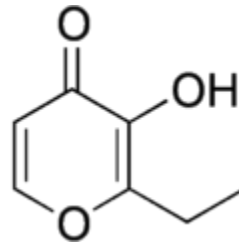
## 12 Anhang

### 12.1 Information von Duftstoffen

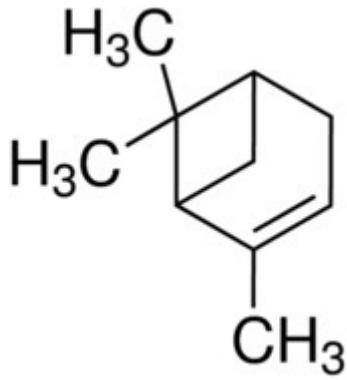
	Ingredient Name	Molecular Weight	Solubility (ClogP)
M.W. < 150 cLogP LOW	Cis 3 hexenol (alkohol)	100	1
	Ethyl maltol (ether)	140	1,69
M.W. < 150 cLogP HIGH	Pinene alpha (terpen)	136	5,7
	Ocimene (terpen)	136	4,9
M.W. > 150 cLogP LOW	Fructose (ether)	174	0,8
	Ethyl Vanilline(aldehyd)	166	0,8
M.W. > 150 cLogP HIGH	Gardocyclene	216	5,3
	Irone Alpha	206	3,8



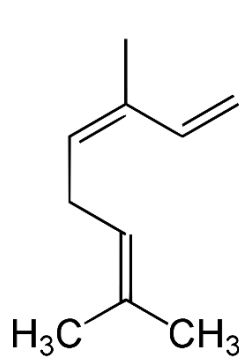
*Cis 3 hexenol*



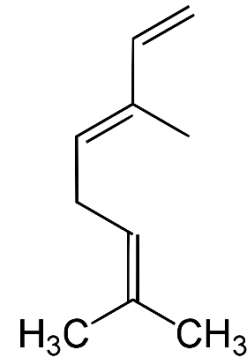
*Ethyl maltol*



*Pinene alpha*

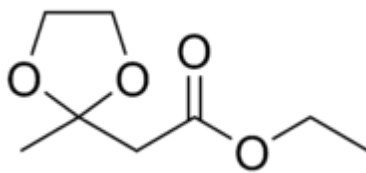


*cis*

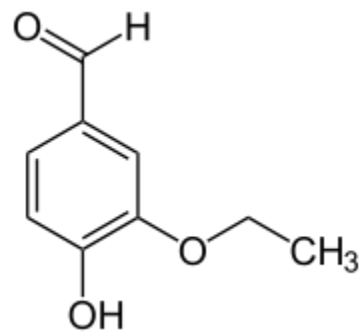


*trans*

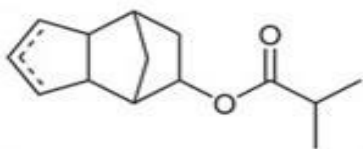
*Ocimene*



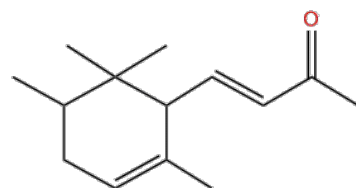
*Fructone*



*Ethylvanillin*



*Gardocykene*



*Irone alpha*

## 12.2 Deskriptive Statistiken

	kl0_gr1	Mittelwert	Standardabweichung	H
S Änd	klein	,90691	2,489853	47
	gross	1,78906	2,755574	48
	Gesamtsumme	1,35263	2,650834	95
D Änd	klein	1,904	2,6898	47
	gross	1,781	2,5514	48
	Gesamtsumme	1,842	2,6075	95
I Änd	klein	,553	2,8727	47
	gross	1,010	2,8889	48
	Gesamtsumme	,784	2,8747	95

Ursache	kl0_gr1	Mittelwert	Standardabweichung	H	
viral	S Änd	klein	1,16319	2,686245	36
		gross	2,58333	2,846782	33
		Gesamtsumme	1,84239	2,835215	69
	D Änd	klein	2,125	2,7655	36
		gross	2,015	2,6175	33
		Gesamtsumme	2,072	2,6765	69
	I Änd	klein	,806	2,9840	36
		gross	,682	3,0203	33
		Gesamtsumme	,746	2,9799	69
trauma	S Änd	klein	,06818	1,500379	11
		gross	,04167	1,486297	15
		Gesamtsumme	,05288	1,462093	26
	D Änd	klein	1,182	2,4008	11
		gross	1,267	2,4044	15
		Gesamtsumme	1,231	2,3547	26
	I Änd	klein	-,273	2,4121	11
		gross	1,733	2,5204	15
		Gesamtsumme	,885	2,6280	26

an0_hyposm1		kl0_gr1	Mittelwert	Standardabweichung	H	
anosm	S Änd	klein	1,40909	2,882155	22	
		gross	1,29891	2,790696	23	
		Gesamtsumme	1,35278	2,803874	45	
	D Änd	klein	1,682	2,6437	22	
		gross	1,870	2,5990	23	
		Gesamtsumme	1,778	2,5927	45	
	I Änd	klein gross	1,045	2,5162	22	
		Gesamtsumme	2,196	3,2359	23	
			1,633	2,9318	45	
	hyposm	S Änd	klein	,46500	2,044276	25
			gross	2,24000	2,699807	25
			Gesamtsumme	1,35250	2,533914	50
D Änd		klein	2,100	2,7689	25	
		gross	1,700	2,5577	25	
		Gesamtsumme	1,900	2,6458	50	
I Änd		klein gross	,120	3,1401	25	
		Gesamtsumme	-,080	2,0396	25	
			,020	2,6224	50	

jung0_alt1		kl0_gr1	Mittelwert	Standardabweichung	H
jung	S Änd	klein	,91500	2,795718	25
		gross	,73913	2,258165	23
		Gesamtsumme	,83073	2,527046	48
	D Änd	klein	1,980	2,7782	25
		gross	1,522	2,2738	23
		Gesamtsumme	1,760	2,5327	48
	I Änd	klein	,840	3,2363	25
		gross	1,370	3,1414	23
		Gesamtsumme	1,094	3,1684	48
alt	S Änd	klein	,89773	2,155639	22
		gross	2,75500	2,857847	25
		Gesamtsumme	1,88564	2,694453	47
	D Änd	klein	1,818	2,6482	22
		gross	2,020	2,8080	25
		Gesamtsumme	1,926	2,7066	47
	I Änd	klein	,227	2,4286	22
		gross	,680	2,6571	25
		Gesamtsumme	,468	2,5354	47

#### kl0\_gr1

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	klein	48	50,0	50,0	50,0
	gross	48	50,0	50,0	100,0
	Gesamtsumme	96	100,0	100,0	

#### jung0\_alt1

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	jung	48	50,0	50,0	50,0
	alt	48	50,0	50,0	100,0
	Gesamtsumme	96	100,0	100,0	

**Rauchen**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	,0	91	94,8	95,8	95,8
	1,0	4	4,2	4,2	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
	Gesamtsumme	96	100,0		

**Alkohol**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	,0	33	34,4	34,7	34,7
	1,0	62	64,6	65,3	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
	Gesamtsumme	96	100,0		

**Drogen**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	,0	95	99,0	100,0	100,0
Fehlend	System	1	1,0		
	Gesamtsumme	96	100,0		

**Medis**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	,0	26	27,1	27,4	27,4
	1,0	69	71,9	72,6	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
	Gesamtsumme	96	100,0		



**NasenOP**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	.0	84	87,5	88,4	88,4
	1,0	11	11,5	11,6	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
Gesamtsumme		96	100,0		

**Asthma**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	.0	86	89,6	90,5	90,5
	1,0	9	9,4	9,5	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
Gesamtsumme		96	100,0		

**SHT**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	.0	72	75,0	75,8	75,8
	1,0	23	24,0	24,2	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
Gesamtsumme		96	100,0		

**MP in Fam.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	.0	93	96,9	97,9	97,9
	1,0	2	2,1	2,1	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
Gesamtsumme		96	100,0		

**MA in Fam.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	.0	87	90,6	91,6	91,6
	1,0	8	8,3	8,4	100,0
	Gesamtsumme	95	99,0	100,0	
Fehlend	System	1	1,0		
	Gesamtsumme	96	100,0		

**neurol. KH**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig		1	1,0	1,0	1,0
	0	92	95,8	95,8	96,9
	1	2	2,1	2,1	99,0
	V.a. Parkinson	1	1,0	1,0	100,0
	Gesamtsumme	96	100,0	100,0	

**Ursache**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	viral	70	72,9	72,9	72,9
	trauma	26	27,1	27,1	100,0
	Gesamtsumme	96	100,0	100,0	

**an0\_hyposm1**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	anosm	45	46,9	46,9	46,9
	hyposm	51	53,1	53,1	100,0
	Gesamtsumme	96	100,0	100,0	

**Aender**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Pro- zente
Gültig	0	58	60,4	63,0	63,0
	1	34	35,4	37,0	100,0
	Gesamtsumme	92	95,8	100,0	
Fehlend	System	4	4,2		
	Gesamtsumme	96	100,0		

**Deskriptive Statistiken**

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert		Standardabweichung
	Statistik	Statistik	Statistik	Statistik	Standardfehler	Statistik
Alter	96	26,0	85,0	59,385	1,2866	12,6061
1K	72	0	10	3,53	,309	2,622
2K	72	0	9	3,07	,283	2,399
3K	72	0	10	4,49	,316	2,685
4K	72	0	10	4,40	,313	2,652
1G	74	0	8	2,72	,260	2,236
2G	74	0	10	3,38	,276	2,374
3G	74	0	10	3,69	,272	2,340
4G	74	0	10	3,74	,304	2,612
K intenseität	96	,00	8,25	2,9036	,25576	2,50588
G intensität	96	,00	8,25	2,6068	,22728	2,22685
S1	96	1,000	8,000	2,43880	,192736	1,888416
D1	96	3,0	16,0	8,312	,2896	2,8379
I1	96	1	13	6,89	,327	3,202
SDI1	96	7,000	28,500	17,63672	,595680	5,836452
S2	95	1,000	13,500	3,78553	,318624	3,105560
D2	95	3	16	10,13	,327	3,187
I2	95	,0	14,0	7,605	,3129	3,0500
SDI2	95	4,000	37,500	21,51711	,724225	7,058871
S Änd	95	-4,000	9,000	1,35263	,271970	2,650834
D Änd	95	-6,0	8,0	1,842	,2675	2,6075
I Änd	95	-8,0	9,5	,784	,2949	2,8747
SDI Änd	95	-9,000	17,000	3,97895	,485187	4,729015
Gültige Anzahl (listenweise)	62					