

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

**Der Einfluss eines lateralisierten
Riechtrainings auf das Volumen des Bulbus
olfactorius und das allgemeine Riechvermögen
gesunder Probanden**

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

von

Kathrin Pietsch
aus Waltershausen

Dresden 2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: -----

Vorsitzender der Promotionskommission

Anmerkung:

Die Eintragung der Gutachter und Tag der mündlichen Prüfung (Verteidigung) erfolgt nach Festlegung von Seiten der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Die oben genannten Eintragungen werden durch die Doktoranden nach der Verteidigung zwecks Übergabe der fünf Pflichtexemplare an die Zweigbibliothek Medizin in gedruckter Form oder handschriftlich vorgenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	V
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Gedanken zum Riechen	1
1.2. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens	3
1.2.1. Aufbau der Nase	3
1.2.2. Die Riechschleimhaut	4
1.2.3. Die olfaktorischen Rezeptorneurone	4
1.2.4. Olfaktorische Rezeptorproteine und Signaltransduktion	5
1.2.5. Der Bulbus olfactorius.....	7
1.2.6. Zentrale Verarbeitung der Riechinformation	9
1.2.7. Das trigeminale System.....	11
1.3. Plastizität	12
1.4. Olfaktorisches Training	15
1.5. Lateralisation	17
2. Studienhintergrund, Ziele und Hypothesen	19
3. Material und Methoden	21
3.1. Allgemeines zum Studiendesign.....	21
3.2. Testpersonen	21
3.3. Untersuchungsablauf.....	23
3.3.1. Anamnese und Fragebögen	23
3.3.2. Mini-Mental State	25
3.3.3. Sniffin Sticks	25
3.3.4. MRT	30
3.3.5. Duftauswahl	34
3.3.6. Riechtraining	35
3.4. Auswertung	36
3.4.1. Bestimmung der Bulbusvolumina	36
3.4.2. Statistische Auswertung.....	37
4. Ergebnisse	38
4.1. Ausgangssituation.....	38
4.2. Ausgangswerte Bulbusvolumen und Riechvermögen	42
4.2.1. Volumen des Bulbus olfactorius vor Beginn des Riechtrainings	42
4.2.2. Riechvermögen vor Beginn des Riechtrainings.....	43
4.3. Effekte des Riechtrainings	44
4.3.1. Veränderungen der Bulbusvolumina nach dem Riechtraining	45
4.3.2. Veränderungen des allgemeinen Riechvermögens nach dem Riechtraining...	46

4.4. Einflussfaktoren	51
4.4.1. Einfluss von initialem Bulbusvolumen und allgemeinem Riechvermögen.....	51
4.4.2. Einfluss von Alter, Geschlecht und sinunasalen Vorerkrankungen	51
4.4.3. Einfluss von Trainingsdauer, -frequenz und Verschlussmethode des untrainierten Nasenlochs	52
4.5. Auswertung der Fragebögen nach dem Training	53
4.5.1. Veränderungen im Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“	54
4.5.2. Auswertung des Abschlussfragebogens	55
4.5.3. Auswertung des Trainingstagebuches	57
5. Diskussion	60
5.1. Veränderungen des Bulbusvolumens.....	60
5.2. Veränderungen des Riechvermögens	67
5.3. Diskussion ausgewählter Einflussfaktoren	73
5.3.1. Einfluss von Trainingsdauer, -häufigkeit und Verschlussmethode	74
5.3.2. Einfluss des Geschlechts.....	76
5.3.3. Einfluss des Alters	78
5.4. Bedeutung der Geruchswahrnehmung.....	80
5.5. Fazit und Ausblick.....	81
6. Zusammenfassung.....	84
7. Summary	86
8. Literaturverzeichnis	88
9. Anhang	100
9.1. Ergänzende Tabellen	100
9.2. Aufklärungs-, Informations- und Fragebögen	108
10. Abbildungsverzeichnis	121
11. Tabellenverzeichnis.....	122
Danksagung	124
Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	125
Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	126

Abkürzungen

AC III	Adenylatzyklase III
ANOVA	Varianzanalyse („analysis of variance“)
ATP	Adenosintriphosphat
BO	Bulbus olfactorius
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CNG-Kanal	„cyclic nucleotide-gated channel“, durch zyklische Nukleotide aktivierbarer Ionenkanal
df	Freiheitsgrade
Diff	Differenz
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie / funktionelles Magnetresonanztomogramm
GABA	Gammaaminobuttersäure
G-olf	olfaktorisches G-Protein
GTP	Guanosintriphosphat
I	Identifikation („Identification“), Untertest der Sniffin Sticks
MMS	Mini-Mental State
MRT	Magnetresonanztomographie /- tomogramm
MW	Mittelwert
N	Anzahl
OBP	odorant-binding-protein
OR	olfaktorischer Rezeptor
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
p	Signifikanz
PEA	Phenylethylalkohol (Rosenduft)
SD	Standardabweichung
T	Riechschwelle („Threshold“), Untertest der Sniffin Sticks
T1-Zeit	longitudenale Relaxationszeit
T2-Zeit	transversale Relaxationszeit
TDI	Threshold (Schwelle) – Discrimination (Diskrimination) – Identification (Identifikation) – Test der Sniffin Sticks
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
tr	trainierte Seite
untr	untrainierte Seite

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Gedanken zum Riechen

Im Zweifel solle man „immer der Nase nach gehen“. Wer den „richtigen Riecher beweist“, wird es im Leben weit bringen. Allerdings sollte er darauf achten, „seine Nase nicht zu hoch zu tragen“ oder sie „überall hineinzustecken“, sondern sie lieber „in den Wind halten“ und immer eine „Nasenlänge voraus“ zu sein. Auch „an der Nase herumführen lassen“ sollte man sich nicht. Wer diese Ratschläge beherzigt, wird nicht so schnell „auf die Nase fallen“ oder gar länger „auf der Nase liegen“ bleiben. Fest steht, „keiner kann durch die Nase eines anderen atmen“. Bevor man urteilt, hilft es, „sich zunächst an die eigene Nase zu fassen“. Wem zu viel „auf der Nase herumgetanzt“ wurde, der hat schlussendlich oft „die Nase voll“. „Eine gute Nase verfügt vor allem über eines: einen guten Draht zum Hirn“ (Martin Gerhard Reisenberg). Dies wird sie jedoch „nicht jedem auf die Nase binden“.

Die Vielfalt der olfaktorischen Redewendungen im allgemeinen Sprachgebrauch macht deutlich, dass der Geruchssinn – obwohl häufig unterschätzt, wenig bewusst wahrgenommen und noch weniger beschreibbar – in unserem Leben eine wichtige Rolle spielt (Sela und Sobel, 2010; Kaeppler und Mueller, 2013). Dies fällt umso mehr auf, wenn das Riechen nicht mehr funktioniert.

Mit einer Prävalenz von über einem Fünftel der Bevölkerung sind Riechstörungen häufiger als angenommen; 5 % der Menschen leiden sogar unter komplettem Riechverlust, einer Anosmie (Hüttenbrink et al., 2013; Croy et al., 2014). Neben quantitativen Riechstörungen können auch qualitative wie eine veränderte Duftwahrnehmung (Parosmie) oder stimulusunabhängige Geruchseindrücke (Phantosmie) auftreten (Frasnelli et. al 2004). Ein eingeschränktes Riechvermögen beeinträchtigt die Lebensqualität. Essen und Trinken reduzieren sich auf die pure Nahrungsaufnahme ohne Genuss. Oftmals geht hiermit eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten mit Unter- respektive Überernährung einher. Eine Blumenwiese wäre lediglich ein schöner Anblick. Daneben stellt ein Riechverlust auch eine Gefahr dar: Gas- oder Rauchgeruch wird nicht registriert und verdorbene Nahrungsmittel oder angebrannte Mahlzeiten zu spät bemerkt. Im sozialen Bereich ergeben sich weitere Einschränkungen: der eigene Körpergeruch wird nicht wahrgenommen, was zu Unsicherheiten im Umgang mit anderen Menschen, sexuellen und partnerschaftlichen Schwierigkeiten sowie mangelnder oder übertriebener Hygiene mit dermatologischen Problemen führt. Nicht zuletzt hat ein beeinträchtigter Geruchssinn berufliche Konsequenzen für beispielsweise Köche, Feuerwehrmänner, Parfumeure, Sommeliers - aber auch für einen Automechaniker, der beurteilen möchte, ob es sich bei einer klaren Flüssigkeit um Wasser

oder Kraftstoff handelt. Es überrascht nicht, dass Riechstörungen vermehrt mit Depressionen einhergehen (Temmel et al., 2002; Keller und Malaspina, 2013; Doty und Kamath, 2014). Entgegen der Ansicht von Voltaires Dr. Pangloss existieren Nasen somit nicht nur, um eine Brille darauf zu tragen (Voltaire, 1759).

Ein besseres Verständnis der strukturell-funktionellen Grundlagen und Mechanismen des Geruchssinns sind Voraussetzung für die Entwicklung und Optimierung therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Riechstörungen. Weiterhin bietet der Geruchssinn aufgrund seiner speziellen, im Folgenden näher dargestellten, Merkmale und der leichten Zugänglichkeit eine gute Möglichkeit zur Untersuchung von neuronalen Fragestellungen, da sich gewonnene Erkenntnisse partiell auch auf andere Teile des Nervensystems übertragen lassen (de Castro, 2009).

1.2. Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens – der Weg vom Duftmolekül zum Sinneseindruck

1.2.1. Aufbau der Nase

Die Nase besteht aus den Nasenknorpeln und aus knöchernen Anteilen von Maxilla, Os frontale, Os nasale, Os lacrimale, Os ethmoidale, Os sphenoidale, Os palatinum und Vomer. Sie wird durch die Nasenscheidewand in zwei spiegelbildlich aufgebaute Hälften – die linke und rechte Nasenhaupthöhle – unterteilt. Die Höhlen werden ventral von der Nasenklappe begrenzt und stehen dorsal im Bereich der Choanen mit dem Nasenrachenraum in Verbindung. An den Seitenwänden befinden sich jeweils drei Nasenmuscheln, in deren Bereich die Ausführungsgänge der Nasennebenhöhlen münden. Das Naseninnere ist überwiegend mit zilienträger respiratorischer Schleimhaut ausgekleidet, welche die Atemluft erwärmt, anfeuchtet und reinigt, sowie der mechanischen und Immunabwehr dient (Netter, 2000; Boenninghaus und Lenarz, 2007; Arnold und Ganzer, 2011). In einem unscharf abgegrenzten, etwa 2-5 cm² umfassenden Bereich im Dach der Nasenhöhle befindet sich die sogenannte Riechspalte, welche mit spezialisierter olfaktorischer Schleimhaut bedeckt ist (Moran et al., 1991; Hatt et al., 2006).

Mit jedem Atemzug gelangen Duftmoleküle in die Nase. Dies sind kleine volatile Moleküle organischer Natur mit einem Molekulargewicht von bis zu 300 g/mol, deren spezifische physikalische und chemische Eigenschaften den Duft und die Bindung an einen Duftrezeptor bestimmen (Persaud, 2013). Der Luftstrom gelangt bei der Inspiration zunächst als laminare Strömung in die Nase, wird beim Durchtritt durch die Nasenklappe verwirbelt und setzt seinen Weg als turbulente Strömung entlang der Nasengänge in Richtung der Choanen fort. Dabei fließt der Hauptluftstrom entlang des mittleren Nasenganges; nur etwa 10% der Atemluft gelangt in die Regio olfactoria. Dies lässt sich durch aktives Schnüffeln und damit einhergehenden stärkeren Turbulenzen verbessern (Keyhani et al., 1997; Simmen et al., 1999). Von dem hier dargestellten orthonasalen Weg der Duftmoleküle zur Riechspalte wird der retronasale unterschieden, wobei die Duftstoffe beim Schluckvorgang oder bei der Expiration von hinten über den Nasenrachenraum durch die Choanen eintreten. Dieser auch als „gustatorisches Riechen“ bekannte Vorgang wird häufig als Geschmackserlebnis interpretiert (Bojanowski und Hummel, 2012).

1.2.2. Die Riechschleimhaut

Die Regio olfactoria umfasst die obere Nasenmuschel, die obere seitliche Nasenwand bis zum Ansatz der mittleren Muschel sowie die gegenüberliegenden Anteile des Septums (Leopold et al., 2000). In diesem Bereich befindet sich die Riechschleimhaut, die aus mehrreihigem Riechepithel mit Basalmembran und der Lamina propria besteht (siehe auch Abbildung 2). Ersteres ist aus 4 Zelltypen zusammengesetzt: auf der Basalmembran liegen die mitotisch aktiven Basalzellen; als Stammzellen dienende, undifferenzierte Zellen, aus denen sich das Riechepithel zeitlebens regenerieren kann (Graziadei und Monti Graziadei, 1983). Das mittlere Epitheldrittel ist durch die Zellkörper der eigentlichen Sinneszellen, der bipolaren olfaktorischen Rezeptorneuronen (ORN), gekennzeichnet. Unter physiologischen Bedingungen werden diese etwa alle 30-120 Tage ersetzt, da die ORN als einzige Neuronen direkten Umweltkontakt haben und somit vermehrt schädigenden Einflüssen ausgesetzt sind (Oboti et al., 2011). Im apikalen Drittel befinden sich die Körper der ebenfalls bipolaren Stütz- und Mikrovillizellen. Während die Stützzellen die ORN mantelartig umgeben und schützen sowie gegeneinander isolieren, ist die Funktion der Mikrovillizellen bisher unklar. Es wird eine funktionelle Ähnlichkeit zu Bürstenzellen diskutiert (Asan, 2004). Die zell- und gefäßreiche Lamina propria befestigt das olfaktorische Epithel am darunterliegenden Gewebe und sorgt für Schutz und Ernährung des Epithels. Neben den durchziehenden Axonen der ORN, Trigemini- und autonomen Nervenfasern enthält sie die Bowman-Drüsen. Diese sezernieren über ihre bis zur Epitheloberfläche reichenden Ausführungsgänge ein überwiegend seröses Sekret, das die Außenseite mit einem für das Riechen essentiellen Schleimfilm überzieht (Moran et al., 1991). Hierin lösen sich die Duftmoleküle. Weiterhin enthält der Riechschleim Stoffe zur Infektabwehr und sogenannte „odorant-binding-proteins“ (OBP) – Proteine, welche den Transport von hydrophoben Duftstoffen zu den ORN vermitteln sowie diese später wieder entfernen und inaktivieren (Briand et al., 2002; Ronnett und Moon, 2002; Asan, 2004).

1.2.3. Die olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN)

In der menschlichen Riechschleimhaut befinden sich bis zu 30 Millionen primäre Riechsinneszellen. Diese spindelförmigen, bipolaren Zellen stellen das erste Neuron der Riechbahn dar und entsenden apikal einen mitochondrien- und mikrotubulireichen Dendriten an die Epitheloberfläche. Von der als Riechknöpfchen („olfactory knob“) bezeichneten Aufweitung an der Spitze ragen 10-30 unbewegliche Zilien mit einem typischen 9x2+2-Mikrotubuli-Skelett in die Schleimschicht, deren Zellmembran die olfaktorischen Rezeptorproteine enthält. Die 0,2 µm dünnen Axone der ORN verlaufen markscheidenfrei

von deren basalen Pol durch die Lamina propria und ziehen gebündelt als Fila olfactoria durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum Bulbus olfactorius (BO), wo die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt. Dabei werden sie von gliaartigen Zellen, sogenannten „olfactory ensheathing cells“, umhüllt (Moran et al., 1991; Asan, 2004).

1.2.4. Olfaktorische Rezeptorproteine (OR) und Signaltransduktion

Mit einem Anteil von etwa 1-5 Prozent des Genoms stellt die Genfamilie, welche die Informationen für die ungefähr 350 verschiedenen olfaktorischen Rezeptoren kodiert, die größte des Menschen dar (Glusman et al., 2001; Zozulya et al., 2001; Malnic et al., 2004; Buck, 2005). Auf fast allen Chromosomen (außer 20 und Y) sind die funktionellen Gene sowie eine größere Anzahl an Pseudogenen zu finden, was nahe legt, dass der Geruchssinn im Laufe der menschlichen Evolution an Bedeutung verloren hat (Olender et al., 2008). Olfaktorische Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Ihr G_{olf} -Protein durchzieht mit seinen 7 Transmembrandomänen die Plasmamembran der Zilien, wobei sich die Bindungsstelle für Duftstoffe im Bereich der Domänen 3-5 befindet (Buck und Axel, 1991). Pro ORN wird nur ein Rezeptortyp exprimiert, an den verschiedene Duftmoleküle mit dem jeweils passenden, identischen Molekülteil binden können. So kann ein komplexes Riechmolekül mehrere verschiedene Rezeptoren mit unterschiedlicher Affinität aktivieren und ein spezifisches Aktivierungsmuster erzeugen (Buck, 2005; Waldeck und Frings, 2005). Manche Duftstoffe aktivieren eine größere Zahl verschiedener ORN als andere und können deshalb bereits niedriger konzentriert wahrgenommen werden (Malnic et al., 1999). Aber auch eine unspezifische Rekrutierung benachbarter Rezeptoren durch einen hoch konzentrierten Duftstoff ist möglich, was – über ein verändertes Aktivierungsmuster – konzentrationsabhängig differierende Duftqualitäten erzeugen würde (Buck, 2005).

Bindet ein Duftmolekül nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an einen OR, wird eine Signalkaskade ausgelöst, welche mit der Aktivierung eines G_{olf} -Proteins beginnt (siehe Abbildung 1). Dessen α -Untereinheit aktiviert wiederum eine Adenylatzyklase Typ III, die große Mengen des second messengers cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) aus zytosolischem ATP herstellt. cAMP bindet an sogenannte CNG-Kanäle („cyclic nucleotide-gated channels“); unspezifische, durch zyklische Nukleotide aktivierbare Kationenkanäle. Dies bewirkt eine Öffnung der Kanäle, wodurch Kationen wie Kalzium und Natrium ins Zellinnere strömen und zur Generierung eines depolarisierenden Rezeptorpotenzials führen. Weiterhin binden Kalziumionen an nachgeschaltete Chlorid-Kanäle, die über den damit ausgelösten Ausstrom von negativ geladenen Chloridionen das Membranpotenzial weiter

positivieren und dadurch die Depolarisation verstärken. (Ronnelt und Moon, 2002; Hatt, 2005; Klinke, 2005).

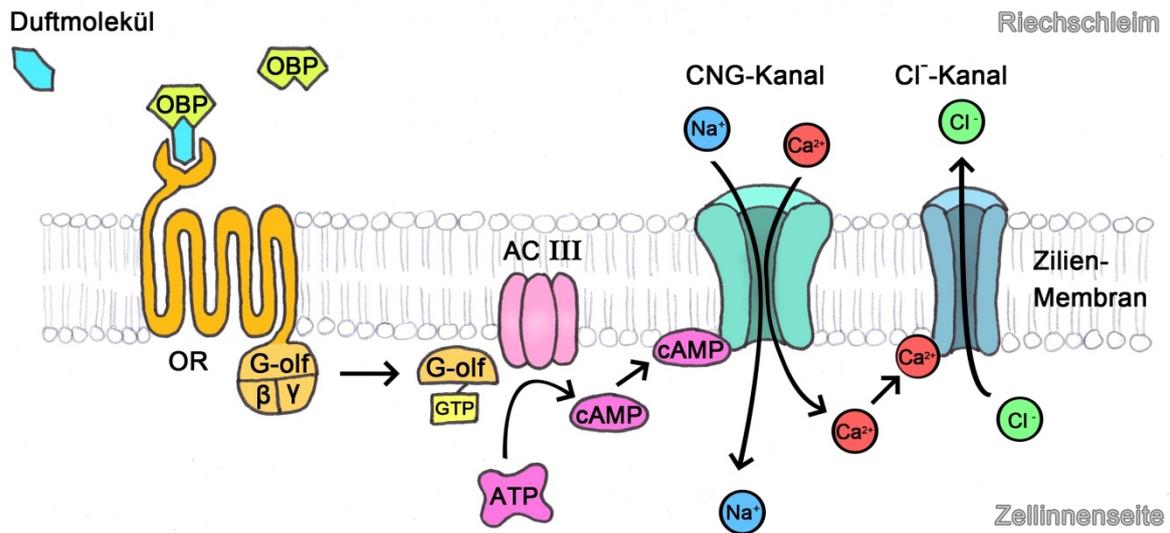


Abbildung 1: Signaltransduktion in der Zellmembran der ORN-Zilien

AC III = Adenylatzyklase III, ATP = Adenosintri-phosphat, cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat, CNG-Kanal = cyclic nucleotide-gated channel, G-olf = olfaktorisches G-Protein mit Untereinheiten, GTP = Guanosintri-phosphat, OBP = odorant-binding-protein, OR = olfaktorisches Rezeptorprotein.

Der für den raschen Efflux benötigte Konzentrationsgradient an Chloridionen wird durch einen Natrium-Kalium-2-Chlorid-Kotransporter in der Zilienmembran hervorgerufen (Hengl et al., 2010). Das durch die cAMP-Kaskade entstandene Sensorpotenzial breitet sich bis zum Axonhügel aus und wird dort mithilfe von spannungsabhängigen Ionenkanälen in eine Aktionspotenzialfrequenz umgewandelt, wobei die Frequenz proportional zur Stärke des Sensorpotenzials ist (Klinke, 2005). Entlang der ORN-Axone werden die Aktionspotenziale fortgeleitet und über die Ausschüttung von Neurotransmittern am synaptischen Ende auf das nächste Neuron im BO übertragen. Die Beendigung der Depolarisation erfolgt zum Einen durch die eingeströmten Kalziumionen selbst, welche als Komplex mit Calmodulin die CNG-Kanäle hemmen und somit eine Rolle bei kurzfristiger Geruchsadaptation spielen. Des Weiteren wird Kalzium aktiv über eine Kalzium-ATPase und passiv über einen Natrium-Kalzium-Austauscher aus der Zelle entfernt und steht somit auch nicht mehr zur Aktivierung des Chloridkanals zur Verfügung (Ronnelt und Moon, 2002; Antolin et al., 2010). Zum Anderen wird das G-Protein durch GTP-Hydrolyse wieder in seinen Ursprungszustand versetzt und cAMP durch eine Phosphodiesterase gespalten.

1.2.5. Der Bulbus olfactorius (BO)

Durch die 1-2 mm großen Öffnungen der Lamina cribrosa erreichen ungefähr 20 Fila olfactoria den Bulbus olfactorius (BO) und treten von ventral-kaudal in ihn ein (siehe Abbildung 2). Diese paarige, ovale Struktur am Boden der vorderen Schädelgrube stellt das Eingangstor zur zentralen Verarbeitung der Riechinformation dar und entspricht embryologisch gesehen einer phylogenetisch alten Ausstülpung des Vorderhirns (Asan, 2004; Freiherr et al., 2014). Dementsprechend zeigt der BO einen schichtweisen Aufbau: oberflächenparallel von außen nach innen kann unterschieden werden:

1. Stratum fibrosum externum (Riechnervenfaserschicht)
2. Stratum glomerulosum
3. Stratum plexiforme externum
4. Stratum mitrale
5. Stratum plexiforme internum
6. Stratum granulosum

Tief im Inneren des BO sind zuweilen Ansammlungen von Ependymzellen beziehungsweise ein Vesikel als entwicklungsgeschichtliche Relikte zu finden (Shiple und Reyes, 1991; Curtis et al., 2007).

Die Axone der Riechnervenzellen ziehen durch das Stratum fibrosum externum in die Glomerularschicht. Hier befinden sich hunderte, etwa 100-200 µm große, rundliche Nervenfaserknäuel, die Glomeruli (Hatt, 2005; Landis et al., 2005). In ihnen bilden die Axonendigungen der ORN mittels des Transmitters Glutamat erregende Synapsen mit den Hauptdendriten der Mitral- und Büschelzellen, deren Zellkörper im Stratum mitrale beziehungsweise plexiforme externum liegen (Asan, 2004; Rombaux et al., 2009a). Dabei konvergieren Axone, deren ORN denselben Rezeptor ausbilden, in dasselbe Glomerulum, wodurch jede Mitralzelle Input von gleichartigen Sinneszellen erhält. Neben der Informationsreduktion ermöglicht dies auch die Wahrnehmung sehr schwach konzentrierter Duftstoffe (Draguhn, 2005). Jeder Duftstoff erzeugt ein spezifisches räumliches und zeitliches Aktivierungsmuster im Bulbus (Waldeck und Frings, 2005). Bevor das Geruchssignal über den Tractus olfactorius zur Riechrinde weitergeleitet wird, finden diverse Modifikationen statt. Durch die Rezeptorzellaxone werden neben den Mitral- und Büschelzellen auch die im Stratum glomerulosum befindlichen periglomerulären Zellen aktiviert: inhibitorische Interneurone, die über Kontakt zu den sekundären Dendriten der

Mitral- und Büschelzellen eine GABA-vermittelte Hemmung der benachbarten Glomeruli bewirken. Diese sogenannte laterale Inhibition dient der Kontrastverstärkung der duftspezifischen Aktivierungsmuster und ermöglicht eine bessere Differenzierung von Gerüchen. Im Stratum granulosum des BO ist mit den axonlosen Körnerzellen ein weiterer inhibitorischer Zelltyp lokalisiert. Über dendro-dendritische Synapsen stehen diese mit den glutamatergen Mitral- und Büschelzellen in reziproker Verbindung. Wird eine Mitralbeziehungsweise Büschelzelle erregt, ruft sie in der Körnerzelle die Ausschüttung des inhibitorischen Transmitters GABA hervor, welcher entweder direkt auf die ursprüngliche Mitral- und Büschelzelle (Eigenhemmung) oder im Sinne der lateralen Inhibition auf die benachbarte rückwirkt (Shiple und Reyes, 1991; Lledo und Gheusi, 2003; Asan, 2004; Hatt, 2005; Huart et al., 2013). Diese Interneuronen sind das bevorzugte Ziel des kontralateralen Bulbus sowie von Afferenzen höherer Zentren, die über die Modulation dieser Zellen das Ausgangssignal von Mitral- und Büschelzellen beeinflussen, was für olfaktorische Lernprozessen sowie Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Belohnung von Bedeutung ist. Dazu zählen unter anderem neben der Riechrinde und der Amygdala auch GABA- und cholinerge Fasern vom diagonalen Band von Broca, serotonerge Bulbusafferenzen der Raphekerne und noradrenerge vom Locus caeruleus der Formatio reticularis. (Shiple und Reyes, 1991; Asan, 2004; Huart et al., 2013). Durch die vielfältige Vernetzung der BO-Neurone und deren Interaktion mit- und untereinander ist der BO an der Verarbeitung der Riechinformation beteiligt, statt die Signale nur weiterzuleiten und wird daher als primäre olfaktorische Struktur gewertet (Freiherr et al., 2014).

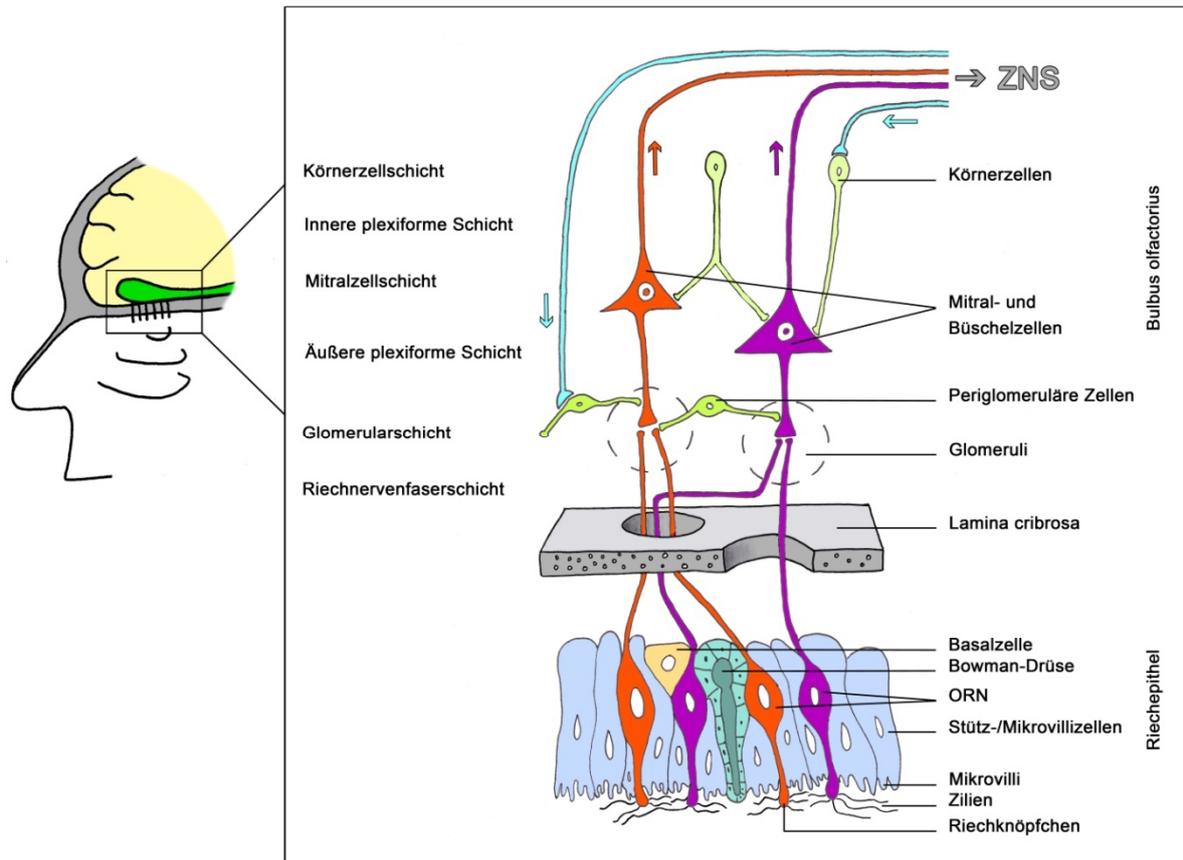


Abbildung 2: Aufbau Riechepithel und Bulbus olfactorius

ORN, welche die gleichen Duftmoleküle binden, konvergieren auf dasselbe sekundäre Neuron. Afferente und efferente Nervenfasern ziehen gemeinsam als Tractus olfactorius zum ZNS. Die bulbo-afferenten Fasern setzen an den Interneuronen (Körner- und periglomeruläre Zellen) an und beeinflussen so die Signalweiterleitung der Mitral- und Büschelzellen (mod. gezeichnet nach Schmidt, Neuro- und Sinnesphysiologie, Abb. 14.1, S. 341).

1.2.6. Zentrale Verarbeitung der Riechinformation

Im Tractus olfactorius verlaufen die Axone der circa 30000 Mitral- und eines Teils der Büschelzellen zusammen mit den zentralen Bulbusafferenzen an der Basis des Frontallappens entlang (Hatt, 2005). Die Mitralzellaxone projizieren unter Umgehung des Thalamus vorwiegend ungekreuzt zum olfaktorischen Kortex, was auch eine unbewusste Verarbeitung von Gerüchen ermöglicht (Albrecht und Wiesmann, 2006). Der Riechkortex umfasst die Hirnareale, welche direkte Projektionen vom Bulbus erhalten und setzt sich aus dem Nucleus olfactorius anterior, sowie piriformem Kortex, Teilen der Amygdala, Substantia perforata anterior und Teilen des ventralen Striatums sowie entorhinalem Kortex zusammen (Buck, 2000; Rombaux et al., 2009a; Freiherr et al., 2014). Der am Beginn des Tractus olfactorius gelegene Nucleus olfactorius anterior verbindet den BO über in der vorderen

Kommissur kreuzende Fasern mit der Gegenseite und dient durch eine Hemmung des kontralateralen Bulbus der ipsilateralen Kontrastverstärkung. Während die Bedeutung der funktionell dem tierischen Tuberculum olfactorium entsprechenden Substantia perforata anterior und der ventralen Striatumanteile beim Menschen nicht eindeutig geklärt ist, stellt der von den olfaktorischen Projektionsfasern im weiteren Verlauf erreichte piriforme Kortex die größte sekundäre olfaktorische Struktur dar (Freiherr et al., 2014). Er ist an verschiedenen Verarbeitungsschritten der Riechinformation beteiligt, wie beispielsweise der Codierung der Molekülstruktur im vorderen piriformen Kortex; und der Verarbeitung von Duftqualität, Diskriminationsaufgaben sowie olfaktorischen Lernvorgängen im posterioren Cortex piriformis (Gottfried, 2010; Freiherr et al., 2014). Weiterhin ist er entscheidend an zentralen Duftgewöhnungsprozessen im Sinne einer Habituation beteiligt (Linster et al., 2007). Die Amygdala als Teil des limbischen Systems und der periamygdaloide Kortex sind für die emotionale Komponente der Duftverarbeitung von Bedeutung. Vom entorhinalen Kortex wird aufgrund seiner Hauptprojektion zum Hippocampus eine Beteiligung am Riechgedächtnis vermutet (Draguhn, 2005; Freiherr et al., 2014). Mit Ausnahme von Substantia perforata anterior und des ventralen Striatums entsenden alle Strukturen des Riechkortex rückläufige Projektionen zum BO (Asan, 2004; Witt und Hansen, 2009). Die weitere Verarbeitung der Geruchsinformation geschieht in den tertiären olfaktorischen Strukturen, welche mit dem Riechkortex sowie miteinander vielfältig vernetzt sind. Anhand ihrer Funktion lassen sich die vielfältigen Auswirkungen von Geruchserlebnissen verdeutlichen: In der *Formatio reticularis* werden durch Riecheindrücke Aufmerksamkeitsreaktionen hervorgerufen. Der Hypothalamus als Regulationszentrum vegetativer und endokriner Vorgänge ist unter anderem an der Steuerung der Nahrungsaufnahme beteiligt. Das limbische System erzeugt in Verbindung mit Düften Emotionen, ruft bestimmte Verhaltensweisen hervor und verknüpft Gerüche mit Erinnerungen (Draguhn, 2005). In der Inselrinde werden verschiedene chemosensorische Informationen integriert. Insbesondere findet hier eine Zusammenführung von Riech- und Geschmackseindrücken statt, da der primäre gustatorische Kortex im vorderen Abschnitt des Inselkortex lokalisiert ist (Freiherr et al., 2014). Der orbitofrontale Kortex ist der Ort der bewussten Wahrnehmung und Integration sensorischer, somato- und viszerosensibler Reize. Dabei findet ein Abgleich mit gespeicherten Informationen statt, der eine Einschätzung der aktuellen Situation und Umwelt sowie der adäquaten Reaktion darauf ermöglicht (Asan, 2004). Wie die Inselrinde erhält auch der orbitofrontale Kortex sowohl direkten als auch im Thalamus verschalteten Input (Freiherr et al., 2014). Auch das Kleinhirn scheint an der Geruchsverarbeitung beteiligt zu sein, indem in Abhängigkeit von der Duftkonzentration das Atemvolumen verändert wird (Sobel et al., 1998).

1.2.7. Das trigeminale System

Neben den rein olfaktorischen Düften wie beispielsweise Vanillin, deren Wahrnehmung ausschließlich über den Riechnerv erfolgt, aktivieren die meisten Geruchsstoffe – besonders in hohen Konzentrationen – auch das trigeminale System. Dies erklärt, warum anosmische Patienten über ein „Restgeruchsempfinden“ berichten (Laska et al., 1997). Insbesondere als „stechend“, „brennend“, „kribbelnd“ aber auch „kühlend“ beschriebene Düfte entsprechen eigentlich keiner Geruchs- sondern eher einer somatosensorischen beziehungsweise Schmerzempfindung. Diese werden über den Nervus ophthalmicus und Nervus maxillaris wahrgenommen, welche Hauptäste des 5. Hirnnerven (Nervus trigeminus) darstellen. Die Nervenendigungen liegen dabei frei in der Nasenschleimhaut und im Riechepithel. Sie enthalten verschiedene polymodal erregbare Rezeptoren, die durch eine intrazelluläre Anhäufung von Protonen und dadurch erhöhter Membranleitfähigkeit für Kationen aktiviert werden und langsam adaptieren. Über myelinisierte A δ - und unmyelinisierte C-Fasern gelangt die Information nach Umschaltung im Ganglion trigeminale zu den sensiblen trigeminalen Kerngebieten, die sich vom Rückenmark bis ins Mittelhirn erstrecken. Von dort erreichen Projektionen überwiegend gekreuzt die Amygdala, den Thalamus, die Septumregion, den somatosensorischen Kortex, die Inselrinde und den ventralen orbitalen Kortex. Das olfaktorische und das trigeminale System interagieren auf vielfältige Weise sowohl auf peripherer als auch zentraler Ebene miteinander (Hummel und Livermore, 2002; Schaefer et al., 2002; Brand, 2006). So ist bei Anosmikern eine reduzierte Sensitivität des trigeminalen Systems in Form von verminderten Antworten auf evozierte Potenziale zu verzeichnen (Hummel et al., 1996a), während umgekehrt eine tumorbedingte Schädigung des Trigemini zu einer verminderten olfaktorischen Empfindlichkeit führt (Husner et al., 2006). Trigeminale Reize in Kombination mit olfaktorischen werden als intensiver wahrgenommen (Kobal und Hummel, 1988), scheinen in bestimmten Konzentrationen jedoch auch die wahrgenommene olfaktorische Duftintensität zu herabzuregeln (Brand, 2006). Es konnte gezeigt werden, dass trigeminale Stimuli in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) den olfaktorischen ähnliche zerebrale Aktivierungsmuster erzeugen (Hummel, 2005). Im Gegensatz zum olfaktorischen System, können trigeminale Reize seitengetreunt zugeordnet werden (Hummel et al., 2003; Brand, 2006). Im Alter verringert sich sowohl die trigeminale als auch die olfaktorische Funktion (Hummel et al., 2002).

1.3. Plastizität

Der Begriff „Plastizität“ beschreibt umfassende strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns in Abhängigkeit von der Aktivität. Diese zeitlebens erhaltene Fähigkeit ist die Voraussetzung für Lern- und Reparaturvorgänge und ermöglicht es, auf sich verändernde Umwelteinflüsse zu reagieren, sich anzupassen und bestehende Funktionen aufrechtzuerhalten. Dabei werden besonders sensible Phasen in der frühkindlichen Entwicklung vermutet, während denen Erlerntes aber auch erlebte Deprivation größere Auswirkungen auf spätere Fähigkeiten haben als zu anderen Zeiten (Johnston, 2009). Neuronale wird von nicht-neuronaler Plastizität unterschieden, wobei letztere beispielsweise Gliazellen und die Gefäßversorgung betrifft. Je nachdem, ob neuronale Veränderungen auf Nervenzell- beziehungsweise Synapsenebene geschehen oder ganze Gehirnareale betreffen, wird von synaptischer oder kortikaler Plastizität gesprochen. Die eng miteinander zusammenhängenden Begriffe „funktionell“ und „strukturell“ beschreiben beispielsweise eine veränderte Transmitterausschüttung oder Aktivität beziehungsweise Veränderungen von Form und Aufbau. Das Gleichgewicht aus erregenden und hemmenden Einflüssen kann verschoben werden. Die zeitliche Komponente differenziert zwischen kurz- und langandauernd. Der Neuroplastizität zugrunde liegen Mechanismen wie Neubildung, Abbau und veränderte Ausdehnung von Dendriten und synaptischen Kontakten, verstärkte oder abgeschwächte Signalübertragung, Zellstoffwechsel-, Genexpressions- und Proteinsyntheseänderungen, modifizierte Rezeptorausprägung, zellmorphologische Umgestaltung, Veränderungen des Neuropils bis hin zur als Neurogenese bezeichneten Neubildung ganzer Nervenzellen. Letztere bestimmt zusammen mit dem Zellabbau die Zellzahl und ist jenseits der Entwicklung nur wenigen Bereichen des erwachsenen Gehirns vorbehalten. (Benson et al., 1984; Cummings et al., 1997b; Kolb und Metz, 2003; May, 2011; Zatorre et al., 2012; Storch und Krause 2014). Die Vielfalt der Mechanismen legt nahe, dass plastische Veränderungen nahezu überall in der Aufnahme und Verarbeitung der Duftinformation auftreten können (Wilson et al., 2004).

Erfahrungsabhängige Veränderungen in der Signaltransduktion und Genexpression in den ORN zählen zu diesen Mechanismen (Barnes und Wilson, 2014). Zur Aufrechterhaltung einer hohen Rezeptorempfindlichkeit auch während lang anhaltender oder schnell aufeinanderfolgender Stimuli kommt es in den Zilien zur kalziumabhängigen Feedbackmodulation der CNG-Kanäle und der Adenylatzyklase, was eine kurzfristige Adaptation des ORNs im Sinne abnehmender Antwortstärke verursacht (Zufall und Leinders-Zufall, 2000). Ebenfalls auf Rezeptorebene findet die periphere Neurogenese statt: ORN werden zeitlebens aus Basalzellen regeneriert. Die Rate der neugebildeten Zellen pro Zeit

steigt nach vermehrter Apoptose der bestehenden ORN infolge Schädigung des Riechepithels, Axon- oder Bulbektomie an (Oboti et al., 2011).

Zwischen Rezeptor und Riechrinde ist der BO geschaltet, in dessen Volumen sich vielfältige Veränderungen der Riechfunktion widerspiegeln (Buschhüter et al., 2008). Verminderter Input durch beispielsweise Sinusitiden, Polypen (Askar et al., 2015), Nasenseptumdeviation (Altundag et al., 2014), virale Erkrankungen mit und ohne Parosmie (Rombaux et al., 2006; Welge-Lüssen und Wolfensberger, 2006), Schädelhirntraumata mit Abriss der Fila olfactoria (Yousem et al., 1996), aber auch fehlender Transportmöglichkeit der Duftmoleküle zur Riechspalte durch fehlenden Luftstrom nach Laryngektomie (Veyseller et al., 2012) verursachen quantifizierbare Riechstörungen, deren morphologisches Korrelat ein gegenüber Gesunden verringertes Volumen des BO darstellt. Neben verminderten peripheren Reizen verursachen jedoch auch neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson (Thomann et al., 2009; Wang J et al., 2011; Zou et al., 2016), Multisystematrophie (Kovács et al., 2003) und affektive Krankheiten wie schwere Depression (Negoias et al., 2010) und Schizophrenie (Turetsky et al., 2000) sowie die Plaques der Entmarkungserkrankung multiple Sklerose (Doty et al., 1999; Göktas et al., 2011) und auch eine Epilepsie mit Temporallappenherden (Hummel et al., 2013b) eine von Riechdysfunktion begleitete Volumenabnahme des Bulbus. Genetisch bedingte Störungen in der Embryonalentwicklung mit (Kallmann-Syndrom) und ohne Hormonfehlregulation (isolierte Anosmie) führen zu Bulbushypo- beziehungsweise Aplasie (Yousem et al., 1993; Abolmaali et al., 2002). Wird die Deprivationsursache beseitigt und beispielsweise Polypen chirurgisch entfernt, reagiert der Geruchssinn mit einem Wiederanstieg der Leistung und BO-Vergrößerung (Gudziol et al., 2009). Analog dazu berichteten Pause et al., dass bei akut depressiven Patienten das Riechvermögen gegenüber Gesunden vermindert war, allerdings nach medikamentöser antidepressiver Therapie kein signifikanter Schwellenunterschied mehr zwischen Patienten und Kontrollen nachzuweisen war (Pause et al., 2001).

Ein kontrovers diskutierter Mechanismus, der neben peripherer ORN-Neurogenese und der Synaptogenese zwischen Rezeptorneuronaxonen und Mitral- und Büschelzeldendriten eine Erklärung dafür bieten könnte, ist die zentrale Neurogenese beim erwachsenen Menschen, bei der nur in der Subventrikularzone für den BO und in der Subgranularzone für den Hippocampus neuronale Vorläuferzellen gebildet werden (Lledo und Gheusi, 2003; Curtis et al., 2007; Bergmann et al., 2012; Huart et al., 2013; Brann und Firestein, 2014; Lötsch et al., 2014). Hierbei scheint das Überleben der aus diesen Vorläuferzellen neu entstandenen Körner- und Periglomerularzellen im Bulbus und damit letztendlich auch die Bulbuszellzahl entscheidend stimulationsabhängig zu sein (Rocheffort et al., 2002). Neurogenese bietet eine

Grundlage für Gedächtnisprozesse, dem Erlernen neuer Informationen und Fähigkeiten und der Eingliederung dieser in bestehende Netzwerke (Moreno et al., 2009).

Neben der therapeutischen Wiederherstellung der vor beispielsweise sinuinaler Deprivation bestehenden Riechfähigkeiten, ist auch durch olfaktorisches Training eine vermehrte Stimulation zu erzielen. Hierbei lässt sich durch wiederholte systematische Duftexposition eine Steigerung der Riechleistung erreichen und ein perzeptueller Lernprozess auslösen (Hummel et al., 2009). Während mit fortschreitendem Alter die olfaktorischen Fähigkeiten des Menschen physiologischerweise abnehmen, was durch ein ebenfalls abnehmendes Volumen des BO gespiegelt wird, kann diesem Prozess durch Duftstimulation entgegengewirkt werden (Buschhüter et al., 2008; Schriever et al., 2014). Riechtraining vermag sowohl Veränderungen in der Signalübertragung und Rezeptorneuronenausprägung des Riechepithels auszulösen, als auch Aktivität und Organisation der höheren Zentren zu verändern (Wang L et al., 2004; Kollndorfer et al., 2015).

Auf zentralnervöser Ebene lassen sich plastische Vorgänge im Riechsystem ebenfalls darstellen. Im MRT konnte für anosmische Patienten mit postviraler, posttraumatischer, postinfektiöser und idiopathischer Genese sowie mit Parosmie eine im Vergleich zu den gesunden Kontrollen reduzierte Dicke der grauen Substanz in primären und sekundären Zentren der Riechverarbeitung, wie unter anderem dem piriformen Kortex, dem Nucleus accumbens, Teilen des präfrontalen Kortex und dem Inselkortex, gefunden werden. Je länger die Anosmie bestand, desto stärker atrophierten die Hirnareale (Bitter et al., 2010, 2011; Yao et al., 2014). Bei angeborener Anosmie wiederum zeigte sich aufgrund fehlender stimulationsabhängiger selektiver Synapsenelimination ein größeres Volumen der grauen Substanz in den betreffenden Arealen (Frasnelli et al., 2013). Kortikale Reorganisationsmechanismen entsprechend denen beim Hör- und Fühlsinn wurden für zeitig erblindete Patienten angenommen, was zu einer gegenüber Gesunden kompensatorisch verbesserten Riechverarbeitung mit vergrößertem BO führte (Rombaux et al., 2010). Nach einem Riechtraining konnten ebenfalls Reorganisationsprozesse hinter den veränderten funktionalen Vernetzungen des piriformen Kortex vermutet werden (Kollndorfer et al., 2014). Bei Parfumeuren konnten erfahrungsabhängige strukturelle und funktionelle Veränderungen der grauen Hirnsubstanz in mit dem Geruchssinn assoziierten Arealen gefunden werden (Plailly et al., 2012; Delon-Martin et al., 2013).

1.4. Olfaktorisches Training

„Training“, das systematische, wiederholte Üben einer Aufgabe zur Verbesserung der Leistung, ist aus Sport und Musik bekannt. Auch sensorische Systeme sind trainierbar, was anhand der außerordentlichen Riechleistung von „professionellen Nasen“ wie beispielsweise Parfumeuren oder Weinverkostern deutlich wird (Bende und Nordin, 1997; Royet et al., 2013). Wiederholte Duftdarbietung erhöht die olfaktorische Sensitivität (Rabin und Cain, 1986). Dieses Prinzip wendeten Hummel et al. an und entwarfen ein systematisches Riechtraining mit den 4 verschiedenen Düften Rose, Zitrone, Nelke und Eukalyptus. Das täglich zweifache Schnüffeln der Trainingsduftproben führte nach 12 Wochen bei Patienten mit posttraumatischer, postinfektiöser und idiopathischer Riechstörung im Gegensatz zur Kontrollgruppe zu einer verbesserten Sensitivität gegenüber den trainierten Düften und einer allgemein verbesserten Riechleistung (Hummel et al., 2009). Fleiner und Kollegen konnten für Riechstörungen gleicher Genese und zusätzlich auch für eine sinunasale Ursache einen positiven Effekt des Riechtrainings in Kombination mit Korticosteroidtherapie belegen (Fleiner et al., 2012). Das Riechtraining, eine kostengünstige und nebenwirkungsarme Therapiemethode, zeigte sich bei postinfektiöser Riechstörung wirkungsvoller als bei posttraumatischer (Hummel et al., 2004; Konstantinidis et al., 2013). Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson resultierte das 12-wöchige Schnüffeln von 4 Düften ebenfalls in einer deutlich verbesserten Riechleistung der initial hyposmischen Patienten, während sich bei der Kontrollgruppe ohne Training keine Veränderung des Geruchssinns zeigte (Hähner et al., 2013).

Einen möglichen Einfluss der Trainingslänge auf das Riechvermögen von Patienten mit postinfektiösem Riechverlust untersuchte die Gruppe um Geißler, wobei die Wirksamkeit mit zunehmender Dauer anstieg (Geißler et al., 2014; Altundag et al., 2015). Der Trainingseffekt hielt nach Abschluss des Trainings mindestens 40 Wochen an (Konstantinidis et al., 2016). Die Molekülgröße der trainierten Duftstoffe erwies sich als eher unbedeutend hinsichtlich eines Trainingserfolges, lediglich für Patienten mit postviraler Riechstörung konnte eine deutlichere Schwellenverbesserung nach Training mit großmolekularen Duftstoffen im Vergleich zu kleinemolekularen gefunden werden (Poletti et al., 2017).

Neben Patienten konnte der Einfluss vermehrter Duftstimulation auch an Gesunden untersucht werden. Normosmische Angestellte eines Wasserversorgers, die im Rahmen ihrer Tätigkeit als Trinkwasserbeurteiler wöchentliche Riech- und Schmeckübungen absolvierten, wiesen empfindlichere Schwellen und Diskriminationsfähigkeiten auf als Untrainierte (Smith et al., 1993). Weinkenner zeigten nach einmonatigem Training mit weinspezifischen Duftstoffen eine auf die trainierten Düfte beschränkte sensitivere Riechschwelle (Tempere et

al., 2012). Die meisten Studien zu Riechtraining an normosmischen Probanden betreffen den Duftstoff Androstenon, den schätzungsweise rund 2 bis 6 % der Menschen isoliert nicht wahrnehmen können (Bremner et al., 2003). Spezifische Anosmien werden als ein filterndes Verarbeitungsprinzip des Geruchssinns angesehen und zeigen ein sehr häufiges Vorkommen: nahezu jeder Mensch ist für einen Duft spezifisch anosmisch (Croy et al., 2016). Wiederholte Androstenonstimulation vermag bei solchen, dafür riechblinden Probanden Sensitivität zu erzeugen beziehungsweise diese bei initial androstenonsensitiven Menschen erhöhen (Wang L et al., 2004). Croy et al. konnten auch bei spezifischen Anosmien für andere Düfte durch ein Training Sensitivität induzieren (Croy et al., 2016). Schon bei Kindern lässt sich die positive Wirkung eines olfaktorischen Trainings darstellen (Mori et al., 2015). Bereits intrauterin erlernten Feten die Nahrungspräferenzen der Mütter und unterschieden nach der Geburt diese Düfte von unbekanntem (Schaal et al., 2000). Senioren demonstrierten keine deutliche Steigerung der Geruchssinns durch ein Riechtraining, allerdings schien dieses der altersbedingten Riechleistungsabnahme entgegenzuwirken (Schriever et al., 2014). Generell scheinen Frauen empfindlicher für Trainingseffekte zu sein als Männer (Dalton et al., 2002).

Riechtraining wird zum impliziten Lernen gezählt (Wilson et al., 2004). Manche Autoren vermuten hierbei plastische Mechanismen auf peripherer Ebene als Grundlage des Wahrnehmungslernvorgangs. Dies scheint durch eine Geruchsschwellenverbesserung bei unveränderten Identifikations- und Diskriminationswerten nach vermehrter Stimulation bekräftigt zu werden, da die Riechschwelle die periphere Riechfunktion abbildet (Moberg et al., 1999; Gudziol et al., 2009). Nach Training konnte eine verstärkte Signalübertragung des Riechepithels durch elektroolfaktografisch größere Summenpotenziale nachgewiesen werden. Durch ein Riechtraining wird der Epithelaufbau verändert und die ORN-Regeneration stimuliert. (Yee und Wysocki, 2001; Wang L et al., 2004). Der Großteil der Riechtrainingstudien verzeichnete jedoch eine Steigerung der höheren Riechleistungen Duftidentifikation und -diskrimination, was die Trainingswirkung auf zentraler Ebene verortete (Pekala et al., 2016). Neben der verbesserten kognitiven Verarbeitung der Geruchsinformation, erhöht das Training auch die Aufmerksamkeit für duftbezogene Aufgaben (Hähner et al., 2013). Kollndorfer et al. konnten nach einem Riechtraining im fMRT funktionelle Reorganisationsprozesse in mit dem Riechen assoziierten kortikalen Arealen darstellen (Kollndorfer et al., 2015). Mainland et al. zeigte ebenfalls Trainingseffekte auf die zentrale Verarbeitung der Duftinformation, indem einseitiges Riechtraining eines Duftstoffes bei dafür spezifisch anosmischen Probanden auch auf dem anderen Nasenloch Sensitivität erzeugte (Mainland et al., 2002). Weiterhin wurde eine Duftmolekül-unabhängige Trainingswirkung durch den alleinigen Schnüffelvorgang angenommen, indem der verstärkte

Luftstrom die auch als Mechanorezeptoren fungierenden ORN aktiviert (Grosmaître et al., 2007; Kollndorfer et al., 2014). Aktives Riechen ist für die Geruchswahrnehmung essentiell und verstärktes Schnüffeln befördert mehr Duftmoleküle zur Riechschleimhaut (Mainland und Sobel, 2006). Damm et al. schätzten den Trainingseffekt des Schnüffeln jedoch als nicht sehr ausgeprägt ein, da eine höhere Duftstoffkonzentration in einer deutlicheren Trainingswirkung resultierte und damit eine Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung des Riechtrainings nahelegte (Damm et al., 2014).

1.5. Lateralisation

Bernhard von Gudden gilt als der Begründer einseitiger Deprivationsstudien. Hierdurch ist es bei paarig angelegten Sinnesorganen möglich, die Einflüsse eines Reizes – beziehungsweise dessen Fehlen – auf die reizverarbeitenden Strukturen zu untersuchen. Die nicht verschlossene Seite ermöglicht dabei einen direkten Intrasubjektvergleich (Coppola und Coppola, 2012). Der Verschluss eines Nasenlochs oder die Durchtrennung des ersten Hirnnervens bei jungen Kaninchen führte auf der entsprechenden Seite jeweils zu unterentwickeltem Bulbusvolumen aufgrund verminderter Zellzahl (Gudden, 1870).

Um erhaltene Ergebnisse korrekt beurteilen zu können, ist die Kenntnis von strukturell-funktionellen Seitenunterschieden in Aufnahme und Verarbeitung der Geruchsinformation unabdingbar. Seitendifferenzen im Riechvermögen – und korrespondierend im Bulbusvolumen – werden bei 15-25 % der Bevölkerung beobachtet und sind teilweise durch einseitige Traumata, Tumoren, Sinusitis oder Nasenseptumdeviation erklärbar, treten jedoch auch aus bisher nicht geklärter Ursache auf (Hummel et al., 2013a; Altundag et al., 2014). Während allerdings die Unterschiede in der Riechfunktion mit steigendem Alter zuzunehmen scheinen, vermindert sich die Seitendifferenz der Bulbusvolumina (Gudziol et al., 2007; Hummel et al., 2013a). Bei passiver Präsentation rein olfaktorischer Duftstoffe ist es gesunden Probanden nicht möglich, diese einem Nasenloch zuzuordnen (Negoiias et al., 2013). Da ebenso Seitenunterschiede in der Riechstärke subjektiv nicht bemerkt werden, empfiehlt sich eine lateralisierte Testung zur Beurteilung des allgemeinen Riechvermögens (Welge-Lüssen et al., 2001). Binasal getestete Ergebnisse entsprechen in der Regel den Werten des besseren Nasenloches (Hornung et al., 1990). Eine seitenverschiedene Riechleistung wird als negativer prognostischer Faktor für ein späteres Auftreten einer Riechminderung angesehen (Gudziol et al., 2010).

Die Verarbeitung der olfaktorischen Reize geschieht zunächst ipsilateral, kann jedoch über die vordere Kommissur zum kontralateralen Nucleus olfactorius anterior kreuzen. Der

piriforme Kortex erhält vorwiegend ipsilaterale und wenige bi- sowie kontralaterale Informationen, während die höhere Duftverarbeitung beidhemisphärisch erfolgt (Wachowiak, 2010). Unabhängig davon welches Nasenloch uninasal stimuliert wurde, zeigten sich im fMRT beidseitige Aktivierungen der Amygdala, des piriformen Kortex und des vorderen Kortex cinguli sowie einseitig aktivierte linke Inselrinde und rechter orbitofrontaler Kortex (Savic, 2005). Es findet die auch bei anderen Sinnen anzutreffende, teilweise hemisphärenverschiedene, Aufgabenspezialisierung statt: die linke Hirnhälfte verarbeitet eher semantische Inhalte und Hedonik eines Duftes, während die rechte sich mehr mit dem Wiedererkennen eines Duftes befasst (Royet und Plailly, 2004). Unbekannte Düfte werden besser erkannt, wenn sie dem rechten Nasenloch präsentiert werden (Savic und Berglund, 2000). Während sich keine Seite einer besseren globalen Riechfunktion zuordnen ließ, konnten Hummel et al. eine gewisse Lateralisation für höhere Riechverarbeitungsaufgaben anhand des Zusammenhangs mit der Händigkeit zeigen: Rechtshänder diskriminierten Gerüche mit dem rechten Nasenloch besser und Linkshänder umgekehrt mit dem linken, während sich für die Schwellentests keine derartigen Unterschiede ergaben (Hummel et al., 1998). Insgesamt scheint die rechte Hemisphäre jedoch laut Frasnelli et al. stärker in die Geruchsverarbeitung involviert zu sein, da Riechtestwerte gesunder Probanden mit Volumen und Dicke des rechten orbitofrontalen Kortex korrelierten (Frasnelli et al., 2010).

2. Studienhintergrund, Ziele und Hypothesen

Der BO ist eine sehr plastische Struktur, dessen Volumen die Riechfunktion abbildet und der sich in Abhängigkeit von Stimulation oder Deprivation in Struktur und Funktion verändert. So wurde für verringerten peripheren Input verschiedener pathologischer Genese neben der verminderten Riechstärke auch eine ipsilaterale Atrophie des BO gefunden, wobei sich die Größe invers zur Krankheitsdauer verhält (Buschhüter et al., 2008; Altundag et al., 2014). Umgekehrt führt ein „Mehr“ an Input durch Beseitigung der Deprivationsursache zu einer Bulbusvolumenzunahme (Gudziol et al., 2009). Eine ebenfalls vermehrte Stimulation wird durch wiederholte systematische Duftexposition im Sinne eines Riechtrainings erzielt, was dementsprechend zu verbesserter Riechleistung führt (Hummel et al., 2009). Der mit zunehmendem Lebensalter abnehmende Geruchssinn wird genauso vom Volumen des BO gespiegelt wie Seitendifferenzen im Riechvermögen (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2013a). All dies legt gemäß der „bottom-up“-Theorie eine maßgebliche Abhängigkeit der Riechkolbengröße von der Signalmenge des Epithels nahe (Mazal et al., 2014).

Doch auch zentralnervöse Krankheiten scheinen einen Einfluss auf die BO-Größe zu haben. Patienten mit Depression beziehungsweise Temporallappenepilepsie weisen ein gestörtes Riechvermögen und ein kleineres Bulbusvolumen auf als gesunde Kontrollpersonen (Negoiias et al., 2010; Hummel et al., 2013b). Auch hier zeigt sich ein besserer Geruchssinn nach antidepressiver Therapie (Pause et al., 2001). Absteigende kortikale Einflüsse interagieren auf vielfältige Weise mit der Wahrnehmung und Verarbeitung von Duftreizen, so dass die Riechleistung auch von individuellen Faktoren wie etwa bisheriger Riecherfahrung, Aufmerksamkeit und Hunger verändert wird (Thomas-Danguin et al., 2014; Hanci und Altun, 2016). Mainland et al. konnten ebenfalls einen zentralen Einfluss auf den Geruchssinn zeigen, indem isoliert Androstenon-anosmische Probanden nach einseitigem Riechtraining mit diesem Duft auf beiden Nasenlöchern dafür sensitiv waren (Mainland et al., 2002).

In dieser Studie sollte mit einem ähnlichen Ansatz geprüft werden, ob ein 4-monatiges lateralisiertes Riechtraining bei gesunden Probanden das allgemeine Riechvermögen sowie das Volumen des BO modifiziert. Weiterhin sollte anhand der einseitigen Stimulation untersucht werden, welche Einflüsse einer möglichen Größenveränderung zugrundeliegen. Hierbei würde eine vorrangig auf peripheren Mechanismen beruhende Bulbusvolumenänderung nur auf der trainierten Seite auftreten. Sollte das Training dagegen zu einem bilateralen Effekt führen, ließen sich daraus auch absteigende zentrale („top-down“) Einflüsse auf das Volumen des BO ableiten.

Hypothesen

Ein 4-monatiges Riechtraining führt bei gesunden Teilnehmern zu einer verbesserten allgemeinen Riechleistung und vergrößertem Volumen des BO.

Das olfaktorische Training eines Nasenlochs führt dabei zu einer beidseitigen Bulbusvolumenzunahme.

Zwischen beiden Geschlechtern zeigen sich Unterschiede im Riechvermögen und der Trainingswirkung, wobei Studienteilnehmerinnen besser abschneiden.

Der Geruchssinn wird durch das Training für die Probanden im täglichen Leben an Bedeutung gewinnen.

3. Material und Methoden

3.1. Allgemeines zum Studiendesign

Diese kontrollierte prospektive Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss des einseitigen Riechtrainings auf das Volumen des Bulbus olfactorius sowie das allgemeine Riechvermögen mit der Fragestellung, ob sich dieses lateralisiert verbessern lässt. Hierbei absolvierten 97 gesunde Probanden ein 4-monatiges Riechtraining. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und nach ausführlicher Aufklärung über Umfang, Nutzen und Risiken der Studie sowie der Möglichkeit, jederzeit die Teilnahme ohne Angabe von Gründen zu beenden. Die Einwilligung der Testpersonen in die Studienbedingungen wurde schriftlich festgehalten. Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung von 15 Euro pro Stunde. Die Studie entsprach den Anforderungen der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät „Carl Gustav Carus“ der Technischen Universität Dresden geprüft (EK85032011).

3.2. Testpersonen

Die Rekrutierung von Studienteilnehmern erfolgte durch Aushänge auf dem Gelände der Technischen Universität Dresden sowie Zeitungsannoncen. Insgesamt konnten 97 freiwillige Probanden mit einem Durchschnittsalter von 23,7 Jahren ($SD \pm 4,2$ Jahre) bei einer Altersspannweite von 19 bis 43 Jahren in die Auswertung einbezogen werden. Davon waren 35% ($N = 34$) männlich und 65% ($N = 63$) weiblich. Alle Probanden waren gesund und erfüllten die im Folgenden näher dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Nichtraucher
- Normales Riech- und Schmeckvermögen

Ausschlusskriterien:

- Gesundheitliche Beeinträchtigungen, welche mit Störungen des Riechvermögens einhergehen können (z.B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz)
- Dauerhafte Einnahme die Riechfunktion beeinträchtigender Medikamente (z.B. Zytostatika)
- Akute und chronische Entzündungen der Nase bzw. Nasennebenhöhlen sowie relevante Vor- und Begleiterkrankungen im HNO-Bereich
- MRT-spezifische Ausschlusskriterien:
 - Schwangerschaft
 - Platzangst
 - Personen mit Herzschrittmacher, Insulinpumpen und Endoprothesen bzw. anderen Arten von Metall im Körper (wie beispielsweise Herzklappenersatz, Clips)

Die Probanden verfügten über ein subjektiv nicht beeinträchtigtes Riechvermögen und durften keine pathologischen Auffälligkeiten in der endoskopischen Untersuchung zeigen. Von den ursprünglich 136 getesteten Personen schieden 22 aufgrund dieser Kriterien aus; weitere 17 Probanden erschienen nicht zu den Nachuntersuchungen.

3.3. Untersuchungsablauf

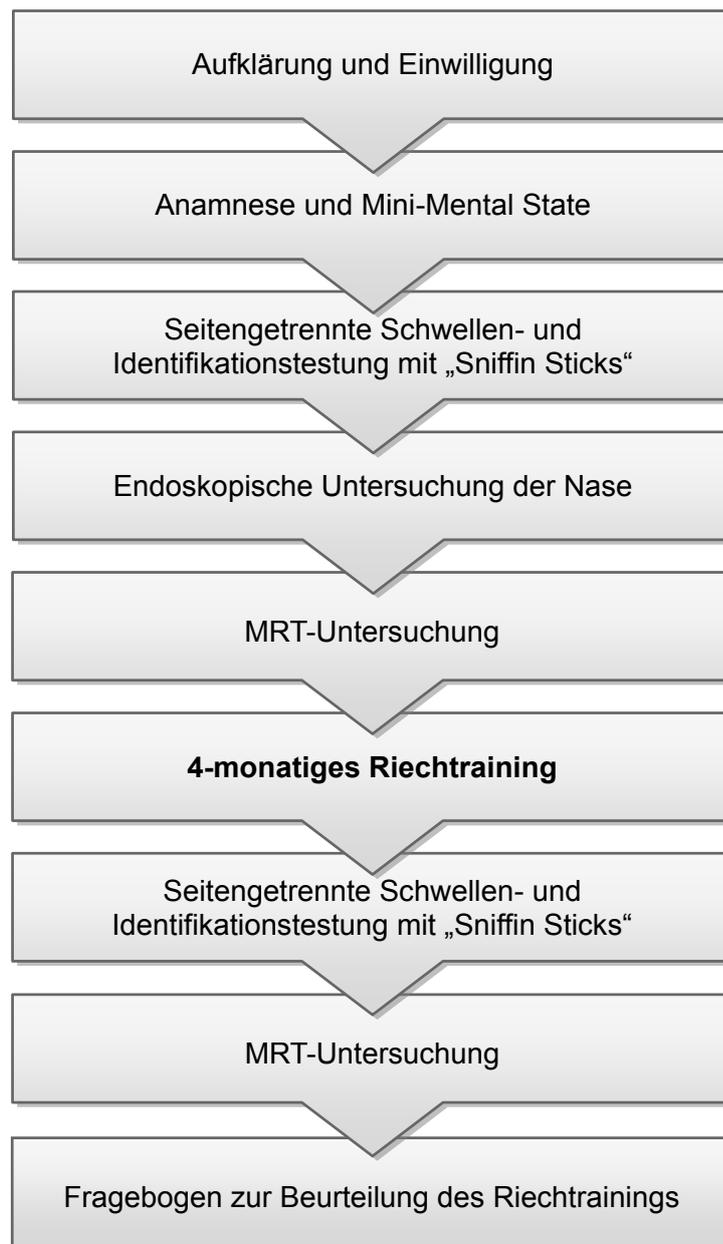


Abbildung 3: Versuchsablauf

3.3.1. Anamnese und Fragebögen

Nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Probanden wurde zunächst ein Anamnesegespräch mit den Teilnehmern geführt. Hier wurde neben allgemeinen Angaben wie Körpergröße, -gewicht, Alter und Beruf der Genuss von Nikotin und Alkohol sowie die Ausgesetzttheit gegenüber Chemikalien und Stäuben erfragt. Weiterhin wurde die allgemeine und HNO-spezifische medizinische Vorgeschichte inklusive Operationen im Kopf-Hals-

Bereich erhoben. Im Anschluss sollten die Probanden ihr Riech- und Schmeckvermögen sowie die Nasenatmung beurteilen.

Der vor Beginn und im Rahmen der Untersuchungen nach dem Riechtraining beantwortete Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ diente der Einschätzung der subjektiven Wichtigkeit des Geruchssinnes für die Probanden (Croy et al., 2010). Hierzu waren 20 Aussagen zu bewerten, wobei zu entscheiden war, ob die Aussage „vollkommen zutrifft“, „überwiegend zutrifft“, „eher nicht zutrifft“ oder „überhaupt nicht zutrifft“. Der Fragebogen ließ sich weiter in die 3 Subskalen B = Bewertung und Assoziation der Geruchswahrnehmung, A = Anwendung im Alltag und K = Konsequenz unterteilen. Jeder Subskala waren 6 Aussagen zugeordnet. Dabei umfasste die Skala B Aussagen wie beispielsweise: „Bestimmte Gerüche lösen bei mir sofort eine Menge Erinnerungen aus“ und erfragte somit die eher unbewusst ablaufenden Verknüpfungen mit Erinnerungen und Gefühlen sowie der Bewertung von Personen im Zusammenhang mit dem Geruch. Die Subskala A zielte auf die Anwendung des Geruchssinnes im alltäglichen Leben ab, wie zum Beispiel in der Aussage: „Ich rieche an meiner Kleidung um festzustellen, ob sie gewaschen werden muss“. Aussagen wie: „Wenn der Geruch eines Shampoos mir nicht gefällt, kaufe ich es nicht“ spiegelten wider, inwieweit der Geruchssinn das Handeln beeinflusst und wurden in der Subskala K zusammengefasst. Die Summe der Einschätzungen aus diesen 3 Skalen ergaben den Gesamtwert. Im Fragebogen waren 2 weitere Aussagen enthalten, welche nicht mit zum Gesamtwert gezählt wurden und als Subskala L = Lügenskala die Aggravationstendenz der Probanden feststellen sollten. Damit ließen sich Einschätzungen treffen, inwieweit die Testpersonen vermeintlich erwünschte Antworten geben. Hierzu zählten Aussagen wie: „Es ist mir wichtiger, riechen zu können als sehen oder hören zu können“.

Im Anschluss an das absolvierte Riechtraining war durch die Probanden der selbst entworfene „erweiterte Riechfragebogen“ auszufüllen. Hier wurde nach subjektiv wahrgenommenen Veränderungen des Riechvermögens im Vergleich zu der Zeit vor dem Training gefragt und diese näher spezifiziert. So wurde beispielsweise erfragt, ob eine individuelle Verbesserung oder Verschlechterung des Riechens festgestellt wurde und ob sich dies nur auf die trainierten Düfte oder auf den Geruchssinn allgemein bezog. Alle Aufklärungs- und Fragebögen sind im Anhang dargestellt.

3.3.2. Mini-Mental State (MMS)

Der MMS ist ein einfacher, valider, schnell durchzuführender (5-10 Minuten) Test zur Einschätzung von kognitiven Beeinträchtigungen. Er wurde 1975 von Folstein et. al entwickelt und findet mittlerweile im klinischen Alltag vielfältige Verwendung als Screening-Test, welcher selbstverständlich keine ausführliche klinisch-psychologische Untersuchung und Diagnostik ersetzen kann (Testunterlagen im Anhang). Der MMS-Test wird in Form eines Interviews durchgeführt und gliedert sich in 2 Teile. Im ersten Teil wird räumlich-zeitliche Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit geprüft. Hierzu wurden die Probanden zunächst nach Ort und Datum befragt. Anschließend wurden ihnen 3 einfache Begriffe genannt („Hund, Ball, Auto“), welche sie wiederholen und sich merken sollten. Nachdem die Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sowie das Rechenvermögen bewertet wurden, indem die Testpersonen von 100 an in 7er-Schritten rückwärts zählten, erfolgte die erneute Abfrage der 3 genannten Begriffe. Der zweite Teil des MMS umfasst die komplexe Sprache und Sprachverständnis, Lesen, Schreiben und Zeichnen. Ersteres wurde getestet indem die Probanden aufgefordert wurden, zwei Dinge im Untersuchungsraum – beispielsweise einen Stift und eine Uhr – zu benennen, einen Zungenbrecher nachzusprechen und einen verbalen dreistufigen Befehl des Untersuchers auszuführen. Die letzten 3 Aufgaben wurden schriftlich gestellt: zunächst wurden die Probanden gebeten, eine Handlungsanweisung zu lesen und zu befolgen („Schließen Sie bitte für zwei Sekunden die Augen.“). Die Fähigkeit zu Schreiben wurde durch einen einfachen Satz, der spontan zu schreiben war, überprüft. Dieser sollte Subjekt und Verb enthalten sowie einen Sinn ergeben. Abschließend war eine polygone Figur aus zwei sich überlappenden Fünfecken zu kopieren. Zur Auswertung wurden die Punkte aus den 11 Fragen addiert und daraus der Gesamtwert gebildet. Es können maximal 30 Punkte im MMS-Test erreicht werden, dies spricht für uneingeschränkte kognitive Fähigkeiten. Bei Werten unter 25 Punkten ist von einer Beeinträchtigung auszugehen, welche eine Teilnahme an der Studie ausgeschlossen hätte (Folstein et al., 1975).

3.3.3. Sniffin Sticks

Die psychophysische Riechtestung erfolgte mit den „Sniffin Sticks“. 1996 von Kobal et al. entwickelt und von der Firma Burghart Messtechnik vertrieben, stellen die Sticks eine standardisierte Methode zur Untersuchung des orthonasalen Riechvermögens dar, welche im europäischen Raum im klinischen Alltag zur Anwendung kommt (Kobal et al., 1996). Dieses Testverfahren zählt zu den subjektiven Riechtests, da es die Mitarbeit der Testperson erfordert.

Bei den „Sniffin Sticks“ handelt es sich um Filzstifte, welche jedoch statt Farbe Duftstoffe enthalten (siehe Abbildung 4). Die Stifte haben eine Länge von 14 cm und einen inneren Durchmesser von ca. 1,3 cm. Der Tampon im Inneren enthält 4 ml eines Gemisches aus dem Lösungsmittel Propylenglykol und eines Duftstoffes in einem definierten Verdünnungsverhältnis (Hummel et al., 1997). Sobald die Verschlusskappe entfernt wird, erfolgt die Freisetzung des Duftes in konstanter Konzentration. Um eine Geruchsbelastung des Raumes und das Austrocknen des Riechstiftes zu vermeiden, sollte der Stift nur kurz zur Darbietung geöffnet und anschließend sofort wieder verschlossen werden (Hummel, 2004).

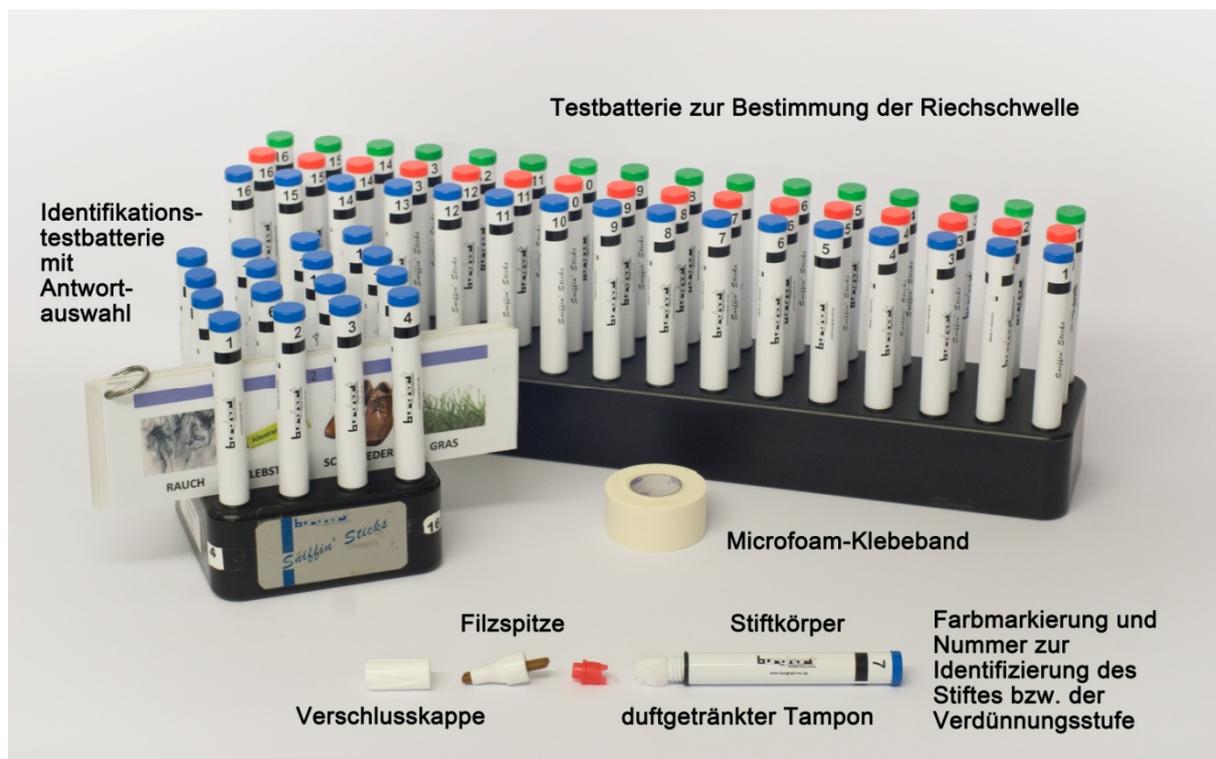


Abbildung 4: Testbatterien für Schwellen- und Identifikationstestung sowie Darstellung der Bestandteile eines Sniffin Sticks

Der komplette „Sniffin Sticks“-Test besteht aus 3 Testbatterien, mit denen die verschiedenen Riechfunktionen Schwelle, Geruchsdiskrimination und -identifikation getestet werden und wird davon abgeleitet auch kurz TDI-Test („Threshold“, „Discrimination“, „Identification“) genannt. Während die Schwellentestung prüft, ab welcher Konzentration der Proband Düfte wahrnehmen kann, wird mittels Diskriminations- und Identifikationstest die zentrale Verarbeitung von Gerüchen in Form von Unterscheidung verschiedener Düfte beziehungsweise korrektem Benennen eines Duftstoffes untersucht. In dieser Studie wurden die Tests für jedes Nasenloch getrennt durchgeführt, da das lateralisierte Riechvermögen

von Interesse war. Dazu wurde das jeweils nicht zu untersuchende Nasenloch mit Microfoam-Pflaster verklebt (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5: Lateralisierte Riechtestung einer verblindeten Probandin

Das nicht zu testende Nasenloch wurde mit Klebeband verschlossen.

In jeder Einzeltestung können maximal 16 Punkte erreicht werden. Zur Auswertung und Beurteilung der Ergebnisse stehen dem Untersucher altersadaptierte Normwerte für jeden Test als auch für den Gesamt-TDI-Wert zur Verfügung (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007b). Dieser ergibt sich aus der Addition der in den Einzeltests erreichten Werte, so dass bei gesunden Probanden bis zu 48 Punkte erreicht werden können. Nicht immer kommen alle Testbatterien zur Anwendung. So wurde in dieser Studie nur Riechschwelle und Identifikation bestimmt, was sich für Personen ohne kognitive Beeinträchtigungen empfiehlt (Hummel et al., 1997). Weiterhin korrelieren nur Riechschwellenwerte und Identifikationstestwerte mit dem Volumen des Bulbus olfactorius (Buschhüter et al., 2008). Da hier subjektiv riechgesunde Probanden getestet werden sollten, wurde bei der Auswahl der Teilnehmer das Hauptaugenmerk auf die Einschätzung der eigenen Riechleistung gelegt. Um jedoch ein gewisses Riechvermögen zu gewährleisten und mögliche unerkannte Riechstörungen ausschließen zu können, wurde als Toleranzgrenze ein Schwellenwert von mindestens 5 sowie ein Wert über 11 im Identifikationstest festgelegt (Hummel et al., 2007b).

Bestimmung der Riechschwelle

Die Testbatterie zur Schwellentestung besteht aus 48 Sticks, welche in 16 Triplets angeordnet sind. Jeweils ein Riechstift eines Triplets enthält Phenylethylalkohol (= PEA, Rosenduft), während die anderen mit geruchsneutralem Lösungsmittel befüllt sind. Die duftstoffhaltigen Stifte bilden eine 16-stufige Verdünnungsreihe mit einem Verdünnungsverhältnis von 1:2, beginnend mit der höchsten PEA-Konzentration von 4 % (Hummel et al., 1997; Lötsch et al., 2004).

Um ein möglichst unverfälschtes Testergebnis zu gewährleisten, durften die Teilnehmer eine Stunde vor Beginn der Untersuchung keine Speisen und geschmackvollen Getränke mehr zu sich nehmen sowie rauchen oder Kaugummi kauen. In einem ruhigen, geruchsarmen Raum wurde der Proband zunächst ausführlich in den Testablauf eingewiesen. Anschließend erfolgte die Verblindung mittels einer Schlafmaske, um eine visuelle Identifikation des richtigen Stiftes zu vermeiden. Der Proband wurde nun mit dem zu erkennenden Rosenduft vertraut gemacht. Seine Aufgabe war es, aus drei präsentierten Stiften den duftstoffhaltigen herauszufinden. Hierbei wurde das „triple-forced-choice“-Verfahren angewendet. Das heißt, die Testperson musste sich immer für einen Riechstift entscheiden, auch wenn sie meinte, alle Stifte beziehungsweise keiner würde duften. Die Stifte eines Triplets wurden dem Probanden in randomisierter Reihenfolge nacheinander für 3 Sekunden in einem Abstand von etwa 2 cm unter die Nase gehalten. Dazwischen wurde eine Pause von etwa 3-5 Sekunden und zwischen der Darbietung der einzelnen Triplets ein Intervall von 20 Sekunden beachtet, um eine Desensibilisierung zu vermeiden (Hummel et al., 1996b).

Beginnend mit der geringsten wurde auf diese Weise die Konzentration in Zweierschritten erhöht, bis der Proband eine Verdünnungsstufe richtig erkannt hat, indem er zweimal hintereinander den riechenden Stift korrekt identifizierte. Dies stellte den ersten Wendepunkt und Startpunkt der Untersuchung dar. Wie in Abbildung 6 verdeutlicht, wurde nun das Triplet mit der nächstniedrigeren PEA-Konzentration präsentiert. Bei richtigem Erkennen wurde so die Konzentration verringert, bis eine Stufe nicht oder nur einmal korrekt identifiziert wurde, was den zweiten Wendepunkt markierte. Darauf erfolgte eine erneute schrittweise Konzentrationserhöhung bis zum nächsten Wendepunkt. Auf diese Weise wurden 7 Umkehrpunkte festgelegt. Der Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte ergab den Wert für die Riechschwelle (Hummel et al., 1997; Lötsch et al., 2004).

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

Abbildung 6: Bestimmung der Riechschwelle

An den Stiftnummern 1-16 lassen sich die PEA-Konzentrationen der jeweiligen duftstoffgefüllten Riechstifte erkennen, wobei 1 die höchste und 16 die niedrigste Konzentration darstellt. Durch die Pfeile ist die Richtung festgelegt, in der die Triplets in der jeweiligen Reihe präsentiert werden. Wurde der riechende Stift eines Triplets richtig erkannt, ist dies mit einem roten "X" gekennzeichnet, ein Nichterkennen ist durch ein "-" vermerkt. Die Wendepunkte jeder Reihe sind umkreist, wobei die letzten 4 Wendepunkte, aus welchen sich der Gesamtwert errechnet, grün gefärbt sind. In diesem Beispiel ergibt der Schwellenwert $(10+8+10+9) : 4 = 9,25$.

Während der Testdurchführung erhielt der Proband keinen Hinweis auf die Richtigkeit seiner Entscheidungen (Doty et al., 2003). Auch eine mehrfache Darbietung eines Stiftes war unzulässig (Hummel et al., 2007a). Beides sorgte für eine höhere Objektivität des Riechtests. Zur weiteren Standardisierung wurden die Antworten der Teilnehmer nicht von Hand erfasst, sondern mit Hilfe des speziell für diesen Zweck entworfenen Computerprogramms „OLAF“ (Hummel C et al., 2012). So konnten Übertragungsfehler vermieden werden.

Identifikationstest

Im Gegensatz zum Schwellentest handelt es sich beim Identifikationstest um einen überschwelligen Test. Die 16 Riechstifte enthalten 16 verschiedene Gerüche in deutlich wahrnehmbarer Konzentration. Diese wurden dem nicht verblindeten Probanden nacheinander präsentiert. Seine Aufgabe war es, aus 4 möglichen Antworten, welche in

schriftlicher und bildlicher Form vorliegen, diejenige auszuwählen, welche den Duft am ehesten charakterisiert. Auch hier musste sich der Teilnehmer zwingend für eine Antwort entscheiden. Dies wird „multiple-forced-choice“ genannt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die möglichen Antworten, wobei die richtigen fett gedruckt sind. Bei der Auswahl der Düfte und Distraktoren wurde darauf geachtet, dass sich diese in Intensität und Hedonik ähneln sowie dem Probanden vertraut sind (Hummel et al., 1997).

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

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten zum Identifikationstest

Die korrekten Duftbezeichnungen wurden fett markiert. Beispielantworten eines Probanden wurden blau hinterlegt. Somit ergibt sich hier ein Identifikationstestwert von 12 Punkten für 12 richtige Antworten.

3.3.4. MRT

Die Magnetresonanz- oder Kernspintomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, dessen Stärke in der Darstellung von Weichteilgeweben liegt. Hierbei werden die Aufnahmen durch ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse in Form von Radiowellen erzeugt. Es findet somit keine Belastung mit ionisierenden Strahlen statt, allerdings ist eine mögliche Interaktion mit im Körper befindlichen Metallteilen (z.B. Prothesen) zu beachten. In der HNO wird die Kernspintomographie beispielsweise zur Darstellung des Bulbus olfactorius im Rahmen diagnostischer Fragestellungen genutzt. Dies war auch in dieser Studie Ziel der Untersuchungen.

Auf die physikalischen Grundlagen der MRT soll hier im Folgenden vereinfacht eingegangen werden:

Eine Grundvoraussetzung für die Bildgebung mittels MRT ist das Vorhandensein von Atomen mit ungerader Protonenzahl, da diese über die Eigenschaft des Spin verfügen. Das bedeutet, dass sie sich um ihre eigene Achse drehen und somit ähnlich einer Spule durch die bewegte Ladung einen Strom erzeugen, woraus ein Magnetfeld entsteht. Die Atome verhalten sich also entsprechend einem kleinen Stabmagneten. Wasserstoffprotonen, welche im Körper ubiquitär in freier Form oder an Fettsäuren gebunden vorkommen, sind aufgrund dessen hervorragend geeignet. Diese Protonen liegen normalerweise im Körper ungeordnet vor und ihre Spin-Achsen weisen in verschiedene Richtungen, weshalb der menschliche Körper nicht magnetisch ist. Wird nun von außen ein starkes Magnetfeld angelegt, so richten sich die kleinen Magnete parallel bzw. antiparallel zur Feldrichtung aus, wobei der antiparallele Zustand der energiereichere ist. Zusätzlich zum Eigen-Spin rotieren sie dabei wie ein taumelnder Kreisel mit einer bestimmten Frequenz um die Magnetfeldhauptachse. Diese Drehbewegung wird Präzession genannt, die Frequenz ist die Präzessions- oder Larmorfrequenz und verhält sich proportional zur Magnetfeldstärke. Dabei befinden sich die Protonen an verschiedenen Positionen auf der Kreisbahn um die Hauptachse des Magnetfeldes. Durch einen eingestrahlten Hochfrequenzimpuls mit der gleichen Frequenz wie die Präzessionsfrequenz kommt es zum Mitschwingen der Protonen (Resonanz). Hierbei kehren sich die parallel ausgerichteten kleinen Dipole um und liegen somit im energiereichen antiparallelen Zustand vor, was als Anregung bezeichnet wird. Weiterhin erfolgt eine Synchronisation der Protonenposition auf der Kreisbahn. In der MRT wird nicht das Magnetfeld jedes einzelnen Protons registriert, sondern die Gesamtmagnetisierungsrichtung in Form eines Vektorpfeils angegeben. Die Synchronisierung der Protonenposition führt zu einer seitlichen Auslenkung des Gesamtmagnetisierungsvektors, welcher vorher in Richtung der Hauptmagnetfeld-achse zeigte. Der Grad dieser Auslenkung wird durch den Flip-Winkel festgelegt. Nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses kehren die angeregten Protonen wieder in ihren asynchronen energiearmen Ausgangszustand zurück. Dabei strahlen sie Energie ab, welche als Antwortsignal gemessen wird und die Grundlage für das MRT-Bild darstellt. Dieser Prozess wird auch als Relaxation bezeichnet und ist durch T1- sowie T2-Zeit näher charakterisiert. Beide Zeiten sind je nach Gewebe und dessen Flüssigkeitsgehalt verschieden und erlauben eine Differenzierung. Als T1-Zeit bzw. longitudinale Relaxationszeit wird die Dauer bezeichnet, bis sich nach Beendigung des Hochfrequenzimpulses der Gesamtmagnetisierungsvektor wieder parallel zur Hauptmagnetfeldachse befindet. Die T2- oder auch transversale Relaxationszeit beschreibt die Zeit der Abnahme der durch Auslenkung des Vektors entstandenen Quermagnetisierung.

Ein MRT-Scanner (Vergleich Abbildung 7) ist aus verschiedenen Magneten aufgebaut. Das Hauptmagnetfeld wird durch eine heliumgekühlte supraleitende Spule gebildet, die ein stromunabhängiges starkes Magnetfeld ermöglicht. In dieser Spule liegen weitere sogenannte Gradientenspulen, deren schwächere Magnetfelder das Hauptmagnetfeld überlagern sowie Hochfrequenzspulen, welche als Sendespulen den Hochfrequenzimpuls einstrahlen und als Empfangsspulen das Antwortsignal erfassen. Dabei ermöglichen es die überlagerten Magnetfelder der Gradientenspulen, die empfangenen Signale einer bestimmten Schicht zuzuordnen.



Abbildung 7: Aufbau Magnetresonanztomograph (modifiziert nach (Kauffmann et al., 2001))

Je nach Zielstellung der Untersuchung und gewünschtem Bildkontrast kommen verschiedene Sequenzen mit definierten Einstellparametern zur Anwendung. Zu diesen Parametern zählt der als Repetitionszeit (TR) bezeichnete zeitliche Abstand zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen. Die Echozeit (TE) ist als Intervall zwischen Anregungsimpuls und Messung des Antwortsignals definiert. Werden beispielsweise eine lange TR und TE gewählt, was als T2-Gewichtung bezeichnet wird, ist der Bildkontrast vornehmlich durch die T2-Zeiten der Gewebe bedingt. Gewebe mit langer T2-Zeit wie Liquor erscheinen im Bild hell, während z.B. Muskeln als Gewebe mit kurzer T2-Zeit dunkel dargestellt werden. Demgegenüber ist eine T1-Gewichtung durch kurze TR und TE gekennzeichnet, was zur hellen Abbildung von durch kurze T1-Zeiten charakterisierten Geweben wie Fett oder der

weißen Gehirnschubstanz führt, während sich die graue Substanz durch ihre lange T1-Zeit dunkel darstellt (Kauffmann et al., 2001; Reiser et al., 2011).

In dieser Studie wurde ein 1,5 Tesla MRT-Scanner von Siemens (Magnetom „Sonata syngo A35“) der Abteilung für Neuroradiologie des Uniklinikums Dresden für die Untersuchungen verwendet. Zunächst wurde der jeweilige Proband auf dem Untersuchungstisch gelagert und das Gerät anhand einiger kurzer Aufnahmen ausgerichtet. Um Bewegungsartefakten vorzubeugen, sollten die Testpersonen während der gesamten Untersuchung die Augen geschlossen halten. Nun erfolgte die Darstellung des BO. Hierzu wurde die vordere und mittlere Schädelgrube in einer T2-gewichteten Sequenz abgebildet (Buschhüter et al., 2008). Anschließend wurde eine strukturelle T1-gewichtete Sequenz des gesamten Kopfes angefertigt. Diese Aufnahmen dienten dem Ausschluss etwaiger pathologischer Auffälligkeiten und wurden durch die Neuroradiologen dahingehend überprüft. Die am Scanner eingestellten Parameter der jeweiligen Sequenzen sind in Tabelle 2 dargestellt.

	Strukturelle Aufnahmen	BO-Aufnahmen
Wichtung	T1	T2
Repetitionszeit (TR)	2180 ms	4800 ms
Echozeit (TE)	3,93 ms	152 ms
Flipwinkel	15 Grad	150 Grad
Schichtdicke	1 mm	2 mm
Matrix	384x384 Voxel (Voxelgröße 0,7x0,7x1mm)	256x256 Voxel (Voxelgröße 0,5x0,5x2 mm)
Schichten	127-224	30

Tabelle 2: MRT-Voreinstellungen

Während die strukturellen Aufnahmen einmalig vor Beginn des Riechtrainings durchgeführt wurden, fand die BO-Bildgebung sowohl davor als auch danach statt, um eine Volumenänderung des BO zu dokumentieren.

3.3.5. Duftauswahl

Die Düfte für das Riechtraining wurden anhand des von Henning 1916 erstellten „Geruchsprismas“ (siehe Abbildung 8) ausgewählt. Analog zu den Grundfarben in der Farbenlehre ging er von 6 Basisgeruchsqualitäten (blumig, fruchtig, würzig, harzig, faulig, brenzlich) aus, welche er in den Ecken eines regelmäßigen trigonalen Prismas anordnete. Diese dienen als Bezugspunkte, anhand derer sich alle anderen Düfte auf der Oberfläche des Prismas in Relation zu diesen beschreiben lassen.

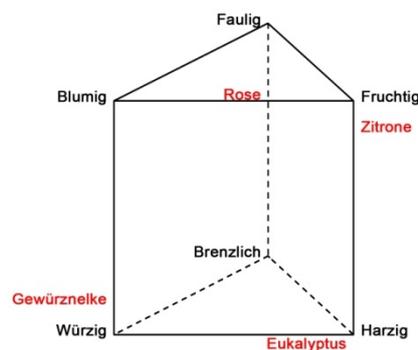


Abbildung 8: Geruchsprisma (mod. nach Henning, 1916)

Rot vermerkt sind die Trainingsdüfte an ihrer entsprechenden Position im Prisma.

Mit Rosenduft (PEA) als Vertreter der blumigen Düfte, Eukalyptus (1,8-Cineol) als harzigen Geruch, dem fruchtigen Zitronenduft (Citronellal) sowie Gewürznelke (Eugenol) aus der Ecke der würzigen Düfte waren 4 der 6 Basisgeruchsqualitäten in den Trainingsdüften vertreten (Henning, 1916). Alle Duftstoffe wurden in deutlich überschwelliger Konzentration verwendet, waren leicht zu identifizieren und von angenehmer Hedonik, um die Akzeptanz des Riechtrainings zu erhöhen. Während Rosen- und Zitronenduft vorwiegend über den N. olfactorius wahrgenommen werden, verfügen Gewürznelke und Eukalyptus obendrein über eine trigeminale Komponente. Zusammen mit der Vielfalt in der Trainingsduftauswahl führt dies über die Aktivierung vieler Sinnesrezeptoren zu einem maximalen Effekt (Kobal und Hummel, 1988).

3.3.6. Riechtraining

Im Anschluss an die Voruntersuchungen wurde jeder Proband entsprechend des zu trainierenden Nasenlochs zufällig einer der zwei Gruppen „Links“ oder „Rechts“ zugeteilt und erhielt 4 braune 50ml-Schraubgläschen. Darin befand sich jeweils ein mit 4ml Duftstoff getränkter Mulltupfer, welcher als Trägermedium diente und durch Oberflächenvergrößerung eine gleichmäßigere Duftabgabe bewirkte. Die Riechproben waren mit einem Etikett versehen, welches die Bezeichnung des jeweiligen Duftes sowie Aufbewahrungs- und Warnhinweise enthielt (siehe Abbildung 9).



Abbildung 9: Trainingsdüfte Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke

Bei Übergabe wurden die Probanden ausführlich in die Durchführung des einseitigen Riechtrainings und insbesondere die verschiedenen Methoden zum Verschließen des nicht trainierten Nasenlochs eingewiesen: so konnten sie für die Trainingszeit entweder ein Nasenloch mittels mitgegebenem Microfoam-Pflaster verkleben oder mit der Fingerbeere verschließen, wobei darauf zu achten war, keinen Druck auszuüben, da dies auch die Durchgängigkeit des zu trainierenden Nasenlochs beeinträchtigt hätte. Über einen Zeitraum von 4 Monaten hinweg sollten die Teilnehmer mit immer demselben Nasenloch jeweils morgens und abends an jedem der 4 Düfte für etwa 10 Sekunden bewusst schnüffeln und

die Schraubgläschen anschließend sofort wieder verschließen, um ein Austrocknen oder Kontamination zu vermeiden. Des Weiteren war einmal wöchentlich ein Eintrag in das mitgegebene Riechtagebuch zu schreiben, wobei die Regelmäßigkeit des Trainings, die subjektive Intensität der Düfte sowie eventuelle Besonderheiten wie beispielsweise Krankheiten oder Allergien erfasst wurden. Details zur Probandeninformation für die Durchführung des Riechtrainings sowie eine Beispielseite des Riechtagebuchs sind im Anhang aufgeführt.

3.4. Auswertung

3.4.1. Bestimmung der Bulbusvolumina

Zur Auswertung der MRT-Aufnahmen hinsichtlich des BO-Volumens wurde die 3D Visualisierungssoftware Amira 5.3.3 (FEI Visualization Sciences Group, Hillsboro, USA) verwendet. Wie 2009 von Rombaux et. al beschrieben und in Abbildung 10 dargestellt, wurde in der Koronarebene die Kontur des BO in jeder Schicht manuell umrandet (Rombaux et al., 2009b). Die vordere Begrenzung war dabei als diejenige Schicht definiert, in welcher die Bulbusstruktur beim Durchsehen der Schnittbilder in anterior-posteriorer Richtung erstmalig erschien. Der Übergang in den Tractus olfactorius als hintere Begrenzung des BO konnte sich entweder abrupt und damit gut erkennbar oder kontinuierlich vollziehen. Da im letzteren Fall eine genaue Kennzeichnung schwierig war, wurde die Schicht mit dem größten Flächenunterschied zwischen zwei aufeinanderfolgenden Schnittbildern als Übergang festgelegt. Auf diese Weise wurden der rechte und linke BO markiert, woraus Amira durch Addition der Flächen und Multiplikation mit der Schichtdicke von 2 mm automatisch das Volumen der Bulbi in mm^3 errechnete. Dieser Wert wurde schließlich mit 1,2 multipliziert, um den Volumenverlust auszugleichen, welcher bei MRT-Aufnahmen durch den Gap-Faktor von 0,2 entsteht. Der Gap- oder Distanzfaktor beschreibt den Abstand zwischen den aufgenommenen Schichten, der keine Daten enthält, wobei ein Faktor von 0,2 einem Abstand von 20% der Schichtdicke entspricht. Alle Messungen wurden zweimal durch denselben Untersucher durchgeführt und der Mittelwert daraus als definitives Volumen angenommen. Wichen die erhaltenen Volumina der ersten und zweiten Messung um mehr als 10% voneinander ab, so wurde dieser BO erneut vermessen und das Ergebnis mit dem Wert aus den ersten Messungen gemittelt, welcher sich weniger als 10% davon unterschied.

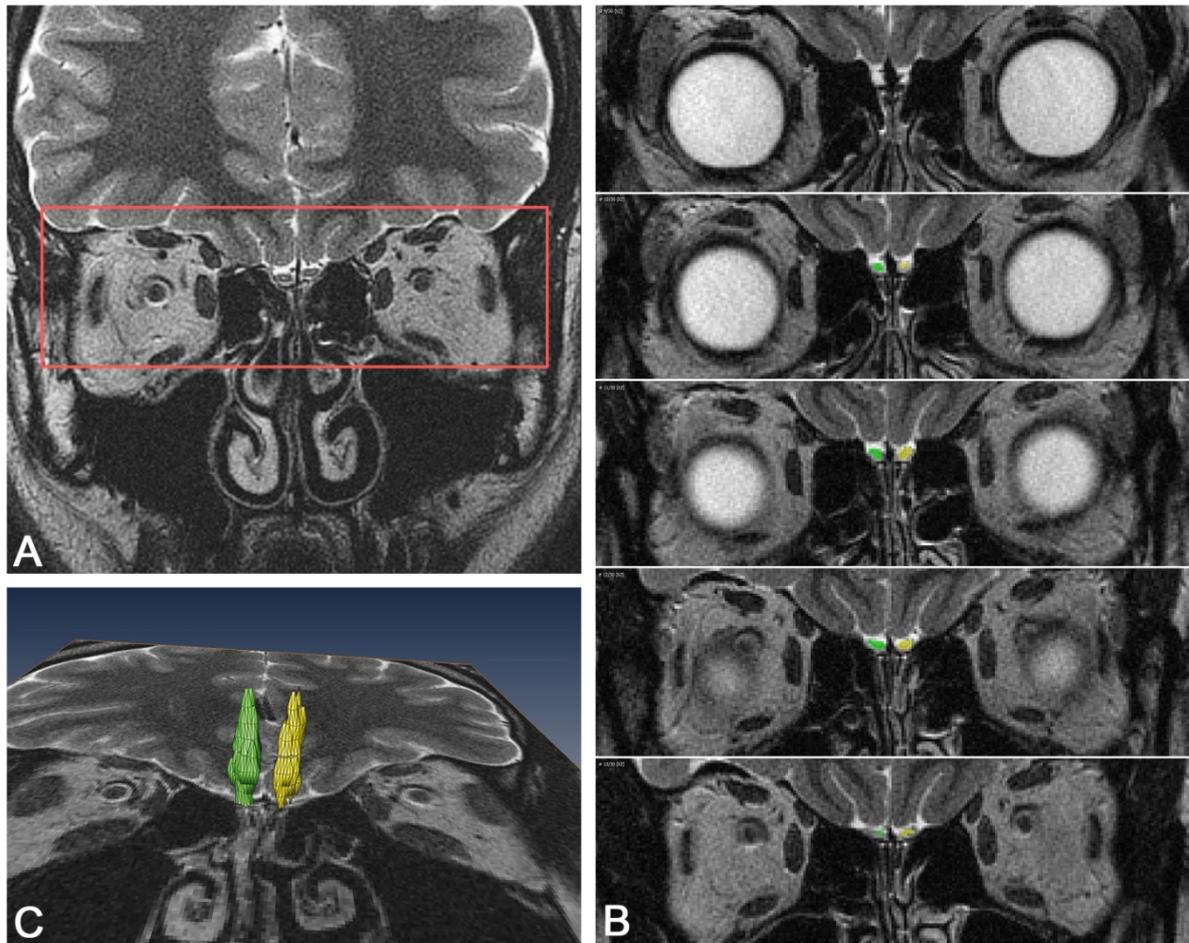


Abbildung 10: Bestimmung des Bulbusvolumens durch schichtweise manuelle Umrandung der Struktur in aufeinanderfolgenden koronaren MRT-Schnittbildern

A: MRT-Schnittbild der vorderen Schädelbasis in der Koronarebene, rot hervorgehoben ist der in B vergrößert dargestellte Bereich. B: in der Bildserie sind die BO von oben nach unten in anterior-posteriorer Richtung grün (rechts) und gelb (links) markiert. C: 3-D-Darstellung der Bulbi.

3.4.2. Statistische Auswertung

Zur Datenanalyse wurden die Programme Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmont, USA) und die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 19.0 (IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet. Mittels T-Tests für gepaarte Stichproben wurden die Mittelwerte verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Um den Effekt verschiedener Einflussfaktoren wie beispielsweise Geschlecht und Trainingsdauer zu bestimmen, wurden Varianzanalysen (ANOVA, ANOVA mit Messwiederholung) durchgeführt. Die Untersuchung auf signifikante lineare Zusammenhänge zwischen zwei Größen erfolgte unter Anwendung der Korrelationsanalyse nach Pearson. Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Ausgangssituation

Für die vorliegende Studie wurden die Daten von 97 gesunden, freiwillig teilnehmenden Probanden ausgewertet. Davon war mit einem Anteil von 65 % die Mehrheit der Studienteilnehmer weiblich (N=63) und 35 % (N=34) männlich. Die Altersspannweite lag zwischen 19 und 43 Jahren bei einem mittleren Alter von 23,7 Jahren (\pm 4,2 Jahre). 91 Probanden waren Rechts-, 5 Linkshänder und ein Proband gab an, beidhändig veranlagt zu sein. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren alle Teilnehmer Nichtraucher. 84 Probanden (87 %) hatten noch nie Zigaretten konsumiert; 13 Probanden verzichteten seit durchschnittlich 2 Jahren und 11 Monaten auf die Zigarette (Spannweite 1-120 Monate), wobei vorher Gelegenheitskonsum mit weniger als 5 Zigaretten pro Tag stattfand. 3 Teilnehmer gaben an, im Rahmen ihres Studiums gelegentlich Chemikalien ausgesetzt zu sein.

Nach Operationen oder Krankheiten in der Vorgeschichte mit möglicher Beeinträchtigung des Riechvermögens gefragt, gaben die Probanden die in Tabelle 3 detailliert dargestellten Antworten. Probanden, welche Heuschnupfen, häufiges Nasenlaufen, Nasenpolypen, gelegentlich verschleimten Rachen, gelegentlich behinderte Nasenatmung sowie häufige Erkältungen und Nasennebenhöhlenentzündungen angaben, wurden für weitere statistische Untersuchungen zur Gruppe „sinunasale Erkrankungen in der Vorgeschichte“ zusammengefasst. Mit 30 Probanden umfasste der Anteil 30,9 %. Während der Studienteilnahme waren die Teilnehmer beschwerdefrei.

Krankheitsbilder in der Vorgeschichte	n (Mehrfachnennung möglich)
Unfall mit Kopfbeteiligung	5
Nasennebenhöhlenentzündungen	3
Heuschnupfen	21
Kopfschmerzen	4
Verschleimter Rachen	4
Nerven-/ Hirnerkrankung	-
Diabetes mellitus	-
Hyperthyreose	-
Häufige Erkältungen	1
Nasendpolypen	1
Behinderte Nasenatmung	3
Nasenlaufen	2
Schnarchen	2
Hepatitis	1
Nierenerkrankung	-
Hypothyreose (med. eingestellt)	4
andere	3 Asthma 2 Mundtrockenheit 1 Hypertonie (eingestellt) 1 häufige Tonsillitiden
Operationen im Kopfbereich	
Nasennebenhöhlen	-
Septum	2
Nasenschleimhäute	-
Gaumenmandeln	4
Rachenmandel	10
Mittelohr	2
Größere Zahnoperation	32
andere	1 Nasendpolypen 1 Tränenkanal 1 Augen-OP 1 Lippenbändchen

Tabelle 3: Auswertung der medizinischen Vorgeschichte

Vor Beginn der Untersuchungen wurde neben einer ausführlichen Anamnese die Selbsteinschätzung von Nasenatmung, Schmeck- und Riechvermögen erfragt. Hierzu stufen sich die Teilnehmer auf einer verbalen Rating-Skala zwischen 0 = „kein Riechvermögen“ beziehungsweise „Nasenloch nicht durchgängig“ bis 8 = „sehr gut“ ein, wobei die Zahlen zur besseren statistischen Auswertung vergeben wurden. Wie in Abbildung 11 und Tabelle 4

detailliert dargestellt, bewerteten sich die meisten Probanden in allen Kategorien als „normal“ (5) beziehungsweise „etwas besser“ (6) im Vergleich zu anderen.

	Mittelwert (MW)	Standardabweichung (SD)
Schmeckvermögen	5,25	± 0,75
Riechvermögen	5,16	± 0,81
Nasenatmung links	5,23	± 1,05
Nasenatmung rechts	5,19	± 1,03

Tabelle 4: Selbsteinschätzung von Nasenatmung, Schmeck- und Riechvermögen

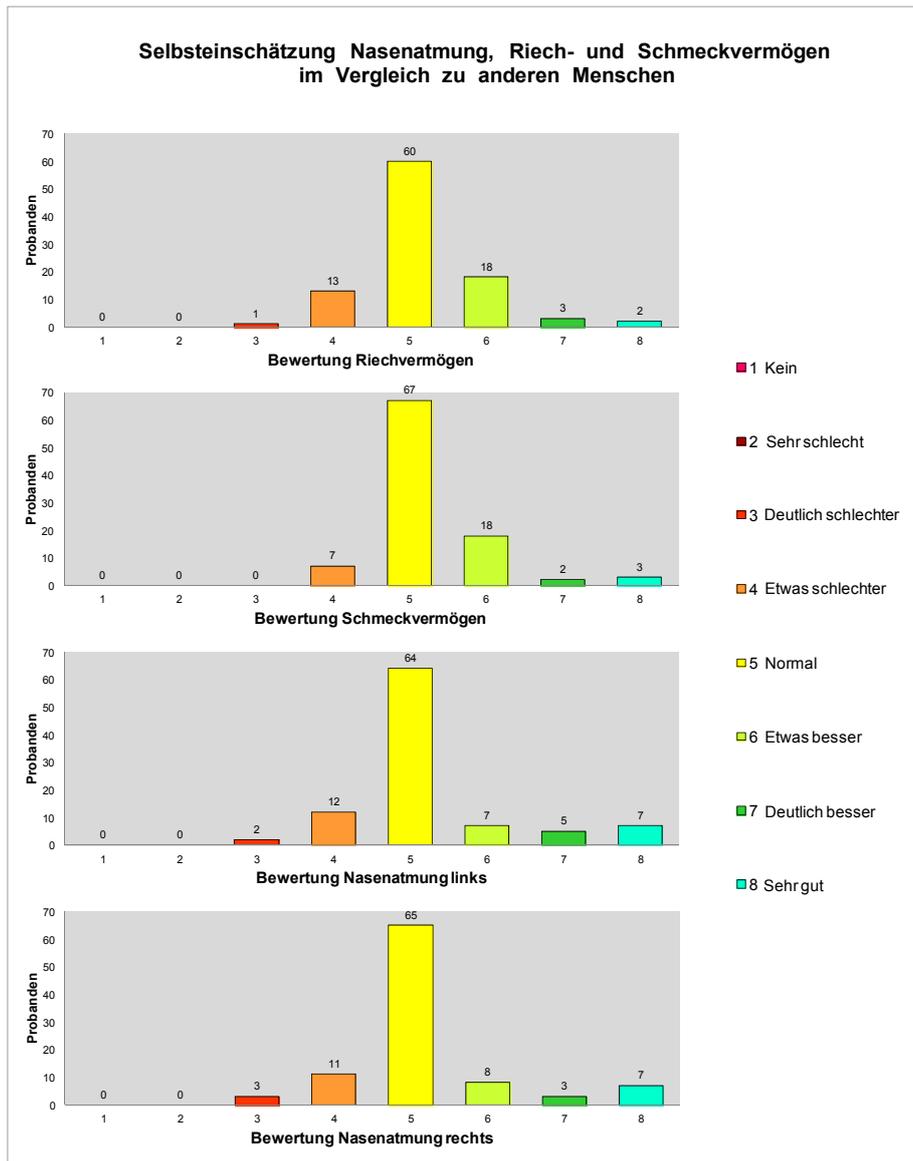


Abbildung 11: Grafische Darstellung der Selbsteinschätzung von Nasenatmung, Riech- und Schmeckvermögen vor dem Riechtraining

Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Die subjektive Bewertung des Geruchssinnes sowie Anwendung im Alltag und sich daraus ergebende Konsequenzen wurden mittels des Fragebogens „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ erfasst. Hierbei waren jeder dieser 3 Subskalen 6 Aussagen zugeordnet, welche die Studienteilnehmer als für sie „vollkommen“, „überwiegend“, „eher nicht“ und „überhaupt nicht“ zutreffend bewerten konnten. Entsprechend dieser Abstufung wurden je Aussage 4, 3, 2 oder 1 Punkt vergeben. Je Subskala konnten maximal 24 und im gesamten Test bis zu 72 Punkten erreicht werden.

Mit Ausnahme der Subskala „Bewertung und Assoziation“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen männlicher und weiblicher Probanden (siehe Tabelle 5 für detaillierte Testwerte). Frauen bewerteten den Geruchssinn als bedeutender und assoziierten mehr mit Düften ($t(95) = 2,56, p < 0,05$).

	Frauen	Männer	Gesamtteilnehmer
Bewertung/Assoziation	19,03 ($\pm 2,2$)	17,74 ($\pm 2,8$)	18,58 ($\pm 2,5$)
Anwendung	17,13 ($\pm 2,4$)	17,24 ($\pm 3,2$)	17,17 ($\pm 2,7$)
Konsequenzen	16,64 ($\pm 2,3$)	15,88 ($\pm 1,9$)	16,37 ($\pm 2,2$)
Gesamtwert	52,79 ($\pm 4,9$)	51,09 ($\pm 6,3$)	52,11 ($\pm 5,4$)

Tabelle 5: Ergebnisse des Fragebogens „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“

Mittelwerte (\pm Standardabweichungen) der einzelnen Subskalen-Punktzahlen sowie der Gesamtergebnisse jeweils nach Geschlecht getrennt und für die Gesamtprobanden.

Durch eine Pearson-Korrelationsanalyse wurden lineare Zusammenhänge zwischen den Punktzahlen der einzelnen Subskalen und dem Gesamtfragebogen mit den später detailliert dargestellten, seitengetrenten Bulbusvolumina und Riechtestwerten zu Studienbeginn für alle Probanden gesucht. Dabei ergab sich für die Subskala „Anwendung“ eine geringe signifikante Korrelation mit dem Identifikationstestergebnis des untrainierten Nasenlochs ($r[97] = 0,24; p < 0,05$) sowie eine mittlere auf der trainierten Seite ($r[97] = 0,32; p < 0,01$). Letztere wirkte sich auf den Gesamtwert „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ aus, indem dieser ebenfalls eine leichte Korrelation mit dem Identifikationswert der trainierten Seite zeigte ($r[97] = 0,24; p < 0,05$). Für die übrigen untersuchten Werte ließen sich keine signifikanten linearen Zusammenhänge darstellen.

4.2. Ausgangswerte Bulbusvolumen und Riechvermögen

4.2.1. Volumen des BO vor Beginn des Riechtrainings

Vor Durchführung des Riechtrainings wurden von allen Probanden Schädel-MRT-Aufnahmen angefertigt und die Größe der Bulbi olfactorii vermessen, um Ausgangswerte zu erhalten. Für jeden Proband wurde randomisiert ein Nasenloch definiert, welches über den kompletten Trainingszeitraum trainiert werden sollte, während das andere als Kontrolle diente. Wie in Tabelle 6 dargestellt, fand sich auf der Seite des zu trainierenden Nasenloches ein mittleres Volumen von $49,8 \text{ mm}^3$ ($SD \pm 10,7 \text{ mm}^3$). Der Bulbus olfactorius auf der Seite des Kontroll-

Nasenloches war im Mittel $48,9 \text{ mm}^3$ ($\text{SD} \pm 10,5 \text{ mm}^3$) groß. Durch einen T-Test für verbundene Stichproben wurde überprüft, ob beide Mittelwerte verschieden sind, wobei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden konnte ($t [96] = 1,292$; $p = 0,199$). Somit kann davon ausgegangen werden, dass zwischen den Gruppen „trainiertes Nasenloch“ und „untrainiertes Nasenloch“ gleiche Voraussetzungen hinsichtlich des BO-Volumens vor Beginn des Trainings vorlagen.

	BO vor-tr	BO vor-untr
MW (\pm SD)	49,76 ($\pm 10,74$)	48,87 ($\pm 10,49$)
Minimum	16,45	17,40
Maximum	93,34	89,54
df	96	
t	1,292	
p (zweiseitig)	0,199	
Signifikanter MW-Unterschied?	nein	

Tabelle 6: Vergleich der Bulbusvolumina (in mm^3) der später trainierten und untrainierten Seite vor Anwendung des Riechtrainings

(tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

4.2.2. Riechvermögen vor Beginn des Riechtrainings

Um neben dem Einfluss des Riechtrainings auf das Bulbusvolumen auch einen möglichen Einfluss auf das allgemeine Riechvermögen beurteilen zu können, wurden Ausgangswerte mittels Sniffin Sticks Test erhoben. Hierzu fand für jedes Nasenloch getrennt die Bestimmung der Riechschwelle sowie ein Identifikationstest statt. Weiterhin wurden die Mittelwerte auf signifikante Unterschiede durch einen T-Test für verbundene Stichproben untersucht.

In der lateralisierten Schwellentestung wurde für das später trainierte Nasenloch eine mittlere Riechschwelle von $9,29 (\pm 1,92)$ Punkten gemessen. Die andere Seite war mit $8,71 (\pm 2,42)$ Punkten geringfügig schlechter im Schwellentest. Im Identifikationstest wurden ähnliche Ergebnisse auf beiden Seiten erreicht: $14,24 (\pm 1,32)$ Punkte auf der später trainierten und $14,26 (\pm 1,35)$ Punkte auf der Kontroll-Seite. Somit ergab sich ein Gesamtscore von $23,53 (\pm 2,43)$ Punkten für die zu trainierende Seite und $22,97 (\pm 2,84)$ Punkten für die

untrainierte. Im durchgeführten T-Test für verbundene Stichproben zeigten sich die in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse. Die Schwellentestwerte von später trainiertem Nasenloch unterschieden sich signifikant von denen des Kontroll-Nasenlochs. Entsprechend fand sich auch in der Summe aus Identifikations- und Schwellenwert, dem Gesamttestwert (TI; T = „Threshold“, I = „Identification“), ein signifikanter Mittelwertunterschied, während die isolierten Identifikationstestwerte sich nicht voneinander unterschieden. Nach Gudziol et. al stellt ein Schwellenunterschied von mindestens 2,5 Punkten auf individueller Ebene einen spürbaren Unterschied dar (Gudziol et al., 2006). Die Differenzen von Trainings- und Kontroll-Nasenloch liegen deutlich darunter, so dass hinsichtlich der Schwellenwerte vor Riechtraining von gleichen Voraussetzungen ausgegangen wurde.

	T vor-tr	T vor-untr	I vor-tr	I vor-untr	TI vor-tr	TI vor-untr
MW (±SD)	9,29 (± 1,92)	8,71 (± 2,41)	14,24 (± 1,32)	14,26 (± 1,35)	23, 53 (± 2,43)	22,97 (± 2,84)
Minimum	5,25	5,00	10	11	16,50	16,00
Maximum	15,75	14,75	16	16	30,75	29,75
df	96		96		96	
t	2,191		-0,188		2,101	
p (zweiseitig)	0,031		0,851		0,038	
Signifikanter MW- Unterschied?	ja		nein		ja	

Tabelle 7: Mittlere Schwellentest- (T=Threshold), Identifikationstest- (I=Identification) und Gesamttestwerte (TI) der trainierten (tr) und untrainierten (untr) Seite sowie Untersuchung auf signifikante Mittelwertunterschiede vor Anwendung des Riechtrainings (in Punkten)

(tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

4.3. Effekte des Riechtrainings

Nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings erfolgte erneut jeweils seitengesondert die Bestimmung der Riechschwelle sowie eine Identifikationstestung. Weiterhin wurde die vordere und mittlere Schädelgrube durch eine T2-gewichtete MRT-Sequenz abgebildet.

4.3.1. Veränderungen der Bulbusvolumina nach dem Riechtraining

Im Rahmen der erneuten Vermessung der Bulbus-olfactorius-Volumina nach einseitigem Riechtraining konnte auf der Seite des trainierten Nasenlochs eine durchschnittliche Größe von $55,4 \text{ mm}^3$ ($\text{SD} \pm 12,1 \text{ mm}^3$) ermittelt werden. Im Vergleich mit dem Ausgangswert entspricht dies einer Vergrößerung um 11,3 % beziehungsweise $5,6 \text{ mm}^3$ ($\text{SD} \pm 7,4 \text{ mm}^3$). Auf der untrainierten Seite konnte eine Volumenzunahme um 13,1 % oder $6,4 \text{ mm}^3$ ($\text{SD} \pm 7,1 \text{ mm}^3$) auf ein mittleres Bulbusvolumen von $55,3 \text{ mm}^3$ ($\text{SD} \pm 11,6 \text{ mm}^3$) verzeichnet werden. In Abbildung 12 sind die Ausgangsgrößen der Bulbi olfactorii sowie die Volumenzunahme veranschaulicht.

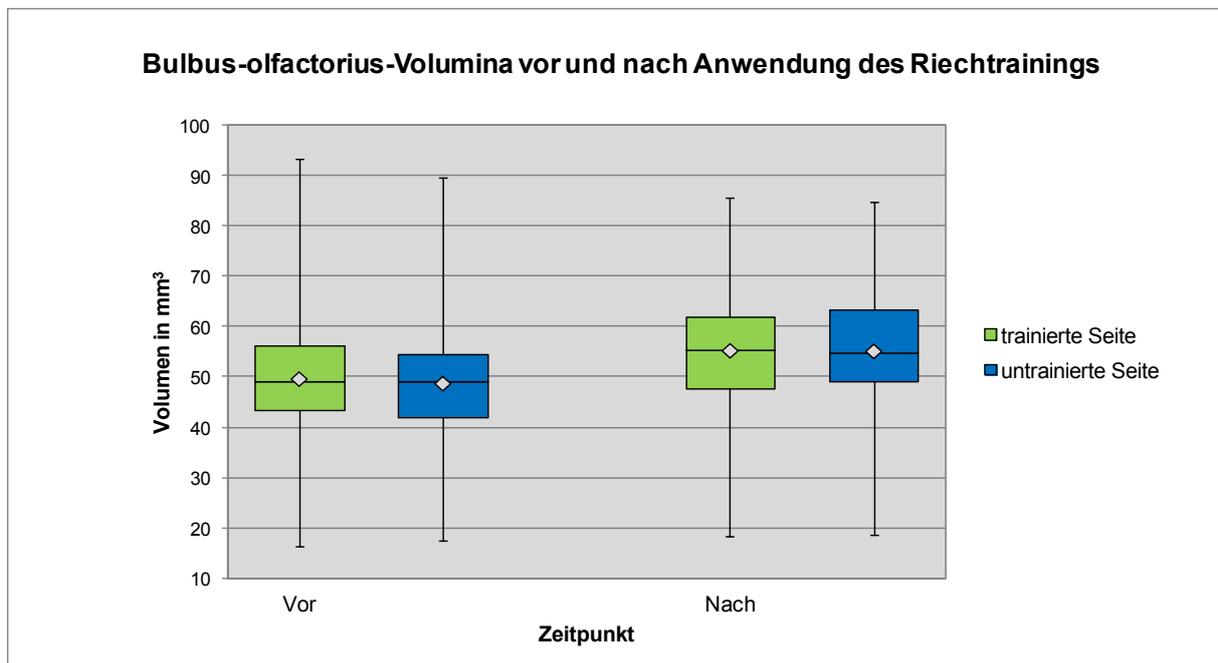


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Bulbusvolumina der trainierten und untrainierten Seite jeweils vor und nach dem Riechtraining

◇ markiert den Mittelwert

Mittels T-Tests für verbundene Stichproben wurden die gemessenen Größenveränderungen auf Signifikanz hin überprüft (siehe Tabelle 8). Dabei zeigten sich sowohl auf der trainierten ($t [96] = -7,532$; $p < 0,001$), als auch auf der untrainierten Seite ($t [96] = -8,932$; $p < 0,001$) hoch signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Bulbusvolumina zu den Zeitpunkten vor und nach Durchführung des Riechtrainings. Hingegen konnte beim Vergleich der mittleren Bulbusvolumina von trainiertem und untrainiertem Nasenloch nach dem Training kein signifikanter Größenunterschied festgestellt werden ($t [96] = 0,157$; $p = 0,875$). Durch ein einseitiges Riechtraining wird eine beidseitige Vergrößerung der BO-Volumina

erreicht. In der durchgeführten Varianzanalyse mit Messwiederholung trat lediglich für den Faktor Zeitpunkt ein signifikanter Haupteffekt auf ($F [1, 95] = 76,53; p < 0,001$). Es konnte keine Interaktion mit der trainierten Seite ($p = 0,118$) beziehungsweise ein signifikanter Einfluss ($p = 0,38$) dieser festgestellt werden.

	BO vor- tr	BO nach-tr	BO vor-untr	BO nach-untr	BO nach-tr	BO nach-untr
N	97	97	97	97	97	97
MW (\pm SD)	49,76 (\pm 10,74)	55,38 (\pm 12,08)	48,87 (\pm 10,49)	55,28 (\pm 11,56)	55,38 (\pm 12,08)	55,28 (\pm 11,56)
Minimum	16,45	18,35	17,40	18,67	18,35	18,67
Maximum	93,34	85,75	89,54	84,79	85,75	84,79
df	96		96		96	
t	-7,532		-8,932		0,157	
p (zweiseitig)	<0,001		<0,001		0,875	
Signifikanter MW- Unterschied?	ja		ja		nein	

Tabelle 8: Vergleich der Bulbusvolumina (in mm³) nach dem Riechtraining
tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

4.3.2. Veränderungen des allgemeinen Riechvermögens nach dem Riechtraining

In der lateralisierten Schwellentestung nach Training konnte auf der trainierten Seite ein mittlerer Schwellenwert von 7,91 (\pm 3,35) Punkten gemessen werden. Das untrainierte Nasenloch hatte eine Schwelle von 7,85 (\pm 3,10) Punkten. Im Vergleich mit den Ausgangsschwellenwerten bedeutete dies eine signifikante Abnahme der Sensitivität der mittleren Riechschwelle um 14,8 % auf der trainierten ($t [96] = -3,843; p < 0,001$) und um 9,9 % auf der untrainierten Seite ($t [96] = 2,899; p = 0,005$). Beide nach Training gemessenen Schwellenmittelwerte unterschieden sich nicht signifikant voneinander (siehe Tabelle 9). Signifikante Effekte in der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden nur für den Faktor Zeitpunkt gefunden ($F [1, 95] = 17,85; p < 0,001$). Es zeigte sich kein Einfluss der trainierten Seite ($p = 0,108$) oder eine Interaktion dieser mit dem Zeitpunkt ($p = 0,078$). Die Veränderungen der Riechschwellen auf individueller Ebene sind in Abbildung 13 dargestellt.

	T vor- tr	T nach-tr	T vor-untr	T nach-untr	T nach-tr	T nach-untr
N	97	97	97	97	97	97
MW (± SD)	9,29 (± 1,92)	7,91 (± 3,35)	8,71 (± 2,42)	7,85 (± 3,10)	7,91 (± 3,35)	7,85 (± 3,10)
Minimum	5,25	1,25	5,0	1,0	1,25	1,0
Maximum	15,75	15,75	14,75	16,0	15,75	16,0
df	96		96		96	
t	3,843		2,899		0,180	
p (zweiseitig)	<0,001		0,005		0,858	
Signifikanter MW-Unterschied?	ja		ja		nein	

Tabelle 9: Vergleich der mittleren Schwellentestwerte (in Punkten) im Sniffin Sticks Test nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings mit den Ausgangswerten sowie miteinander
(tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

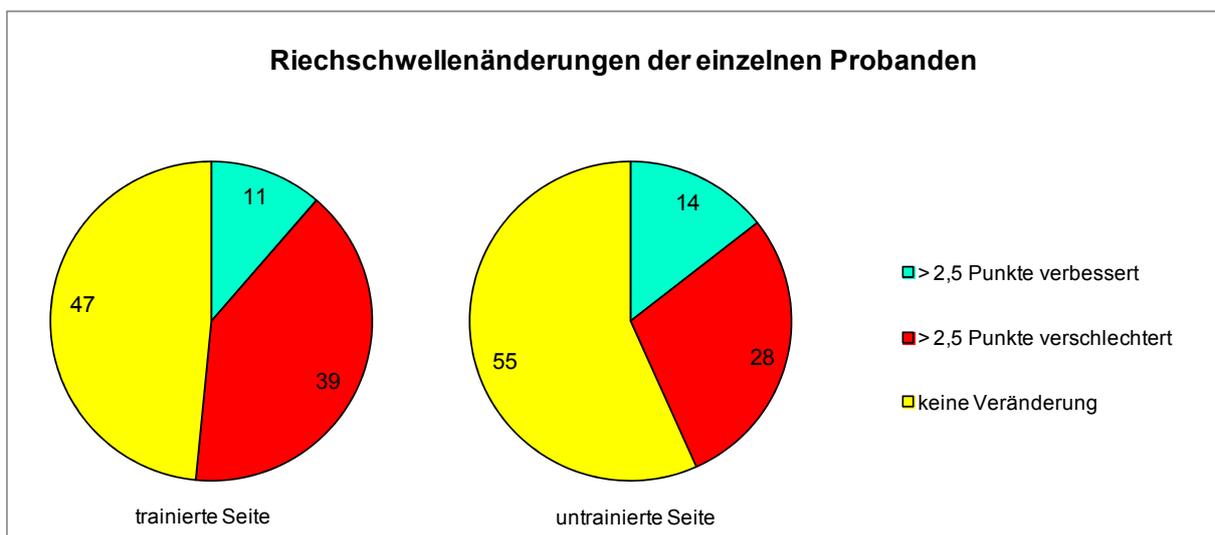


Abbildung 13: Anzahl der Probanden, die sich im Schwellentest nach einseitigem Riechtraining im Vergleich zum Ausgangswert > 2,5 Punkte verbessert, verschlechtert beziehungsweise nicht verändert haben

Die Identifikationstestung nach einseitigem Riechtraining ergab eine geringfügige, jedoch jeweils nicht signifikante Zunahme der mittleren Punktzahl um 1,3 % auf der trainierten Seite und 1,4 % auf der Kontrollseite. Somit wurden Identifikationstestwerte von 14,43 ($\pm 1,44$) Punkten für das trainierte Nasenloch und 14,46 ($\pm 1,40$) Punkten für das untrainierte gemessen. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Testmittelwerten nach dem Training (siehe Tabelle 10). In der Varianzanalyse mit Messwiederholung wurden keine signifikanten Effekte gefunden – weder für den Faktor Zeitpunkt ($p = 0,305$), noch für die trainierte Seite ($p = 0,425$) oder eine Interaktion der beiden ($p = 0,7$). Abbildung 14 gibt Auskunft über die Anzahl der Probanden, die sich im Vergleich zum Vortest seitengetrennt verbessert, verschlechtert oder nicht verändert haben.

	I vor- tr	I nach-tr	I vor-untr	I nach-untr	I nach-tr	I nach-untr
N	97	97	97	97	97	97
MW (\pm SD)	14,24 ($\pm 1,32$)	14,43 ($\pm 1,44$)	14,26 ($\pm 1,35$)	14,46 ($\pm 1,40$)	14,43 ($\pm 1,44$)	14,46 ($\pm 1,40$)
Minimum	10,0	8,0	11,0	7,0	8,0	7,0
Maximum	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0	16,0
df	96		96		96	
t	-1,547		-1,301		-0,354	
p (zweiseitig)	0,125		0,196		0,724	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 10: Vergleich der Identifikationstestwerte (I, in Punkten) des Sniffin Sticks Tests nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings mit den Ausgangswerten sowie miteinander

(tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)



Abbildung 14: Probanden, deren Riechvermögen sich im Identifikationstest nach einseitigem Riechtraining im Vergleich zum Ausgangswert > 2,5 Punkte besser, schlechter beziehungsweise unverändert zeigt

Der TI-Wert ergibt sich aus der Summe der Testwerte beider Einzeltestungen und reflektiert dementsprechend zusammengefasst die Veränderungen dieser. Nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings ergab sich auf der Seite des trainierten Nasenlochs ein mittlerer TI-Wert von 22,34 ($\pm 3,94$) Punkten. Im Vergleich mit den Ausgangswerten entspricht dies einer signifikanten Verschlechterung um 5,1 % ($t [96] = 2,952$; $p = 0,004$). Die Abnahme um 2,9 % auf einen TI-Mittelwert von 22,31 ($\pm 3,75$) Punkten auf der untrainierten Seite war im durchgeführten T-Test nicht signifikant. Zwischen den TI-Werten des trainierten und untrainierten Nasenlochs nach Training konnte ebenfalls kein signifikanter Mittelwertunterschied festgestellt werden (siehe Tabelle 11).

In Abbildung 15 sind die gemessenen Schwellen- und Identifikationstestwerte seitengetrent jeweils vor und nach lateralisiertem Riechtraining veranschaulicht.

	TI vor- tr	TI nach-tr	TI vor-untr	TI nach-untr	TI nach-tr	TI nach-untr
N	97	97	97	97	97	97
MW (\pm SD)	23,53 (\pm 2,43)	22,34 (\pm 3,94)	22,97 (\pm 2,84)	22,31 (\pm 3,75)	14,43 (\pm 1,44)	14,46 (\pm 1,40)
Minimum	16,50	9,25	16,0	8,0	8,0	7,0
Maximum	30,75	31,75	29,75	31,75	16,0	16,0
df	96		96		96	
t	2,952		1,777		-0,354	
p (zweiseitig)	0,004		0,079		0,724	
Signifikanter MW- Unterschied?	ja		nein		nein	

Tabelle 11: Vergleich der mittleren TI-Werte („Threshold“ und „Identification“ als Summenwert zusammengefasst; in Punkten) nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings mit den Ausgangswerten sowie miteinander

(tr = trainierte Seite, untr = untrainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

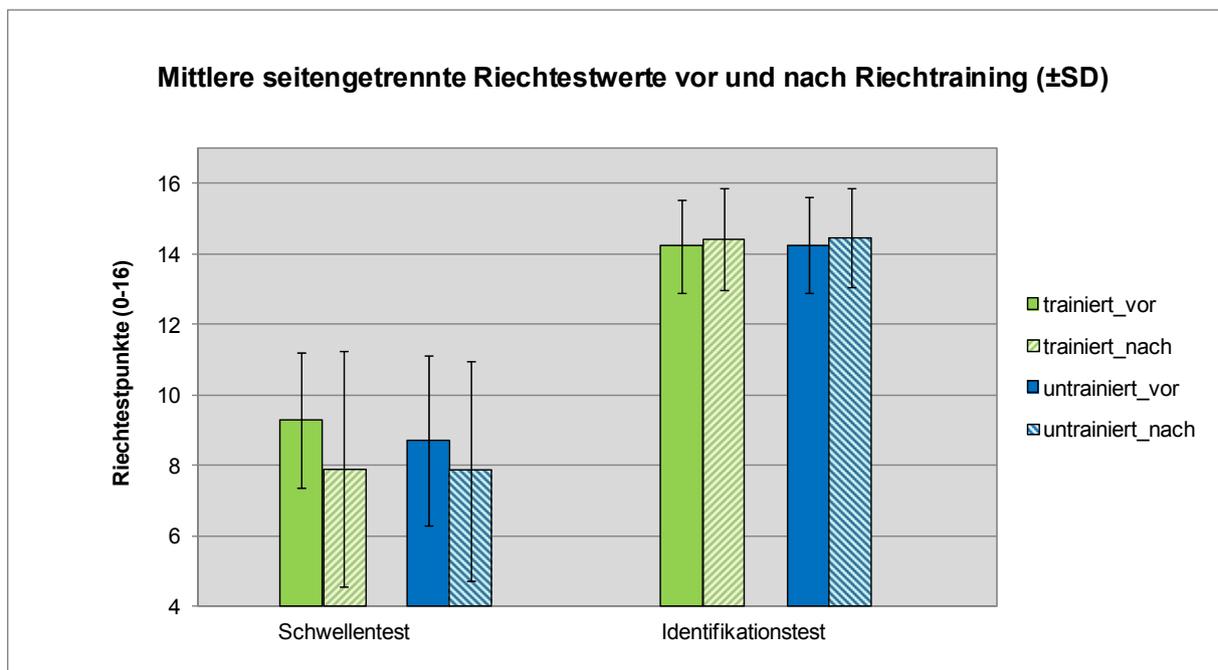


Abbildung 15: Vergleich der mittleren Schwellen- und Identifikationstestwerte des trainierten und untrainierten Nasenlochs vor und nach einseitigem Riechtraining

Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung (SD).

4.4. Einflussfaktoren

Zur genaueren Betrachtung der Veränderungen des Bulbusvolumens sowie des allgemeinen Riechvermögens nach lateralisiertem Riechtraining wurden verschiedene Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, aber auch ursprüngliche Größe des Bulbus olfactorius und Trainingshäufigkeit hinsichtlich ihres Einflusses untersucht.

4.4.1. Einfluss von initialem Bulbusvolumen und allgemeinem Riechvermögen

Mittels Pearson-Korrelationsanalysen wurde nach Zusammenhängen zwischen den Bulbusvolumina vor Training, der Volumenzunahme, den Riechtestdifferenzen sowie den Ausgangsriechtestwerten gesucht. Hierbei konnte beidseits kein signifikanter Zusammenhang der ursprünglichen Bulbusgröße mit der Bulbusgrößenzunahme gezeigt werden. Weiterhin korrelierten Volumen des Bulbus olfactorius beziehungsweise Volumenveränderungen weder mit den ursprünglichen Schwellen- und Identifikationstestwerten noch mit Veränderungen derselben nach dem Riechtraining. Hingegen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen den Ausgangsschwellenwerten und der Punktedifferenz dieser zum erneuten Schwellentest nach Training auf der trainierten ($r [97] = -0,375; p < 0,001$) und der untrainierten ($r [97] = -0,343; p < 0,001$) Seite. Dies bedeutet für beide Nasenlöcher: je mehr Punkte im Schwellentest erreicht wurden und je sensitiver somit die initiale Riechschwelle war, desto weniger veränderte sie sich nach dem Training. Gleiches gilt für die Identifikationstestwerte. Die Differenz der erzielten Punkte vor und nach einseitigem Riechtraining korrelierte signifikant negativ auf der trainierten Seite ($r [97] = -0,376; p < 0,001$) sowie auf der Kontrollseite ($r [97] = -0,545; p < 0,001$) mit den Ausgangspunktzahlen im Identifikationstest (siehe auch Tabelle 16 im Anhang).

4.4.2. Einfluss von Alter, Geschlecht und sinunasalen Vorerkrankungen

Mit einer Altersspannweite von 19 bis 43 Jahren war das Probandenkollektiv insgesamt als jung einzustufen. Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses auf den Trainingseffekt wurde das Alter der Teilnehmer mit den Punktedifferenzen in Schwellen- und Identifikationstest, den Bulbusvolumendifferenzen sowie den jeweiligen Ausgangswerten der trainierten und untrainierten Seite korreliert. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang nach Pearson festgestellt werden (siehe Tabelle 17 im Anhang).

Durch T-Tests und eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurde der Effekt des Geschlechts überprüft. Hierbei konnte weder für die Bulbus- noch die Riechtestwerte ein

Einfluss des Geschlechts auf die Faktoren Zeitpunkt (BO: $p = 0,772$; T: $p = 0,581$; I: $p = 0,147$) und trainierte Seite (BO: $p = 0,731$; T: $p = 0,401$; I: $p = 0,101$) gezeigt werden. Hingegen unterschieden sich die absoluten Ausgangsbulbusvolumina der weiblichen und männlichen Teilnehmer im T-Test für unabhängige Stichproben sowohl auf der trainierten ($t [95] = -3,971$; $p < 0,001$) als auch untrainierten ($t [95] = -3,362$; $p = 0,001$) Seite signifikant voneinander. Mit $55,25 (\pm 11,29) \text{ mm}^3$ auf der später trainierten Seite und $53,5 (\pm 10,8) \text{ mm}^3$ auf der Kontrollseite waren die Bulbi männlicher Probanden im Mittel größer als die der Teilnehmerinnen (trainierte Seite $46,8 (\pm 9,24) \text{ mm}^3$, untrainierte Seite $46,37 (\pm 9,49) \text{ mm}^3$). Zwischen den mittleren Schwellen- und Identifikationstestwerten männlicher und weiblicher Probanden vor Riechtraining konnte beidseits kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Tabellen 18-21 im Anhang).

Die im Anamnesefragebogen erfassten sinusalen Vorerkrankungen wurden ebenfalls mittels T-Tests und Varianzanalyse mit Messwiederholung hinsichtlich ihres Einflusses untersucht. Lediglich die Riechschwellenmittelwerte des untrainierten Nasenlochs vor Training wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne sinusalen Vorerkrankungen auf ($t [95] = -2,212$; $p = 0,029$). Mit einer Differenz von 1,15 Punkten waren diese jedoch sehr gering. Es zeigten sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede zwischen beiden Gruppen beim Vergleich der weiteren Riechtestwerte und Bulbusvolumina sowohl vor dem Training als auch der Größe der Bulbus- und Riechtestveränderungen der trainierten und untrainierten Seite nach Training (siehe Tabellen 22-25 im Anhang). Eine mögliche Interaktion mit den Faktoren Zeitpunkt (BO: $p = 0,96$; T: $p = 0,78$; I: $p = 0,61$) und trainierte Seite (BO: $p = 0,866$; T: $p = 0,078$) war – abgesehen von einer Beeinflussung des Faktors trainierte Seite durch sinusale Vorerkrankungen für die Identifikationstestwerte ($F [1, 95] = 6,899$; $p = 0,01$) – nicht festzustellen.

4.4.3. Einfluss von Trainingsdauer, -frequenz und Verschlussmethode des untrainierten Nasenlochs

Laut des durch die Probanden ausgefüllten Trainingstagebuches wurde das Riechtraining über einen mittleren Zeitraum von 18,42 Wochen ($\pm 2,74$) durchgeführt. Hierbei reichte die Zeitspanne von 2 bis 23 Wochen, wobei 84 % der Teilnehmer das Riechtraining mehr als 16 Wochen und nur 2 % weniger als 12 Wochen anwendeten. Pro Woche wurden zwischen 1,61 und 14 Trainingssessions absolviert, wobei im Schnitt etwa 11,01-mal ($\pm 2,09$) wöchentlich trainiert wurde. 72 % der Probanden trainierten über 10-mal wöchentlich, 27 % zwischen 5- und 10-mal und ein Proband gab an, durchschnittlich weniger als 5-mal pro Woche zu trainieren. Daraus ergibt sich eine mittlere Gesamtanzahl von 203,66 ($\pm 52,62$)

Trainingssessions (25 bis 291). Anhand von Pearson-Korrelationsanalysen wurde überprüft, ob Länge und Häufigkeit des Trainings die Veränderungen des Bulbusvolumens und des allgemeinen Riechvermögens beeinflussen. Dabei konnten keine signifikanten linearen Zusammenhänge dieser Werte festgestellt werden (siehe Tabelle 26 im Anhang).

Während ein Nasenloch mit den Trainingsdüften trainierte, wurde das Kontroll-Nasenloch für die Dauer der Duftexposition verschlossen. Hierzu wurden entweder Microfoam-Klebeband oder die eigene Fingerbeere verwendet. Im T-Test für unabhängige Stichproben wurden beide Methoden hinsichtlich ihres Einflusses auf Riechtest- und Bulbusvolumenveränderungen untersucht, wobei sich zwischen beiden Verschlussmethoden keine signifikanten Unterschiede zeigten (siehe Tabelle 12).

	BO Diff- tr-F	BO Diff- tr-K	T Diff- tr-F	T Diff- tr-K	I Diff- tr-F	I Diff- tr-K
N	45	42	45	42	45	42
MW (±SD)	5,96 (± 7,97)	5,27 (± 6,65)	-1,80 (± 3,47)	-0,84 (± 3,64)	0,67 (± 1,41)	0,21 (± 1,09)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	85		85		85	
t	0,437		-1,261		-0,544	
p (zweiseitig)	0,663		0,211		0,588	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 12: Vergleich der Differenzen von Bulbusvolumen (in mm³), Riechschwelle und Identifikation (in Punkten) der trainierten Seite für Verschluss des nichttrainierten Nasenlochs mittels Finger (F) vs. Klebeband (K)

BO = Bulbusvolumen, T = Schwellentestwert, I = Identifikationstestwert, tr = trainierte Seite, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Die Bulbusvolumen- und Riechtestwertdifferenzen wurden durch Subtraktion des Vorherwertes vom Nachher-Wert gebildet.)

4.5. Auswertung der Fragebögen nach dem Training

Nach dem Trainingszeitraum erfolgte neben Riechtests und der Bulbusvolumenbestimmung die abschließende Datenerhebung mittels Fragebögen. So wurde neben der Auswertung der Trainingstagebücher erneut der Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“

beantwortet, die subjektive Einschätzung des allgemeinen Riech- und Schmeckvermögens erhoben und im Abschlussfragebogen ergänzende Informationen wie beispielsweise die Hedonik der trainierten Düfte erfragt.

4.5.1. Veränderungen im Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“

Im Vergleich mit den vor dem Riechtraining erhobenen Gesamtpunktzahlen schätzten die Probanden den Geruchssinn als signifikant bedeutungsvoller ein ($t [96] = -2,594$; $p < 0,05$). Bei der Betrachtung der Subskalen zeigte sich, dass dieses Resultat vorrangig durch die nach dem Training signifikant höhere Punktzahl im Subtest „Anwendung des Geruchssinnes im Alltag“ bedingt ist ($t [96] = -2,45$; $p < 0,05$). Für die Punktzahlen der Subskalen „Bewertung“ und „Konsequenz“ konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (siehe Tabelle 13).

	B-vor	B-nach	A-vor	A-nach	K-vor	K-nach	G-vor	G-nach
N	97	97	97	97	97	97	97	97
MW (\pm SD)	18,58 (\pm 2,45)	18,87 (\pm 2,64)	17,17 (\pm 2,69)	17,65 (\pm 2,65)	16,37 (\pm 2,21)	16,75 (\pm 2,20)	52,11 (\pm 5,4)	53,27 (\pm 5,88)
df	96		96		96		96	
t	-1,248		-2,450		-1,730		-2,594	
p (zweiseitig)	0,215		0,016		0,087		0,011	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		ja		nein		ja	

Tabelle 13: Vergleich der Punktzahlen (Gesamt und einzelne Subskalen) des Fragebogens „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ jeweils vor und nach einseitigem Riechtraining

(B = Bewertung / Assoziation, A = Anwendung im Alltag, K = Konsequenz, G = Gesamt. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

Zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern konnte kein signifikanter Unterschied in den Veränderungen der Punktzahlen im Vergleich zum Zeitpunkt vor Riechtraining festgestellt werden (siehe Tabelle 27 im Anhang für eine detailliertere Darstellung). Tabelle 14 gibt einen geschlechtergetrennten Überblick über die in den Subtests und im Gesamtest erreichten Fragebogenergebnisse nach dem Trainingszeitraum. Weibliche Probanden zogen signifikant mehr Handlungskonsequenzen aus gewonnenen Riecheindrücken ($t(95) = 2,754$, $p < 0,01$) als männliche.

	Frauen	Männer
Bewertung/Assoziation	19,05 (\pm 2,5)	18,53 (\pm 3,0)
Anwendung	17,83 (\pm 2,4)	17,32 (\pm 3,0)
Konsequenzen	17,19 (\pm 2,1)	15,94 (\pm 2,3)
Gesamtwert	54,06 (\pm 5,3)	51,79 (\pm 6,7)

Tabelle 14: Geschlechtsgetrennte Ergebnisse des Fragebogens „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ nach dem Trainingszeitraum

Mittelwerte (\pm Standardabweichungen) der einzelnen Subskalen-Punktzahlen sowie der Gesamtergebnisse

Mittels Pearson-Korrelation wurde nach linearen Zusammenhängen zwischen den Vorher-Nachher-Differenzen der im Fragebogen erreichten Punktzahlen mit der Dauer des Riechtrainings, der Frequenz der Trainingssessions und den Veränderungen der Riechtestergebnisse und Bulbusvolumina gesucht. Abgesehen von einem schwachen gegenläufigen Zusammenhang zwischen der Bulbusvolumendifferenz der untrainierten Seite und den Punktzahlveränderungen in der Konsequenz-Subskala ($r [97] = -0,23$; $p < 0,05$) sowie einer schwachen linearen Korrelation der Identifikationstestdifferenz der trainierten Seite mit der Veränderung der Anwendungsskalenpunktzahl ($r [97] = 0,214$; $p < 0,05$) konnten keine signifikanten Korrelationen festgestellt werden (siehe Tabelle 28 im Anhang).

4.5.2. Auswertung des Abschlussfragebogens

Analog zum Anamnesefragebogen zu Beginn der Untersuchung bewerteten die Probanden subjektiv Nasenatmung, Riech- und Schmeckvermögen nach Durchführung des einseitigen Riechtrainings. Wie vor dem Trainingszeitraum stufen sich die Teilnehmer im Durchschnitt in allen Kategorien zwischen „normal“ (5) und „etwas besser“ (6) als andere Menschen ein (siehe Tabelle 15). Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigte sich eine marginal bessere mittlere Selbsteinschätzung des allgemeinen Riechvermögens um 0,23 (\pm 0,78) Werte ($t (96) = -2,849$, $p < 0,01$) und eine subjektiv minimale Verschlechterung der Nasenatmung des rechten Nasenlochs um 0,22 (\pm 0,9) Werte ($t (96) = 2,173$, $p < 0,05$).

	Mittelwert	Standardabweichung
Schmeckvermögen	5,32	± 0,73
Riechvermögen	5,38	± 0,71
Nasenatmung links	5,06	± 0,81
Nasenatmung rechts	4,97	± 0,82

Tabelle 15: Selbsteinschätzung Nasenatmung, Schmeck- und Riechvermögen nach dem Riechtraining

Die Einschätzung erfolgte auf einer Rating-Skala zwischen 0 = „kein Riechvermögen“ / „Nasenloch nicht durchgängig“ bis 8 = „sehr gut“. Die Zahlenvergabe ermöglichte die statistische Auswertung.

Weiterhin wurde im Abschlussfragebogen versucht, die Veränderung des Riechvermögens näher zu spezifizieren. Von den 25 Teilnehmern, die eine deutliche Veränderung des allgemeinen Riechvermögens bemerkt hatten, gaben 23 eine Verbesserung und ein Proband eine Verschlechterung an. Ein Teilnehmer konnte keine Richtung der Veränderung bestimmen. 23 Probanden bemerkten die Veränderung allmählich über den Trainingszeitraum hinweg; bei 2 Probanden trat sie plötzlich auf. Vor allem blumige Düfte wurden im Alltag durch 4 Probanden verstärkt wahrgenommen, während 3 Probanden eben diese schwächer empfanden als vor dem Trainingszeitraum. 3 Teilnehmer bemerkten eine deutlich ausgeprägtere Wahrnehmung von Rauch und anderen unangenehmen Gerüchen und 5 Testpersonen nahmen Düfte im Zusammenhang mit Essen stärker wahr. Veränderungen der Nasenatmung wurden durch 12 Probanden im Sinne einer Verbesserung empfunden (3 beidseitig, 2 auf der untrainierten Seite, 7 auf der trainierten Seite), während 4 Teilnehmer nach dem Riechtraining über eine subjektiv schlechtere Nasenatmung klagten (3 beidseits, 1 auf der trainierten Seite). Die Wahrnehmung der Trainingsdüfte in Alltagssituationen zeigte sich wie in Abbildung 16 dargestellt.

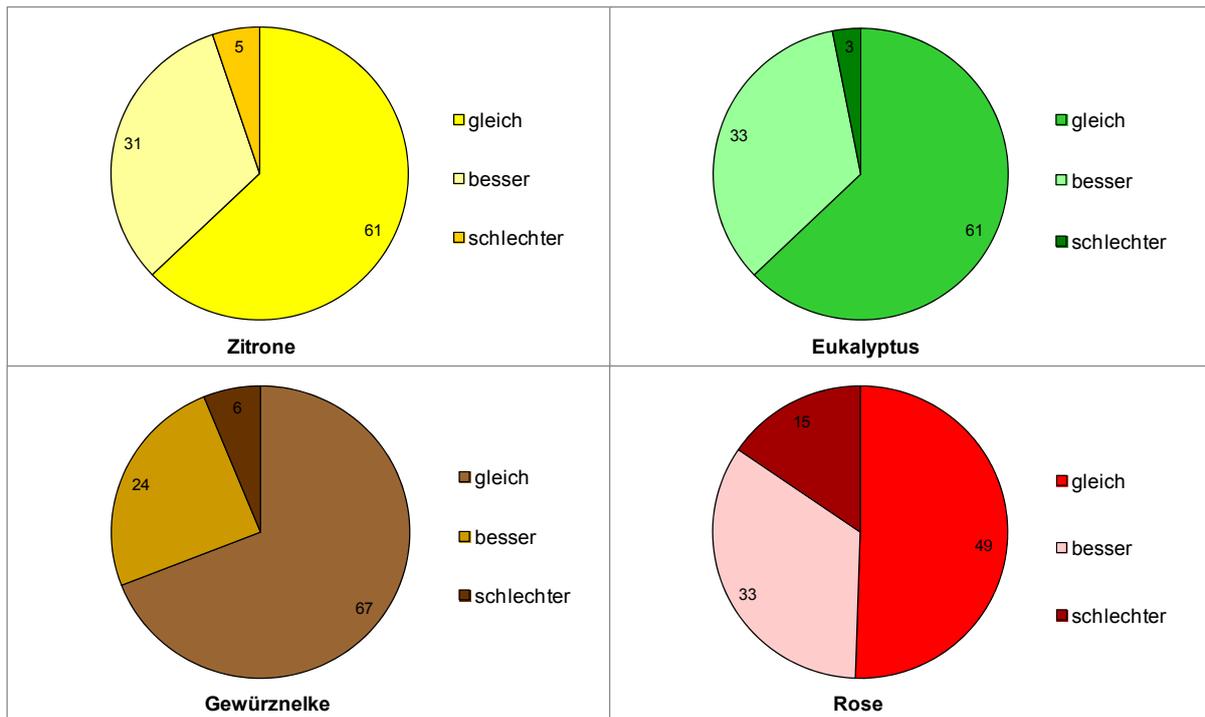


Abbildung 16: Subjektive Wahrnehmung der trainierten Düfte in alltäglichen Situationen

Zur Hedonik der Trainingsdüfte befragt, favorisierten 39,2 % der Teilnehmer Eukalyptusduft als angenehmsten Duft; dicht gefolgt von Zitronenduft (25,8 %), Rosenduft (19,6 %) und schließlich Nelkenduft (15,5 %). 14,4 % der Probanden gaben an, keinen der Düfte unangenehm zu empfinden. Bei 54,6 % der Testpersonen sorgte der Duft der Gewürznelke zumindest zeitweilig für unangenehme Sensationen; jeweils 11,3 % empfanden Eukalyptus und Zitrone als nicht angenehm. Rosenduft wurde von lediglich 8,3 % der Probanden als nicht wohlriechend empfunden.

4.5.3. Auswertung des Trainingstagebuches

Das durch die Probanden zu führende Trainingstagebuch diente vorwiegend der Verbesserung der Trainingscompliance. Hierbei wurde wöchentlich das subjektive Riechvermögen sowie die Intensität der Trainingsdüfte eingeschätzt, die Anzahl der durchgeführten Trainingssessions protokolliert und Besonderheiten vermerkt. In Abbildung 17 sind die Mittelwerte des subjektiven Riechvermögens im Vergleich zum Zeitpunkt vor einseitigem Riechtraining wochenweise dargestellt.

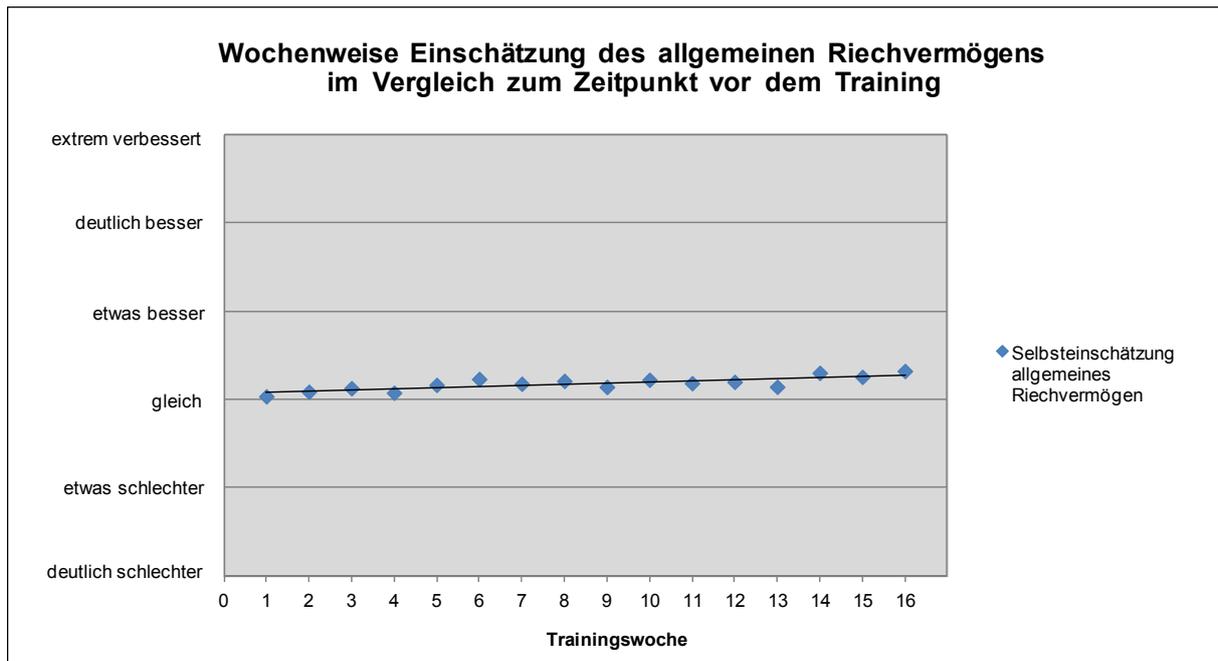


Abbildung 17: Subjektive Einschätzung des über alle Probanden gemittelten allgemeinen Riechvermögens über den Trainingszeitraum hinweg (mit Trendlinie)

Als Vergleichszeitpunkt wurde die Zeit direkt vor Trainingsbeginn definiert.

Zwischen dem mittleren subjektiven Riechvermögen in der 1. und der 16. Woche konnten im T-Test für verbundene Stichproben signifikante, jedoch geringfügige Unterschiede im Sinne einer Verbesserung um 0,3 Punkte festgestellt werden ($t(93) = -3,993$, $p < 0,01$).

Abbildung 18 gibt einen Überblick über die über den Trainingszeitraum wahrgenommenen Intensitäten der 4 trainierten Düfte. Obwohl einige Probanden mehr als 16 Wochen trainierten, sind zur besseren Vergleichbarkeit nur die ersten 16 Wochen dargestellt. Während des Trainings nimmt durch Benutzung die Duftstärke der Riechproben erwartungsgemäß ab, jedoch ist eine Auffrischung bei viermonatiger Trainingszeit nicht notwendig.

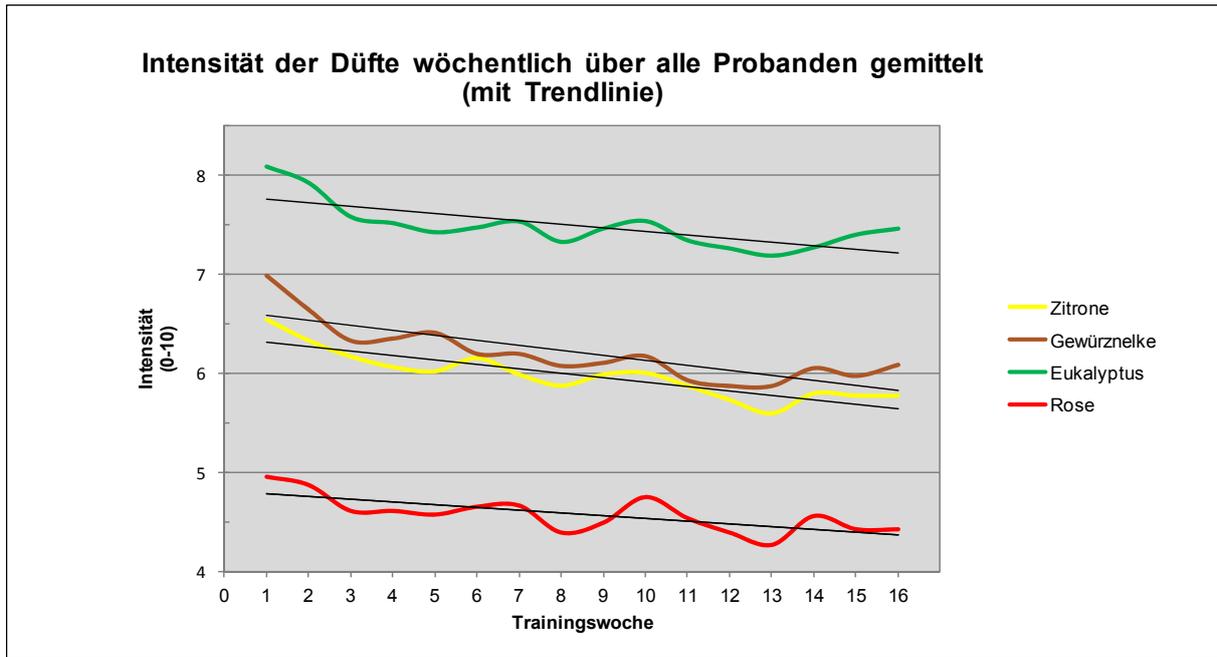


Abbildung 18: Wöchentliche Einschätzung der Duftintensität der Trainingsdüfte auf einer Skala von 0 (= kein Geruch) bis 10 (= extrem starker Geruch)

5. Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss von systematischer olfaktorischer Stimulation eines Nasenloches auf das allgemeine Riechvermögen und das Volumen des BO untersucht. Hierzu trainierten die 97 gesunden Probanden dasselbe, randomisiert zugeteilte Nasenloch zweimal täglich mit den 4 mitgegebenen Duftstoffen, während das Kontroll-Nasenloch kurzzeitig verschlossen wurde. Nach dem Trainingszeitraum, der durchschnittlich 18 Wochen betrug, zeigte sich bei den Testpersonen eine beidseitige Bulbusvolumenzunahme um 11,3 % auf der trainierten und 13,1 % auf der untrainierten Seite. Die Riechleistung der Probanden verbesserte sich hingegen nach dem Training nicht. Während für die Identifikationstestwerte keine signifikante Veränderung festgestellt werden konnte, ergab sich für die mittleren Riechschwellenwerte sogar eine leichte Verschlechterung beider Nasenlöcher. Weder Alter und Geschlecht der Probanden noch die Trainingsdauer beziehungsweise -häufigkeit beeinflussten die Veränderungen nach dem Riechtraining. Nach der systematischen Duftstimulation maßen die Probanden dem Geruchssinn gegenüber dem Studienbeginn mehr Bedeutung zu. Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Studie näher diskutiert werden.

5.1. Veränderungen des Bulbusvolumens

Wie oben dargestellt, führten die Probanden in dieser Studie ein einseitiges Riechtraining mit 4 Düften über mindestens 16 Wochen durch. Durch volumetrische Untersuchungen wurde überprüft, inwiefern dies eine Volumenveränderung des BO bedingte und ob diese nur auf der trainierten Seite zu verzeichnen war oder beide Bulbi betraf. Vor Beginn des Trainings wurde bei den Teilnehmern auf der Seite des später trainierten Nasenlochs ein durchschnittliches Volumen von $49,8 \text{ mm}^3$ und auf der anderen Seite eine Größe von $48,9 \text{ mm}^3$ gemessen. Die Einteilung der zu trainierenden Seite erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Zwischen den Bulbusvolumina der beiden Seiten ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Es herrschten also gleiche Voraussetzungen in Bezug auf die Ausgangsbulbusgröße vor Trainingsbeginn. Nach mehrwöchiger, systematischer Duftexposition konnte eine Größensteigerung des trainierten BO um 11,3 % verzeichnet werden. Weiterhin war ebenfalls die untrainierte Seite verändert: hier vergrößerte sich das Bulbusvolumen um 13,1 %. Auch nach dem Trainingszeitraum unterschieden sich die Volumina der Interventions- und Kontrollseite nicht signifikant voneinander, die Größenzunahme war demzufolge auf beiden Seiten ähnlich stark ausgeprägt.

Dies verdeutlicht die außerordentliche Plastizität des BO, sich über die Weiterleitung und Verarbeitung von Geruchssignalen hinaus strukturell und funktionell an veränderte Umstände anzupassen. Zahlreiche Studien konnten dies bisher für olfaktorische Deprivation zeigen. Bei jungen Nagetieren ließ sich der Effekt der verminderten peripheren Signalmenge darstellen, indem ein Nasenloch verschlossen wurde, während das offene als Kontroll-Nasenloch diente. Der BO der verschlossenen Seite zeigte eine Volumenabnahme (Benson et al., 1984; Cummings et al., 1997b, 1997a). Auch bei Menschen führte eine postinfektiöse Schädigung des Epithels, ein durch Polypen oder Laryngektomie verursachter verminderter Luftstrom zur Riechspalte beziehungsweise eine traumatische Riechnervenschädigung zu einem geringeren Bulbusvolumen (Yousem et al., 1996; Rombaux et al., 2006; Veyseller et al., 2012; Askar et al., 2015). Durch eine Nasenseptumdeviation erfolgte eine solche Deprivation einseitig, was sich in der im Vergleich zur offenen Seite verminderten Riechleistung und geringeren Bulbusgröße der betroffenen Seite äußerte (Altundag et al., 2014). Die direkte Abhängigkeit des Bulbusvolumens von Signalen des Riechepithels lässt sich noch deutlicher anhand der Dynamik der Volumenveränderungen veranschaulichen. Bulbi von Zebrafischen, deren Sinnesepithel wiederholt durch ein Reinigungsmittel zerstört wurde, zeigten erwartungsgemäß eine durch die Deafferenzierung hervorgerufene Volumenabnahme. Bei Beendigung dieser chronischen Schädigung regenerierte das Epithel und das Bulbusvolumen erreichte fast wieder die Ausgangsgröße (Paskin et al., 2011). Ratten mit einseitig reduziertem Volumen des BO infolge eines verschlossenen Nasenlochs verfügten nach 40 Tagen uneingeschränkter Duftstimulation wieder über zwei normal große Bulbi (Cummings et al., 1997a). Ähnliches konnten Gudziol et al. am Menschen demonstrieren, indem sie Patienten mit sinunasaler Riechstörung und gegenüber Gesunden vermindertem Bulbusvolumen einer endoskopischen Nasennebenhöhlen-Operation mit Glukokortikoidtherapie unterzogen. Dies resultierte nach 3 Monaten in einer deutlich verbesserten Riechleistung und vergrößertem BO (Gudziol et al., 2009).

Nach der „bottom-up“-Theorie wird das Volumen des BO durch die vom Riechepithel übertragene Signalmenge festgelegt und reflektiert somit, wie dargestellt, verminderten oder vermehrten peripheren Input mit seinem Volumen. Das in dieser Studie einseitig durchgeführte Riechtraining stellte ebenfalls eine vermehrte Reizdarbietung für die Riechschleimhaut dar, so dass daraus bei den Probanden ein einseitig vergrößertes Volumen auf der trainierten Seite hätte resultieren müssen, wenn das Bulbusvolumen allein durch die aufsteigenden Signale beeinflusst wird. Die systematische Duftexposition führte allerdings nicht nur auf der trainierten, sondern auch auf der untrainierten Seite zu einer signifikanten Bulbusvergrößerung. Somit nehmen neben der aufsteigenden Signalmenge des Epithels auch absteigende („top-down“) Signale höherer olfaktorischer Zentren retrograd Einfluss auf die Bulbusplastizität. Hummel et al. konnten bei Patienten mit

Temporallappenepilepsie den rückläufigen Einfluss zentralnervöser Erkrankungen auf das Volumen des BO aufzeigen. Der einseitige Epilepsiefokus führte zu beidseitig verminderten Bulbusvolumina und gegenüber Gesunden verminderter Riechleistung in Schwellen- und Identifikationstest. Für Patienten mit schwerer Depression wurde durch Negoias et al. eine Bulbusvolumenreduktion mit herabgesetztem Riechvermögen gezeigt (Negoias et al., 2010). Gleiches konnte bei Kindesmisshandlungen in der Anamnese festgestellt werden (Croy et al., 2013). Es wurde vermutet, dass eine durch chronischen Stress verminderte, bulbäre Neurogenese daran beteiligt sein könnte, da solche Beobachtungen bereits für die hippocampale Neurogenese berichtet wurden (Negoias et al., 2010). Auch eine Schizophrenie geht mit vermindertem Bulbusvolumen einher (Turetsky et al., 2000). Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Alzheimer sind ebenfalls mit einem gegenüber Gesunden kleineren Bulbusvolumen und beeinträchtigtem Riechvermögen assoziiert (Thomann et al., 2009; Wang J et al., 2011). Insbesondere bei der Parkinsonkrankheit ist der Bulbus eine der ersten betroffenen Hirnstrukturen, was dazu führt, dass sich die Riechstörung als Frühsymptom weit vor Einsetzen der motorischen Symptome manifestiert (Braak et al., 2003). Multiple Sklerose führt mit steigender Plaqueanzahl in der Riechrinde zu abnehmender Riechfunktion und zeigt eine Größenminderung des BO (Doty et al., 1999; Göktas et al., 2011).

Generell modifizieren absteigende kortikale Signale die Duftwahrnehmung und -verarbeitung, indem beispielsweise der Sättigungszustand eines Individuums die Geruchssensitivität beeinflusst (Hanci und Altun, 2016). Vorherige Erfahrung, Aufmerksamkeit und kognitive Faktoren wie die Duftbezeichnung modulieren das Erkennen von Düften (Royet et al., 2013; Thomas-Danguin et al., 2014). So wurde dasselbe Duftmolekül bei der Präsentation als „Käseduft“ als angenehmer empfunden und aktivierte den orbitofrontalen Kortex stärker als unter der Bezeichnung „Körpergeruch“ (de Araujo et al., 2005). Sogar in Abwesenheit olfaktorischer Stimuli konnten Plailly et al. zeigen, dass Riecheindrücke durch reine Imagination entstehen können und zum Teil dieselben Hirnareale aktivierten wie eine reale Duftpräsentation (Plailly et al., 2012). Bei Übereinstimmung der vorgestellten Geruchsqualität mit der eines in schwelennaher Konzentration getesteten Duftstoffes wurde eine höhere Sensitivität erzielt als bei mentaler Fokussierung auf einen dem Testduft unähnlichen Geruch (Djordjevic et al., 2004). Eine solch intensive Interaktion mit dem Geruchssinn lässt eine retrograde Beeinflussung der Bulbusplastizität wahrscheinlich erscheinen. Weiterhin wird dies unter der Annahme eines Zusammenhangs zwischen Struktur und Funktion dadurch bekräftigt, dass eine Vielzahl bulboafferenter Fasern verschiedener Hirnregionen zu den Interneuronen des BO ziehen und die Signale der Mitral- und Büschelzellen beeinflussen (Wachowiak, 2010; Boyd et al., 2012; Huart et al., 2013). Die Zahl dieser Afferenzen übersteigt sogar die der efferenten Fasern der Mitral- und

Büschelzellen (Doty, 2012). Der BO scheint also auch deutlich in „top-down“-Richtung beeinflusst zu werden und nicht nur die aufsteigende Informationsmenge zu reflektieren. Einseitig dargebotene Geruchsreize aktivieren beidseitige zentrifugale Projektionen höherer geruchsverarbeitender Zentren und führen – wie in dieser Studie gezeigt werden konnte - zur Bulbusvolumenzunahme auf der trainierten und untrainierten Seite (Wu et al., 2012). Mainland et al. konnten solch absteigende Einflüsse ebenfalls sehr gut verdeutlichen, da die einseitig trainierten Androstenon-anosmischen Probanden nach vermehrtem Androstenonkontakt diesen Duft auch auf dem untrainierten Nasenloch wahrnehmen konnten. Der Trainingseffekt muss dabei in dem Riechepithel nachgeschalteten Strukturen wie dem BO oder der Riechrinde plastische Veränderungen bewirken, da bei einer auf Rezeptorveränderungen beruhenden Sensitivitätsinduktion nur das trainierte Nasenloch zur Androstenonwahrnehmung fähig wäre (Mainland et al., 2002). Cavazzana et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass zentrale Einflüsse sogar auf Epithelebene plastische Veränderungen bewirken können, indem gesunde Probanden zwei zuvor weder subjektiv noch anhand des Elektroolfaktogramms zu unterscheidende, stereoisomere Duftmoleküle nach aversiver Konditionierung eines Enantiomers mit einem Schmerzreiz diskriminieren konnten, den Unterschied bewusst wahrnahmen und der konditionierte Duft sowohl gegenüber vorher als auch im Vergleich zum Kontroll-Enantiomer signifikant schneller durch die Riechrezeptoren registriert wurde (Cavazzana et al., 2018).

Die Fähigkeit des BO, sich in seinem Volumen an vielfältig veränderte Situationen anzupassen, konnte auf makroskopischer Ebene durch volumetrische MRT-Untersuchungen gezeigt werden (Rombaux et al., 2009a). Benson et al. sahen die Bulbusvolumenabnahme ihrer untersuchten Mäuse nach einseitiger Deprivation auf mikroskopischer Ebene vorwiegend durch Verkleinerung der Mitralzellkörper bei unveränderter Zellzahl bedingt. Sie wiesen weiterhin eine verringerte Synapsendichte zwischen Mitral- und Körnerzellen nach und zeigten anhand von Messungen des Glukosestoffwechsels eine verminderte Aktivität der betroffenen Bulbi (Benson et al., 1984). Auch Brunjes erklärte das deprivationsbedingt reduzierte Bulbusvolumen neben einer geringeren Menge an Büschel-, Körner- und Gliazellen durch kleinere Mitralzellperikaryen (Brunjes, 1994). Dagegen fand von Gudden in den Kaninchenbulbi nach Deprivation eine aufgrund der Zellzahl verminderte Dicke aller Schichten des BO (Gudden, 1870). Insbesondere die äußere plexiforme, Glomerular- und Körnerzellschicht waren stark betroffen (Frazier und Brunjes, 1988). Cummings et al. sahen eine reduzierte Mitralzellzahl als ursächlich für das verminderte Bulbusvolumen an (Cummings et al., 1997b). Eine ebenfalls infolge Deprivation verminderte Interneuronenzahl verursachte eine herabgesetzte Kontrastierung der Signale mit Vergrößerung der rezeptiven Felder und beeinträchtigte die Diskriminationsfähigkeit von Nagetieren (Rodríguez et al., 2013). Bulbusinterneurone, wie beispielsweise Körnerzellen, erneuern sich aus

Vorläuferzellen der Subventrikularzone. Die beschriebene verminderte Zahl an Interneuronen bei olfaktorischer Deprivation ist dabei eher einem verminderten Überleben der Zellen als einer verminderten Neurogenese zuzuschreiben, da Überleben und Differenzierung von der neuronalen Aktivität durch Stimulation abhängt (Rocheffort et al., 2002; Mandairon et al., 2003). Dies konnten auch Woo et al. bestätigen, deren Ratten in duftangereicherter Umgebung infolge verringerter Apoptose über mehr Körnerzellen verfügten als die Kontrollen, wobei der Effekt als vermutlich über Wachstumsfaktoren und zentrifugale Signale vermittelt angenommen wurde (Woo et al., 2006). Trotzdem zeigte auch die Neurogeneserate reizabhängige Veränderungen, welche sich insbesondere in Kombination mit olfaktorischen Lernaufgaben erhöhen ließ (Corotto et al., 1994; So et al., 2008). Ein vergrößertes Volumen der Glomeruli in Abhängigkeit von Duftstimulation wäre auch durch mehr Axone erklärbar, welche zu den Glomeruli projizieren (Todrank et al., 2011). Voraussetzung hierfür wäre eine gesteigerte Anzahl an ORN. Durch ein systematisches Riechtraining ließe sich solch ein verstärktes ORN-Wachstum und eine vermehrte Rezeptorexpression hervorrufen, vermuteten Hummel et al. (Hummel et al., 2009). Auch aktivitätsabhängig veränderte Rezeptorzellaxon- und Mitralzellendritenverzweigungen wären für glomeruläre Volumenänderungen denkbar (Todrank et al., 2011). Neben den strukturellen führte vermehrte oder fehlende Stimulation auch zu funktionellen und neurochemischen Veränderungen des BO wie beispielsweise einer verminderten Stoffwechselaktivität der Bulbusneurone infolge Deprivation (Benson et al., 1984). Periphere olfaktorische Deprivation verminderte reversibel die Expression an Tyrosinhydroxylase in periglomerulären Bulbuszellen und beeinflusste damit die Signalübertragung auf das zweite olfaktorische Neuron (Cummings et al., 1997a; Doty, 2012). Olfaktorische Lernprozesse veränderten bei Nagetieren neuronale Aktivität des BO (Martin, 2004). Die nach einem Riechtraining erhöhte Transmitterausschüttung an den ORN-Axonendigungen durch empfindlichere Rezeptorneuronen, mehr zum selben Glomerulum projizierende Axone oder lokale Feedbackveränderungen summierten sich bei Mäusen zu einer verstärkten bulbären Erregung auf (Abraham et al., 2014). Vorgänge der Langzeitpotenzierung und -depression sind nicht nur an der ersten Umschaltstelle der Riehbahn sondern auch durch hochfrequente, absteigende Signale der Riechrinde zu den Körnerzellen möglich, die ihrerseits eine Modifikation des Ausgangssignals bewirken (Fletcher und Chen, 2010; Cauthron und Stripling 2014). Letztendlich zeigen diese Beispiele, dass strukturelle und funktionelle Mechanismen durch aufsteigende und retrograde Signale zusammenwirken und die Bulbusaktivität anpassen.

Neurogenese, die Neubildung von Nervenzellen aus Vorläuferzellen, konnte in Säugetieren an definierten Orten des Gehirns nachgewiesen werden. Neben den olfaktorischen Rezeptorneuronen zeigen auch die Neuronen von BO und Hippocampus einen auch jenseits

der Embryonalentwicklung bestehenden Zellumsatz (Graziadei und Monti Graziadei, 1983; Lois und Alvarez-Buylla, 1994; Eriksson et al., 1998; Curtis et al., 2007). Dies ist für Nervenzellen, denen keine regelmäßige Zellerneuerung wie in anderen Organsystemen zugeschrieben wurde, besonders. In der Subventrikularzone in der lateralen Wand der Seitenventrikel entstehen aus Astrozyten neuronale Vorläuferzellen, welche dann entlang des sogenannten rostralen Migrationsweges aufgereiht in den BO einwandern und sich dort zu periglomerulären und Körnerzellen differenzieren, die synaptische Kontakte knüpfen und sich in bestehende Schaltkreise integrieren (Lois und Alvarez-Buylla, 1994; Alvarez-Buylla und García-Verdugo, 2002; Lledo et al., 2006). Da die inhibitorischen Interneurone durch ihre Vernetzung mit den Hauptneuronen des Bulbus, untereinander und mit zentrifugalen Fasern für Lernvorgänge und Diskrimination wichtige Schaltkreise bilden, wird Neurogenese als ein wichtiger Bestandteil der lebenslangen Anpassung des Geruchssinns an veränderte äußere und innere Faktoren gesehen (Lledo et al., 2006; Alonso et al., 2012). So verursachte eine experimentell reduzierte Neurogenese bei den genetisch veränderten Mäusen eine Bulbusvolumenreduktion mit verminderten Diskriminationsfähigkeiten (Gheusi et al., 2000). Curtis et al. konnten in immunhistochemisch gefärbten Präparaten auch für den Menschen die Existenz eines Migrationspfades für Neuronenvorläuferzellen nachweisen (Curtis et al., 2007). Auch Wang et al. fanden unreife migrierende Neuroblasten mit typischer Gestalt und passenden Oberflächenmarkern entlang eines definierten Weges (Wang C et al., 2011). Eine flüssigkeitsgefüllte, mit Ependymzellen ausgekleidete Höhle im BO als Korrelat einer vom Seitenventrikel bis in den BO reichenden Verbindung würde Curtis' Beobachtung bekräftigen. Solche Bulbusventrikel konnten Smitka et al. bei 59 % der Probanden im MRT sowie 6 % der Obduzierten darstellen, wobei sie diese Diskrepanz zwischen Lebenden und Verstorbenen auf postmortale Liquorresorption zurückführten (Smitka et al., 2009). Sanai et al. stellten diese Aussagen in Frage, da sie statt eines Kanals zwischen Ventrikel und BO ein Gefäß im Traktus olfactorius fanden und hinter Curtis' Funden fehlerhafte Zellmarkierungen vermuteten (Sanai et al., 2007). Auch die Möglichkeit, dass die neuen Zellen direkt im BO entstehen, wurde diskutiert, zumal ein Fünftel der Gene der Bulbuszellen für neuronale Entwicklung und Differenzierung kodieren (Liu und Martin, 2003; Bédard und Parent, 2004; Lötsch et al., 2014). Mit der Radiocarbonmethode datierten Bergmann et al. das Alter der Bulbuszellen und stellten dagegen fest, dass bis zu 3,4 % der nichtneuronalen Zellen pro Jahr ersetzt werden, während das Alter der Bulbusneuronen dem Lebensalter des Individuums entsprach – was somit nicht auf eine stark ausgeprägte adulte Neurogenese deutete. Sie führten ihre Untersuchungen allerdings an Patienten mit neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen durch, welchen ein negativer Einfluss auf die Neurogenese zugeschrieben wird (Negoias et al., 2010; Bergmann et al., 2012). Neben dem BO erhält auch die Subventrikularzone Projektionen anderer Hirnregionen, welche eine

Beeinflussung neurogenetischer Prozesse und des Überlebens neuer Zellen ermöglichen (Song et al., 2016). An nicht neuropsychiatrisch beeinträchtigten Patienten und Mäusen fanden Sanai et al. postnatale Neurogenese in der Subventrikularzone und Migration der Vorläuferzellen in den BO. Diese Prozesse nahmen allerdings nach dem 18. Lebensmonat rapide ab und waren bei Erwachsenen nur zu einem verschwindend geringen Teil nachweisbar (Sanai et al., 2011). Dies könnte eine Erklärung für die zuweilen beschriebene kritische Phase während der Entwicklung bieten, in der Reize und Erfahrungen einen besonders starken Einfluss haben (Rochefort et al., 2002). Nicht nur im Laufe des Lebens, sondern auch im Laufe der Evolution scheint die bei Tieren noch ausgeprägte Fähigkeit, Bulbusneuronen zu bilden, abzunehmen, so dass in Tierstudien gewonnen Erkenntnisse über den Geruchssinn nicht vollständig auf den Menschen übertragbar sind, obwohl auch bei Menschen zunehmend Studien übereinstimmende Beobachtungen liefern und auch wenige Zellen starke Auswirkungen haben können (Alonso et al., 2012; Lötsch et al., 2014). Um die genauen Mechanismen und Unterschiede zu ergründen bedarf es somit weiterer Forschung.

Die in dieser Studie gemessenen Bulbusvolumina gesunder, normosmischer Probanden betragen, wie bereits erwähnt, $49,8 \text{ mm}^3$ auf der trainierten und $48,9 \text{ mm}^3$ auf der untrainierten Seite und vergrößerten sich nach dem Riechtraining auf $55,4 \text{ mm}^3$ respektive $55,3 \text{ mm}^3$. Im Vergleich zu den von Buschhüter et al. gemessenen Referenzwerten liegen die hier vermessenen Volumina, insbesondere vor Trainingsbeginn, unter der 10. Perzentile von Buschhüters Population (Buschhüter et al., 2008). Diese entspricht für gesunde Probanden, die jünger als 45 Jahre sind, einer mittleren Bulbusgröße von mindestens 58 mm^3 (bei Frauen 54 mm^3 , bei Männern 59 mm^3). Somit hätten die Probanden dieser Studie definitionsgemäß deutlich hypoplastische BO. Korrespondierend dazu müsste das Riechvermögen ebenfalls vermindert sein, was jedoch nicht bestätigt werden konnte. Es ist hier eher von einem systematischen Messfehler auszugehen. Rombaux et al. definierten hingegen für ihre Abteilung eine normale Größenspanne der Bulbi von $40\text{-}60 \text{ mm}^3$ (Rombaux et al., 2009b). Zahlreiche Studien untersuchten die Größe des BO unter pathologischen Bedingungen, wobei sich auch zwischen Studien mit der gleichen untersuchten Riechstörungsursache untersucherbedingte Größenunterschiede zeigten. Dies wurde unter anderem dem ungenau begrenzten Übergang des posterioren Bulbusanteils in den Tractus olfactorius zugeschrieben, der als größter Volumensprung zwischen 2 aufeinanderfolgenden Schnitten definiert ist (Rombaux et al., 2009b; Huart et al., 2013). Durch die im Vergleich zum gesamten Schädel sehr kleine Bulbusgröße hat eine Differenz von bereits wenigen markierten Voxeln wesentliche Auswirkungen auf das gemessene Bulbusvolumen (Gudziol et al., 2009). Zwischen MRT-Systemen und Auswertungsprogrammen existieren Unterschiede, so dass für eine direkte Vergleichbarkeit von Bulbusvolumina die Anwendung derselben Hard- und Software durch dieselben Untersucher empfohlen und für diese Studie

durchgeführt worden ist (Rombaux et al., 2009b). Weiterhin wurde der Einfluss unterschiedlicher Stichprobengrößen verschiedener Studien mit abweichenden Daten diskutiert (Askar et al., 2015). Dagegen stimmten die Studien – im Einklang mit dieser Untersuchung – darin überein, dass in der jeweiligen Probandenpopulation hohe interindividuelle Unterschiede in der Bulbusgröße zu verzeichnen sind, für die unterschiedliche Körpergröße, Geschlecht, Kopfumfang und Habitus der Probanden ursächlich sein könnten (Yousem et al., 1998; Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2013a). So wurden hier Volumina zwischen $16,5 \text{ mm}^3$ und $93,3 \text{ mm}^3$ gemessen. Diese wurden nicht auf das Gesamthirnvolumen bezogen, da eine solche Korrektur zweier stark größenverschiedener Strukturen zu insgesamt unschärferen Messwerten geführt hätte. Weiterhin hat die absolute Größe der in dieser Studie systematisch sehr klein gemessenen Bulbusvolumina für die in untersuchte Fragestellung wenig Bedeutung, da die durch ein Riechtraining hervorgerufene relative Volumenveränderung von Belang war. Obwohl bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung initial sehr kleine BO als negativer prognostischer Faktor gewertet wurden, da dies auf eine bereits vorher bestehende Beeinträchtigung hinwies und auch Rombaux et al. bei dysosmischen Patienten nach Trauma oder Atemwegsinfekt zeigen konnten, dass unter einem Volumen von 40 mm^3 keine Regeneration des Geruchssinns stattfand, konnte in dieser Studie kein solcher Zusammenhang gezeigt werden (Rombaux et al., 2012; Patterson et al., 2015). Das initiale Volumen des BO hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Volumenzunahme nach dem Riechtraining.

5.2. Veränderungen des Riechvermögens

Zwischen dem Volumen des BO und dem allgemeinen Riechvermögen besteht ein enger Zusammenhang (Buschhüter et al., 2008; Hähner et al., 2008; Hummel et al., 2011). Wie bereits dargestellt, reagieren das Bulbusvolumen und die im Riechtest erzielten Testwerte meist gleichsinnig auf veränderte Umstände wie beispielsweise Deprivation oder physiologische Alterungsprozesse. Somit wurde in dieser Studie korrespondierend zur Bulbusvolumenvergrößerung auch eine Verbesserung der allgemeinen Riechleistung nach einseitigem Riechtraining erwartet – dies konnte allerdings nicht bestätigt werden. Vor dem Trainingszeitraum fiel ein Unterschied in den normwertigen Punktzahlen der Schwellentestung zwischen später trainiertem und Kontroll-Nasenloch auf. Da dieser jedoch deutlich weniger als die 2,5 Punkte betrug, ab der ein Schwellenunterschied subjektiv bemerkbar ist, wurden beide Nasenlöcher als hinsichtlich der Ausgangswerte gleich betrachtet (Gudziol et al., 2006). Nachdem ein Nasenloch durch regelmäßiges Schnüffeln der 4 Trainingsdüfte trainiert wurde, zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der mittleren Schwellenwerte um 14,8 % auf der trainierten und 9,9 % auf der untrainierten Seite

auf weiterhin normosmische Punktzahlen. Bei Betrachtung der mittleren Schwellenwertänderung fiel auf, dass sich die durchschnittlichen Schwellenwerte um weniger als die klinisch signifikanten 2,5 Punkte änderten. Dementsprechend zeigte sich beim Vergleich der individuellen Veränderungen, dass beim Großteil der Testpersonen keine signifikanten trainingsbedingten Schwellenwertänderungen zu verzeichnen war, während allerdings eine Veränderung von mehr als 2,5 Punkten in den meisten Fällen eine Sensitivitätsabnahme darstellte und sich nur ein kleiner Teil verbessern konnte. Die Identifikationsleistung der Probanden zeigte keine Änderung und blieb bei konstant sehr guten Werten über 14 (von 16 möglichen) Punkten.

Entgegen diesen Ergebnissen konnte bisher in vielen Studien eine verbesserte Riechleistung infolge eines Riechtrainings gezeigt werden (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017). Zumeist verhalf die systematische Duftexposition Patienten mit einer Riechstörung verschiedener Genese zu einer Verbesserung ihrer eingeschränkten olfaktorischen Fähigkeiten (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013; Damm et al., 2014). Insbesondere bei postinfektiöser Riechstörung zeigte das mehrwöchige Schnüffeln von überschwellig konzentrierten Duftstoffen einen sehr deutlichen Effekt (Konstantinidis et al., 2013). Patienten, die in den letzten 2 Jahren einen Infekt der oberen Atemwege durchmachten und seither unter einem eingeschränkten Riechvermögen litten, konnten sich durch das Training um durchschnittlich 4,6 Punkte im Riechtest verbessern (Geißler et al., 2014). Auch bei neurodegenerativ bedingten Riechstörungen wie beispielsweise der Parkinson-Erkrankung zeigte diese Therapie Wirkung (Hähner et al., 2013). Da das Riechtraining in den beschriebenen Studien ein krankheitsbedingt vermindertes Riechvermögen optimierte, könnte darin eine mögliche Ursache für die fehlende Verbesserung der gesunden Studienteilnehmer dieser Studie vermutet werden. Doch Mori et al. konnten auch an gesunden Kindern eine niedrigere Riechschwelle sowie eine gesteigerte Identifikationsleistung nach systematischer Duftexposition zeigen (Mori et al., 2015). Gesunde Testpersonen über 18 Jahren, die spezifisch anosmisch für den Duftstoff Androstenon waren, verzeichneten nach regelmäßigem Schnüffeln dieses Duftes eine gesteigerte Empfindlichkeit dafür. Diese durch Training hervorgerufene Sensitivität war nur für Androstenon nachzuweisen, nicht für ein Training mit einem anderen Duftstoff, für den initial bereits Sensitivität bestand (Wang L et al., 2004). Dagegen konnten Dalton et al. ebenfalls an gesunden Erwachsenen – ohne spezifische Anosmie – durch wiederholte Duftexposition von verschiedenen fruchtigen Düften sensitivere Riechschwellen für diese Düfte erzielen, die auch nach 3 Monaten noch bestanden (Dalton et al., 2002). Auch Weinexperten, denen berufsbedingt bereits viel olfaktorische Erfahrung unterstellt wird, waren in der Lage, ihre Riechfähigkeiten durch wiederholte Duftexposition weiter auszubauen (Tempere et al., 2012). Somit stellt ein eingeschränktes Riechvermögen keine

Voraussetzung für die Wirkung eines olfaktorischen Trainings dar. Trotzdem könnte eine Art Ceiling-Effekt bei der systematischen Duftexposition gesunder Probanden auftreten, so dass Testpersonen mit sehr gutem Riechvermögen eine kleinere Spanne zur möglichen Verbesserung haben, zumal auch die in Riechtests erreichbaren Punktzahlen eine obere Grenze haben. Weiterhin ist ein solcher Sättigungseffekt hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer der Duftexposition zu vermuten. Die Riechfunktion wäre dann auch durch ein besonders hochfrequentes oder langes Training ab einem gewissen Punkt nicht weiter verbesserbar. Ein solcher Ceiling-Effekt wird durch die negative Korrelation der Ausgangsriechtestwerte mit der Größe der Punktzahländerung nach dem Training bekräftigt. Unter anderem sind auch Adaptationsmechanismen daran beteiligt, dass mehr Duftstimulation nicht linear auch zu immer besserer Riechleistung führt. So nimmt ein Raucher, der vermehrten Kontakt zu Tabakgeruch hat, diesen nach einiger Zeit an sich auch nicht mehr wahr (Dalton und Wysocki, 1996; Hummel et al., 2009). Langzeitstudien zum Riechtraining bei Gesunden und Patienten könnten nähere Informationen über einen solchen Effekt liefern. Obwohl die Probanden – wie später detailliert dargestellt – den Geruchssinn nach dem Riechtraining als gegenüber vorher bedeutungsvoller einschätzten und mehr im Alltag anwenden würden, könnte das wochenlange Schnüffeln an den Trainingsdüften auch zu einem Gefühl der Routine und Gewöhnung bis hin zu einer Ermüdung hinsichtlich Riechaufgaben geführt haben, so dass die Probanden dem Abschlusstest weniger Konzentration und Aufmerksamkeit widmeten, als dem Riechtest zu Beginn der Studie. Da diese für die getestete Riechleistung wichtig sind, wäre dadurch ebenfalls ein Einfluss auf die fehlende Verbesserung der Riechleistung nach dem Training denkbar (Walliczek-Dworschak et al., 2016). Wie wichtig die kognitive Entwicklung, die Aufmerksamkeitsspanne und auch verbale Fähigkeiten sind, zeigten Hummel et al. anhand sich mit steigendem Lebensalter und sich entwickelnden Fähigkeiten zunehmender Riechleistung bei Kindern (Hummel et al., 2011). Auch Umgebungslärm oder ein sofortiges Feedback während der Riechtestung lenkten die Aufmerksamkeit erwachsener Testpersonen vom Riechen ab und beeinträchtigten somit die Ergebnisse (Walliczek-Dworschak et al., 2016).

Nach der Kompensationstheorie wäre eine fehlende Verbesserung nach dem Riechtraining durch Anpassungen auf verschiedenen Ebenen der Geruchsaufnahme und -verarbeitung bedingt, deren Ziel die Aufrechterhaltung der Homöostase ist, so dass bei vermehrter Duftstimulation eine Herabregulierung der Sensitivität und bei Deprivation eine Steigerung dieser resultieren würde. Diese Theorie stammt aus einseitigen Deprivationsstudien, bei denen gezeigt werden konnte, dass sich das nicht verschlossene Kontrollnasenloch entgegen der Annahme nicht „normal“ verhält sondern kompensatorische Mechanismen aufgrund des erhöhten Anteils der durchströmenden Atemluft auftreten. Während beispielsweise das infolge Deprivation verminderte Überleben neugebildeter hemmender

Bulbusinterneuronen über ein durch weniger Inhibition verstärktes Ausgangssignal diese These stützen würde, sprechen jedoch auch viele Befunde wie die Induzierbarkeit olfaktorischer Sensitivität gegen diese Theorie (Coppola und Coppola, 2012).

Verglichen mit den geschlechts- und altersbezogenen Normwerten der Riechtestergebnisse zeigten 19 Probanden auf einem Nasenloch initiale Schwellenwerte, die knapp unter der durch die 10. Perzentile der Kontrollpopulation definierten Grenze zur Normosmie lagen (Hummel et al., 2007b). Obwohl ein negativer Einfluss dieser hyposmischen Einzelwerte nicht sehr wahrscheinlich ist, die Probanden subjektiv in ihrer Riechleistung nicht beeinträchtigt waren, mit einer Riechschwellenuntergrenze von 5 Punkten ein gewisses minimales Riechvermögen gewährleistet war und in dieser Studie die relative Veränderung von Riechleistung und Volumen des BO im Fokus stand, empfiehlt es sich doch für künftige Studien mit gesunden Testpersonen, neben dem subjektiven auch auf ein objektiv gesundes Riechvermögen zu achten und die Teilnahme auf normosmische Probanden zu beschränken. Die objektive und subjektive Riechleistung weicht insbesondere bei gesunden Probanden sehr voneinander ab, während Hyposmiker die eigene Riechleistung präziser, jedoch trotzdem nicht genau einschätzen können (Croy et al., 2010). Statt des Riechvermögens wird fälschlicherweise oft die nasale Durchgängigkeit eingeschätzt (Landis et al., 2004). So schätzten die Probanden dieser Studie das eigene Riechvermögen nach dem Training etwas besser als zu Beginn der Studie ein, obwohl eine solche Verbesserung wie oben beschrieben, in den Riechtests nicht festgestellt werden konnte. Dies rührt vermutlich von einer Art Erwartungseffekt zur Wirksamkeit des Trainings her (Dalton und Wysocki, 1996). Interessanterweise erschien den Probanden die Nasenatmung des rechten Nasenlochs etwas schlechter als vor dem Training, wofür sich keine Erklärung finden ließ.

Eine weitere Erklärung für die fehlende Verbesserung der Riechtestwerte nach dem Training könnte möglicherweise in jahreszeitlichen Schwankungen der Riechfunktion liegen. Insbesondere die Winter- und zeitigen Frühjahrsmonate sind in hiesigen Breiten mit einem gehäuften Auftreten von Erkältungen und Atemwegsinfekten assoziiert (Konstantinidis et al., 2006). Weiterhin sind Frühjahr und Sommer als Hochsaison für das Auftreten allergischer Symptome bekannt. Ein allergischer Schnupfen kann das Riechvermögen derart beeinträchtigen, dass bei zuvor normosmischen Probanden während der Allergiesaison Riechtestwerte, die einer mittelschweren Hyposmie entsprachen, gemessen wurden (Klimek und Eggers, 1997). Die Ausgangsriechtests in dieser Studie wurden im Zeitraum von Juni bis zum darauffolgenden Januar durchgeführt, während sich die Kontrolltests nach dem Riechtraining von November bis zum nächsten Juli erstreckten. Zumindest für einen Teil der Probanden wäre es somit möglich gewesen, für den zweiten Riechtest in die Zeit mit einer erhöhten Infektions- respektive Allergiewahrscheinlichkeit zu fallen. Allerdings erfolgten die

Untersuchungen stets in Abwesenheit von Erkältungs- beziehungsweise allergischen Symptomen. In wenigen Fällen wurden die Riechtesttermine deshalb kurzfristig auf ein anderes Datum verschoben. Im Anamnesefragebogen gaben zudem nur 21 der 97 Testpersonen an, im bisherigen Leben überhaupt schon mindestens einmal unter Heuschnupfen gelitten zu haben. Weiterhin zeigten sich zwischen der Gruppe Probanden, die in ihrer Vorgeschichte Heuschnupfen, häufige Erkältungen und andere sinusale Erkrankungen hatten und den übrigen Testpersonen – bis auf geringfügig verschiedene Schwellenwerte der untrainierten Seite vor dem Riechtraining, für die keine Erklärung gefunden werden konnte – keine Unterschiede zwischen den Riechtestwerten und den Bulbusvolumina jeweils vor und nach Training sowie dem Trainingseffekt. Somit erschien eine saisonal oder sinusal bedingte Ursache für die fehlende Sensitivitätssteigerung durch das Riechtraining unwahrscheinlich. Doch auch tageszeitliche Schwankungen der Riechfunktion sind in Abhängigkeit von Hormonen und Nasenzyklusveränderungen möglich (Herz et al., 2018). Es erscheint jedoch aus praktikablen Gründen nicht möglich, die Untersuchungen immer zur selben Tageszeit durchzuführen. Bei genügend großer Stichprobe dürfte sich ein eventueller Effekt jedoch relativieren. Auch der standardisierte Einsatz eines abschwellenden Nasensprays vor Durchführung der Riechtests wäre zukünftig zu überlegen.

Bisher fanden sich in der Literatur nur sehr wenige Studien, welche im Einklang mit den hier beobachteten Ergebnissen ebenfalls keine Verbesserung des allgemeinen Riechvermögens nach einem Riechtraining verzeichnen konnten. So führte ein einwöchiges aktives Riechtraining mit Linalool und einem dieser Studie ähnlichen Trainingschema bei gesunden, jungen Probanden zu einer vermindert wahrgenommenen Intensität des Linalools sowohl bei der Darbietung als Einzelduftstoff als auch als Duftgemisch mit Schwefelwasserstoff. Währenddessen zeigte sich kein solcher Effekt bei der Gruppe Probanden, die während der Woche mit Champignol trainierten. Diese nahmen Linalool allein und als binäres Gemisch genauso intensiv wahr wie zu Beginn der Studie. Als hauptursächlich wurden Gewöhnungs- oder sensorische Adaptationsprozesse vermutet (Livermore und Hummel, 2004). Solche Prozesse untersuchten Dalton und Wysocki in ihrer Studie zu Kurz- und Langzeitadaptation. Sie konnten an gesunden Probanden nach 2-wöchiger passiver Beduftung eine Schwellenzunahme für diesen Duft feststellen, welche auch 2 Wochen nach Entfernen der Duftquelle nachzuweisen war. Für den Kontrollduft, dessen Schwelle innerhalb dieser Zeit mehrfach bestimmt wurde, zeigte sich dagegen eine Sensitivitätssteigerung. Obwohl dies einen auch von Abraham et al. angenommenen Unterschied zwischen passiver, dauerhafter und aktiver, intermittierender Duftstimulation nahelegt, scheint eine solche strikte Trennung nicht vollständig möglich, so dass auch bei wiederholter aktiver Duftstimulation wie in der oben genannten Linalool-Trainingsstudie und in dieser Studie Prozesse der zentralen und

peripheren Adaptation aufzutreten scheinen (Dalton und Wysocki, 1996; Abraham et al., 2014). Die Gruppe um Schriever untersuchte Riechschwelle und Identifikationsleistung bei älteren Testpersonen zwischen 55 und 96 Jahren jeweils vor und nach einem dreimonatigen Riechtraining mit 4 Duftstoffen. Sie konnten ebenfalls keine Verbesserung der Riechleistung nach dem Trainingszeitraum zeigen. Da allerdings die Kontrollgruppe ohne Training in der zweiten Untersuchung der Riechfunktion ein schlechteres Riechvermögen zeigte als die Interventionsgruppe, bekräftigt diese Studie jedoch eher die Wirksamkeit eines olfaktorischen Trainings, indem ein solches das altersbedingte Nachlassen der Riechleistung verlangsamt. Eine längere Trainingsdauer würde möglicherweise einen positiven Trainingseffekt im Sinne verbesserter Riechleistung zeigen, da Plastizität und Regenerationsfähigkeit des Geruchssinns mit steigendem Alter abnehmen und somit Veränderungen langsamer geschehen (Schriever et al., 2014).

Wie erwähnt, wurde bereits in vielen Studien gezeigt, dass Riechtestwerte und das Volumen des BO sowie Veränderungen derselben unter verschiedenen Umständen miteinander korrelieren (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011; Mazal et al., 2014). Während sich dieser lineare Zusammenhang für den Gesamtriechtestwert (TDI) in den Studien nachweisen lässt, ist die Datenlage bezüglich der einzelnen Untertests uneinheitlich. Nach der „bottom-up“-Theorie reflektiert das Bulbusvolumen die vom Epithel aufsteigende Signalmenge und ist daher bei Reizaufnahme- und Leitungsstörungen wie sinunasaler, posttraumatischer und postinfektiöser Pathologie vermindert (Mazal et al., 2014). Unter diesen Umständen sollten vor allem die verminderten Schwellentestwerte mit dem Volumen korrelieren, da die Riechschwelle die periphere Funktion abbildet. In der Studie von Rombaux et al. bestand dagegen ein linearer Zusammenhang zwischen der Bulbusgröße und den Identifikationswerten der Patienten mit postinfektiöser Riechstörung, jedoch nicht der Riechschwelle (Rombaux et al., 2006). Müller et al. fanden wiederum signifikante Korrelationen des Bulbusvolumens mit allen einzelnen Subtestwerten bei ähnlichem Patientenkontext (Müller et al., 2005). Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, wirken auch absteigende zentrale Einflüsse im Sinne des „top-down“-Prinzips auf die Größe des BO ein. Da höhere Riechverarbeitungsprozesse eher von Identifikations- und Diskriminationswerten abgebildet werden, könnte eine Korrelation dieser mit dem Bulbusvolumen bei zentralnervös bedingter Riechstörung erwartet werden (Hummel et al., 2013b). Ebenfalls unterschiedliche Subtestmuster und Korrelationen mit dem Bulbusvolumen bei zentralnervösen Pathologien wie Depression und Temporallappenepilepsie zeigen, dass solche Schlussfolgerungen beziehungsweise spezielle „Sniffin Sticks“-Muster je nach Krankheit nicht so einfach möglich sind und komplexere Zusammenhänge mit verschiedenen Angriffspunkten für eine Beeinträchtigung des Geruchssinns, studienverschiedene Testmethoden und Fallzahlen sowie auf- und absteigende Einflüsse auf das Bulbusvolumen

in solche Überlegungen zu linearen Zusammenhängen miteinbezogen werden müssen (Negoiias et al., 2010; Hummel et al., 2013b; Mazal et al., 2014). Obwohl für die einzelnen Subtests keine einheitliche Korrelation zum Bulbusvolumen gefunden wurde, korreliert letzteres trotzdem studienübergreifend mit dem gesamten allgemeinen Riechvermögen unter normalen und pathologischen Bedingungen (Buschhüter et al., 2008; Mazal et al., 2014). In dieser Studie konnten weder für die Gesamtestwerte (TI) noch für die einzelnen Schwellen- und Identifikationstestwerte der trainierten beziehungsweise untrainierten Seite zu Studienbeginn signifikante lineare Zusammenhänge mit dem Volumen der BO gefunden werden. Auch die Veränderung der Bulbusgröße nach dem Riechtraining korrelierte nicht mit einzelnen Riechtestergebnissen respektive dem gesamten gemessenen Riechvermögen oder Veränderungen der Riechtestwerte. Schriever et al. fanden eine ähnliche Diskrepanz bei der Betrachtung von Bulbusvolumen und Riechfähigkeiten bei Rauchern. Während die geschlechts- und altersgleichen Gruppen von Rauchern und Nichtrauchern keine signifikanten Unterschiede im Riechschwellen- und Identifikationstest aufwiesen, wichen die Bulbusvolumina deutlich voneinander ab. Gegenüber den nichtrauchenden Kontrollen wies die Gruppe der Raucher eine signifikant kleinere Bulbusgröße auf. Es scheint, dass Toxine und schädigende äußere Einflüsse den BO und insbesondere dessen Neurogenese beeinträchtigen, bevor dies auf klinischer Ebene symptomatisch wird. Da das Bulbusvolumen nicht mit der Dauer – und damit der kumulierten Schadstoffdosis – des Nikotinkonsums korrelierte, bleibt es weiteren Studien überlassen, zu untersuchen, ob und unter welchen Umständen die Bulbusveränderung so groß ist, dass sie auch zu einer messbaren Beeinträchtigung des Riechvermögens führt (Schriever et al., 2013). Analog dazu könnte in dieser Studie die systematische Duftstimulation plastische Veränderungen auf der Ebene des BO induziert haben, welche sich noch nicht im allgemeinen Riechvermögen auswirken. Warum allerdings in anderen Studien ein Riechtraining nach dem gleichem Schema und mit gleichen Düften wie in dieser Studie das Riechvermögen verbesserte und hier nicht, erfordert ebenso wie die Mechanismen des Ceiling-Effektes weitere Untersuchungen.

5.3. Diskussion ausgewählter Einflussfaktoren

Für verschiedene Faktoren wie beispielsweise Geschlecht und Alter wurde in der Literatur ein Einfluss auf Riechvermögen und Größe des BO beschrieben (Ferdenzi et al.; Brand und Millot, 2001; Buschhüter et al., 2008; Doty und Kamath, 2014; Oliveira-Pinto et al., 2014). Auch hinsichtlich der Wirkung eines olfaktorischen Trainings wurde bereits über Geschlechtsunterschiede und die Bedeutung verschieden langer Trainingsdauer berichtet. In dieser Studie wurde ebenfalls eine mögliche Auswirkung dieser Einflussfaktoren untersucht, was im Folgenden diskutiert wird.

5.3.1. Einfluss von Trainingsdauer, -häufigkeit und Verschlussmethode

Wie eingangs beschrieben, wurde in verschiedenen Studien der Einfluss der Trainingsdauer eines Riechtrainings auf den Trainingseffekt untersucht. Das von Hummel et al. ursprünglich entworfene Riechtraining beschrieb das täglich zweimalige Schnüffeln der 4 Trainingsdüfte Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke über einen Zeitraum von 12 Wochen (Hummel et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde das Riechtraining im Mittel 18 Wochen angewendet. Dabei ergaben sich Schwankungen: Während manche Probanden nur 2 Wochen trainierten, protokollierten andere eine Trainingsdauer von bis zu 23 Wochen in ihrem Tagebuch. Die zum Teil verschiedenen langen Trainingszeiträume jenseits der 4 Monate waren durch die uneinheitlichen Terminabstände der MRT-Untersuchungen bedingt. Auch die Häufigkeit der Anwendung variierte zwischen weniger als 5 und 14 Sessions pro Woche. Bei einer mittleren Trainingsfrequenz von 11 Einheiten pro Woche bedeutete dies, dass die Studienteilnehmer dieser Studie insgesamt durchschnittlich 203 Trainingssessions absolvierten. Das Führen eines Trainingstagebuches sowie die Tatsache, dass eine unter anderem auf dem Universitätscampus durchgeführte Probandensuche einen hohen Anteil Akademiker am Probandenkollektiv verursachte, erzeugte eine gute Trainingscompliance. Diese ließe sich noch weiter erhöhen durch ein persönliches, motivierendes Telefonat während des Trainingszeitraums.

Entgegen den Ergebnissen anderer Studien, ergab sich weder für die Dauer des durchgeführten Riechtrainings noch die Frequenz oder die Gesamtzahl der Trainingssessions ein linearer Zusammenhang mit der Veränderung von Bulbusvolumen oder Riechtestwerten. Dies mag in der Tatsache begründet liegen, dass sich in der vorliegenden Studie normosmische Probanden systematisch den Trainingsdüften aussetzten. Im Gegensatz dazu wurde ein positiver Einfluss der Trainingsdauer an Patienten mit postinfektiöser Riechstörung gezeigt: nach 16 Wochen fiel die Tendenz einer Verbesserung der Diskrimination und Identifikation des Sniffin Sticks Test auf, die sich nach 32 Wochen Training deutlich ausgeprägt zeigte. 79 % der Patienten konnten nach der Trainingsperiode ein gegenüber dem Beginn gesteigertes Riechvermögen verzeichnen (Geißler et al., 2014). Bei 12 Wochen trainierenden Parkinsonpatienten erzielten nur 20 % eine Verbesserung, während 28 % der Dysosmiker traumatischer, idiopathischer und infektiöser Genese von ebenfalls 12-wöchigem Training profitierten (Hummel et al., 2009; Hähner et al., 2013). Die Unterschiede waren nicht durch die zum Teil verschiedenen Ursache der Riechstörungen zu erklären, sondern durch die Trainingsdauer (Pekala et al., 2016). Konstantinidis et al. zeigten an infektiös bedingt dysosmischen Patienten, dass 56 Wochen Training zu stärkerer Verbesserung als 16 Wochen führte, jedoch 70 % der

Leistungszunahme in den ersten 16 Wochen geschah und diese über 40 Wochen erhalten blieb. Eine Phase der schnellen symptomatischen Verbesserung, in der nichtolfaktorische funktionelle Vernetzungen der Riechrinde abnehmen, scheint einer Phase der langsameren, weiteren Riechleistungssteigerung mit anderen Umorganisationsmechanismen vorauszu gehen. Denkbar wäre, dass länger bestehende und stärker ausgeprägte Riechstörungen ein längeres Training für intensivere kortikale Reorganisation benötigen (Kollndorfer et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Wie oben beschrieben, führte das in dieser Studie im Schnitt 18-wöchige Riechtraining zu einer bilateralen Bulbusvergrößerung und einer leichten, klinisch nicht signifikanten Schwellenwertabnahme bei unveränderten Identifikationswerten, deren Ursache in Adaptationsmechanismen beziehungsweise einem möglichen Ceiling-Effekt liegen mag (Hummel et al., 2009). Es lässt sich keine generelle Empfehlung zur Trainingslänge bei normosmischen Probanden aussprechen, da die exakten Mechanismen der Trainingswirkung und der Zeitraum, ab dem eine Trainingswirkung nicht mehr optimierbar ist sowie der Langzeitverlauf von BO-Volumen und Riechleistung nach einem Riechtraining weiterer Forschung bedürfen. Über die in dieser Studie untersuchte Zeitspanne schienen die mitgegebenen Trainingsdüfte eine ausreichende, überschwellige Konzentration aufrechtzuerhalten (Damm et al., 2014). Bei verlängerten Trainingsperioden wäre eventuell eine Auffrischung der 4 Düfte nötig. Auch der Einsatz variiert Duftprobenquartette während eines längeren Trainingszeitraums wäre zu überlegen, um über mehr Duftvielfalt eine höhere Trainingscompliance zu erzeugen (Altundag et al., 2015). Für die verschiedenen Verschlussmethoden des nichttrainierten Nasenlochs während der Schnüffelp phase konnten keine Unterschiede gezeigt werden, weshalb für zukünftige seitengetrennte Riechtrainingsstudien beide Varianten empfohlen werden können. Ein leichtes Undichtsein oder ein retronasales Eindringen weniger Duftmoleküle in das verschlossene Nasenloch während des Schnüffelvorgangs ist dennoch nicht ganz auszuschließen. Da in dieser Studie jedoch nicht wie bei einseitigen Deprivationsstudien mit Okklusion eines Nasenlochs ein „Alles-oder-Nichts“-Einfluss untersucht wurde, bei dem wenige Duftmoleküle zur Verfälschung eines Effektes führen können, sondern beide Nasenlöcher außerhalb der täglichen Trainingszeiten der normalen Reizmenge ausgesetzt waren und ein Nasenloch für eine begrenzte Zeit zusätzliche systematische Stimulation erhielt, sollte ein eventueller minimaler Duftmolekülaustausch keinen großen Einfluss ausüben. Das trainierte Nasenloch erhielt während des intensiven Schnüffeln weitaus mehr überschwellig konzentrierten Duftinput. Mainland et al. umgingen dieses Problem, indem sie ihren Probanden während der täglichen 10-minütigen Trainingszeit das untrainierte Nasenloch mit einer Art aufblasbarem Stöpsel verschlossen, durch den warme, angefeuchtete Luft mit 5 L/min strömte und so die Androstenonmoleküle des trainierten Nasenlochs am retrograden Eindringen hinderten (Mainland et al., 2002). Diese effektive

Methode war aus praktikablen Gründen bei einer in dieser Studie mehr als achtfach so großen Probandenzahl mit über den 4-monatigen Trainingszeitraum täglich jeweils 2 absolvierten Sessions nicht durchführbar, da die standardisierte Anwendung eines solchen Luftstroms nur unter Laborbedingungen zu realisieren ist.

5.3.2. Einfluss des Geschlechts

Geschlechtsunterschiede in der Riechleistung sind ein häufig beobachtetes Phänomen, wobei Frauen in allen Teilbereichen meist besser abschneiden als Männer – unabhängig von Herkunft und kulturellem Hintergrund (Doty et al., 1985; Brand und Millot, 2001). Neben den psychophysischen Testergebnissen ließ sich die weibliche Überlegenheit auch in objektiven und funktionellen Untersuchungen nachweisen: sowohl bei olfaktorisch evozierten Potenzialen als auch im funktionellen MRT zeigten Frauen im Vergleich zu Männern größere Antwortamplituden beziehungsweise stärkere Aktivierungen in olfaktorischen Verarbeitungszentren (Evans et al., 1995; Yousem et al., 2001; Hummel und Löttsch, 2010). Schon im Kindes- und Jugendalter übertreffen Mädchen die Riechtestwerte der gleichaltrigen Jungen (Hummel et al., 2011). Die ausgeprägteren verbalen Fähigkeiten von Mädchen spielen dabei sicher ebenso eine Rolle, wie die Tatsache, dass Frauen und Mädchen dem Geruchssinn mehr Bedeutung beimessen und Riechaufgaben aufmerksamer lösen (Croy et al., 2010; Oleszkiewicz et al., 2016). Demzufolge leiden Frauen auch stärker unter einem gestörten Geruchssinn (Frasnelli und Hummel, 2005). Jedoch nicht alle Studien fanden einen generellen Vorteil des weiblichen Geschlechts: während Frauen besser in der Duftidentifikation waren, ergab sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen in der PEA-Schwellentestung (Segal et al., 1995). In der vorliegenden Studie an einer größeren Stichprobe unterschieden sich männliche und weibliche Probanden bei der Betrachtung der Riechschwellen- und Identifikationstestwerte vor dem Riechtraining unerklärlicherweise ebenfalls nicht signifikant voneinander. Mit einem Frauenanteil von 65 % war das Geschlechterverhältnis in dieser Studie nicht ausgeglichen. Dies sollte für zukünftige Studien angestrebt werden.

Verschiedene Erklärungen wurden für die olfaktorischen Geschlechtsdimorphismen angenommen. Anatomische und funktionelle Unterschiede in peripheren und zentralen Riechsystemen könnten dazu beitragen, wobei sich insbesondere eine zerebrale Asymmetrie auf die Riechverarbeitung auswirken könnte (Hornung und Leopold, 1999; Brand und Millot, 2001; Ruigrok et al., 2014). Während sich kein Unterschied in der ORN-Anzahl zeigte (Jafari et al., 2008), konnten Oliveira-Pinto und Kollegen in Post-mortem-Untersuchungen eine gegenüber dem anderen Geschlecht höhere Anzahl und Dichte von Neuronen und nicht-

neuronalen Zellen im BO für Frauen darstellen. Entsprechend evolutionsbiologischen Grundsätzen vermuteten sie damit einhergehend auch eine bessere Funktion. Eine größere Neuronenzahl wäre in der Lage, mehr verarbeitete Duftinformationen zum Kortex weiterzuleiten und dessen Neuronen verstärkt zu erregen (Oliveira-Pinto et al., 2014). Die daraus resultierende stärkere Aktivierung im fMRT konnten Yousem et al. für Frauen nachweisen (Yousem et al., 2001). Bei der Betrachtung der Bulbusvolumina der Probanden in vorliegender Studie fiel ein signifikant größeres Volumen bei männlichen Probanden auf. Allerdings ist die Aussagekraft dieser Beobachtung insofern eingeschränkt, als die Volumina Absolutwerte darstellen und nicht in Bezug zum bei Männern allgemein größeren Gesamthirnvolumen gesetzt wurden (Rombaux et al., 2009a; Thomann et al., 2009). Wie oben dargestellt, ergibt sich kein Geschlechtsunterschied in der Signaltransduktion der Geruchsinformation, so dass die Verarbeitung der Information in den dem Epithel nachgeschalteten Stationen als maßgeblich für die bessere Leistung der Frauen angesehen wird. Bekräftigt wird dies durch die in Studien häufiger – aber nicht ausschließlich – gefundenen Geschlechtsunterschiede in komplexeren Geruchsaufgaben (Hedner et al., 2010a; Oliveira-Pinto et al., 2014; Ferdenzi et al.). Bromley und Doty konnten zeigen, dass Frauen in mehrfach durchgeführten Riechgedächtnistests ihre Leistung verbessern konnten, Männer allerdings nicht (Bromley und Doty, 1995). Dalton et al. beobachteten für Frauen eine durch wiederholte Duftexposition steigerbare Sensitivität für Benzaldehyd und Citralva, während sich bei Männern kein solcher Trainingseffekt abzeichnete (Dalton et al., 2002). Aufgrund dieser Erkenntnisse und der durch vermehrtes Interesse am Geruchssinn zu vermutenden besonderen Aufmerksamkeit, Sorgfalt und Compliance beim Riechtraining wurde ein Vorteil des weiblichen Geschlechts angenommen. Entgegen dieser Annahme, konnte in vorliegender Studie kein Geschlechtsunterschied in der Trainingswirkung – weder auf die Veränderung psychophysischer Testergebnisse noch des Bulbusvolumens – gefunden werden. Dazu im Einklang stehen weitere Studien, die nach einem Riechtraining bei Patienten mit postinfektiöser Riechstörung ebenfalls keine geschlechtsbezogenen Unterschiede feststellen konnten (Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Auch für die Zunahme von Riechleistung und Bulbusvolumen durch gesteigerten Input nach Beseitigung einer nasalen Obstruktion konnten Gudziol et al. keinen Einfluss des Geschlechts erkennen (Gudziol et al., 2009). Da die effektivere Trainierbarkeit in Daltons Studie nur Frauen im fruchtbaren Alter betraf, wurde ein hormoneller Einfluss auf den Trainingseffekt angenommen (Dalton et al., 2002). Mit einer Altersspanne von 19 bis 43 Jahren entsprach das dem Alter des hier untersuchten Probandenkollektivs. Hormonelle Ursachen für eine geschlechterverschiedene Riechleistung werden kontrovers diskutiert: während eines Menstruationszyklus ergaben sich Schwankungen in den regelmäßig kontrollierten Schwellenwerten fruchtbarer Frauen in Abhängigkeit der schwankenden

Hormonkonzentrationen, die allerdings bei Einnahme oraler Kontrazeptiva ebenso nachzuweisen waren. Auch die Tatsache, dass die gegenüber dem männlichen Geschlecht besseren Riechleistungen bei Mädchen vor der Menstruation und Frauen nach der Menopause persistieren, legt nahe, dass weitere Untersuchungen nötig sind, um die Mechanismen des Geschlechtseinflusses auf Riechleistung und Trainierbarkeit des Geruchssinns zu determinieren (Doty und Cameron, 2009).

5.3.3. Einfluss des Alters

Die in dieser Studie untersuchten Teilnehmer waren zwischen 19 und 43 Jahren alt. Damit umfasste das Probandenkollektiv eine relativ geringe Altersspannweite und konnte insgesamt als jung angesehen werden. Somit überraschte es nicht, dass die in vielen Studien beobachteten Einflüsse des Alters auf Riechvermögen und Volumen des BO hier nicht dargestellt werden konnten. Dazu könnte ebenfalls die Tatsache beigetragen haben, dass eine Voraussetzung für die Studienteilnahme neben dem subjektiv unbeeinträchtigten Geruchssinn auch ein festgelegtes Mindestriechvermögen in der psychophysischen Riechtestung war.

Altersbedingte Änderungen des Riechvermögens können die Lebensqualität beeinträchtigen und haben vielfältige Ursachen, die auf allen Ebenen des Geruchssinns zu finden sind (Croy et al., 2014; Doty und Kamath, 2014). Neben möglichen Hautveränderungen kann es weiterhin durch die im Alter abnehmende Knorpelastizität zu Nasenformbeeinträchtigungen kommen, die durch ein Absinken der Nasenspitze die Nasenlöcher verengen und zu vermindertem nasalen Luftstrom führen können (Hoffmann und Wagenmann, 2005). Die Nasenschleimhaut wird weniger durchblutet und atrophiert insgesamt. Aber auch die Menge, Zusammensetzung und Flüssigkeit des Riechschleims variiert und die Effektivität der mukoziliären Clearance nimmt ab einem Lebensalter über 60 Jahren ab (Sakakura et al., 1983; Hoffmann und Wagenmann, 2005; Rawson, 2006). Mit zunehmendem Alter verringert sich die Zahl funktionierender ORN und die Ausdehnung des Riechepithels, welches zunehmend von respiratorischem Epithel ersetzt wird (Nakashima et al., 1984; Jafari et al., 2008). Dies mag bedingt sein durch die im Alter abnehmende Regenerationsfähigkeit der ORN, so dass Schäden nicht mehr so einfach kompensiert werden (Loo et al., 1996). Durch ihre exponierte Lage sind sie kumulierenden toxischen Einflüssen, Viren und anderen schädigenden Mechanismen direkt ausgesetzt – und ermöglichen diesen, ins ZNS zu gelangen (Schwob, 2002; Oboti et al., 2011). Mit steigendem Lebensalter wird ein Rezeptor durch zunehmend mehr verschiedene Duftmoleküle erregt, was verschwommenere Duftmuster erzeugt (Rawson et al., 2012). Altersbedingtes appositionelles Wachstum der

Lamina cribrosa kann die Foramina soweit verengen, dass die Riechnervenfasern komprimiert werden (Kalmey et al., 1998). Je älter der Mensch wird, desto geringer ist die Anzahl und Größe der Mitralzellen im BO und desto weniger Glomeruli lassen sich in der dünner werdenden Glomerularschicht finden (Bhatnagar et al., 1987). Der BO insgesamt wird kleiner, wobei diese Veränderung überwiegend als Antwort auf eine reduzierte Signalmenge des Epithels gesehen wird (Gudziol et al., 2009). Sowohl in BO und ZNS als auch in den ORN können altersbedingte Rezeptor-, Signaltransduktions-, Ionenbeziehungsweise Transmittergleichgewichtsänderungen die Funktionsfähigkeit beeinträchtigen. Altern erhöht somit die Vulnerabilität des Riechsystems, da Krankheiten und Medikamente ebenfalls neurochemische Veränderungen verursachen können. (Hummel et al., 2002; Landis et al., 2004; Rawson und Yee, 2006; Doty und Kamath, 2014). Genetische Einflüsse modulieren gleichermaßen die Wirkungen des Alters (Hedner et al., 2010b). Weiterhin wird die Geruchsinformation mit zunehmendem Alter langsamer verarbeitet, was anhand der verlängerten Latenzzeit – insbesondere der kognitiven Komponente P3 - darstellbar ist (Murphy et al., 1998). Dazu zeigten Ältere bei Duftexposition weniger Aktivität in olfaktorischen Arealen als Jüngere, was durch die altersbedingt verminderte Verarbeitung der Riechinformation, aber auch durch geringeren Input infolge peripherer Pathologien sein könnte (Yousem et al., 1999).

Die altersveränderte Riechfunktion lässt sich messen: die Identifikationsleistung ist bei der Hälfte der 65- bis 80- Jährigen und bei über drei Viertel der über 80- Jährigen beeinträchtigt (Doty et al., 1984). Auch Sensitivität und Diskriminationsleistung sind betroffen, wobei sich die Riechschwelle mit zunehmendem Alter – im Einklang mit den peripher betonten Altersveränderungen - deutlich stärker verschlechterte, als die überschwelligen Riechfunktionen (Hummel et al., 2007b). Wie die Riechfähigkeiten auch, wächst das BO-Volumen während der Kindheit an, bis es im 4. Lebensjahrzehnt den Höchststand erreicht und in der 6. bis 7. Dekade wieder abnimmt (Buschhüter et al., 2008). Während die gegenüber Erwachsenen schlechteren Leistungen kleiner Kinder vermutlich durch noch wachsende Erfahrung und Aufmerksamkeit bedingt sind, verfügt der kindliche Geruchssinn über eine außerordentliche Plastizität und lässt sich sehr gut trainieren (Hummel et al., 2011; Mori et al., 2015). Im Umkehrschluss nimmt im höheren Lebensalter durch nachlassende Anpassungsfähigkeit und kognitive Leistungen die Trainierbarkeit ab (Nieto-Sampedro und Nieto-Díaz, 2005; Schriever et al., 2014). Solche Alterszusammenhänge mit der Trainingswirkung ließen sich anhand der schmalen Altersspannweite der unter 43-jährigen Probanden dieser Studie nicht darstellen. Da ein Riechtraining allerdings dem Fortschreiten der altersbedingten Riechminderung entgegenzuwirken scheint, ist dieses eine sinnvolle Präventivoption und sollte in Anbetracht der langsameren Anpassungsvorgänge bei Älteren

über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden (Delon-Martin et al., 2013; Schriever et al., 2014).

5.4. Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Obwohl der menschliche Geruchssinn außerordentlich gut ist und beispielsweise die Wahrnehmung von Ethanthiol in Konzentrationen im ppm-Bereich ermöglicht, wird er durch die meisten Menschen unterschätzt und daher in seiner Bedeutung nach dem Sehen oder Hören eingeordnet (Sela und Sobel, 2010). Von Mensch zu Mensch ergeben sich erhebliche Unterschiede in der subjektiven Wichtigkeit dieses Sinnes. Dies wird daran deutlich, dass sich vergleichsweise wenige Menschen über Riechstörungen beklagen, obwohl diese etwa ein Fünftel der Bevölkerung betreffen. Nicht immer jedoch wird die eingeschränkte Riechfunktion bemerkt (Landis et al., 2004; Croy et al., 2010). Allerdings leiden diejenigen, welche ein eingeschränktes Riechvermögen wahrnehmen unter deutlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu Depressionen (Temmel et al., 2002). Somit impliziert dies eine gewisse Relevanz des Geruchssinnes, welche sich mit dem von Croy et al. entworfenen Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ messen und vergleichen lässt. Auf einer vierstufigen Skala zwischen absoluter Übereinstimmung (4 Punkte) und Ablehnung (1 Punkt) wurde anhand von 18 Aussagen bewertet, inwieweit Dufteindrücke Gedanken und Emotionen hervorrufen, welche Handlungskonsequenzen daraus entstehen und wie häufig im täglichen Leben der Geruchssinn eingesetzt wird. (Croy et al., 2010). Die Probanden dieser Studie maßen dem Geruchssinn zu Beginn eine gewisse Bedeutung bei und vergaben insgesamt 52 von 72 möglichen Punkten. Interessant war, dass die Angabe, den Geruchssinn in alltäglichen Situationen häufiger anzuwenden, mit einem besseren Vermögen, Düfte zu identifizieren, assoziiert war. Dies legt einen Einfluss von Übung und Erfahrung nahe. Auch umgekehrt wäre denkbar, dass Menschen mit einem guten Geruchssinn diesen einfach häufiger einsetzen und – wie von Croy et al. untersucht – anosmische Patienten besser mit dieser Einschränkung umgehen können, wenn sie dem Riechen weniger Bedeutung beimessen, den eingeschränkten Geruchssinn weniger für Alltagsproblemlösungen heranziehen und somit weniger Beeinträchtigung der Lebensqualität erfahren (Landis et al., 2004; Croy et al., 2011). Weiterhin assoziierten Teilnehmerinnen signifikant mehr mit Düften als männliche Probanden. Dies steht im Einklang zu der allgemein anerkannten Tatsache, dass Frauen und Mädchen am Riechen interessierter sind, einen besseren Geruchssinn haben, diesen insbesondere in zwischenmenschlichen Situationen mehr anwenden und mehr unter einer Riechstörung leiden als Männer (Brand und Millot, 2001; Frasnelli und Hummel, 2005; Oliveira-Pinto et al., 2014; Oleszkiewicz et al., 2016). Nach dem Riechtraining zogen die Teilnehmerinnen mehr Handlungskonsequenzen

aus Duftindrücken als die männlichen Teilnehmer, ohne dass sich im Fragebogengesamtwert ein Geschlechtsunterschied ergab. Dieses Muster konnte auch in anderen Studien gefunden werden (Croy et al., 2010). Unabhängig vom Geschlecht ergaben sich bei der Betrachtung aller Probanden im Vergleich zur Ausgangssituation signifikant mehr Punkte im gesamten Fragebogen, die vorwiegend durch die Subskala „Anwendung“ bedingt waren. Somit führte die mehrmonatige, systematische Auseinandersetzung mit Duftstoffen dazu, dass Probanden ihren Geruchssinn im Alltag häufiger benutzten, ohne dass sich ein Einfluss von Trainingsdauer, Trainingshäufigkeit und der gemessenen Veränderung des Geruchssinns zeigte. Die nur sehr schwache Korrelation der Fragebogenwertänderung mit der Bulbusvolumenänderung der untrainierten Seite wurde als Artefakt betrachtet, da wie zuvor dargestellt, beide Bulbi eine äquivalente Größenzunahme nach dem Training verzeichneten und sich kein Einfluss der trainierten Seite zeigte. Negoias et al. vermuteten, dass die Bedeutung und Anwendung des Geruchssinns weniger von der Häufigkeit, mit der Menschen mit Düften in Kontakt kommen, sondern mehr von der integrativen Verarbeitung und höheren kognitiven Funktionen abhängt (Negoias et al., 2013). Die Unabhängigkeit von olfaktorischen Signalen wird auch durch die Tatsache bestätigt, dass die subjektive Wichtigkeit des Riechsinnes sich im Laufe des Lebens nicht verändert, während mit zunehmendem Alter die Riechfähigkeiten nachlassen. Wie bereits erwähnt, könnte das langsame Ablassen der Riechleistung dazu führen, dass ein Riechverlust nicht so stark bemerkt und durch andere Sinne teilkompensiert wird (Croy et al., 2010). Zumal die subjektive Einschätzung der Riechfähigkeiten nicht den realen Fähigkeiten entspricht, sondern eher eine Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit darstellt (Landis et al., 2004).

5.5. Fazit und Ausblick

Mit 4 überschwellig konzentrierten Duftstoffen führten die 97 gesunden Probanden dieser Studie ein durchschnittlich 18-wöchiges einseitiges Riechtraining durch. Insgesamt war die Probandenpopulation mit einer Altersspannweite von 19 bis 43 Jahren jung, so dass keine Alterseffekte darzustellen waren. Die systematische Duftstimulation eines Nasenloches führte bei den 63 Frauen und 34 Männern zu einer beidseitigen Vergrößerung des BO. Diese war nicht vom Geschlecht beeinflusst. Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das Bulbusvolumen nicht nur die Menge des peripheren Inputs widerspiegelt und mit einer Größenabnahme auf Störungen auf Epithelebene beziehungsweise einer Volumenzunahme bei vermehrter Stimulation wie durch Beseitigung einer Obstruktion reagiert. Wäre dies der Fall, hätte die einseitige vermehrte Stimulation nur auf der trainierten Seite einen Effekt hervorgerufen. Die hier beobachtete beidseitige Größenzunahme des Bulbusvolumens zeigte also, dass auch absteigende zentrale Signale die Bulbusplastizität beeinflussen.

Inwieweit dies Konsequenzen für die klinische Anwendung hat, indem sich durch das Riechtraining analog zur Therapie bei peripheren Riechstörungen auch zentral bedingten Riechstörungen wie beispielweise infolge von Depressionen oder Epilepsie entgegenwirken lässt, könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Ebenso ist hinsichtlich der für den Menschen noch nicht abschließend geklärten Mechanismen und des Umfangs der adulten Neurogenese Spielraum für weitere Forschung vorhanden.

Unerwarteterweise war bei den Probanden dieser Studie entgegen den Ergebnissen anderer Studien keine Verbesserung der Riechleistung nach dem Riechtraining zu verzeichnen. Dies mag durch Adaptation und einen Ceiling-Effekt des Riechvermögens verursacht sein. Nicht nur die Veränderungen von Bulbusvolumen und Riechvermögen zeigten hier keinen Zusammenhang; ein solcher war auch für die vor Trainingsbeginn erhobenen Ausgangswerte nicht nachzuweisen, obwohl eine Beziehung zwischen Bulbusgröße und Riechleistung bereits vielfach in Studien bestätigt wurde (Buschhüter et al., 2008). Dies erfordert ebenso weitere Forschung, wie die Frage nach einer optimalen Trainingsdauer. Weder die Dauer des Riechtrainings noch die Frequenz übten in dieser Studie einen Einfluss aus. Bisher ist unklar, nach welchem Trainingszeitraum bei Gesunden mit einer Verbesserung des Riechvermögens und einer Bulbusvergrößerung zu rechnen ist, wenn davon ausgegangen wird, dass durch das einseitige Training ein Impuls für die Bulbusvolumenänderung gesetzt wird, der allerdings noch nicht für verifizierbare Veränderungen der Riechfunktion ausreicht. Langzeitstudien mit einem dieser Studie ähnlichem Design und häufigeren MRT- sowie Riechtestkontrollen könnten zur Beantwortung dieser Fragestellung nützlich sein und nebenbei auch untersuchen, zu welchem Zeitpunkt ein Ceiling-Effekt für das Riechvermögen und auch das Bulbusvolumen eintritt. Weiterhin könnten über den Trainingszeitraum hinaus fortgeführte Kontrolluntersuchungen beantworten, für welche Dauer die trainingsbedingte Volumenzunahme des BO bestehen bleibt, bevor die Größe eventuell wieder zur Ausgangsgröße zurückkehrt. Die sich aktuell sehr schnell entwickelnde moderne Technik trägt dazu bei, in Zukunft noch genauere, detailliertere Einblicke in die Strukturen der Geruchsverarbeitung zu ermöglichen, so dass sich insbesondere am Menschen, dessen BO histologischen Untersuchungen nicht so zugänglich ist wie ein tierischer Bulbus, vielversprechende Möglichkeiten für Diagnostik und Forschung ergeben könnten.

Obwohl das Riechtraining als therapeutische Methode schlecht die hierfür üblichen plazebokontrollierten Studien durchlaufen kann, da ein duftloses Riechprobengläschen von jedem nicht komplett anosmischen Patienten beziehungsweise Probanden bemerkt werden würde, konnte die Wirksamkeit systematischer olfaktorischer Stimulation in vielen Studien an Patienten mit einer Riechstörung sowie an gesunden Probanden gezeigt werden (Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017). Die in einer Studie verwendete sehr niedrige

Duftstoffkonzentration nähert sich methodisch sogar der Untersuchung einer Placebowirkung (Damm et al., 2014). Zukünftige Studien werden die genauen Wirkungsmechanismen eines olfaktorischen Trainings weiter entschlüsseln. Da das Riechtraining eine kostengünstige, einfach durchzuführende, nichtinvasive und nebenwirkungsarme Methode zur Verbesserung beziehungsweise Regeneration der Riechleistung sowie zur partiellen Prävention altersbedingter Riechminderung darstellt, ist die systematische Stimulation mit angenehmen, überschwelligen Duftstoffen weiterhin trotz mangelnder Placebo-Studien empfehlenswert (Schriever et al., 2014; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017).

6. Zusammenfassung

Auf dem Weg von der Nase zum bewussten Riecheindruck durchlaufen die vom Riechepithel nach Bindung eines Duftmoleküls generierten Signale den Bulbus olfactorius (BO) und werden dort auf das zweite Neuron umgeschaltet. Der BO ist eine sehr plastische Struktur, in der jenseits der Signalweiterleitung vielfältige Verarbeitungsprozesse stattfinden und die stark vernetzten Bulbusneuronen Informationen verschiedener Ebenen erhalten. Das Bulbusvolumen widerspiegelt die Riechleistung: es verändert sich parallel zum altersbedingt abnehmenden Riechvermögen, reagiert mit einer Größenabnahme auf verminderten peripheren Input verschiedener Genese, nimmt an Volumen zu durch verstärkte Stimulation nach Beseitigung einer Obstruktion und bildet Seitendifferenzen im Riechvermögen ab (Buschhüter et al., 2008; Gudziol et al., 2009; Rombaux et al., 2009a; Hummel et al., 2013a). Aber auch zentralnervöse Krankheiten wie Depression und Temporallappenepilepsie führen zu einer Riechstörung mit einem gegenüber Gesunden kleineren Bulbusvolumen (Negoias et al., 2010; Hummel et al., 2013b). In dieser Studie sollte an Gesunden überprüft werden, ob die mehrmonatige, systematische Duftstimulation eines Nasenlochs – im Sinne eines Riechtrainings – das allgemeine Riechvermögen verbessert und zu einer Vergrößerung des BO führt. Anhand des lateralisierten Designs sollte überprüft werden, welchen Einflüssen eine mögliche Veränderung der Bulbusgröße zuzuschreiben ist.

Es wurden 97 gesunde Probanden zwischen 19 und 43 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die 63 Frauen und 34 Männer wurden vor und nach dem Riechtraining untersucht. Neben der Beantwortung von Fragebögen wurde jeweils seitengetreunt Riechschwelle und Duftidentifikationsleistung mittels des „Sniffin Sticks“-Tests erhoben und ein T2-gewichtetes Magnetresonanztomogramm (MRT) der vorderen und mittleren Schädelgrube durchgeführt. Einmalig vor Trainingsbeginn wurden durch einen Mini-Mental State Test und ein T1-gewichtetes MRT des kompletten Schädels kognitive und strukturelle Pathologien ausgeschlossen. Für das Riechtraining erhielten die Probanden die 4 überschwellig konzentrierten Düfte Rose, Zitrone, Eukalyptus und Gewürznelke in Probengläschen zum Mitnehmen. An diesen sollten sie zweimal täglich für je 10 Sekunden mit immer demselben, randomisiert zugeteilten Nasenloch schnüffeln und das andere für diese Zeit verschließen. Die Bulbusvolumenvermessung erfolgte nach Rombaux' Methode durch manuelle Umrandung auf den einzelnen MRT-Schichtbildern mit der Software Amira 5.3.3, während für die statistische Auswertung der Daten IBM SPSS Statistics verwendet wurde (Rombaux et al., 2009b).

Nachdem die Testpersonen das lateralisierte Riechtraining für durchschnittlich 18 Wochen angewendet hatten, zeigte sich in der Abschlussuntersuchung eine deutliche Vergrößerung

des mittleren Bulbusvolumens der trainierten Seite um 11,3 % auf 55,4 mm³. Auf der untrainierten Seite wurden mit einer Bulbusvolumenzunahme von 13,1 % auf 55,3 mm³ ähnliche Werte gemessen, wobei sich die Volumina der trainierten und untrainierten Seite weder vor noch nach dem Training signifikant unterschieden. Dagegen war für die Riechschwellen beider Seiten keine Sensitivitätssteigerung, sondern sogar eine Verschlechterung der mittleren Werte um 14,8 % auf der trainierten und um 9,9 % auf der untrainierten Seite zu verzeichnen. Es konnten keine signifikanten Veränderungen der Duftidentifikationsleistung festgestellt werden. Das Alter der Probanden beeinflusste die Trainingseffekte ebenso wenig wie Geschlecht, sinunasale Vorerkrankungen und die Trainingsdauer beziehungsweise -frequenz. Nach dem Riechtraining schätzten die Testpersonen die per Fragebogen erhobene „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ höher ein als zuvor, was vorwiegend durch die Subskala „Anwendung des Geruchssinns im Alltag“ bedingt war.

In dieser Studie konnte somit an gesunden Probanden gezeigt werden, dass ein mehrmonatiges einseitiges Riechtraining zu einer bilateralen Bulbusvolumenzunahme führte. Dies belegt, dass der BO nicht nur plastisch auf veränderten peripheren Input („bottom-up“) reagiert – was in diesem Fall zu einer einseitigen Volumenvergrößerung der trainierten Seite durch die systematische, vermehrte Stimulation geführt hätte – sondern auch durch absteigende („top-down“) Signale höherer olfaktorischer Zentren beeinflusst wird. Vermutlich aufgrund von Adaptationsvorgängen fand in dieser Studie keine Verbesserung des Riechvermögens durch das Training statt, obwohl eine solche in anderen Studien nach einem Riechtraining bereits vielfach gezeigt werden konnte. Zukünftige Untersuchungen könnten dabei helfen, die genauen Mechanismen zu ergründen, weshalb die systematische Duftstimulation nur in dieser Studie keine Verbesserung des Riechvermögens erzielen konnte. Mit einem längeren Beobachtungszeitraum ließe sich auch der Langzeitverlauf der Bulbusvolumenzunahme nach dem Training untersuchen. Ebenfalls könnte eine Studie mit verlängertem Beobachtungs- und Trainingszeitraum sowie häufigeren Zwischenuntersuchungen die Frage nach einem etwaigen Ceiling-Effekt des Riechtrainings auf Bulbusvolumen und Riechvermögen beantworten. Obwohl die exakte Trainingswirkung bisher noch nicht vollständig erforscht ist, bietet ein Riechtraining doch eine kostengünstige, nebenwirkungsarme, einfach durchzuführende und wirkungsvolle Therapieoption bei Riechstörungen verschiedener Genese (Sorokowska et al., 2017).

7. Summary

On their way from the nose to the conscious olfactory impression, the signals, that are generated from the olfactory epithelium after an odor molecule has bound to the receptor, reach the olfactory bulb, where they are transmitted to the second order neuron. The olfactory bulb is a highly plastic structure, in which, beyond the signal transmission, various types of information processing occur and where the widely interconnected bulb neurons receive information from different levels. The bulb volume reflects olfactory performance: it changes parallel to the age-related declining sense of smell, reacts with a decrease in size on diminished peripheral input of different pathology, raises its volume due to increased stimulation after elimination of an obstruction and depicts side differences in olfactory performance (Buschhüter et al., 2008; Gudziol et al., 2009; Rombaux et al., 2009a; Hummel et al., 2013a). But also central nervous system diseases like depression and temporal lobe epilepsy lead to an impaired sense of smell with a smaller olfactory bulb volume than healthy controls (Negoiias et al., 2010; Hummel et al., 2013b). This study aimed to investigate, whether systematic olfactory stimulation of one nostril for several months – a so-called “olfactory training” – may improve olfactory performance of healthy test persons and may lead to an enlargement of the olfactory bulb. The lateralized design was used to examine which influences a possible change in bulb size might be due to.

A total of 97 healthy test persons aged between 19 and 43 years were included in this study. The 63 women and 34 men were examined before and after performing the olfactory training. Apart from completing questionnaires, olfactory threshold and identification abilities were assessed for both nostrils separately using the “Sniffin Sticks” test kit and a T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan of the anterior and middle skull base was performed each time. Once before start of the olfactory training period, cognitive and structural pathologies were ruled out by a mini-mental state test and a T1-weighted MRI sequence of the entire skull. The test persons received the 4 odors rose, lemon, eucalyptus and cloves in suprathreshold concentration, filled in glass jars, for performing the olfactory training at home. They were advised to sniff each odor twice a day for about 10 seconds with always the same, randomly selected nostril and to close the other one during the sniffing time. Olfactory bulb volume measurements were performed according to Rombaux’ method by manually contouring the targeted structure in each MRI slice and calculating the volume in mm³ using the visualisation software Amira 5.3.3., while statistical analyses of the data were made applying IBM SPSS statistics software (Rombaux et al., 2009b).

After performing the olfactory training for a mean period of 18 weeks, an increase in the mean bulb volume of about 11,3 % to 55,4 mm³ was seen in the final examination on the

trained side. On the untrained side, a similar increase in bulb volume of about 13,1 % to a final volume of 55,3 mm³ was obtained with no significant difference between the volumes of trained and untrained side either before or after performing olfactory training. On the other hand, there was no increase in sensitivity for the olfactory threshold measurements of both nostrils, but even a worsening of the mean values of about 14.8 % on the trained and 9.9 % on the untrained side. No significant changes were found regarding the smell identification abilities. Neither the age of the test persons nor their sex, sinusal diseases in their former medical history, the duration and frequency of performing olfactory training did show any impact on the effects of training. The test persons rated the subjective “importance of olfaction” in the corresponding questionnaire as significantly higher than before the training period, a result, which was mainly based on the higher scores in the subtest “application of the sense of smell”.

Thus, the results of this study show that performing lateralized olfactory training for several months resulted in a bilateral increase in olfactory bulb volume in healthy test persons. This confirms, that the olfactory bulb plasticity is not only determined by altered peripheral inputs (“bottom-up”) – in this case, increased systematic olfactory stimulation would have led to a gain in volume only on the trained side – but is also influenced by descending (“top-down”) signals of higher olfactory areas. In this study, no improvement in olfactory performance following olfactory training as shown frequently in different studies was found, which is probably due to mechanisms of adaptation. Further investigations could help to understand the exact mechanisms why the results of this study are an exception to all the other studies with positive training effects on smelling abilities. A longer observation period might help to explore a long-term trend in bulb volume changes after finishing olfactory stimulation. Furthermore, a study with a longer training and observation period as well as a higher examination frequency could help answering the question about a possible ceiling-effect of the olfactory training on bulb volume and olfactory performance. Although the exact mechanisms of the olfactory training effects are not fully understood so far, such systematic olfactory stimulation provides a cheap, effective and easy to perform option for therapy of olfactory disorders that has few side-effects (Sorokowska et al., 2017).

8. Literaturverzeichnis

- Abolmaali ND**, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink K-B, Hummel T. **2002**. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:157–164.
- Abraham NM**, Vincis R, Lagier S, Rodriguez I, Carleton A. **2014**. Long term functional plasticity of sensory inputs mediated by olfactory learning. *eLife* 3:e02109.
- Albrecht J**, Wiesmann M. **2006**. Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Nervenarzt* 77:931–939.
- Alonso M**, Lepousez G, Sebastien W, Bardy C, Gabellec M-M, Torquet N, Lledo P-M. **2012**. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci* 15:897–904.
- 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.
- Altundag A**, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam M, Cayonu M, Hummel T. **2014**. Lateralized Differences in Olfactory Function and Olfactory Bulb Volume Relate to Nasal Septum Deviation: *J Craniofac Surg* 25:359–362.
- Alvarez-Buylla A**, García-Verdugo JM. **2002**. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone. *J Neurosci* 22:629–634.
- Antolin S**, Reisert J, Matthews HR. **2010**. Olfactory response termination involves Ca²⁺-ATPase in vertebrate olfactory receptor neuron cilia. *J Gen Physiol* 135:367–378.
- Araujo IE de**, Rolls ET, Velazco MI, Margot C, Cayeux I. **2005**. Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron* 46:671–679.
- Arnold W**, Ganzer U. **2011**. Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart: Thieme.
- Asan E**. **2004**. Kapitel 13.3 Geruchssystem. In: Drenckhahn D (Hrsg.). *Anatomie, Band 2, Herz-Kreislauf-System, Lymphatisches System, Endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut*, 16. Auflage. München: Urban&Fischer in Elsevier, p 746–754.
- Askar SM**, Elnashar IS, El-Anwar MW, Amer HS, El Shawadfy MA, Hosny SM, Bazeed MF, Ahmed AF, Ghanem MA. **2015**. Ipsilateral reduced olfactory bulb volume in patients with unilateral nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 152:959–963.
- Barnes DC**, Wilson DA. **2014**. Sleep and olfactory cortical plasticity. *Front Behav Neurosci* 8:134.
- Bédard A**, Parent A. **2004**. Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Brain Res Dev Brain Res* 151:159–168.
- Bende M**, Nordin S. **1997**. Perceptual learning in olfaction: professional wine tasters versus controls. *Physiol Behav* 62:1065–1070.
- 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.
- Bergmann O**, Liebl J, Bernard S, Alkass K, Yeung MSY, Steier P, Kutschera W, Johnson L, Landén M, Druid H, Spalding KL, Frisén J. **2012**. The Age of Olfactory Bulb Neurons in Humans. *Neuron* 74:634–639.
- Bhatnagar KP**, Kennedy RC, Baron G, Greenberg RA. **1987**. Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: A quantitative morphological study. *Anat Rec* 218:73–87.
- Bitter T**, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel HJ, Guntinas-Lichius O, Gaser C. **2010**. Anosmia Leads to a Loss of Gray Matter in Cortical Brain Areas. *Chem Senses* 35:407–415.
- Bitter T**, Siegart F, Gudziol H, Burmeister HP, Mentzel H-J, Hummel T, Gaser C, Guntinas-Lichius O. **2011**. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* 177:177–182.

- Boeninghaus H-G**, Lenarz T. **2007**. Kapitel 6 Nase, Nasennebenhöhlen und Gesicht - Anatomie und Physiologie. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 13. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, p 123–132.
- Bojanowski V**, Hummel T. **2012**. Retronasal perception of odors. *Physiol Behav* 107:484–487.
- Boyd AM**, Sturgill JF, Poo C, Isaacson JS. **2012**. Cortical Feedback Control of Olfactory Bulb Circuits. *Neuron* 76:1161–1174.
- Braak H**, Del Tredici K, Rüb U, Vos RAI de, Jansen Steur ENH, Braak E. **2003**. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197–211.
- Brand G**. **2006**. Olfactory/trigeminal interactions in nasal chemoreception. *Neurosci Biobehav Rev* 30:908–917.
- Brand G**, Millot J-L. **2001**. Sex differences in human olfaction: Between evidence and enigma. *Q J Exp Psychol B* 54:259–270.
- Brann JH**, Firestein SJ. **2014**. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci* 8:182.
- Bremner EA**, Mainland JD, Khan RM, Sobel N. **2003**. The prevalence of androstenone anosmia. *Chem Senses* 28:423–432.
- Briand L**, Eloit C, Nespoulous C, Bézirard V, Huet J-C, Henry C, Blon F, Trotier D, Pernellet J-C. **2002**. Evidence of an Odorant-Binding Protein in the Human Olfactory Mucus: Location, Structural Characterization, and Odorant-Binding Properties. *Biochemistry* 41:7241–7252.
- Bromley SM**, Doty RL. **1995**. Odor Recognition Memory Is Better Under Bilateral Than Unilateral Test Conditions. *Cortex* 31:25–40.
- Brunjes PC**. **1994**. Unilateral naris closure and olfactory system development. *Brain Res Brain Res Rev* 19:146–160.
- Buck LB**, Axel R. **1991**. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175–187.
- Buck LB**. **2000**. Smell and taste: the chemical senses. *Princ Neural Sci* 4:625–647.
- Buck LB**. **2005**. Unraveling the Sense of Smell (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed* 44:6128–6140.
- Buschhüter D**, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Witt M, Abolmaali ND, Hummel T. **2008**. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage* 42:498–502.
- Castro F de**. **2009**. Wiring olfaction: the cellular and molecular mechanisms that guide the development of synaptic connections from the nose to the cortex. *Front Neurosci* 3:52.
- Cauthron JL**, Stripling JS. **2014**. Long-Term Plasticity in the Regulation of Olfactory Bulb Activity by Centrifugal Fibers from Piriform Cortex. *J Neurosci* 34:9677–9687.
- Cavazzana A**, Poletti SC, Guducu C, Larsson M, Hummel T. **2018**. Electro-olfactogram Responses Before and After Aversive Olfactory Conditioning in Humans. *Neuroscience* 373:199–206.
- Coppola DM**. **2012**. Studies of olfactory system neural plasticity: the contribution of the unilateral naris occlusion technique. *Neural Plast* 2012:351752.
- Corotto FS**, Henegar JR, Maruniak JA. **1994**. Odor deprivation leads to reduced neurogenesis and reduced neuronal survival in the olfactory bulb of the adult mouse. *Neuroscience* 61:739–744.
- Croy I**, Buschhüter D, Seo H-S, Negoias S, Hummel T. **2010**. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267:67–71.
- Croy I**, Landis BN, Meusel T, Seo H-S, Krone F, Hummel T. **2011**. Patient adjustment to reduced olfactory function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:377–382.
- Croy I**, Negoias S, Symmank A, Schellong J, Joraschky P, Hummel T. **2013**. Reduced Olfactory Bulb Volume in Adults with a History of Childhood Maltreatment. *Chem Senses* 38:679–684.

- Croy I**, Nordin S, Hummel T. **2014**. Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chem Senses* 39:185–194.
- Croy I**, Olgun S, Mueller L, Schmidt A, Muench M, Gisselmann G, Hatt H, Hummel T. **2016**. Specific anosmia as a principle of olfactory perception. *HNO* 64:292–295.
- Cummings DM**, Henning HE, Brunjes PC. **1997a**. Olfactory bulb recovery after early sensory deprivation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 17:7433–7440.
- Cummings DM**, Knab BR, Brunjes PC. **1997b**. Effects of unilateral olfactory deprivation in the developing opossum, *Monodelphis domestica*. *J Neurobiol* 33:429–438.
- Curtis MA**, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtås S, Roon-Mom WMC van, Björk-Eriksson T, Nordborg C, Frisén J, Dragunow M, Faull RLM, Eriksson PS. **2007**. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 315:1243–1249.
- Dalton P**, Doolittle N, Breslin PAS. **2002**. Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci* 5:199–200.
- Dalton P**, Wysocki CJ. **1996**. The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Percept Psychophys* 58:781–792.
- Damm M**, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T. **2014**. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope* 124:826–831.
- Delon-Martin C**, Plailly J, Fonlupt P, Veyrac A, Royet J-P. **2013**. Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage* 68:55–62.
- Djordjevic J**, Zatorre RJ, Petrides M, Jones-Gotman M. **2004**. The mind's nose: Effects of odor and visual imagery on odor detection. *Psychol Sci* 15:143–148.
- Doty RL**. **2012**. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis* 46:527–552.
- Doty RL**, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. **1985**. Sex differences in odor identification ability: a cross-cultural analysis. *Neuropsychologia* 23:667–672.
- Doty RL**, Cameron EL. **2009**. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav* 97:213–228.
- Doty RL**, Diez JM, Turnacioglu S, McKeown DA, Gledhill J, Armstrong K, Lee WW. **2003**. Influences of Feedback and Ascending and Descending Trial Presentations on Perithreshold Odor Detection Performance. *Chem Senses* 28:523–526.
- Doty RL**, Kamath V. **2014**. The influences of age on olfaction: a review. *Front Psychol* 5:20.
- Doty RL**, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. **1999**. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 53:880–882.
- Doty RL**, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. **1984**. Smell identification ability: changes with age. *Science* 226:1441–1443.
- Draguhn A**. **2005**. 24 Geschmack und Geruch. In: Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S (Hrsg). *Physiologie*, 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p 714–726.
- Eriksson PS**, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. **1998**. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4:1313–1317.
- Evans WJ**, Cui L, Starr A. **1995**. Olfactory event-related potentials in normal human subjects: effects of age and gender. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:293–301.
- Ferdenzi C**, Roberts S, Schirmer A, Delplanque S, Cekic S, Porcherot C, Cayeux I, Sander D, Grandjean D. **2013**. Variability of Affective Responses to Odors: Culture, Gender, and Olfactory Knowledge. *Chem Senses* 38:175–186.

- Fleiner F**, Lau L, Göktas Ö. **2012**. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 91:198–203, 215.
- Fletcher ML**, Chen WR. **2010**. Neural correlates of olfactory learning: Critical role of centrifugal neuromodulation. *Learn Mem* 17:561–570.
- Folstein MF**, Folstein SE, McHugh PR. **1975**. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198.
- Frasnelli J**, Fark T, Lehmann J, Gerber J, Hummel T. **2013**. Brain structure is changed in congenital anosmia. *NeuroImage* 83:1074–1080.
- Frasnelli J**, Hummel T. **2005**. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 262:231–235.
- Frasnelli J**, Landis BN, Heilmann S, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Lacroix JS, Leopold DA, Hummel T. **2004**. Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 261:411–415.
- Frasnelli J**, Lundström JN, Boyle JA, Djordjevic J, Zatorre RJ, Jones-Gotman M. **2010**. Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Exp Brain Res* 201:1–11.
- Frazier LL**, Brunjes PC. **1988**. Unilateral odor deprivation: early postnatal changes in olfactory bulb cell density and number. *J Comp Neurol* 269:355–370.
- Freiherr J**, Wiesmann M, Witt M. **2014**. 3 Functional Anatomy of the Olfactory System II: Central Relays, Pathways, and their Function. In: Welge-Lüssen A, Hummel T (Hrsg). *Management of Smell and Taste Disorders: A Practical Guide for Clinicians*. Thieme, p 27–38.
- Geißler K**, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. **2014**. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:1557–1562.
- Gheusi G**, Cremer H, McLean H, Chazal G, Vincent J-D, Lledo P-M. **2000**. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb for odor discrimination. *Proc Natl Acad Sci* 97:1823–1828.
- Glusman G**, Yanai I, Rubin I, Lancet D. **2001**. The complete human olfactory subgenome. *Genome Res* 11:685–702.
- Göktas Ö**, Schmidt F, Bohner G, Erb K, Ludemann L, Dahlslett B, Harms L, Fleiner F. **2011**. Olfactory bulb volume and olfactory function in patients with multiple sclerosis. *Rhinology* 49:221–226.
- Gottfried JA**. **2010**. Central mechanisms of odour object perception. *Nat Rev Neurosci* 11:628–641.
- Graziadei PPC**, Monti Graziadei AG. **1983**. Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *Am J Otolaryngol* 4:228–233.
- Grosmaître X**, Santarelli LC, Tan J, Luo M, Ma M. **2007**. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat Neurosci* 10:348–354.
- Gudden B von**. **1870**. *Experimentaluntersuchungen Über Das Peripherische Und Centrale Nervensystem*. Berlin: 693–723 p.
- Gudziol V**, Buschhüter D, Abolmaali N, Gerber J, Rombaux P, Hummel T. **2009**. Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—a longitudinal study. *Brain J Neurol* 132:3096–3101.
- Gudziol V**, Hummel C, Negoias S, Ishimaru T, Hummel T. **2007**. Lateralized differences in olfactory function. *The Laryngoscope* 117:808–811.
- Gudziol V**, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. **2006**. Clinical significance of results from olfactory testing. *The Laryngoscope* 116:1858–1863.
- Gudziol V**, Paech I, Hummel T. **2010**. Unilateral reduced sense of smell is an early indicator for global olfactory loss. *J Neurol* 257:959–963.
- Hähner A**, Rodewald A, Gerber JC, Hummel T. **2008**. Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:621–624.

- Hähner A**, Tosch C, Wolz M, Klingelhofer L, Fauser M, Storch A, Reichmann H, Hummel T. **2013**. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLoS ONE* 8:e61680.
- Hanci D**, Altun H. **2016**. Hunger state affects both olfactory abilities and gustatory sensitivity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273:1637–1641.
- Hatt H**. **2005**. Kapitel 19 Geschmack und Geruch. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg). *Physiologie Des Menschen*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, p 409–422.
- Hatt H**. **2006**. Kapitel 14 Der Geruch. In Schmidt RF, Schaible H-G (Hrsg). *Neuro- Und Sinnesphysiologie*, 5. Auflage. Springer, p 340–351.
- Hedner M**, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. **2010a**. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 32:1062–1067.
- Hedner M**, Nilsson L-G, Olofsson JK, Bergman O, Eriksson E, Nyberg L, Larsson M. **2010b**. Age-Related Olfactory Decline is Associated with the BDNF Val66met Polymorphism: Evidence from a Population-Based Study. *Front Aging Neurosci* 2:24.
- Hengl T**, Kaneko H, Dauner K, Vocke K, Frings S, Möhrlein F. **2010**. Molecular components of signal amplification in olfactory sensory cilia. *Proc Natl Acad Sci* 107:6052–6057.
- Henning H**. **1916**. *Der Geruch*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Herz RS**, Van Reen E, Barker DH, Hilditch CJ, Bartz AL, Carskadon MA. **2018**. The Influence of Circadian Timing on Olfactory Sensitivity. *Chem Senses* 43:45–51.
- Hoffmann T**, Wagenmann M. **2005**. Klinik und Therapie der Altersnase. *Apothekenmagazin* 23:244–251.
- Hornung DE**, Leopold DA. **1999**. Relationship between uninasal anatomy and uninasal olfactory ability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:53–58.
- Hornung DE**, Leopold DA, Mozell MM, Sheehe PR, Youngentob SL. **1990**. Impact of left and right nostril olfactory abilities on binasal olfactory performance. *Chem Senses* 15:233–237.
- Huart C**, Rombaux P, Hummel T. **2013**. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. *Molecules* 18:11586–11600.
- Hummel C**, Zucco GM, Iannilli E, Maboshe W, Landis BN, Hummel T. **2012**. OLAF: standardization of international olfactory tests. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:871–880.
- Hummel T**. **2004**. Bedienungsanleitung Sniffin Sticks – Tutorial. https://www.uniklinikum-dresden.de/de/das-klinikum/kliniken-polikliniken-institute/hno/forschung/interdisziplinaeres-zentrum-fuer-riechen-und-schmecken/downloads/downloads/sticks_deu.pdf. Heruntergeladen am 16.01.2013 16:06
- Hummel T**. **2005**. Functional MRI of Intranasal Chemosensory Trigeminal Activation. *Chem Senses* 30:i205–i206.
- Hummel T**, Barz S, Lotsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. **1996a**. Loss of olfactory function leads to a decrease of trigeminal sensitivity. *Chem Senses* 21:75–80.
- Hummel T**, Futschik T, Frasnelli J, Hüttenbrink K-B. **2003**. Effects of olfactory function, age, and gender on trigeminally mediated sensations: a study based on the lateralization of chemosensory stimuli. *Toxicol Lett* 140–141:273–280.
- Hummel T**, Guel H, Delank W. **2004**. Olfactory sensitivity of subjects working in odorous environments. *Chem Senses* 29:533–536.
- Hummel T**, Hähner A, Hummel C, Croy I, Iannilli E. **2013a**. Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience* 237:51–55.
- Hummel T**, Hähner A, Witt M, Landis BN. **2007a**. Examination of the sense of smell. *HNO* 55:827–837.

- Hummel T**, Heilmann S, Murphy C. **2002**. 27 Age-related changes of chemosensory functions. In: Rouby C, Schaal B, Dubois D, Gervais R, Holley A (Hrsg). *Olfaction, Taste, and Cognition*. New York: Cambridge University Press, p 441–456.
- Hummel T**, Henkel S, Negoias S, Galván JRB, Bogdanov V, Hopp P, Hallmeyer-Elgner S, Gerber J, Reuner U, Hähner A. **2013b**. Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 260:1004–1008.
- Hummel T**, Knecht M, Kobal G. **1996b**. Peripherally obtained electrophysiological responses to olfactory stimulation in man: electro-olfactograms exhibit a smaller degree of desensitization compared with subjective intensity estimates. *Brain Res* 717:160–164.
- Hummel T**, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. **2007b**. Normative data for the “Sniffin” Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264:237–243.
- Hummel T**, Livermore A. **2002**. Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *Int Arch Occup Environ Health* 75:305–313.
- Hummel T**, Lötsch J. **2010**. Prognostic factors of olfactory dysfunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136:347–351.
- Hummel T**, Mohammadian P, Kobal G. **1998**. Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *23:541–544*.
- 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**, Smitka M, Puschmann S, Gerber JC, Schaal B, Buschhüter D. **2011**. Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Exp Brain Res* 214:285–291.
- Husner A**, Frasnelli J, Welge-Lüssen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T. **2006**. Loss of Trigeminal Sensitivity Reduces Olfactory Function. *The Laryngoscope* 116:1520–1522.
- Hüttenbrink K-B**, Hummel T, Berg D, Gasser T, Hähner A. **2013**. Olfactory Dysfunction: Common in Later Life and Early Warning of Neurodegenerative Disease. *Dtsch Arztebl Int* 110:1–7.
- Jafari HF**, Khilji S, Zehra U, Tahir M, Shoro AA, Minhas LA. **2008**. Age and Gender Related Differences in Human Olfactory Receptor Cells. *Ann Park Inst Med Sci* 4:136–143.
- Johnston MV**. **2009**. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev* 15:94–101.
- Kalmey JK**, Thewissen JG, Dluzen DE. **1998**. Age-related size reduction of foramina in the cribriform plate. *Anat Rec* 251:326–329.
- Käppler K**, Müller F. **2013**. Odor Classification: A Review of Factors Influencing Perception-Based Odor Arrangements. *Chem Senses* 38:189–209.
- Kauffmann GW**, Moser E, Sauer R. **2001**. *Radiologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Keller A**, Malaspina D. **2013**. Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series. *BMC Ear Nose Throat Disord* 13:8.
- Keyhani K**, Scherer PW, Mozell MM. **1997**. A Numerical Model of Nasal Odorant Transport for the Analysis of Human Olfaction. *J Theor Biol* 186:279–301.
- Klimek L**, Eggers G. **1997**. Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 100:158–164.
- Klinke R**. **2005**. 19 Bauelemente des Nervensystems. In: Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S (Hrsg). *Physiologie*, 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, p 612–625.

- Kobal G**, Hummel C. **1988**. Cerebral chemosensory evoked potentials elicited by chemical stimulation of the human olfactory and respiratory nasal mucosa. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect* 71:241–250.
- 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 Otorhinolaryngol* 257:205–211.
- Kolb B**, Metz G. **2003**. Animal models of brain plasticity and behavioral change, Chapter 6. In: Boller F, Grafman J (Hrsg). *Handbook of Neuropsychology*, Vol. 9 Plasticity and Rehabilitation. 2. Auflage. Amsterdam: Elsevier, p 103–124.
- Kollndorfer K**, Fischmeister FPS, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Trattng S, Schöpf V. **2015**. Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage Clin* 9:401–410.
- Kollndorfer K**, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattng S, Schöpf V. **2014**. Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Los. *Neural Plast Neural Plast* 2014, 2014:e140419.
- Konstantinidis I**, Hähner 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:E85-90.
- Konstantinidis I**, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. **2016**. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 54:170–175.
- Kovács T**, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. **2003**. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 18:938–942.
- Landis BN**, Hummel T, Lacroix J-S. **2005**. Basic and clinical aspects of olfaction. *Adv Tech Stand Neurosurg* 30:69–105.
- Landis BN**, Konnerth CG, Hummel T. **2004**. A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope* 114:1764–1769.
- Laska M**, Distel H, Hudson R. **1997**. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. *Chem Senses* 22:447–456.
- Leopold DA**, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G. **2000**. Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope* 110:417–421.
- Linster C**, Henry L, Kadohisa M, Wilson DA. **2007**. Synaptic adaptation and odor-background segmentation. *Neurobiol Learn Mem* 87:352–360.
- Liu Z**, Martin LJ. **2003**. Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human. *J Comp Neurol* 459:368–391.
- Livermore A**, Hummel T. **2004**. The Influence of Training on Chemosensory Event-related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal Systems. *Chem Senses* 29:41–51.
- Lledo P-M**, Alonso M, Grubb MS. **2006**. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 7:179–193.
- Lledo P-M**, Gheusi G. **2003**. Olfactory processing in a changing brain. *Neuroreport* 14:1655–1663.
- Lois C**, Alvarez-Buylla A. **1994**. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science* 264:1145–1148.

- Loo AT**, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE. **1996**. The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci* 14:881–900.
- Lötsch J**, Lange C, Hummel T. **2004**. A simple and reliable method for clinical assessment of odor thresholds. *Chem Senses* 29:311–317.
- Lötsch J**, Schaeffeler E, Mittelbronn M, Winter S, Gudziol V, Schwarzacher SW, Hummel T, Doehring A, Schwab M, Ultsch A. **2014**. Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Struct Funct* 219:1991–2000.
- Mainland JD**, Sobel N. **2006**. The Sniff Is Part of the Olfactory Percept. *Chem Senses* 31:181–196.
- Mainland JD**, Bremner EA, Young N, Johnson BN, Khan RM, Bensafi M, Sobel N. **2002**. Olfactory plasticity: one nostril knows what the other learns. *Nature* 419:802–802.
- Malnic B**, Godfrey PA, Buck LB. **2004**. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:2584–2589.
- Malnic B**, Hirono J, Sato T, Buck LB. **1999**. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96:713–723.
- Mandairon N**, Jourdan F, Didier A. **2003**. Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice. *Neuroscience* 119:507–516.
- Martin C**. **2004**. Learning Modulation of Odor-Induced Oscillatory Responses in the Rat Olfactory Bulb: A Correlate of Odor Recognition? *J Neurosci* 24:389–397.
- May A**. **2011**. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn Sci* 15:475–482.
- Mazal PP**, Hähner A, Hummel T. **2014**. Relation of the volume of the olfactory bulb to psychophysical measures of olfactory function. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
- Moberg PJ**, Agrin R, Gur RE, Gur RC, Turetsky BI, Doty RL. **1999**. Olfactory Dysfunction in Schizophrenia: A Qualitative and Quantitative Review. *Neuropsychopharmacology* 21:325–340.
- Moran DT**, Jafek BW, Rowley III JC. **1991**. The Ultrastructure of the Human Olfactory Mucosa. In: Laing DDG, Doty DRL, Breipohl APW (Hrsg). *The Human Sense of Smell*, Springer Berlin Heidelberg, p 3–28.
- Moreno M**, Linster C, Escanilla O, Sacquet J, Didier A, Mandairon N. **2009**. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:17980–5.
- Mori E**, Petters W, Schriever VA, Valder C, Hummel T. **2015**. Exposure to odours improves olfactory function in healthy children. *Rhinology* 53:221–226.
- Müller A**, Rodewald A, Reden J, Gerber J, Kummer R von, Hummel T. **2005**. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction: *NeuroReport* 16:475–478.
- Murphy C**, Wetter S, Morgan CD, Ellison DW, Geisler MW. **1998**. Age effects on central nervous system activity reflected in the olfactory event-related potential. Evidence for decline in middle age. *Ann N Y Acad Sci* 855:598–607.
- Nakashima T**, Kimmelman CP, Snow JB. **1984**. Structure of Human Fetal and Adult Olfactory Neuroepithelium. *Arch Otolaryngol* 110:641–646.
- Negoias S**, Aßmann O, Croy I, Hummel T. **2013**. Localization of Odors Can Be Learned. *Chem Senses* 38:553–562.
- Negoias S**, Croy I, Gerber J, Puschmann S, Petrowski K, Joraschky P, Hummel T. **2010**. Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience* 169:415–421.
- Netter FH**. **2000**. *Atlas der Anatomie des Menschen*. Stuttgart: Thieme.
- Nieto-Sampedro M**, Nieto-Díaz M. **2005**. Neural plasticity: changes with age. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 112:3–27.

- Oboti L**, Peretto P, Marchis SD, Fasolo A. **2011**. From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *Eur J Histochem EJH* 55:e35.
- Olender T**, Lancet D, Nebert DW. **2008**. Update on the olfactory receptor (OR) gene superfamily. *Hum Genomics* 3:87.
- Oleszkiewicz A**, Walliczek-Dworschak U, Klötze P, Gerber F, Croy I, Hummel T. **2016**. Developmental Changes in Adolescents' Olfactory Performance and Significance of Olfaction. *PLoS ONE* 11(6):e0157560.
- Oliveira-Pinto AV**, Santos RM, Coutinho RA, Oliveira LM, Santos GB, Alho ATL, Leite REP, Farfel JM, Suemoto CK, Grinberg LT, Pasqualucci CA, Jacob-Filho W, et al. **2014**. Sexual Dimorphism in the Human Olfactory Bulb: Females Have More Neurons and Glial Cells than Males. *PLoS ONE* 9(11):e111733.
- Paskin TR**, Iqbal TR, Byrd-Jacobs CA. **2011**. Olfactory bulb recovery following reversible deafferentation with repeated detergent application in the adult zebrafish. *Neuroscience* 196:276–284.
- Patterson A**, Hähner A, Kitzler HH, Hummel T. **2015**. Are small olfactory bulbs a risk for olfactory loss following an upper respiratory tract infection? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272(11):3593–4.
- Pause BM**, Miranda A, Göder R, Aldenhoff JB, Ferstl R. **2001**. Reduced olfactory performance in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 35:271–277.
- Pekala K**, Chandra RK, Turner JH. **2016**. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 6:299–307.
- Persaud KC**. **2013**. 1 Engineering Aspects of Olfaction. In: Persaud KC, Marco S, Gutiérrez-Gálvez A (Hrsg). *Neuromorphic Olfaction*, Boca Raton (FL): CRC Press, p 1–58.
- Plailly J**, Delon-Martin C, Royet J-P. **2012**. Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Hum Brain Mapp* 33:224–234.
- Poletti SC**, Michel E, Hummel T. **2017**. Olfactory Training Using Heavy and Light Weight Molecule Odors. *Perception* 46:343–351.
- Rabin MD**, Cain WS. **1986**. Determinants of measured olfactory sensitivity. *Percept Psychophys* 39:281–286.
- Rawson NE**. **2006**. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowl Env* 2006:pe6.
- Rawson NE**, Gomez G, Cowart BJ, Kriete A, Pribitkin E, Restrepo D. **2012**. Age-associated loss of selectivity in human olfactory sensory neurons. *Neurobiol Aging* 33:1913–1919.
- Rawson NE**, Yee KK. **2006**. Transduction and Coding. *Taste Smell* 63:23–43.
- Reiser M**, Kuhn F-P, Debus J. **2011**. *Duale Reihe: Radiologie / 110 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Rochefort 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.
- Rodríguez FB**, Huerta R, Aylwin M. **2013**. Neural sensitivity to odorants in deprived and normal olfactory bulbs. *PLoS One* 8:e60745.
- Rombaux P**, Duprez T, Hummel T. **2009a**. Olfactory bulb volume in the clinical assessment of olfactory dysfunction. *Rhinology* 47:3–9.
- Rombaux P**, Grandin C, Duprez T. **2009b**. How to measure olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth? *B-ENT* 5 Suppl 13:53–60.
- Rombaux P**, Huart C, De Volder AG, Cuevas I, Renier L, Duprez T, Grandin C. **2010**. Increased olfactory bulb volume and olfactory function in early blind subjects: *NeuroReport* 21:1069–1073.
- Rombaux P**, Huart C, Deggouj N, Duprez T, Hummel T. **2012**. Prognostic value of olfactory bulb volume measurement for recovery in postinfectious and posttraumatic olfactory loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 147:1136–1141.

- Rombaux P**, Mouraux A, Bertrand B, Nicolas G, Duprez T, Hummel T. **2006**. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope* 116:436–439.
- Ronnett GV**, Moon C. **2002**. G-Proteins and olfactory signal transduction. *Annu Rev Physiol* 64:189–222.
- Royet J-P**, Plailly J. **2004**. Lateralization of Olfactory Processes. *Chem Senses* 29:731–745.
- Royet J-P**, Plailly J, Saive A-L, Veyrac A, Delon-Martin C. **2013**. The impact of expertise in olfaction. *Front Psychol* 4:928.
- Ruigrok ANV**, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. **2014**. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci Biobehav Rev* 39:34–50.
- Sakakura Y**, Ukai K, Majima Y, Murai S, Harada T, Miyoshi Y. **1983**. Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 96:167–173.
- 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.
- Sanai N**, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai H-H, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo J-M, Rowitch DH, Alvarez-Buylla A. **2011**. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature* 478:382–386.
- Savic I**. **2005**. Brain Imaging Studies of the Functional Organization of Human Olfaction. *Chem Senses* 30:i222–i223.
- Savic I**, Berglund H. **2000**. Right-nostril Dominance in Discrimination of Unfamiliar, but Not Familiar, Odours. *Chem Senses* 25:517–523.
- Schaal B**, Marlier L, Soussignan R. **2000**. Human Foetuses Learn Odours from their Pregnant Mother’s Diet. *Chem Senses* 25:729–737.
- Schaefer ML**, Böttger B, Silver WL, Finger TE. **2002**. Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: A potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. *J Comp Neurol* 444:221–226.
- Schriever VA**, Lehmann S, Prange J, Hummel T. **2014**. Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc* 62:384–386.
- Schriever VA**, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. **2013**. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res* 225:153–157.
- Schwob JE**. **2002**. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 269:33–49.
- Segal NL**, Topolski TD, Wilson SM, Brown KW, Araki L. **1995**. Twin analysis of odor identification and perception. *Physiol Behav* 57:605–609.
- Sela L**, Sobel N. **2010**. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain Res* 205:13–29.
- Shiple M**, Reyes P. **1991**. Anatomy of the human olfactory bulb and central olfactory pathways. In: Laing DDG, Doty DRL, Breipohl APW (Hrsg). *The Human Sense of Smell*, Springer Berlin Heidelberg, p 3–28.
- Simmen D**, Scherrer JL, Moe K, Heinz B. **1999**. A dynamic and direct visualization model for the study of nasal airflow. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:1015–1021.
- Smith RS**, Doty RL, Burlingame GK, McKeown DA. **1993**. Smell and taste function in the visually impaired. *Percept Psychophys* 54:649–655.
- Smitka M**, Abolmaali N, Witt M, Gerber JC, Neuhuber W, Buschhüter D, Puschmann S, Hummel T. **2009**. Olfactory bulb ventricles as a frequent finding in magnetic resonance imaging studies of the olfactory system. *Neuroscience* 162:482–485.

- So K**, Moriya T, Nishitani S, Takahashi H, Shinohara K. **2008**. The olfactory conditioning in the early postnatal period stimulated neural stem/progenitor cells in the subventricular zone and increased neurogenesis in the olfactory bulb of rats. *Neuroscience* 151:120–128.
- Sobel N**, Prabhakaran V, Hartley CA, Desmond JE, Zhao Z, Glover GH, Gabrieli JD, Sullivan EV. **1998**. Odorant-induced and sniff-induced activation in the cerebellum of the human. *J Neurosci* 18:8990–9001.
- Song J**, Olsen RHJ, Sun J, Ming G-L, Song H. **2016**. Neuronal Circuitry Mechanisms Regulating Adult Mammalian Neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8:a018937.
- Sorokowska A**, Drechsler E, Karowski M, Hummel T. **2017**. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 55:17–26.
- Storch M**, Krause FS. **2014**. *Selbstmanagement - Ressourcenorientiert*. Bern: Hans Huber Verlag, Hogrefe AG.
- Temmel A**, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. **2002**. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:635–641.
- Tempere S**, Cuzange E, Bougeant JC, Revel G de, Sicard G. **2012**. Explicit Sensory Training Improves the Olfactory Sensitivity of Wine Experts. *Chemosens Percept* 5:205–213.
- Thomann PA**, Dos Santos V, Toro P, Schönknecht P, Essig M, Schröder J. **2009**. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease—A MRI study. *Neurobiol Aging* 30:838–841.
- Thomas-Danguin T**, Sinding C, Romagny S, El Mountassir F, Atanasova B, Le Berre E, Le Bon A-M, Coureaud G. **2014**. The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Front Psychol* 5:504.
- Todrank J**, Heth G, Restrepo D. **2011**. Effects of in utero odorant exposure on neuroanatomical development of the olfactory bulb and odour preferences. *Proc Biol Sci* 278:1949–1955.
- Turetsky BI**, Moberg PJ, Yousem DM, Doty RL, Arnold SE, Gur RE. **2000**. Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157:828–830.
- Veyseller B**, Ozucer B, Aksoy F, Yildirim YS, Gürbüz D, Balıkcı HH, Ozturan O. **2012**. Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: a prospective longitudinal study. *Am J Rhinol Allergy* 26:191–193.
- Voltaire**. **1759**. *Candide: oder Der Optimismus*. München: dtv Verlagsgesellschaft.
- Wachowiak M**. **2010**. Active Sensing in Olfaction. In: Menini A (Hrsg). *The Neurobiology of Olfaction*, Boca Raton (FL): CRC Press, p 305–328.
- Waldeck P zu Clemens**, Frings S. **2005**. Wie wir riechen, was wir riechen: Die molekularen Grundlagen der Geruchswahrnehmung. *Biol Unserer Zeit* 35:302–310.
- Walliczek-Dworschak U**, Pellegrino R, Lee S, Hummel C, Hähner A, Hummel T. **2016**. Olfactory Performance Can Be Influenced by the Presentation Order, Background Noise, and Positive Concurrent Feedback. *Chem Senses* 41:697–701.
- Wang C**, Liu F, Liu Y-Y, Zhao C-H, You Y, Wang L, Zhang J, Wei B, Ma T, Zhang Q, Zhang Y, Chen R, et al. **2011**. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. *Cell Res* 21:1534–1550.
- Wang J**, You H, Liu J-F, Ni D-F, Zhang Z-X, Guan J. **2011**. Association of olfactory bulb volume and olfactory sulcus depth with olfactory function in patients with Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:677–681.
- Wang L**, Chen L, Jacob T. **2004**. Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *J Physiol* 554:236–244.
- Welge-Lüssen A**, Temmel A, Quint C, Moll B, Wolf S, Hummel T. **2001**. Olfactory function in patients with olfactory groove meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:218–221.

- Welge-Lüssen A**, Wolfensberger M. **2006**. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Adv Otorhinolaryngol* 63:125–132.
- Wilson DA**, Best AR, Sullivan RM. **2004**. Plasticity in the Olfactory System: Lessons for the Neurobiology of Memory. *Neuroscientist* 10:513–524.
- Witt M**, Hansen A. **2009**. 3 Strukturelle und funktionelle Grundlagen des Riechens. In: Hummel T, Welge-Lüssen A (Hrsg). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze*. Stuttgart: Thieme, p 11–26.
- 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.
- Wu KN**, Tan BK, Howard JD, Conley DB, Gottfried JA. **2012**. Olfactory input is critical for sustaining odor quality codes in human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 15:1313–1319.
- Yao L**, Pinto JM, Yi X, Li L, Peng P, Wei Y. **2014**. Gray Matter Volume Reduction of Olfactory Cortices in Patients With Idiopathic Olfactory Loss. *Chem Senses* 39:755–760.
- Yee KK**, Wysocki CJ. **2001**. Odorant exposure increases olfactory sensitivity: olfactory epithelium is implicated. *Physiol Behav* 72:705–711.
- Yousem DM**, Geckle RJ, Bilker WB, Doty RL. **1998**. Olfactory Bulb and Tract and Temporal Lobe Volumes: Normative Data across Decades. *Ann N Y Acad Sci* 855:546–555.
- Yousem DM**, Geckle RJ, Bilker WB, McKeown DA, Doty RL. **1996**. Posttraumatic olfactory dysfunction: MR and clinical evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:1171–1179.
- Yousem DM**, Maldjian JA, Hummel T, Alsop DC, Geckle RJ, Kraut MA, Doty RL. **1999**. The effect of age on odor-stimulated functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:600–608.
- Yousem DM**, Oguz KK, Li C. **2001**. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MR* 22:456–472.
- Yousem DM**, Turner WJ, Li C, Snyder PJ, Doty RL. **1993**. Kallmann syndrome: MR evaluation of olfactory system. *AJNR Am J Neuroradiol* 14:839–843.
- Zatorre RJ**, Fields RD, Johansen-Berg H. **2012**. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci* 15:528–536.
- Zou Y-M**, Lu D, Liu L-P, Zhang H-H, Zhou Y-Y. **2016**. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:869–875.
- Zozulya S**, Echeverri F, Nguyen T. **2001**. The human olfactory receptor repertoire. *Genome Biol* 2:research0018.
- Zufall F**, Leinders-Zufall T. **2000**. The cellular and molecular basis of odor adaptation. *Chem Senses* 25:473–481.

9. Anhang

9.1. Ergänzende Tabellen

	BO vor-tr	BO vor-untr	BO Diff-tr	BO Diff-untr	T vor-tr	T vor-untr	T Diff-tr	T Diff-untr	I vor-tr	I vor-untr	I Diff-tr
BO vor-untr	0,796 (p < 0,001)										
BO Diff-tr	-0,15 (p = 0,142)	-0,05 (p = 0,624)									
BO Diff-untr	-0,016 (p = 0,875)	-0,177 (p = 0,082)	0,624 (p < 0,001)								
T vor-tr	0,041 (p = 0,692)	0,033 (p = 0,745)	0,078 (p = 0,447)	0,128 (p = 0,212)							
T vor-untr	0,131 (p = 0,202)	0,125 (p = 0,222)	0,106 (p = 0,304)	0,166 (p = 0,105)	0,288 (p = 0,004)						
T Diff-tr	-0,053 (p = 0,609)	-0,001 (p = 0,989)	-0,01 (p = 0,923)	-0,037 (p = 0,720)	-0,375 (p < 0,001)	0,13 (p = 0,205)					
T Diff-untr	-0,061 (p = 0,553)	0,05 (p = 0,627)	-0,018 (p = 0,862)	-0,094 (p = 0,357)	-0,031 (p = 0,766)	-0,343 (p = 0,001)	0,274 (p = 0,007)				
I vor-tr	-0,12 (p = 0,243)	0,124 (p = 0,225)	0,017 (p = 0,871)	-0,044 (p = 0,666)	0,093 (p = 0,363)	0,132 (p = 0,198)	0,068 (p = 0,508)	0,099 (p = 0,335)			
I vor-untr	0,069 (p = 0,503)	0,023 (p = 0,827)	-0,014 (p = 0,889)	-0,059 (p = 0,565)	0,214 (p = 0,036)	0,06 (p = 0,560)	-0,076 (p = 0,459)	0,084 (p = 0,411)	0,673 (p < 0,001)		
I Diff-tr	0,097 (p = 0,346)	0,07 (p = 0,495)	-0,05 (p = 0,628)	0,047 (p = 0,649)	-0,11 (p = 0,283)	-0,149 (p = 0,146)	0,182 (p = 0,074)	0,239 (p = 0,018)	-0,376 (p < 0,001)	-0,309 (p = 0,002)	
I Diff-untr	-0,056 (p = 0,583)	0,009 (p = 0,931)	-0,058 (p = 0,573)	-0,01 (p = 0,921)	-0,177 (p = 0,083)	-0,113 (p = 0,270)	0,278 (p = 0,006)	0,249 (p = 0,014)	-0,191 (p = 0,061)	-0,545 (p < 0,001)	0,696 (p < 0,001)

Tabelle 16: Pearson-Korrelationen (mit zweiseitigem p-Wert für die Signifikanz) der Ausgangswerte (vor) und Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen, Riechschwelen- und Identifikationstestwerten der trainierten (tr) und untrainierten (untr) Seite

	BO vor-tr	BO vor-untr	T vor-tr	T vor-untr	I vor-tr	I vor-untr
Alter	0,081 p = 0,429	0,083 p = 0,422	-0,055 p = 0,595	-0,191 p = 0,061	-0,163 p = 0,110	-0,031 p = 0,765
	BO Diff-tr	BO Diff-untr	T Diff-tr	T Diff-untr	I Diff-tr	I Diff-untr
Alter	0,061 p = 0,555	0,012 p = 0,906	-0,116 p = 0,258	-0,032 p = 0,758	0,04 p = 0,697	0,007 p = 0,948

Tabelle 17: Pearson-Korrelation (mit zweiseitigem p-Wert für die Signifikanz) des Probandenalters mit den Ausgangswerten (vor) und den Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO), Riechschwellen (T)- und Identifikationswerten (I) der trainierten (tr) und untrainierten (untr) Seite

	BO vor- tr-w	BO vor- tr-m	T vor- tr-w	T vor- tr-m	I vor- tr-w	I vor- tr-m
N	63	34	63	34	63	34
MW (± SD)	46,80 (± 9,25)	55,25 (± 11,29)	9,09 (± 1,87)	9,68 (± 1,98)	14,33 (± 1,23)	14,06 (± 1,48)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	95		95		95	
t	-3,971		-1,449		0,976	
p (zweiseitig)	<0,001		0,151		0,331	
Signifikanter MW- Unterschied?	ja		nein		nein	

Tabelle 18: Vergleich von Bulbusvolumen (BO), Riechschwelle (T) und Identifikationswerten (I) der trainierten (tr) Seite vor dem Riechtraining für männliche (m) und weibliche (w) Probanden

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO vor- untr-w	BO vor- untr-m	T vor- untr-w	T vor- untr-m	I vor- untr-w	I vor- untr-m
N	63	34	63	34	63	34
MW (± SD)	46,37 (± 9,49)	53,50 (± 10,80)	8,90 (± 2,47)	8,37 (± 2,32)	14,19 (± 1,40)	14,38 (± 1,26)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	95		95		95	
t	-3,362		1,030		-0,667	
p (zweiseitig)	0,001		0,306		0,507	
Signifikanter MW- Unterschied?	ja		nein		nein	

Tabelle 19: Vergleich von Bulbusvolumen (BO), Riechschwelle (T) und Identifikationswerten (I) der untrainierten (untr) Seite vor dem Riechtraining für männliche (m) und weibliche (w) Probanden

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO Diff- tr-w	BO Diff- tr-m	T Diff- tr-w	T Diff- tr-m	I Diff- tr-w	I Diff- tr-m
N	63	34	63	34	63	34
MW (±SD)	5,79 (± 7,14)	5,31 (± 7,84)	-1,03 (± 3,52)	-2,06 (± 3,6)	0,27 (± 1,07)	0,06 (± 1,54)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	95		95		95	
t	0,303		1,367		0,794	
p (zweiseitig)	0,762		0,175		0,429	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 20: Vergleich der Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO, mm³), Riechschwellen- (T) und Identifikationstestpunkten (I) der trainierten (tr) Seite für männliche und weibliche Probanden

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO Diff- untr-w	BO Diff- untr-m	T Diff- untr-w	T Diff- untr-m	I Diff- untr-w	I Diff- untr-m
N	63	34	63	34	63	34
MW (±SD)	5,96 (± 6,71)	7,24 (± 7,72)	-1,01 (± 2,9)	-0,6 (± 3,04)	0,41 (± 1,33)	0,18 (± 1,88)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	95		95		95	
t	-0,852		-0,663		1,794	
p (zweiseitig)	0,396		0,509		0,076	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 21: Vergleich der Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO, mm³), Riechschwellen- (T) und Identifikationstestpunkten (I) der untrainierten (untr) Seite für männliche (m) und weibliche (w) Probanden

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO vor- tr-sn	BO vor- tr	T vor- tr-sn	T vor- tr	I vor- tr-sn	I vor- tr
N	30	67	30	67	30	67
MW (±SD)	50,12 (± 15,11)	49,60 (± 8,22)	8,91 (± 1,58)	9,47 (± 2,04)	14,13 (± 1,55)	14,28 (± 1,22)
Varianzen- gleichheit	nein		ja		ja	
df	36,91		95		95	
t	0,177		-1,327		-0,516	
p (zweiseitig)	0,861		0,188		0,607	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 22: Vergleich von Bulbusvolumen (BO), Riechschwelle (T) und Identifikation (I) der trainierten (tr) Seite vor Riechtraining für Probanden mit (sn) und ohne sinunasale Anamnese

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO vor-untr-sn	BO vor-untr	T vor-untr-sn	T vor-untr	I vor-untr-sn	I vor-untr
N	30	67	30	67	30	67
MW (±SD)	48,90 (± 13,62)	48,86 (± 8,86)	7,92 (± 2,08)	9,07 (± 2,48)	14,63 (± 1,25)	14,09 (± 1,37)
Varianzgleichheit	nein		ja		ja	
df	40,4		95		95	
t	0,013		-2,212		1,859	
p (zweiseitig)	0,989		0,029		0,066	
Signifikanter MW-Unterschied?	nein		ja		nein	

Tabelle 23: Vergleich von Bulbusvolumen (BO), Riechschwelle (T) und Identifikation (I) der untrainierten (untr) Seite vor Training für Probanden mit (sn) und ohne sinunasale Anamnese

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO Diff-tr-sn	BO Diff-tr	T Diff-tr-sn	T Diff-tr	I Diff-tr-sn	I Diff-tr
N	30	67	30	67	30	67
MW (±SD)	5,5 (± 8,39)	5,68 (± 6,91)	-1,1 (± 3,74)	-1,52 (± 3,5)	0,27 (± 1,68)	0,16 (± 1,01)
Varianzgleichheit	ja		ja		nein	
df	95		95		38,7	
t	-0,114		0,533		0,310	
p (zweiseitig)	0,909		0,595		0,758	
Signifikanter MW-Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 24: Vergleich der Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO, mm³), Riechschwellen- (T) und Identifikationstestpunkten (I) der trainierten (tr) Seite für Probanden mit (sn) und ohne sinunasale Anamnese

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	BO Diff- untr-sn	BO Diff- untr	T Diff- untr-sn	T Diff- untr	I Diff- untr-sn	I Diff- untr
N	30	67	30	67	30	67
MW (±SD)	6,63 (± 6,21)	6,31 (± 7,46)	-0,93 (± 3,43)	-0,84 (± 2,72)	-0,07 (± 2,08)	0,33 (± 1,26)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja	
df	95		95		95	
t	0,211		-0,150		-1,154	
p (zweiseitig)	0,833		0,881		0,251	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein	

Tabelle 25: Vergleich der Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO, mm³), Riechschwellen- (T) und Identifikationstestpunkten (I) der untrainierten (untr) Seite für Probanden mit (sn) und ohne sinunasale Anamnese

(MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	x / Woche	BO Diff-tr	BO Diff-untr	T Diff-tr	T Diff-untr	I Diff-tr	I Diff-untr
Dauer	0,156 (p =0,128)	-0,056 (p =0,588)	0,013 (p =0,896)	-0,138 (p =0,177)	0,018 (p =0,86)	-0,025 (p =0,812)	-0,035 (p =0,732)
x / Woche	-	-0,071 (p =0,487)	0,081 (p =0,432)	0,092 (p =0,369)	0,011 (p =0,911)	0,007 (p =0,944)	0,007 (p =0,942)

Tabelle 26: Pearson-Korrelation (mit zweiseitigem p-Wert für die Signifikanz) der Riechtrainingsdauer und durchschnittlichen Trainingshäufigkeit pro Woche (x / Woche) mit den Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO), Riechschwellen (T)- und Identifikationswerten (I) der trainierten (tr) und untrainierten (untr) Seite

	Diff B-w	Diff B-m	Diff A-w	Diff A-m	Diff K-w	Diff K-m	Diff G-w	Diff G-m
N	63	34	63	34	63	34	63	34
MW (\pm SD)	0,02 (\pm 2,13)	0,79 (\pm 2,48)	0,7 (\pm 1,83)	0,09 (\pm 2,12)	0,56 (\pm 2,15)	0,06 (\pm 2,2)	1,27 (\pm 4,1)	0,94 (\pm 4,92)
Varianzen- gleichheit	ja		ja		ja		ja	
df	95		95		95		95	
t	-1,619		1,481		1,076		0,351	
p (zweiseitig)	0,109		0,142		0,285		0,727	
Signifikanter MW- Unterschied?	nein		nein		nein		nein	

Tabelle 27: Vergleich der Veränderungen (Diff, Nachher minus Vorher) in den Punktzahlen (Gesamt und einzelne Subskalen) im Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ für weibliche (w) und männliche (m) Probanden

(B = Bewertung / Assoziation, A = Anwendung im Alltag, K = Konsequenz, G = Gesamt. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung)

	Dauer	x / Woche	BO Diff-tr	BO Diff-untr	T Diff-tr	T Diff-untr	I Diff-tr	I Diff-untr
Diff B	-0,011 (p = 0,912)	0,039 (p = 0,704)	-0,062 (p = 0,548)	-0,074 (p = 0,471)	0,105 (p = 0,307)	0,062 (p = 0,545)	0,061 (p = 0,556)	-0,052 (p = 0,612)
Diff A	-0,15 (p = 0,142)	0,045 (p = 0,663)	-0,11 (p = 0,283)	0,009 (p = 0,931)	0,006 (p = 0,953)	0,046 (p = 0,656)	0,214 (p = 0,036)	0,09 (p = 0,380)
Diff K	-0,092 (p = 0,369)	-0,041 (p = 0,690)	-0,043 (p = 0,673)	-0,23 (p = 0,023)	0,15 (p = 0,141)	0,025 (p = 0,808)	0,057 (p = 0,581)	-0,094 (p = 0,359)
Diff G	-0,118 (p = 0,248)	0,02 (p = 0,847)	-0,103 (p = 0,318)	-0,149 (p = 0,146)	0,132 (p = 0,198)	0,065 (p = 0,527)	0,154 (p = 0,131)	-0,034 (p = 0,744)

Tabelle 28: Pearson-Korrelation (mit zweiseitigem p-Wert für die Signifikanz) der Veränderungen der Subskalen-Punktzahlen für Bewertung/Assoziation (Diff B), Anwendung (Diff A), Konsequenzen (Diff K) sowie dem Gesamtwert (Diff G) im Fragebogen „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ mit der Riechtrainingsdauer und durchschnittlichen Trainingshäufigkeit pro Woche (x / Woche) sowie mit den Differenzen (Diff, Nachher minus Vorher) von Bulbusvolumen (BO), Riechschwellen (T)- und Identifikationswerten (I) der trainierten (tr) und untrainierten (untr) Seite