Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Zahnert

Auswirkungen von „Trigeminalem Training“ auf die Funktion des Nervus trigeminus und die subjektiv empfundene Nasendurchgängigkeit

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden von

Timo Schultheiß

aus Berlin

2019

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: ----------

Vorsitzender der Promotionskommission

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vom Autor bereits veröffentlicht in:

„European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2018) 275:1783–1788“ with the title: „Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency“ by Anna Oleszkiewicz*, Timo Schultheiss*, Valentin A. Schriever,Jana Linke, Mandy Cuevas, Antje Hähner and Thomas Hummel

*Anna Oleszkiewicz und Timo Schultheiß teilen sich die Erstautorenschaft.

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis ____ *6*

1 Einleitung und Fragestellungen ____ *7*

1.1 Anatomie und Funktion der Nase ____ **10**

1.2 Nervus olfactorius – Anatomie und Physiologie ____ **12**

1.3 Nervus trigeminus ____ **13**

1.3.1 Anatomie des N. trigeminus ____ 13

1.3.2. Funktion des N. trigeminus ____ 14

1.4 Verbindungen zwischen olfaktorischer und trigeminaler Wahrnehmung ____ **16**

1.5 Fragestellungen ____ **17**

2 Material und Methoden ____ *20*

2.1 Ethikerklärung ____ **20**

2.2 Probandenrekrutierung und Teilnahmekriterien ____ **20**

2.3 Versuchsablauf ____ **21**

2.4 Sniffin'-Sticks-Test (SDI-Test) ____ **23**

2.5 CO_2-Stimulator ____ **26**

2.6 Lateralisationstestung ____ **28**

2.7 Die Geruchsproben ____ **30**

2.8 Probenmessung mittels PID ____ **31**

2.9 Trigeminales Training und Abschlusstestung ____ **33**

2.10 Der Studienablauf auf einem Blick ____ **35**

2.11 Methoden der statistischen Auswertung ____ **36**

3. Ergebnisse ____ *37*

3.1 Deskriptive Statistik ____ **37**

3.2 Auswertung der Tests zur trig. Empfindlichkeit ____ **38**

3.2.1 Auswertung der Daten des CO_2-Stimulators ____ 38

3.2.2 Auswertung der Daten der Lateralisationstestung ____ 43

3.3 Auswertung der Fragebögen zur Nasenfreiheit 45
3.3.1 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala 45
3.3.1.1 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala für die linke Nasenseite 46
3.3.1.2 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala für die rechte Nasenseite 47
3.3.2 Auswertung der Beurteilung der Nasenfreiheit mittels numerischer Ratingskala 48
3.3.3 Auswertung der Beurteilung der Veränderung der Nasenfreiheit mittels verbaler Ratingskala 51
3.4 Auswertung des Riechtests und der Fragebögen zum Riechvermögen 52
3.4.1 Auswertung der Daten des SDI-Tests 52
3.4.2 Auswertung der Beurteilung des eigenen Riechvermögens im Vergleich zu anderen Menschen mittels verbaler Ratingskala 54
3.4.3 Auswertung der Beurteilung des Riechvermögens mittels numerischer Ratingskala 55
3.4.4 Auswertung der Beurteilung der Veränderung des Riechvermögens mittels verbaler Ratingskala 57
4 Diskussion ***59***
4.1 Diskussion der Testergebnisse der trigeminalen Empfindlichkeit 59
4.1.1 Diskussion der Ergebnisse des CO_2-Stimulators-Tests 59
4.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Lateralisationstestung 62
4.2 Diskussion der Fragebogendaten zur Nasenfreiheit 64
4.2.1 Diskussion der Beurteilung der Nasenatmung mittels VRS und NRS 64
4.2.2 Diskussion der Beurteilung der Veränderung der Nasenatmung mittels VRS nach dem Training 66
4.3 Diskussion der Riechtestergebnisse und der Fragebögen zum Riechvermögen 67
4.3.1 Diskussion der Ergebnisse des SDI-Tests 67
4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der olfaktorischen Selbsteinschätzung der Probanden 69
4.4 Allgemeine Methodenkritik 71
4.4.1 Kritik der Probandenauswahl 71
4.4.2 Kritik von Material und Methoden 71
4.5 Ausblick 73
5 Zusammenfassung und Erkenntnisse ***74***
6 Summary ***75***
7 Literaturverzeichnis ***76***
8 Abbildungsverzeichnis ***85***
9 Tabellenverzeichnis ***86***

10 Anhang _____ *87*

10.1 Aufklärungs- und Anamnesebogen _____ Fehler! Textmarke nicht definiert.

10.2 Datenblatt der Messwerte der Probanden _____ Fehler! Textmarke nicht definiert.

11 Publikationsverzeichnis _____ *Fehler! Textmarke nicht definiert.*

12 Danksagung _____ *Fehler! Textmarke nicht definiert.*

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
CO_2	Chemische Summenformel von Kohlenstoffdioxid
CRS	Chronische Rhinosinusitis
et al.	et alii, et aliae – lateinisch: „und andere“
etc.	etcetera
F	F-Wert des F-Tests
fMRT	funktionelle Magnetresoanztomographie
H_0	Nullhypothese
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
M	Mittelwert
ms	Millisekunden
N.	Nervus
NMP	negatives Mukosapotenzial
NRS	numerische Ratingskala
p	p-Wert, Signifikanzwert
PEA	Phenylethylalkohol
PID	Photoionisationsdetektor
ppm	Parts per million
r	Korrelationskoeffizient
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI-Test	Sniffin‘-Sticks-Test/Schwelle-Diskrimination- Identifikationstest:
SE	Standardfehler
sog.	sogenannt
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
tERPs	trigeminal event related potentials
VOC	Volatile Organic Compounds (deutsch: Flüchtige organische Verbindungen)
VRS	verbale Ratingskala
x̃	Median
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung und Fragestellungen

Es sah nicht gut aus für Sigmund Jähn. Keine der Geruchsproben, welche ihm die Ärzte im Sternenstädtchen nahe Moskau unter die Nase hielten, konnte er korrekt benennen. Ein intaktes Riechvermögen war jedoch eine zwingende Voraussetzung, um Raumfahrer in der Sojus-31-Mission werden zu können. Sollten die langen Vorbereitungen für seinen ersten Flug ins All wirklich an seiner Nase scheitern? In jenem Moment betrat der sowjetische HNO-Kollege den Untersuchungsraum. „Der Jähn kann nicht riechen", berichteten ihm die Untersucher. Der russische Arzt nahm sich einige der Geruchproben und roch daran. Schließlich nahm er eine und hielt sie Jähn unter die Nase. Diesmal erkannte der Geprüfte die Probe sofort: „Essig!", rief er auf Russisch, „Gut, der kann mit", erwiderte der HNO-Arzt. Zwei Jahre nach dieser korrekten Geruchsidentifikation wird Sigmund Jähn der erste Deutsche im Weltall sein.

Wenn Jähn die Anekdote der nicht erkannten Duftproben öffentlich erzählt, fügt er oft entschuldigend hinzu, dass er sich „in Küchendingen nicht so gut auskenne" (Reinke, 2015; DER SPIEGEL, 2018; Hnida, 2018). Wahrscheinlicher ist wohl, dass ihn sein Nervus olfactorius, jener Nerv, welcher für die Wahrnehmung der meisten Gerüche zuständig ist, im Stich ließ. Jähns Glück während des Auswahlverfahrens war, dass er sich auf seinen zweiten Nasennerv, welcher am Riechempfinden beteiligt ist, den Nervus trigeminus, verlassen konnte. Der Trigeminus nimmt hauptsächlich stechendere Geruchskomponenten war, wie sie zum Beispiel im Duft von Essig, der rettenden Riechprobe Jähns, enthalten sind.

Die vorliegende Arbeit handelt von der Trainierbarkeit und Funktion ebenjenes Nervs, dem Nervus trigeminus. Der Trigeminus gehört wohl zu den unterschätzten Nerven. Die meisten Menschen werden ihn, wenn überhaupt, nur im Kontext der Trigeminusneuralgie kennen, eine sehr schmerzhafte Missempfindung im Bereich des Gesichts, oder als den Nerv, welcher Zahnschmerzen vermittelt. Doch der Trigeminus kann mehr. Offensichtlich sogar den Weg ins Weltall ebnen, wie die Eingangsanekdote beschreibt.

Über die zwei am Riechvermögen des Menschen beteiligten Nerven, Olfaktorius und Trigeminus, lässt sich etwas vereinfacht sagen, dass der Olfaktorius die „sanfteren" Gerüche wahrnimmt, etwa Rose, Zitronenduft oder Kaffee und der Trigeminus die „schärferen" Gerüche, wie Menthol, Ammoniak oder Essig (Laska et al., 1997; Schmidt et al., 2010). Bei Menschen mit eingeschränktem Riechsinn kommt es häufig vor, dass der Nervus olfaktorius geschwächt oder geschädigt ist, jedoch durch den Nervus Trigeminus eine Restriechfähigkeit für die „schärferen" Gerüche erhalten bleibt. Von diesem Effekt profitierte wahrscheinlich Sigmund Jähn bei seinem Riechtest.

Doch nicht nur der Nervus trigeminus, sondern der Geruchssinn allgemein betrachtet, erfährt selten die seiner Wichtigkeit angemessene Aufmerksamkeit. Ein Mensch gilt als blind, wenn er nicht sehen kann. Gehörlos oder taub wird man genannt, wenn man nicht hören kann. Taub kann in der Umgangssprache auch eine Körperregion sein, welche die Fähigkeit der taktilen Wahrnehmung verloren hat.

Für die Unfähigkeit zu Riechen gibt es ebenfalls ein Wort, es ist „anosmisch“. Ein Wort, welches so ungebräuchlich ist, dass die Microsoft-Word-Rechtschreibkorrektur mit wellig roter Unterstreichung anmahnt, stattdessen ein Wort zu wählen, welches ihm Duden steht. Dafür „nicht Schmecken zu können“ existiert nicht einmal mehr ein Adjektiv und das entsprechende Substantiv „Ageusie“ wird selbst unter den meisten Ärzten den dringenden Impuls es nachzuschlagen auslösen. Warum wird der Ausfall der chemischen Sinne in der deutschen Sprache nicht mit geläufigen Adjektiven gewürdigt? Vielleicht, weil man auch ohne deren Funktion ein hohes Alter erreichen kann? Oder etwa, weil ihr Fehlen nicht unmittelbar offensichtlich ist? Blindheit oder Gehörlosigkeit kann im zwischenmenschlichen Kontakt kaum verborgen werden. Auch Ausfälle der meisten anderen Sinne sind oft erkennbar. Einen ausgefallenen Gleichgewichtssinn, Propriozeption oder taktile Wahrnehmung wären zum Beispiel mit hoher Wahrscheinlichkeit am Gangbild oder an Bewegungsabläufen erkennbar. Menschen mit fehlender Thermo- oder Nozizeption sind oft durch zahlreiche Narben und anderen Zeugnissen ihrer fehlenden Gefahrenwahrnehmung gekennzeichnet.

Ein Riechverlust geht jedoch ohne sichtbares Stigma einher. Wahrscheinlich ist dies einer der Gründe, warum der Riechsinn in seiner Bedeutung häufig unterschätzt wird. Wenn überhaupt möglich, kann ein anosmischer Menschen am stärkeren Körpergeruch erkannt werden. Die Angst durch fehlende olfaktorische Selbstkontrolle unangenehm zu riechen, ist zugleich auch eine der größten Sorgen von Hyp- und Anosmikern und wird nicht selten von sozialen Phobien und depressiven Verstimmungen begleitet (Deems et al., 1991; Gudziol et al., 2009; Seo et al., 2009). Schon diese Verbindung zwischen dem seelischen Wohlbefinden und dem Riechen lässt erahnen, welch großen Einfluss der olfaktorische Sinn tatsächlich auf unser Leben hat. So ist es zum Beispiel mittlerweile geläufiges Allgemeinwissen, dass das Schmecken nur durch das Riechen, insbesondere durch das retronasale, in seiner ganzen Mannigfaltigkeit möglich ist (Small et al., 2005).

Auch bei der Partnersuche spielt das Riechen eine Rolle. Studien zeigten, dass Frauen den Geruch von Männern als angenehmer bewerteten, wenn diese einen anderen HLA-Typ exprimieren als sie selbst (Wedekind et al., 1995; Jacob et al., 2002; Kromer et al., 2016) Sogar die Anzahl der Sexualpartner bei Männern oder das Vertrauen in eine Partnerschaft bei Frauen korrelieren mit dem Riechvermögen (Croy et al., 2013).

Der Geruchssinn ist zugleich auch einer unserer unmittelbarsten Sinne. Dies ist er nicht nur dadurch, dass zwischen Riechrezeptorzellen und Hirnrinde nur eine einzige synaptische Verschaltung liegt. Vielmehr ist der Riechsinn auch die einzige Sinneswahrnehmung, welche nicht vom „Pförtner des Gehirns“, dem Thalamus, kontrolliert wird. Die Riechbahn zieht direkt und ungefiltert zu einem der entwicklungsgeschichtlich ältesten Teile der Großhirnrinde, dem Paleokortex und dem limbischen System. Auch zur Amygdala ziehen Afferenzen, sie ist der Bereich des Gehirns, der für Emotionen und Erinnerungen verantwortlich ist (Trepel, 2012).

Das ist der Grund, warum wir uns nicht erwehren können, gegen plötzlich aufsteigende Erinnerungen in Verbindung mit Gerüchen. Ein zarter Duft von gebackenen Lebkuchen und schon ist man zurückversetzt in die elterliche Küche zur Weihnachtszeit. Warmer Dampf vermischt mit einer Note Urin und viele im Krankenhaus Tätige sehen sich sofort im Geiste vor einer frisch geöffneten Schieberspüle stehen. Diese Unmittelbarkeit der Erinnerung verbunden mit einer örtlichen Assoziation ist nicht nur dem fehlenden Thalamusfilter geschuldet, sondern rührt auch daher, dass der Hippocampus, in welchen die Riechbahn projiziert, für die Gedächtnisbildung zuständig ist (Trepel, 2012). Dadurch werden nahezu alle Gerüche memoriert. Aus Mangel an entsprechend mannigfaltigem Vokabular für das Benennen der Düfte, verknüpft das Gehirn den Riecheindruck mit einem Seheindruck, also mit einer räumlichen Erinnerung. Gerüche haben dadurch die Macht, uns gedanklich unmittelbar in Erinnerungen aus der Kindheit zurückzuversetzen, und zwar weiter zurück, als dies rein verbale oder rein visuelle Informationen vermögen (Willander und Larsson, 2006).

Wem nun noch Zweifel an der herausragenden Rolle des Riechens in unserem Leben bleiben, dem sei gesagt, dass er ohne diesen chemischen Sinn höchstwahrscheinlich nicht auf der Welt wäre, denn auch bei der Befruchtung spielt Riechen eine wichtige Rolle. Spermien besitzen Riechrezeptoren auf ihrer Oberfläche und benutzen jene als eine Art Navigationssystem, um sich fortzubewegen und die Eizelle zu finden. So wurde zum Beispiel nachgewiesen, dass Spermatozoen Maiglöckchenduft folgen, welcher vom dem die Eizelle umgebenden Gewebe abgesondert wird. Ist ein Mann infertil so kann es am fehlenden Riechrezeptor auf den Spermien liegen (Spehr et al., 2003).

1.1 Anatomie und Funktion der Nase

Die Nase bildet den Beginn des Respirationstraktes. Durch ihren Aufbau und der Schleimhautauskleidung ist sie in der Lage, die Atemluft anzufeuchten, zu erwärmen und zu reinigen. In der im oberen Teil der Nase gelegenen Riechspalte wird mithilfe des dort in das Gehirn abgehenden N. olfactorius die olfaktorische Komponente des Riechens bewerkstelligt. Die Nasenhöhle und die mit ihr verbundenen Nasennebenhöhlen bilden einen Resonanzraum, welcher beim Singen oder Sprechen genutzt wird. Als zentrales Element in unserem Gesicht ist die Nase außerdem maßgeblich für den ästhetischen Eindruck des Gesichts verantwortlich (Kirsch et al., 2010).

Äußerlich betrachtet hat die Nase ihren Ursprung an der zwischen den Augen gelegenen Nasenwurzel und setzt sich von dort über den Nasenrücken bis hin zur Nasenspitze fort. Seitlich wird sie von den Nasenflügeln begrenzt; diese umrahmen in der unteren Horizontalebene der Nase zusammen mit dem Nasenseptum die Nasenlöcher. Die Nase ist im oberen Teil knöchern und setzt sich aus den paarig angelegten Nasenbeinen zusammen. Weiter distal bilden Knorpel das Grundgerüst und garantieren Flexibilität bei ausreichender Stabilität (Kirsch et al., 2010)

Der Naseninnenraum beginnt an den Nasenlöchern und setzt sich von dort in den Nasenvorhof fort, welcher lateral von den Nasenflügeln und medial von der Nasenscheidewand begrenzt wird. An den Nasenvorhof schließt sich die eigentliche Nasenhöhle an, deren Beginn durch eine Schleimhautleise (Limen nasi) gekennzeichnet ist. Die Nasenhöhle wird durch die Nasenscheidewand (Septum nasi) in zwei Teile geteilt. Das Septum nasi besteht aus knöchernen, knorpeligen und fibrösen Anteilen, wobei die knöchernen Anteile vom Vomer sowie vom Os ethmoidale gebildet werden. Die laterale Nasenhöhle setzt sich aus Anteilen der Maxilla, des Os ethmoidale, des Os palatinum, des Os lacrimale sowie dem Processus pterygoideus des Os sphenoidale zusammen. Von lateral ragen auf beiden Seiten jeweils drei Nasenmuscheln, die Conchae nasales in das Lumen der Nasenhöhle, welche durch ihre Form unter anderem die Nasengänge (Meatus nasi) begrenzen. Auch Verbindungen zu den Nasennebenhöhlen und zum Tränenapparat (Ductus nasolacrimalis) gehen aus diesem Bereich ab. Nach unten wird die Nasenhöhle durch das Os palatinum und die Maxilla begrenzt. Das Nasenhöhlendach wird durch die Lamina cribrosa des Os ethmoidale sowie dem Pars nasalis des Os frontale und der Ossa nasalia gebildet. Durch die Lamina cribrosa treten die Fila olfactoria, welche dem 1. Hirnnerv, N. olfactorius entsprechen. Zum Rachen hin mündet die Nasenhöhle über die Choanen in den Nasopharynx (Kirsch et al., 2010).

Die Nasennebenhöhlen sind paarig angelegte pneumatisierte Hohlräume, welche mit der Nasenhöhle verbunden sind. Zu ihnen zählen: die Kieferhöhle, die Stirnhöhle, die Siebbein-

höhle und die Keilbeinhöhle. Sie liegen in den gleichnamigen Schädelknochen und sind durch das Einwachsen von Nasenschleimhaut entstanden (Kirsch et al., 2010).

Bei der Auskleidung der Nasenhöhle wird zwischen der Regio cutanea, der Regio olfactoria und der Regio respiratoria unterschieden. Die Regio cutanea findet sich am Eingang der Nase im Vestibulum nasi. Aus ihr wachsen auch die Nasenhaare, welche einen ersten Schutz vor gröberen Partikeln der Atemluft bieten. Der weitaus größte Teil der Nasenhöhle ist mit Schleimhaut ausgekleidet, welche sich in Regio respiratoria und olfactoria aufteilt. Die Regio respiratoria besteht aus respiratorischem Flimmerepithel mit intraepithelial gelegenen Becherzellen, welche zusammen mit den Sekreten der gemischten Nasendrüsen die Atemluft anfeuchten. In der Lamina propria des respiratorischen Epithels befindet sich ein venöses Geflecht (Plexus cavernosus conchae), welches als Schwellkörper fungieren kann. Man findet es vor allem im Bereich der Nasenmuscheln. Neben der Anwärmung der Atemluft reguliert es auch den Luftstrom durch die Nase und ist damit für den Nasenzyklus, dem periodischen Wechsel der Nasenatmung zwischen den beiden Nasenseiten, verantwortlich (Kirsch et al., 2010). Die Regio olfactoria befindet sich im oberen Bereich der Nasenhöhle, hauptsächlich auf der Concha nasales superior und dem oberen Teil des Nasenseptums. Das olfaktorische Epithel besteht aus Stützzellen, Riechsinneszellen und Basalzellen, welche auch die Stammzellen zur Regeneration der Sinneszellen sind. Die Riechsinneszellen besitzen lange Kinozilien, auf welchen die Chemorezeptoren zum Detektieren von Gerüchen sitzen (Trepel, 2012).

Der überwiegende Teil der menschlichen Atmung findet durch die Nase statt. Die Hälfte des gesamten Atemwegswiderstandes wird dabei beim Durchtritt der Luft durch die Nasehöhle verursacht. Bei der Nasenatmung ist somit eine doppelt so hohe Resistance verglichen zur Mundatmung zu überwinden. Dass dieser Mehraufwand in Kauf genommen wird, hängt mit den wichtigen physiologischen Funktionen der Nase, wie zum Beispiel dem Anfeuchten der Atemluft, dem Riechen und der Temperaturregulierung der eingeatmeten Luft, zusammen (Elad et al., 1993). Die Luft strömt dabei nacheinander zunächst durch die äußeren Nasenlöcher, dann durch das Vestibulum, welches sich zur engsten Stelle der Nase verjüngt, dem Ostium internum (vordere Nasenklappe) und sich danach öffnet in den Raum der Nasenhöhle. Dort strömt die Atemluft vorbei an den Nasenmuscheln und durch die Choanen in den Nasopharynx (Behrbohm und Tardy, 2003). Nur etwa 10 % der eingeatmeten Luft erreicht die Riechspalte während eines normalen Ruheatemzuges (Hahn et al., 1993; Zhao, 2004). Damit dieses Zehntel überhaupt dort ankommt, ist es wichtig, dass der zunächst laminare Luftstrom in einen turbulenten umgewandelt und somit abgebremst sowie verwirbelt wird. Eine turbulente Strömung ist unentbehrlich, auch wenn sie reibungsbedingt zu etwas höheren Energieverlusten führt als eine laminare Strömung. Bei dieser würden jedoch nur die an

der Wand strömenden Partikel mit der Schleimhaut in Berührung kommen, während weiter zentral strömende Partikel weder erwärmt noch gesäubert, noch angefeuchtet oder gerochen werden würden. Damit eine möglichst große Schleimhautfläche für diese Funktionen zur Verfügung steht, existieren die Nasenmuscheln als Ausstülpungen in die Nasenhöhle hinein (Behrbohm und Tardy, 2003).

Für das Riechen in der Nase sind zwei Nerven verantwortlich, der Nervus (N.) olfactorius und der N. trigeminus. Man spricht auch vom olfaktorischen System und somatosensorischen System, wobei letzteres ein Synonym für das trigeminale System ist. Beide Nerven werden nachfolgend vorgestellt.

1.2 Nervus olfactorius – Anatomie und Physiologie

Die Riechsinneszellen befinden sich im Pars olfactoria tunicae mucosae nasi, der Riechschleimhaut in der Nasenhöhle. Dieser nur etwa 2,5 cm² umfassende Bereich im hinteren Dach der Nasenhöhle besitzt ein stark verdicktes Epithel bestehend aus Riech-, Stütz- und Basalzellen. Die Basalzellen sind als Stammzellen lebenslang zur Teilung in der Lage und bilden so regelmäßig neue Riechzellen, deren Lebenszyklus nur 2-3 Monate beträgt. Wichtig für den Riechvorgang sind auch die sog. Bowman-Drüsen, welche in der Riechschleimhaut eingelassen sind. Sie bilden ein muköses Sekret, welches das Epithel bedeckt und in welchem sich die Geruchsstoffe lösen (Kirsch et al., 2010). Riechsinneszellen sind primäre Sinneszellen. Das heißt, sie besitzen axonale Fortsätze, welche direkt Richtung Bulbus olfactorius ziehen, ohne dass vorher eine weitere Umschaltung stattfindet. Mehrere hundert dieser Axone vereinigen sich zu einem Filum olfactorium, von welchen etwa 20 durch die Lamina cribrosa in die vordere Schädelgrube zum Bulbus olfactorius ziehen, mit dessen Mitral- und Büschelzellen sie Synapsen bilden. Jene Fila olfactoria bilden den ersten Hirnnerv, den N. olfactorius (Aumüller et al., 2014). Sie werden in abgrenzbaren Einheiten des Bulbus olfactorius, sogenannten Glomeruli, verschalten. Fortsätze von Riechsinneszellen, welche die gleiche Geruchsqualität wahrnehmen, enden im gleichen Glomerulum. So werden verschiedene Geruchsqualitäten topisch getrennt im Bulbus olfactorius weitergeleitet. Das heißt, jeder Geruch hat ein spezifisches neuronales Muster, vergleichbar etwa mit dem Bild eines QR-Codes, einzigartig durch seine Komplexität. Die Impulse werden dann vom Bulbus über den Tractus olfactorius zum olfaktorischen Kortex geleitet (Trepel, 2012). Der Tractus olfactorius teilt sich dann in die Stria olfactoria lateralis und die Stria olfactoria medialis. Den Raum, welchen diese beiden Schenkel eröffnen, wird ausgefüllt von der Substantia perforata anterior. Der Stria olfactoria lateralis folgend kann man drei verschiedene Wege der Riechbahn unterscheiden. Einer führt zum Nucleus olfactorius anterior im Trigonum olfactorium. Die

Fasern werden dort umgeschaltet und ziehen dann zum gegenüberliegenden Bulbus olfactorius. Zweck dieser Rückkopplung ist wahrscheinlich die Anpassung der Geruchswahrnehmung für bestimmte Gerüche. Außerdem ziehen Fasern zur piriformen Rinde, welche auch als primärer olfaktorischer Cortex bezeichnet wird. Des Weiteren lassen sich Axone darstellen, welche in limbische Hirnregionen, wie zum Beispiel der Amygdala, zum entorhinalen Cortex oder dem Hippocampus ziehen. Diese Verbindung ist mutmaßlich dafür verantwortlich, dass Gerüche direkt im Gedächtnis abgespeichert werden, ohne dass wir sie aktiv memorieren müssten. Auch Faserstränge zu den Habenulae, den Epiphysenstielen, sind bekannt. Es wird angenommen, dass diese vegetative Reaktionen des Körpers auf Geruchsreize auslösen. Dafür, dass Gerüche oft unwillkürlich Erinnerungen wachrufen, ist wahrscheinlich der piriforme Cortex verantwortlich, zu welchem der Gyrus ambiens und Gyrus semilunaris gehören (Kirsch et al., 2010).

An dieser Stelle soll nur kurz auf die Bedeutung des N. olfaktorius hingewiesen werden. Essentiell ist das Riechen beim Essen, der Olfaktorius wird benötigt, um die volle Bandbreite an Aromen bei kulinarischem Genuss wahrnehmen zu können. Vor allem das retronasale (gustatorische) Riechen, bei dem die Düfte beim Essen von hinten über den Rachen in die Nase steigen, spielt dabei eine wichtige Rolle (Boenninghaus und Lenarz, 2007). Wie eingangs bereits erwähnt, konnte in Studien auch ein Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und Depression gefunden werden. Demnach laufen hyp- und anosmische Menschen eher Gefahr eine Depression zu entwickeln als Menschen mit einem gesunden Riechvermögen (Toller, 1999).

1.3 Nervus trigeminus

1.3.1 Anatomie des N. trigeminus

Der N. trigeminus ist der fünfte der zwölf Hirnnerven. Er führt hauptsächlich somatoafferente Fasern zur Innervation des Gesichtes und der Schleimhäute der Nasen- und Nasennebenhöhlen. Gleichzeitig besitzt er auch einen motorischen Anteil an Nervenfasern, welcher die Kaumuskulatur innerviert. Der V. Hirnnerv tritt seitlich des Pons‘ aus dem Gehirn aus, läuft von dort nach vorn über die Kante der Felsenbeinpyramide, um schließlich über das Foramen lacerum in das Cavum trigeminale zu treten, dieses ist eine Duraduplikatur in dem sich das Ganglion trigeminale befindet. Aus diesem Nervenknoten des Trigeminus treten die drei Hauptstämme des Nervs aus, der N. ophtalmicus, der N. maxillaris und der N. mandibularis. Der N. maxillaris zieht weiter in die basolaterale Wand des Sinus cavernosus, gibt den R. meningeus medius zur Innervation der mittleren Schädelgrube ab und tritt dann durch das

Foramen rotundum in die Fossa pterygopalatina. Dort gehen die Rami ganglionares ab, deren Äste Rami nasales posteriores superiores laterales, Rami nasales posteriores superiores mediales und Rami nasales posteriores inferiores innervieren die Schleimhaut der Nasenmuscheln, der Nasenscheidewand und der hinteren Siebbeinzellen. Des Weiteren innervieren die Rami nasales interni des N. ethmoidales anterior, welche aus dem N. nasociliaris entspringen, der ein Ast des N. ophtalmicus ist, die Nasenhöhle (Aumüller et al., 2014). In der Nasenschleimhaut befinden sich freie Nervenendigungen des N. trigeminus (Schmidt et al., 2010). Der nasale Trigeminus ist im vorderen Bereich der Nase empfindlicher, wahrscheinlich durch eine höhere Dichte von „acid sensitive ion channels“. Auch das Septum ist beispielsweise im Vergleich zu den lateralen Wänden sensitiver (Scheibe et al., 2006; Scheibe et al., 2008; Meusel et al., 2010).

1.3.2. Funktion des N. trigeminus

Gerüche werden in unterschiedlichen Anteilen vom N. olfactorius oder N. trigeminus wahrgenommen. Es gibt Gerüche welche überwiegend über den Olfaktorius perzipiert werden, wie zum Beispiel Lavendel, es gibt solche, welche eine olfaktorische und eine trigeminale Komponente besitzen, wie zum Beispiel Menthol und es gibt jene Stoffe, welche nahezu ausschließlich über den N. trigeminus wahrgenommen werden, wie zum Beispiel Kohlenstoffdioxid (Kobal, 1985; Thürauf et al., 1993). Besitzt ein Geruch eine stechende oder brennende Komponente, so wird diese durch den N. trigeminus übertragen (Cain, 1990; Hummel, 2000).

Die Nozizeption erfolgt dabei über zwei Arten von Nervenfasern, den unmyelierten C-Fasern und den myelierten A_{delta}-Fasern (Anton und Peppel, 1991; Sekizawa und Tsubone, 1994), wobei C-Fasern die brennende Schmerzwahrnehmung vermitteln und A_{delta}-Fasern die stechende Empfindungen (Sinclair und Hinshaw, 1950; Torebjörk und Hallin, 1970; Torebjörk und Hallin, 1973; Mackenzie et al., 1975; Hummel, 2000). Selbst bei kompletter Anosmie, etwa bei kongenital anosmischen Patienten, bleibt durch den N. trigeminus ein Restriechvermögen erhalten, welches beim Erkennen von Gerüchen mit trigeminaler Komponente dem von Normosmikern mitunter kaum nachsteht (Laska et al., 1997).

Andere Untersuchungen konnten in isoliert kongenitalen Anosmikern sogar höhere periphere trigeminale Reizantworten nachweisen als bei gesunden Kontrollen. Die zentralnervöse Antwort auf trigeminale Reize fiel jedoch bei beiden Gruppen nahezu gleich aus (Frasnelli et al., 2007b). Andere Studien deuteten jedoch auch darauf hin, dass Anosmiker sehr wohl auch eine reduzierte trigeminale Sensibilität haben. So zeigen sie zum Beispiel niedrigere Amplituden bei den sogenannten „trigeminal event related potentials“ (tERPs) (Hummel et

al., 1996) und höhere trigeminale Reizschwellen (Walker et al., 2001). Der Trigeminus ist außerdem jener Nerv, welcher es ermöglicht Gerüche zu lateralisieren, also zu erkennen, ob ein Geruch von links oder rechts in die Nase steigt. Der Olfaktorius ist dazu nicht in der Lage (von Skramlik, 1925; Kobal et al., 1989; Cometto-Muñiz und Hernández, 1990; Cometto-Muñiz und Cain, 1998) Diese Fähigkeit wurde in der vorliegenden Studie auch zur Messung der Sensibilität des nasalen Trigeminus eingesetzt.

Eine weitere, für die vorliegende Studie entscheidende, Funktion des N. trigeminus ist die Fähigkeit die einströmende Luft durch die Nase zu registrieren. Der Trigeminus vermittelt dabei einen subjektiven Eindruck der Nasendurchgängigkeit, welcher mit dem tatsächlich gemessenen luftgefüllten Querschnitt der Nasenhöhle nicht korrelieren muss. Untersuchungen zeigten, dass sich durch inhalieren von Mentholdampf der Atemwegswiderstand in der Nase nicht wesentlich ändert. Nichtsdestotrotz gibt die überwiegende Mehrzahl der Patienten eine subjektive Verbesserung der Nasendurchgängigkeit zu Protokoll (Eccles und Jones, 1983; Nishino et al., 1997; Lindemann et al., 2008). Ein Zusammenhang zwischen der Aktvierung der Kühlrezeptoren des Trigeminus und dem Gefühl, eine freie Nase zu haben, wird vermutet (Tsubone, 1989). Eine gekühlte Nasenschleimhaut führte in Versuchen zur größten, subjektiv gefühlten Nasendurchgängigkeit, mehr noch als dies kalte Luft vermochte. Auch hier bestand keine Korrelation zwischen dem Atemwegswiderstand und der gefühlten Nasendurchgängigkeit (Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Applikation von Lokalanästhetika auf die Nasenschleimhaut zu einer Abnahme des gefühlten Luftstromes durch die Nase führte, obwohl der tatsächliche Atemwegswiderstand unverändert blieb (Jones et al., 1987; Jones et al., 1989).

Der N. trigeminus ist außerdem in der Lage, unsere Umgebungsluft beim Einatmen im Hinblick auf Temperatur, Luftfeuchtigkeit und Konzentration zu analysieren (Meusel et al., 2010). Er spielt auch bei Reflexen der Atemwege, wie zum Beispiel Husten oder Niesen, eine wichtige Rolle (Baraniuk und Kim, 2007). Durch trigeminal ausgelöste Reflexe kann die nasale Resistance und Atmung unmittelbar beeinflusst werden. Zu diesen Reflexen gehören zum Beispiel: verringerte Atemfrequenz, erhöhte Adrenalinproduktion, erhöhte nasale Sekretion, erhöhter Atemwegswiderstand, Bradykardie, Glottisschluss, Niesen und die Verengung der Nasenlöcher. Es wird vermutet, dass dies ein Mechanismus des Körpers zum Schutz vor giftigen Substanzen in der Einatemluft ist und auf diese Weise durch verringern des nasalen Luftstroms weniger von einer potenziell giftigen Substanz aufgenommen wird (James und de Burgh Daly, 1969; Alarie, 1973; Silver, 1992). Zum Bild des Trigeminus als strengen Pförtners der Atemwege passt auch die Erkenntnis, dass im vorderen Teil der Nase, also nahe des Eingangs, die trigeminale Empfindlichkeit höher ist als im posterioren Teil (Scheibe et al., 2012). Auch zwischen Septum und lateralen Wänden der Nasehöhle wurden Sensibili-

tätsunterschiede gefunden (Meusel et al., 2010). Diese Pförtnerfunktion ist sogar bei Anosmikern vorhanden, sofern sie über einen intakten N. trigeminus verfügen (Doty et al., 1978; Weile, 2016).

1.4 Verbindungen zwischen olfaktorischer und trigeminaler Wahrnehmung

Die meisten Duftstoffe erregen, zumindest in höheren Konzentrationen, sowohl das trigeminale als auch das olfaktorische System (Elsberg et al., 1935; Cain, 1976; Cain und Murphy, 1980), wobei es Hinweise darauf gibt, dass die zunehmende trigeminale Empfindung eines Reizstoffes bei hohen Reizstoffkonzentrationen die olfaktorische Wahrnehmung teilweise unterdrückt (Katz und Talbert, 1930). So wurde z.B. der Duft von Nikotin, ein Stoff mit olfaktorischer, brennender und stechender Komponente, am besten bei mittlerer Konzentration wahrgenommen. (Hummel et al., 1992; Livermore et al., 1992) Weitere Studien zu dem Thema zeigten, dass von aktivierten Trigeminusnervenfasern Neuropeptide exprimiert werden, welche die Reaktion olfaktorischer Rezeptorneuronen unterdrücken (Daiber et al., 2013) und, dass eine Blockierung des nasalen Trigeminus zu einer stärkeren Erregbarkeit olfaktorischer Leitungsbahnen führte (Stone et al., 1968). Wie oben erwähnt, gibt es nur wenig Geruchsstoffe, welche spezifisch nur den N. olfactorius oder den N. trigeminus stimulieren. Fast nur olfaktorisch wird etwa Vanillin oder PEA wahrgenommen (Doty et al., 1978). Ausschließlich trigeminal erfolgt hingegen das Riechen von Kohlenstoffdioxid (Kobal, 1985; Thürauf et al., 1993). Dass eine nennenswerte Interaktion beider Systeme existiert, konnte unter anderem dadurch gezeigt werden, dass, wenn man reine Trigeminusreizstoffe wie CO_2 mit Düften wie Carvon versetzt, die Latenzzeit des Auslösens der trigeminalen Erregung sinkt (Livermore et al., 1992) Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine herabgesetzte olfaktorische Funktion ebenfalls zu einer verminderten trigeminalen Sensibilität führt (Hummel et al., 1996) und andersherum ein Verlust der trigeminalen Sensibilität mit einer reduzierten olfaktorischen Funktion einhergeht (Husner et al., 2006). Ein weiteres Beispiel für die gegenseitige Unterstützung beider Systeme ist, dass Feinheiten des Riechens, etwa das Detektieren von kleinsten Intensitätsunterschieden eines Geruchs, besser gelingen, wenn der Geruch eine trigeminale Komponente besitzt und so das somatosensorische System der Nase involviert ist (Jacquot et al., 2010).

Studien mithilfe funktioneller Magnetresonanztomographie zeigten, dass bei der Verarbeitung intranasaler Stimuli sowohl bei trigeminaler als auch bei olfaktorischer Stimulation ähnliche Hirnareale aktiviert werden. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit erworbener Anosmie eine reduzierte trigeminale Sensibilität besitzen, wahrscheinlich durch die schlechter funktio-

nierende zentralnervöse Interaktion (Hummel, Iannilli et al., 2009). Schon in vorangegangenen Untersuchungen wurde deutlich, dass Probanden mit Anosmie schlechter dazu in der Lage sind, Düfte zu lateralisieren, als die normosmische Vergleichsgruppe. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen trigeminaler und olfaktorischer Sensibilität. Außerdem vermutete man eine mit zunehmendem Alter abnehmende trigeminale Empfindlichkeit (Hummel et al., 2003). Das erscheint plausibel, da auch die olfaktorische Funktion mit steigendem Alter abnimmt (Venstrom und Amoore, 1968). Ein Teil der Bevölkerung ist sogar in der Lage Düfte, mit starker olfaktorischer Komponente zu lateralisieren, was beachtlich ist, wenn man bedenkt, dass die Lateralisationsfähigkeit als so spezifisch für den Trigeminus gilt, dass sie sogar als Maß für die trigeminale Sensibilität benutzt wird. In der Studie von Schulz, welche jene olfaktorische Lateralisationsfähigkeit testete, wurde jedoch bei allen Probanden, welche den Duft lateralisieren konnten, neben der Erregung olfaktorischer zentralnervöser Strukturen gleichzeitig eine Erregung trigeminaler Hirnareale festgestellt. Bei den Nicht-Lateralisierern fehlte diese Aktivierung hingegen (Schulz, 2016). Auch dies ist ein Indiz für die zentralnervöse Verbindung von trigeminalem und olfaktorischen System.

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass keines der beiden Systeme, weder das trigeminale noch das olfaktorische, losgelöst vom jeweils anderen betrachten werden kann. Dies ist einer der Gründe, warum bei jedem Probanden der hier vorliegenden Studie neben der ausgiebigen trigeminalen Testung ebenfalls ein SDI-Test durchgeführt wurde.

1.5 Fragestellungen

Kurzfassung:

1. Lässt sich der nasale Trigeminus durch ein zweimonatiges „Trigeminales Training“ mit intermittierender Stimulation sensibilisieren?
2. Haben Patienten mit Nasenatmungsbeeinträchtigung und gesunde Kontrollen danach den Eindruck einer subjektiv besseren Nasenatmung?

Der N. trigeminus beeinflusst die Nasenatmung. Es wurde bereits dargestellt, dass er diese durch Veränderung des Nasenhöhlenquerschnitts, und damit des nasalen Luftstroms, direkt regulieren kann (Baraniuk und Kim, 2007). Außerdem ist bekannt, dass der Trigeminus jener Nerv ist, welcher den Luftstrom in der Nase registriert und dem Gehirn einen subjektiven Eindruck der Nasendurchgängigkeit vermittelt (Eccles und Jones, 1983; Nishino et al., 1997; Lindemann et al., 2008). Diese beiden Eigenschaften erscheinen hochrelevant, wenn es um

die Therapie von Patienten mit chronischer Nasenatmungsbehinderung geht. Es stellt sich insbesondere die Frage, ob bei empfundener nasaler Obstruktion wirklich ein anatomisches Hindernis oder nur eine nervale Hyposensibilität des Trigeminus vorliegt, wie einige Autoren vermuten (Saliba et al., 2016).

Patienten mit subjektiver Nasenatmungsbehinderung wird oft eine Operation der Nase zur Linderung der Beschwerden angeraten. Entsprechende Eingriffe, wie zum Beispiel Septumplastiken, Entfernung von Polypen oder Operationen an den Nasennebenhöhlen, haben jedoch auch einen Einfluss auf die trigeminale Sensibilität der Nasenschleimhaut. So besteht unter anderem die Gefahr der intraoperativen Durchtrennung trigeminaler Nervenfasern (Iro und Waldfahrer, 2005). Auch Schulze beschreibt Potenzialkomponenten der trigeminalen Empfindung, welche sich bei Patienten nach dem operativen Eingriff verschlechtert hatten (Schulze, 2011). Konstantinidis et al. beschreibt in seiner Studie zu Langzeitresultaten nach Septumchirurgie sogar, dass, obwohl die nasale Obstruktion die Hauptbeschwerde der Patienten präoperativ war, nur eine Minderheit der Patienten nach operativer Freiräumung der Nasenstrombahn postoperativ eine Verbesserung des nasalen Luftstroms angab (Konstantinidis et al., 2005). Auch andere Autoren beschreiben, dass der empfunden Nasendurchstrom von Patienten nach Eingriffen nicht zwingend verbessert ist (Courtiss und Goldwyn, 1983; Dinis und Haider, 2002). Es stellt sich die Frage, ob die chirurgische Intervention das Mittel der Wahl bei Obstruktionsbeschwerden im Nasenraum sein sollte.

Für den oben erwähnten Zusammenhang von nervaler Hyposensibilität und gefühlter nasaler Obstruktion spricht die Beobachtung mehrerer Wissenschaftler, dass die Patientengruppe neben einer als vermindert empfundenen Nasenatmung auch eine verminderte trigeminale Sensibilität aufwies (Schulze, 2011; Saliba et al., 2016; Weile, 2016). Weile nennt in ihrer Arbeit einige Hypothesen, warum es ursprünglich bei den Patienten zu einer Desensibilisierung des N. trigeminus kam, etwa infolge lang anhaltender inflammatorischer Prozesse (Benoliel et al., 2006), welche durch die OP beendet wurden, durch Entzündungsmediatoren (Linte et al., 2007) oder indirekt durch die herabgesetzte Funktion des olfaktorischen Systems (die ausgeprägte Interaktion beider System wurde im vorangegangen Absatz erläutert) (Gudziol et al., 2001; Weile, 2016). Es fanden ebenfalls bereits Untersuchungen zu einer möglichen Desensibilisierung des Trigeminus statt. Man exponierte Probanden kontinuierlich durch mit Essigsäure versetzte Raumluftbefeuchter einem trigeminalen Reiz. Am Ende konnte nachgewiesen werden, dass die Reizantwort auf Essigsäure tatsächlich herabgesetzt war, jedoch nicht jene auf den Kontrollreizstoff Aceton. Nach Beendigung der kontinuierlichen Exposition konnten nach einem Jahr wieder normale Reizantworten auf Essigsäure nachgewiesen werden. Die Assimilation war also reversibel (Dalton et al., 2006). Die Vermutung

liegt nahe, dass, da es Prozesse gibt, die den Trigeminus desensibilisieren, auch Mechanismen existieren, die ihn sensibilisieren können.

Damit drängt sich die Frage auf: Wenn der Trigeminus die subjektive Nasendurchgängigkeit misst und dabei die Stimulation des Trigeminus sogar relevanter ist als der tatsächliche nasale Atemwegswiderstand (Zhao et al., 2011), wäre es dann nicht möglich, Patienten ohne die Risiken einer operativen Intervention durch eine Sensitivierung des nasalen Trigeminus das Gefühl der Nasendurchgängigkeit zurückzugeben? Ist es überhaupt möglich den N. trigeminus durch Training zu sensibilisieren? Dazu gab es bisher, nach bestem Wissen des Autors, noch keine Studien.

Bereits bekannt ist ebenfalls, dass sich die olfaktorische Wahrnehmung bei Patienten mit Riechverlust durch gezieltes, regelmäßiges und bewusstes Riechen an verschiedenen Duftstoffen, etwa in Form von Riechstiften, trainieren lässt. Durch olfaktorisches Riechtraining lässt sich also die olfaktorische Wahrnehmung verbessern (Hummel, Rissom et al., 2009). Ist dies nun auch bei der trigeminalen Wahrnehmung möglich? Wenn man etwa ein Training mit Düften mit trigeminaler Komponente durchführte? Und wenn im Gegensatz zu Dalton et al., 2006, keine kontinuierliche, sondern nur eine intermittierende Reizexposition durchgeführt würde? Genau diesen Fragestellungen geht die vorliegende Arbeit nach.

Konsequenterweise schließt sich der Frage nach der Trainierbarkeit des Trigeminus die Frage nach dem tatsächlichen Nutzen für die Probanden an. Deswegen wurden sowohl in der ersten als auch in der zweiten Sitzung Fragebögen zur subjektiven Nasendurchgängigkeit ausgeteilt. Warum fand „nur“ eine subjektive Messung statt, warum entschieden wir uns gegen zusätzliche Rhinomanometrie bei den Probanden? Die bisherige Studienlage zeigt, dass tatsächliche nasale Resistance nicht mit der subjektiven Nasendurchgängigkeit korreliert, sondern dass viel eher ein Zusammenhang zwischen den trigeminal innervierten „cooling receptors“ und der empfunden Nasenfreiheit existiert (Zhao et al., 2011; Zhao et al., 2014). Das bedeutet, dass die subjektiven Einschätzungen der Patienten in diesem Fall wertvoller und aussagekräftiger sind als objektiv physische Messmethoden. Des Weiteren gibt es Autoren, welche die Rhinomanometrie aufgrund ihrer fragwürdigen Reliabilität und Validität nicht empfehlen (Courtiss und Goldwyn, 1983; Dinis und Haider, 2002).

Eine Nebenfragestellung war, ob sich die Probanden olfaktorisch verbessern würden. Dies wurde erwartet, da alle drei Gerüche (Eugenol, Menthol, Essigsäure) neben der trigeminalen Komponente auch eine olfaktorische besaßen und wie oben erwähnt bereits Studien existieren, welche zeigen, dass regelmäßiges Riechtraining die Geruchswahrnehmung verbessert (Hummel, Rissom et al., 2009; Sorokowska et al., 2017).

2 Material und Methoden

2.1 Ethikerklärung

Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK45022016).

2.2 Probandenrekrutierung und Teilnahmekriterien

Die Teilnehmer der Studie teilten sich in zwei Gruppen auf: eine Gruppe waren Patienten mit subjektiver Nasenatmungsbeeinträchtigung und die anderen Probanden gehörten der gesunden Kontrollgruppe an. Die Patienten wurden aus der Sprechstunde der HNO-ärztlichen Ambulanz sowie der Riech- und Schmecksprechstunde der HNO Klinik des Universitätsklinikums Dresdens rekrutiert. Alle Teilnehmer waren mindestens 18 Jahre alt und nahmen freiwillig teil. Alle gesunden Kontrollen waren Nichtraucher, ebenso wie nahezu alle Patienten. Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft und Stillzeit sowie „wesentliche nichtsinunasale gesundheitliche Beeinträchtigungen (z. B. Diabetes mellitus, M. Parkinson, Niereninsuffizienz), die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können“ (siehe angehängten Aufklärungsbogen).

Alle Teilnehmer wurden von Dezember 2015 bis Dezember 2016 rekrutiert. Mit dem Start der Studie erfolgte nach der Aufklärung zunächst die Ausgabe eines Fragebogens, auf dem die Teilnehmer zu Vorerkrankungen befragt wurden und ihre Riech- und Schmeckfähigkeit, sowie ihre subjektive Nasendurchgängigkeit auf verbalen und numerischen Ratingskalen bewerten mussten. Danach begann die Testreihe mit einem Standard SDI-Test zur Bestimmung der olfaktorischen Funktion der Nase. Nachfolgend erfolgte die Testung mit dem CO_2-Stimulator zu Bestimmung der trigeminalen Reizschwelle. Abschließend fand die Lateralisationstestung mit der Quetsche statt. Nach der Testung wurde die Konzentration der ausgeteilten Riechproben mit dem Photoionisationsdetektor „PhoCheck 8000“ vermessen und die Proben anschließend den Probanden ausgehändigt. Alle Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe bekamen 10 € Aufwandsentschädigung pro Stunde, was sich am Ende der Studie insgesamt auf 20 € belief. Alle Untersuchungen wurden an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Dresden durchgeführt. Alle Teilnehmer der Studie erteilten vor Beginn ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zur anonymisierten Auswertung ihrer Daten.

2.3 Versuchsablauf

Alle Probanden füllten zunächst einen Anamnesebogen aus (siehe Anhang), auf welchen eine Riech-, Schmeck-, Nasenatmungsanamnese sowie Alkohol- und Rauchanamnese erhoben wurde. Auf dem Bogen befanden sich auch verbale Ratingskalen (VRS) für Nasenatmung (getrennt linkes und rechtes Nasenloch), Riechen und Schmecken sowie numerische Ratingskalen (NRS) für Riechen und Nasendurchgängigkeit (auf der Skala als Freiheit der Nase bezeichnet). Alle Skalen wurden vor und nach dem Training von den Probanden ausgefüllt, um den Einfluss des Trainings auf die subjektive Empfindung des Riechens, Schmeckens und der Nasendurchgängigkeit darzustellen.

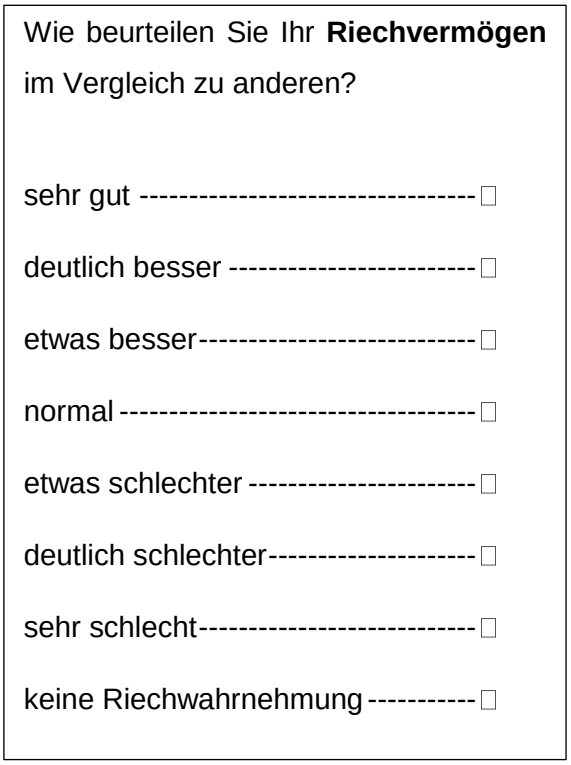


Abbildung 1: Verbale Ratingskala zur Einschätzung des eigenen Riechvermögens im Vergleich zu anderen Menschen.

Bitte beurteilen Sie die **Freiheit Ihrer Nase** auf dieser Skala von 1 bis 10.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Total verstopft									Sehr frei

Bitte beurteilen Sie Ihr **Riechvermögen**.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ich rieche nichts									Bestes Riechvermögen

Abbildung 2: Numerische Ratingskala auf der die Teilnehmer vor Test 1 und dann abermals vor Test 2 ihre Freiheit der Nase sowie ihr Riechvermögen beurteilen sollten. Weitere Ratingskalen, welche die Probanden ausfüllten sind im Anamnesebogen und im Datenblatt der Probanden im Anhang zu sehen.

Anschließend wurden die Probanden mittels eines handelsüblichen, chirurgischen Mundschutzes, welcher über die Augen gestülpt wurde, verblindet. Dabei saß der Metallbügel über dem Nasenrücken und wurde so gebogen, dass die Verblindung blickdicht war. Dies war notwendig für den Schwellen- Diskriminations- und Identifikationstest (SDI-Test), welcher nachfolgend ausführlich beschrieben wird.

Nach dem SDI-Test erfolgte die Messung der trigeminalen Empfindungsschwellen durch den CO_2-Stimulator. Auch diese ist nachfolgend ausführlich beschrieben. Es wurden vier Durchgänge am CO_2-Stimulator durchgeführt. Während die Probanden den Testalgorithmus des CO_2-Stimulators durchliefen, vermaß der Versuchsleiter mithilfe des PhoCheck 8000 die Duftmolekülkonzentration, welche aus den Probenflaschen entwich. Der PhoCheck 8000 ist ein Messgerät zur Messung von flüchtigen organischen Verbindungen, welche vom Gerät in der Einheit Parts per Million (ppm) angegeben werden. Danach fand die Lateralisationstestung mit der Quetsche statt. Im Anschluss wurde den Probanden die Geruchsproben in Form dreier Fläschchen ausgehändigt und das Trigeminale Training, wie unter 2.9 beschrieben, begann. Nach zwei Monaten wurden die Probanden wieder einbestellt und der oben beschriebene Ablauf ein zweites Mal durchgeführt.

2.4 Sniffin‘-Sticks-Test (SDI-Test)

Zur objektiven Testung der olfaktorischen Funktion der Nase wurden alle Patienten mit dem Sniffin‘-Sticks-Test/Schwelle-Diskrimination- Identifikationstest (SDI-Test) der Firma Burghart getestet (Kobal et al., 1996; Hummel et al., 1997; Mayer, 2009). Der Test besteht aus 112 Riechstiften, welche alle das geruchsarme Lösungsmittel Propylenglykol enthalten. Einige enthalten außerdem duftende Zusatzstoffe. Er gliedert sich in drei Teile: Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest.

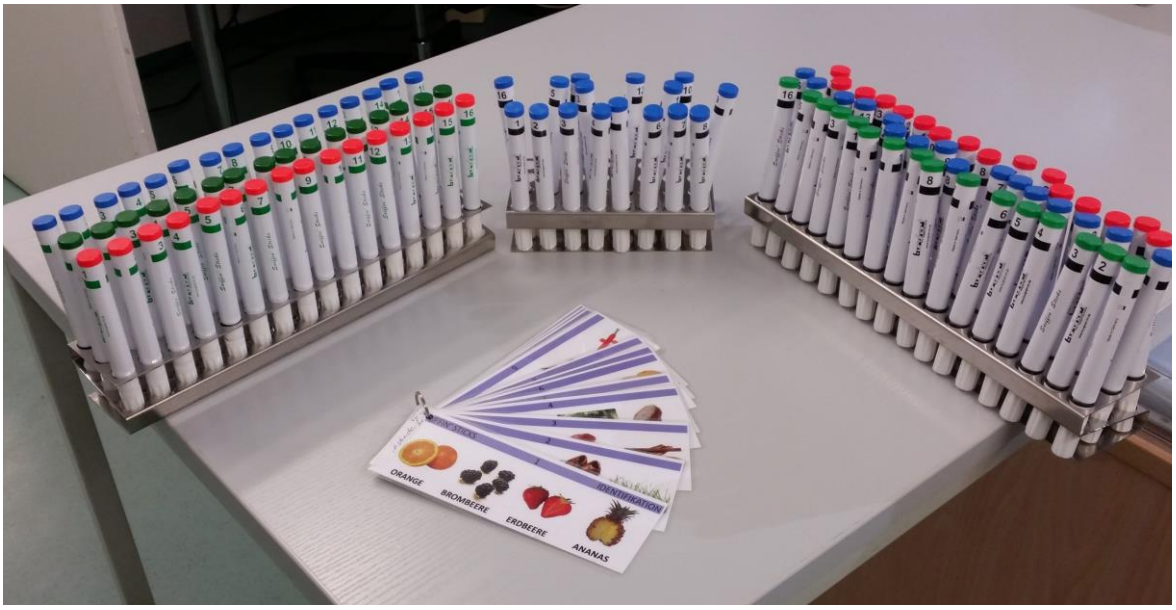


Abbildung 3: “Sniffin‘-Sticks“-Test der Firma Burghart: Links das Set zur Bestimmung der korrekten Diskrimination zwischen verschieden Düften, in der Mitte das Set zum Testen der korrekten Geruchsidentifikation einschließlich der davor liegenden Kärtchen mit den jeweiligen Antwortmöglichkeiten pro Stift, rechts das Set zur Geruchsschwellenbestimmung. Zusammen bilden diese drei Sets den SDI-Test.

Der Patient ist durch eine Augenbinde für die Zeit des Testes verblindet. Der erste Teil testet die Geruchsschwelle mit 16 Intensitätsabstufungen mit je 3 Stiften von welchen nur einer duftet. Der duftende Stift enthält in Propylenglykol gelösten Phenylethylalkohol (PEA), wobei dieser jeweils in unterschiedlichen Konzentrationen, entsprechenden den 16 verschiedenen Intensitätsabstufungen in dem Stift enthalten ist. PEA riecht rosenähnlich und die Konzentration reichte von 0,00012 % bis 4 %. Es ist ein recht olfaktoriusspezifischer Duftstoff (Doty et al., 1978). Den Probanden wurde jeweils einer der drei Stifte einer Intensitätsstufe für 3 Sekunden etwa 2 cm nacheinander unter die Nase gehalten. Nach der Präsentation der drei Stifte mussten sie den nach Rose duftenden Stift identifizieren. Dabei wurde das sogenannte Triple-forced-choice-Verfahren angewandt, das heißt der Proband musste obligatorisch eine Antwort geben, auch wenn er sich unsicher war oder vorgab gar nichts gerochen zu haben

(Hummel et al., 1997). Es wurde mit der niedrigsten Intensität begonnen. Identifizierte der Proband den korrekten Stift nicht, so wurde mit der nächsthöheren Intensitätsstufe fortgefahren und falls er ihn zweimal korrekt identifizierte mit der nächsttieferen Konzentration. Verfügte der Proband über eine im Messbereich liegende Riechschwelle, wurden 8 Wendepunkte ermittelt aus dem Mittelwert der letzten 4 Wendepunkte wird der Schwellenwert errechnet. Jener Wert liegt immer zwischen 1 und 16.

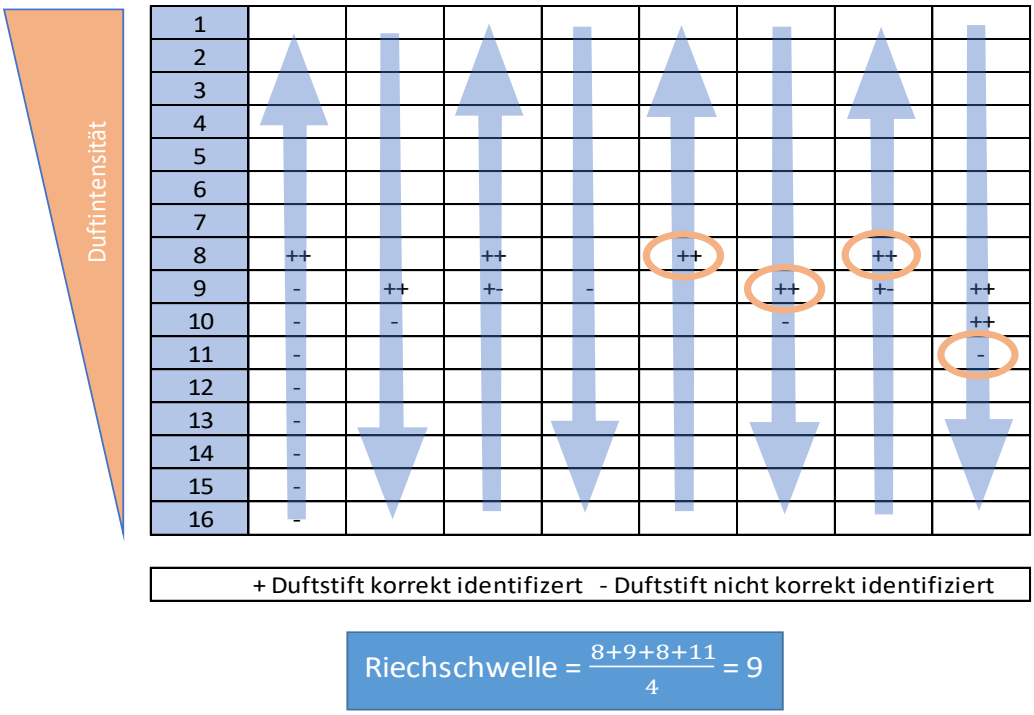


Abbildung 4: Schema der Riechschwellenbestimmung: Die Zahlen der ersten Spalte bezeichnen die Duftintensität. Ein Stift des Triplett Nr. 1 duftet am intensivsten, der dufttragende Stift des Triplett Nr. 16 ist hingegen kaum noch wahrzunehmen. Bei korrektem Erkennen des dufttragenden Stiftes wird ein + notiert, ist dies nicht der Fall ein -. Nach zweimaligem korrekten Erkennen (++) wird wieder zur niedrigeren Konzentration gewechselt. Falls die Antwort negativ (-) war, wieder zur stärkeren. Dadurch entstehen mehrere Scheitelpunkte. Aus den letzten 4 Scheitelpunkten wird die Riechschwelle bestimmt. Quelle: Grafik in Anlehnung an Abb.: 5 aus „Untersuchung olfaktorischer Informationsverarbeitung mittels Zeit-Frequenz-Analyse“ (Weise, 2017)

Im zweiten Teil des SDI-Tests wird die Diskriminationsfähigkeit von Gerüchen, also die Fähigkeit verschieden Gerüche als unterschiedlich wahrzunehmen, getestet. Dazu werden abermals 16 Tripletts, somit 48 Stifte insgesamt, verwendet. Pro Triplett besitzen zwei Stifte denselben Geruch und ein Stift einen anderen. Der Proband ist im triple-forced-choice-Verfahren aufgefordert, den andersriechenden Stift zu identifizieren, ohne dass er den Geruch konkret benennen muss. In diesem zweiten Testteil können minimal 0 und maximal 16 Punkte erreicht werden.

Der dritte Teil des SDI-Tests ist ein Identifikationstest. Er besteht aus 16 Stiften, wobei jeder Stift anders riecht. Der Patient muss sich nach Darbietung eines der Riechstifte im Multiple-Choice-Verfahren für eine Antwort entscheiden. Dafür bekommt er pro Stift eine Karte mit vier Antwortmöglichkeiten auf Deutsch/Englisch und dazugehörigen Bildern gezeigt. Die minimal erreichbare Punktzahl bei diesem Testteil beträgt 0, die maximale 16 Punkte. Damit ergibt sich eine theoretisch mögliche Minimalpunktzahl von 1 sowie Maximalpunktzahl von 48 für den gesamten SDI-Test. Der SDI-Test stellt eine gute objektive Beurteilungsmöglichkeit für die olfaktorische Funktion der Nase dar. Für verschiedene Altersklassen gelten verschiedene Grenzwerte für Norm-, Hyp-, und Anosmie, welche durch vorangegangene Studien festgelegt wurden (Kobal et al., 2000).

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

Tabelle 1: Identifikationstest: Für jede Stiftnummer werden vier Antwortmöglichkeiten dargeboten, eine ist jeweils richtig.

2.5 CO_2-Stimulator

Der CO_2-Stimulator wurde eingesetzt, um die trigeminale Empfindungsschwelle der Probanden zu ermitteln. Der Stimulator wurde unter der Leitung von Prof. Thomas Hummel in der HNO Klinik des Universitätsklinikums entwickelt und gilt als zuverlässige und valide Methode um trigeminale Empfindungsschwellen zu messen (Hummel et al., 2016).

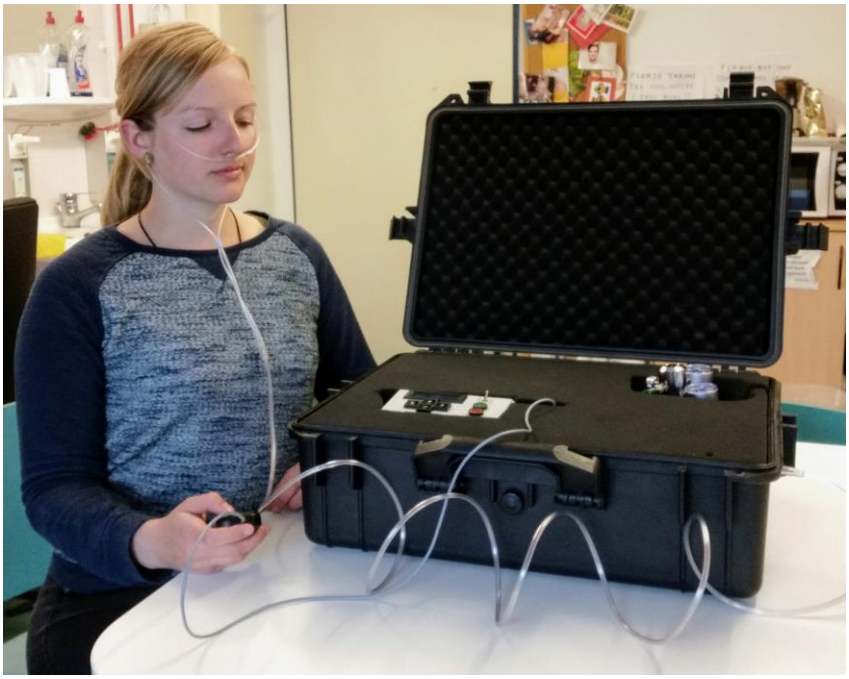


Abbildung 5: Probandin am CO_2-Stimulator. Dieser ist im schwarzen Koffer rechts im Bild untergebracht. Im Koffer zu sehen ist rechts der Ventilaufsatz auf der CO_2-Flasche mit Vor-sowie Nachdruckanzeige. Links vorne im Koffer ist der Mikrocomputer mit Bedieneinheit zu sehen. Die Nasenbrille, welche die Probandin trägt, ist seitlich an den Koffer angeschlossen. In der Hand hält sie den im Text beschriebenen Druckknopf mit Leuchtdiode.

Der CO_2-Strom wird aus einer Kohlenstoffdioxidgasflasche, der ein Ventil nachgeschaltet ist, gespeist. Hinter dem Ventil ist eine handelsübliche Sauerstoffbrille angeschlossen. Das Ventil wird von einem Mikrocomputer gesteuert und kann so in der Länge der Öffnungszeit reguliert werden. Je länger das Ventil geöffnet ist, desto mehr CO_2 strömt in die Nase des Probanden. Dabei wird von dem, von anderen Autoren beschriebenen, Prinzip ausgegangen, dass der nasale Trigeminus die absolute Anzahl an stimulierenden Molekülen (hier CO_2-Moleküle) pro definierter Zeiteinheit als Reiz wahrnimmt und dass somit ein niedrigkonzentrierter Stimulus, wenn über längere Zeit dargeboten, genauso stark wahrgenommen wird, wie ein hochkonzentrierter Stimulus (Cometto-Muñiz und Cain, 1984; Frasnelli, Hummel et al., 2011; Hummel et al., 2016). An den Mikrocomputer ist ein Druckknopf mit Leuchtdiode

angeschlossen, welchen der Proband in der Hand hält. Der Proband setzt die Sauerstoffbrille auf, sodass das ausgeleitete Kohlenstoffdioxid in beide Nasenlöcher gleichzeitig abgegeben wird. Der Proband wurde angewiesen, die Nasenatmung einzustellen und durch den Mund zu atmen (velopharyngealer Verschluss). Sobald er ein stechendes Gefühl in der Nase wahrnahm, sollte der Knopf gedrückt werden. Dann begann die Testung: 3 Sekunden vor jeder Ventilöffnung blinkte die Diode auf dem Druckknopf und kündigte so für den Patienten den Kohlenstoffdioxidstoß an. Zwischen den CO_2-Stößen waren die Versuchsteilnehmer angewiesen, die Nase durch einmaliges Luftholen wieder mit frischer Luft zu durchströmen. Die Startventilöffnungszeit betrug 100 ms. Die Stöße wurden in 10 Sekundenintervallen abgegeben. Drückte der Proband nicht den Knopf, so wurde die Ventilöffnungszeit um 50 ms verlängert. Drückte er den Knopf, wurde die Ventilöffnungszeit um 50 ms verkürzt, bis der Patient keinen Reiz mehr wahrnahm und demzufolge den Druckknopf nicht betätigte. So „pendelt“ der Stimulator um die trigeminale Empfindungsschwelle des Probanden, ganz ähnlich wie dies zum Beispiel durch die verschieden hohen PEA-Konzentrationen der Stifte beim Schwellentest des SDI-Testes passiert. Aus den letzten vier Wendepunkten der entstanden Kohlenstoffdioxidkonzentrationskurve errechnet der Mikrocomputer den Durchschnitt, welcher im Display des Mikrocomputers angezeigt wird. Dies ist der Messwert für die trigeminale Empfindungsschwelle. Insgesamt wurde der Vorgang, wie eben beschrieben, viermal durchgeführt, wobei die erste Messung pro Proband verworfen wurde, da angenommen wurde, dass die Teilnehmer einen Durchgang zur Gewöhnung an Apparat und Prozedur benötigen.

2.6 Lateralisationstestung

Der Mensch ist in der Lage Gerüche zu lateralisieren, wenn diese eine trigeminale Komponente besitzen. Die Fähigkeit des Richtungsriechens verdanken wir dem N. trigeminus, da der N. olfactorius nicht, bzw. kaum dazu in der Lage ist. Das heißt im Umkehrschluss, dass man die Fähigkeit eines Probanden zu identifizieren, ob ein Geruch durch das linke oder das rechte Nasenloch in die Nase steigt, als Maß für die Funktionsfähigkeit des N. trigeminus nutzen kann (von Skramlik, 1925; Kobal et al., 1989; Cometto-Muñiz und Hernández, 1990; Cometto-Muñiz und Cain, 1998).

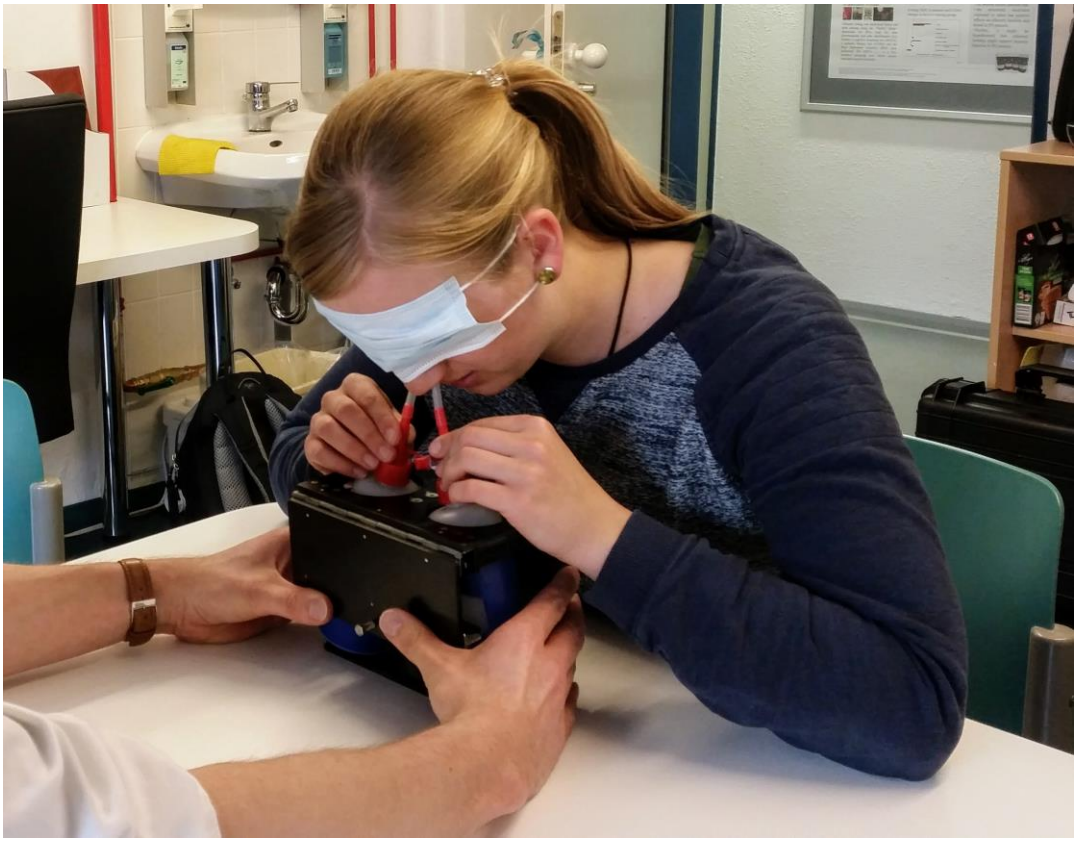


Abbildung 6: Probandin während der Lateralisationstestung. Sie ist, wie unter 2.4 beschrieben, mit einem Chirurgischen Mundschutz verblindet. In den Händen hält sie die Aufsätze der Plastikflaschen mit dem Eucalyptol, bzw. Propylenglycol. Auf den Aufsätzen sind die im Text beschriebenen Silikonschlauchstücke sichtbar, welche in ihre Nase ragen. Der Untersucher hält die Quetsche beidhändig.

Die Lateralisationstestung wurde mit der sogenannten Quetsche ausgeführt. Dies ist eine Vorrichtung in die nebeneinander zwei 250 ml Plastikflaschen eingesetzt werden. Das Gestell ist so konstruiert, dass durch beidhändiges zusammenpressen der Plastikflügel der Vorrichtung beide Plastikflaschen zeitgleich, gleichstark eingedrückt werden. Auf diese Art und Weise geben beide Flaschen parallel einen Luftstrom aus, welcher jeweils in beide Nasenlöcher gleichzeitig geleitet wird.

Reihe 1	Reihe 2
2	1
2	2
2	1
1	2
1	1
1	1
2	2
1	1
1	2
1	1
2	1
1	2
1	2
2	2
2	2
1	1
1	2
2	2
2	1
2	1

1=Links	2=Rechts

Tabelle 2: Randomisierte Darbietungsreihenfolge der mit Eucalyptol gefüllten Flasche. Es wurden zwei Zufallsreihenfolgen erzeugt, um bei Wiedervorstellung der Probanden eine andere Reihenfolge als beim ersten Test verwenden zu können.

Für die Leitung des Luftstromes in die Nase bekamen beide Flaschen einen sich nach oben verjüngenden Plastikaufsatz aufgeschraubt. Auf diesen wurde, aus hygienischen Gründen und um Verletzungen der Nasenschleimhaut zu vermeiden, jeweils noch ein kurzes Stück Silikonschlauch gesteckt.

In einer der beiden Flaschen befanden sich 30 ml 99 % Eucalyptol (1,8-Cineol, Firma Aldrich-Chemie, Steinheim, Deutschland), in der anderen Flasche 30 ml geruchsloses Propylenglykol. Eucalyptol besitzt eine starke trigeminale Komponente, da es als Agonist an den TRPM8-Rezeptor des N. trigeminus bindet (Montell et al., 2002; Behrendt et al., 2004; Frasnelli, Albrecht et al., 2011). Propylenglykol hat diese trigeminale Komponente nicht.

Der Patient war durch eine Augenbinde verblindet. Er wusste also zu keiner Zeit, ob der Schlauch, der mit Eukalyptus befüllten Flasche, in sein linkes oder rechtes Nasenloch führte. Der Proband wurde aufgefordert sich beide Silikonaufsätze in den vorderen Teil der beiden Nasenlöcher einzuführen. Der Untersucher drückte nun beidhändig die Quetsche, dadurch gelang ein Luftstrom von ungefähr 15 ml zeitgleich in jedes Nasenloch. Der Luftstrom einer Nasenseite enthielt Eucalyptolduftmoleküle, jener der anderen Seite Propylenglykolduftmoleküle. Daraufhin hob der Proband die Hand der Seite, auf welcher er die Eukalyptusflasche vermutete. Der Untersucher notierte das Ergebnis. Danach wurden die Schläuche aus der Nase entfernt, der Untersucher ordnete die Position der Flaschen, für den Probanden nicht erkennbar, neu an. Der Proband nutzte diese Zeit um seine Nase mit seinem Eigengeruch zu „neutralisieren“, dazu roch dieser an seinem Handrücken oder seiner Ellenbeuge. Dann wurde der eben beschriebene Vorgang wiederholt, insgesamt 20 Mal. Das Ergebnis wurde notiert. Die Abfolge der Position der Eukalyptusflasche, wurde durch eine Randomisierungssoftware errechnet, anhand der von ihr vorgegebenen Reihenfolge ordnete der Untersucher die Flaschen an.

2.7 Die Geruchsproben

Als Geruchsproben dienten braune 60 ml fassende Weithalsgläser (im Text als Fläschchen oder Proben bezeichnet) mit Schraubdeckel aus Polypropylen mit DIN 40 (40mm) Gewinde. Als Geruchsträger wurde zunächst jedes Fläschchen mit 3 Schlinggazetupfern bestückt. Die Fläschchen wurden mit den Zahlen 1, 2 und 3 nummeriert, da sie drei verschiedene Geruchsstoffe enthielten. Die Fläschchen mit der Nummer 1 wurden mit jeweils 10 ml Eugenollösung, jene mit der Nummer 2 mit 20 ml Menthollösung und die mit der Nummer 3 mit 10 ml Essiglösung befüllt. Danach wurden die Fläschchen mit einem Schraubdeckel verschlossen.

Die Menthollösung bestand aus in Propylenglykol gelösten Mentholkristallen, wobei 100 g Mentholkristalle in 100 ml Propylenglykol (entspricht 104 g) gelöst wurden. So entstand eine 49 % konzentrierte Menthollösung. Die Essiglösung entstand durch Verdünnen von haushaltsüblicher 25 % Essigessenz auf 12,5 %.

Alle drei Duftstoffe gelten als trigeminale Stimulanzien. Eugenol besitzt, entgegen früherer Annahmen, eine trigeminale Komponente (Wise et al., 2012). Von den drei verwendeten Düften hatte Eugenol jedoch die geringste trigeminale Komponente. Menthol ist, wie auch Eucalyptol, ein Agonist am TRPM8-Rezeptor des N. trigeminus (McKemy et al., 2002; Montell et al., 2002; Behrendt et al., 2004; Frasnelli, Albrecht et al., 2011). Essigsäure besitzt eine star-

ke trigeminale Komponente. Essigduft wird von Menschen oft als scharf oder stechend beschrieben wird (Laska et al., 1997).

Die Geruchsproben wurden bei Raumtemperatur gelagert und in regelmäßigen Abständen (etwa alle 6 Wochen) neu angemischt bevor sie an die Probanden ausgegeben wurden. Ebenfalls erfolgte der Versuch, die Proben mit dem Photoionisationsdetektor PhoCheck 8000 auf Konzentrationserhalt zu prüfen. Dies gelang leider nicht zufriedenstellend reproduzierbar (siehe nächstes Kapitel).

2.8 Probenmessung mittels PID

Zu Beginn der Arbeit wurde geplant, die Duftintensität der hergestellten Proben quantitativ und somit objektivierbar mit einem Photoionisationsdetektor (PID) zu überprüfen. Dafür stand der PhoCheck 8000 (Ion Science Ltd, Cambridge, Großbritannien) zur Verfügung. Dieses Gerät misst die Anzahl an Flüchtigen organischen Verbindungen (englisch: Volatile Organic Compounds, Abkürzung VOC) durch Photoionisationsdetektion und gibt diese in parts per million (ppm) an. Flüchtige organische Verbindungen ist ein Sammelbegriff für gas- oder dampfförmige Stoffe in der Luft, welche einen organischen Ursprung haben. Wenn zum Beispiel Flüssigkeiten trocknen, können flüchtige organische Verbindungen in die Umgebungsluft gelangen und dabei auch als Duftstoffe wahrgenommen werden. Die 31. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes der Bundesrepublik Deutschland definiert eine flüchtige organische Verbindung als: „*eine organische Verbindung, die bei 293,15 Kelvin einen Dampfdruck von 0,01 Kilopascal oder mehr hat oder unter den jeweiligen Verwendungsbedingungen eine entsprechende Flüchtigkeit aufweist. Der Kreosotanteil, der bei 293,15 Kelvin diesen Dampfdruck übersteigt oder unter den jeweiligen Verwendungsbedingungen eine entsprechende Flüchtigkeit aufweist, gilt als flüchtige organische Verbindung“* (31. BImSchV, 2001)

Sowohl Eugenol, Menthol als auch Essigsäure geben mit der Zeit flüchtige organische Verbindungen ab (Risholm-Sundman et al., 1998; Phillips et al., 1999; Cometto-Muñiz et al., 2005). Um diese unter gleichbleibenden, wiederholbaren Bedingungen mit dem PhoCheck 8000 messen zu können, wurde zunächst eine Abschirmung gegen eventuell im Labor vorhandene Zugluft benötigt. Für diesen Zweck verwendeten wir die gelbe Plastikhülle, welche in einem handelsüblichen Kinder Überraschungsei der Firma Ferrero die Plastik- und Papierteile im Inneren zusammenhält.

Diese Hülle lässt sich öffnen, wobei zwei Hüllenteile entstehen. Das größere der beiden Hüllenteile wurde von dem anderen gelöst und seitlich eine etwa 3 cm große längliche Öffnung hineingeschnitten. Die so entstandene Kappe passte recht genau auf die Öffnung der an die Probanden ausgegebenen Probengläser. Der PhoCheck 8000 wurde nun waagerecht auf einer Pappschachtel der entsprechenden Größe und Höhe positioniert, sodass die Messspitze des Geräts mittig, innerhalb der gelben Kappe etwa 2 cm oberhalb der Öffnung des Probenfläschchen zum Liegen kam.

Abbildung 7: Dargestellt ist die Vermessung der Geruchsproben. Auf das Probenfläschchen ist eine gelbe Plastikhaube aufgesetzt. Der PhoCheck 8000 ist erhöht gelagert.

Es wurde darauf geachtet, dass die Messspitze bei jeder Messung 5 Sekunden nach dem Öffnen des Probenfläschchens an der eben beschriebenen Messposition war. Nach 5 Sekunden, nach 30 Sekunden und nach 3 Minuten wurden die angegebenen VOC-Werte auf dem Display des PhoCheck 8000 in ppm abgelesen und notiert. Dies erfolgte nach Anfertigen der Probe, bei der Ausgabe der Probe an die Probanden und bei der Wiedervorstellung.

Leider stellte sich nach kurzer Zeit heraus, dass das Gerät oder der Messaufbau für den beabsichtigten Zweck nicht geeignet waren. Die angezeigten Messwerte des PhoCheck 8000 zeigten innerhalb einer Messung während der Aufzeichnung der Werte, eine Schwankungsbreite mit solch hoher Amplitude, dass die Niederschrift des Messwerts zur reinen Zufallsvariable geriet. Im Abstand weniger Sekunden änderte sich der angezeigte ppm-Wert um ein Vielfaches. Nach mehreren Testreihen und nach Einschicken des PhoCheck 8000 zur Herstellerfirma zur Wartung, wurde die Idee der Dokumentation der abgegebenen organischen Verbindungen der Geruchsproben über die Zeit aufgegeben, da nach wie vor keine reliablen Messungen gelangen.

2.9 Trigeminales Training und Abschlusstestung

Beim Übergeben der Proben an die Probanden, führten diese unter Aufsicht des Untersuchungsleiter das erste Riechtraining durch. Das heißt, sie nahmen die Proben in die Hand, wurden angewiesen sie aufzuschrauben und hielten sie für jeweils 10 Sekunden in etwa 3 Zentimeter Abstand unter die Nase, um an den Fläschchen zu riechen.

Das Trigeminale Riechtraining sollte insgesamt über einen Zeitraum von etwa 2 Monaten stattfinden. Die Teilnehmer waren mit der Handlungsanweisung nach Hause geschickt worden, viermal täglich an den Proben jeweils 10 Sekunden zu riechen und zwar jeweils zu den Hauptmahlzeiten: Frühstück, Mittagessen und Abendbrot sowie unmittelbar vor dem Zubettgehen. Die Kopplung an die Hauptmahlzeiten geschah, um eine einigermaßen gleichmäßige Verteilung der 4 Riechtrainingseinheiten über den Tag zu erreichen. Allen Teilnehmern worden die Kontaktdaten des Untersuchungsleiters überreicht, mit dem Hinweis, sich zu melden, wenn eine der Probenfläschchen zu Bruch gehen oder zu sehr an Duft verlieren sollte. In diesem Fall wurde ihnen auf Kosten des Institutes eine neuer Satz Fläschchen postalisch zugeschickt.

Nach etwa 6 Wochen Trigeminalen Trainings nahm der Versuchsleiter mit den Teilnehmern der Studie Kontakt auf und es wurde ein Termin zur Abschlusstestung vereinbart. Je nach zeitlicher Verfügbarkeit der Teilnehmer variierte die tatsächliche Länge des Trainings leicht. Im Durchschnitt aller in die Auswertung aufgenommenen Teilnehmer betrug die Trainingsdauer 70 Tage.

Wenn die Teilnehmer zur Abschlusstestung erschienen, wurden sie aufgefordert ehrlich anzugeben, wie oft am Tag sie im Durchschnitt an den Proben gerochen haben und an wie viel Tagen pro Woche sie das Training ausgeführt haben. Aus diesen Angaben wurde die Compliance der Teilnehmer berechnet (wie im Abschnitt 3.1 beschrieben) Teilnehmer welche 50 % Compliance oder mehr erreichten wurden in die statistische Auswertung aufgenommen.

Außerdem wurden die Teilnehmer bei der Abschlusstestung gefragt, wie sich Ihrer Meinung nach ihre subjektive Nasenfreiheit und ihr subjektives Riechvermögen verglichen zum Zustand vor dem Training verändert hat. Dazu wurden die Probanden aufgefordert, die am ehesten zutreffende Antwortmöglichkeit auf der nachfolgend dargestellten Ordinalskala anzukreuzen:

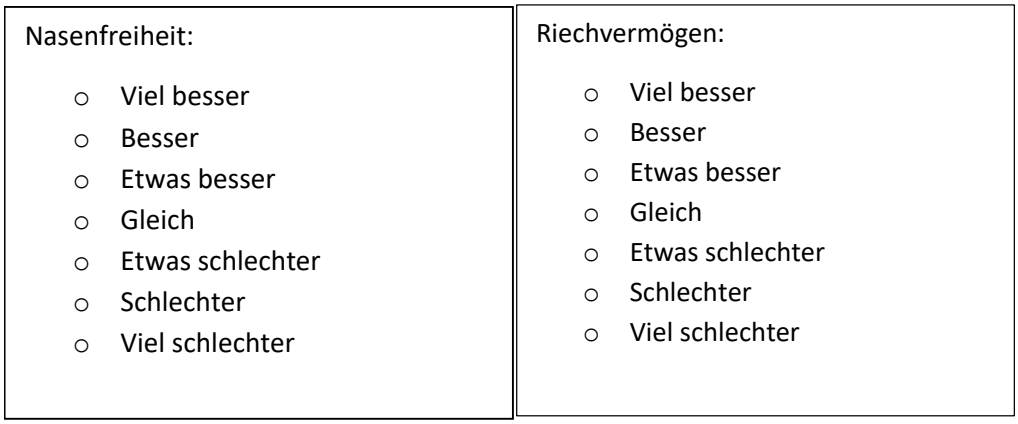
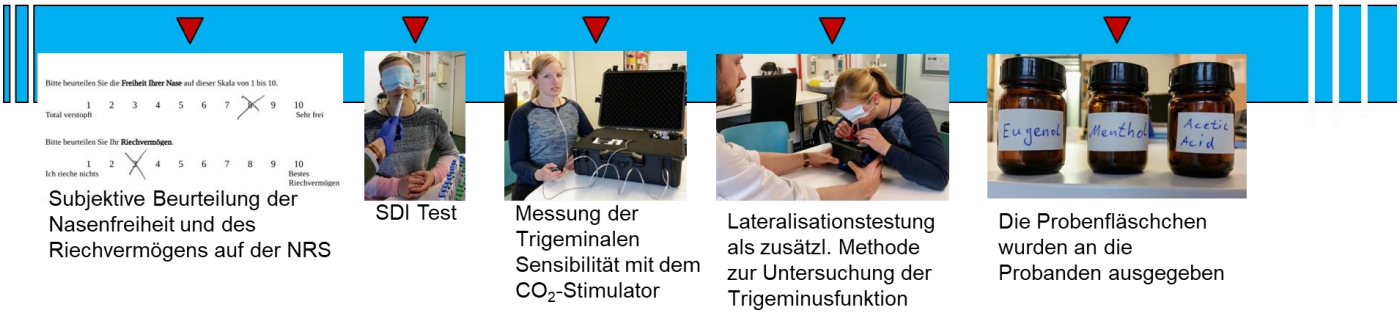


Abbildung 8: Ordinalskala zur Einschätzung der Veränderung der Nasenfreiheit und des Riechvermögens.

Alle Teilnehmer füllten zudem abermals den unter 2.3 beschriebenen und im Anhang einzusehenden Bogen zur Nasenatmung getrennt pro Nasenloch, Schmecken, Riechvermögen und Nasenfreiheit aus.

2.10 Der Studienablauf auf einem Blick



Subjektive Beurteilung der Nasenfreiheit und des Riechvermögens auf der NRS

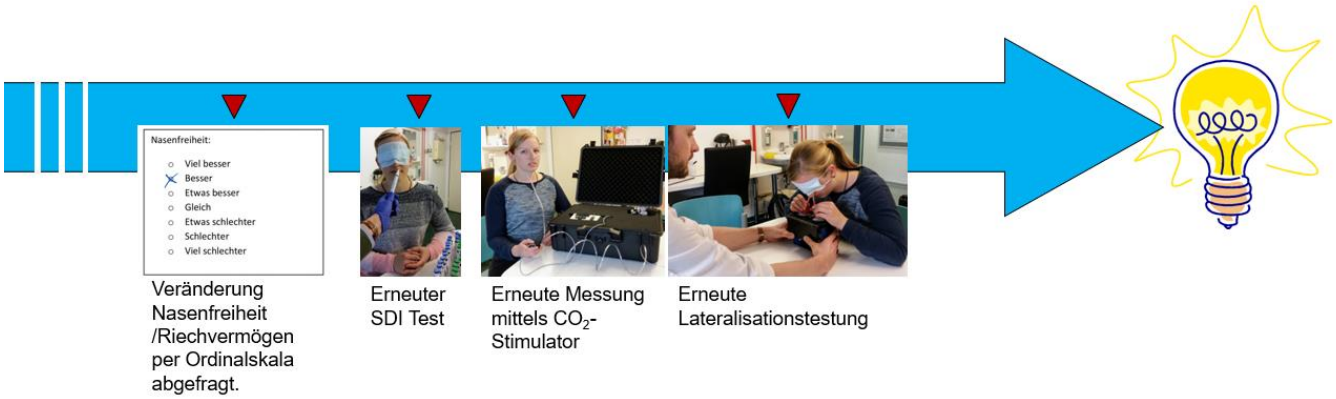
SDI Test

Messung der Trigeminalen Sensibilität mit dem CO_2-Stimulator

Lateralisationstestung als zusätzl. Methode zur Untersuchung der Trigeminusfunktion

Die Probenfläschchen wurden an die Probanden ausgegeben

2 Monate Training.
4 mal am Tag.



Veränderung Nasenfreiheit /Riechvermögen per Ordinalskala abgefragt.

Erneuter SDI Test

Erneute Messung mittels CO_2-Stimulator

Erneute Lateralisationstestung

Abbildung 9: Zeitstrahl der durchgeführten klinischen Studie.

2.11 Methoden der statistischen Auswertung

Für die statistischen Auswertung der Daten wurde SPSS (Statistical Packages for Social Sciences, Version 24.0 und 25.0, SPSS Inc., Chicago, III., USA) genutzt. Um den Einfluss des Trigeminalen Trainings auf die objektiven und subjektiven erhobenen Variablen zu untersuchen, wurde eine Reihe von Linear-Gemischtes-Modell Berechnungen in SPSS durchgeführt.

Des Weiteren wurden t-Tests für gepaarte Stichproben durchgeführt. Die dafür vorausgesetzte Normalverteilung der Messwerte wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests geprüft. Auch wurden t-Tests für ungepaarte Stichproben durchgeführt, die dafür wichtige Varianzgleichheit wurde mit dem Levene-Test geprüft. War die Varianzgleichheit nicht gegeben, wurde anstelle des ungepaarten t-Tests der Welch-Test durchgeführt.

Antwortdaten der Probanden, welche nur Ordinalskala-Niveau erfüllten, wurden für verbundene Stichproben (im vorliegenden Fall, wenn es sich um dieselbe Gruppe vor und nach dem Training handelte) mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz untersucht und für unabhängige Stichproben (im vorliegenden Fall, wenn es sich um den Vergleich der Probanden- mit der Patientengruppe handelte) mit dem Mann-Whitney-U-Test. Alle oben genannten Tests wurden in SPSS durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$, somit $p<0,05$ festgelegt.

Die grafische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel für Office 365 MSO (Microsoft Corporation) und SPSS.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Die Probanden wurden aufgeteilt in zwei Gruppen: eine Patientengruppe und eine gesunde Kontrollgruppe. Die Fallzahlschätzung wurde mithilfe der G*Power Software durchgeführt (Faul et al., 2007). Um eine Teststärke von 0.90 mit einem alpha von 0.05 und einer Effektstärke von f=0,22 (20,21) zu erreichen, war die erforderliche Probengröße 58 Teilnehmer. Zu Beginn wurden etwa 50 % mehr Teilnehmer rekrutiert als die Teststärkenanalyse vorgab, da die Erfahrung aus vorangegangenen Studien lehrt, dass nicht alle Patienten zum Auswertungstermin erscheinen werden und außerdem davon auszugehen ist, dass nicht alle Teilnehmer eine genügend hohe Compliance an den Tag legen.

Die Gruppe der Patienten umfasste 42 Teilnehmer, wovon einer die Studie abbrach und 41 die Studie beendeten. Die Kontrollgruppe umfasste 44 Teilnehmer, wovon 43 die Studie beendeten. Probanden wurden ausgeschlossen, wenn sie nicht mindestens 50 % Compliance erreichten oder nicht zur Auswertung erschienen. Die Compliance errechnete sich aus der Anzahl der Riechtrainingseinheiten pro Tag und den Tagen pro Woche an denen das Training durchgeführt wurde. So entsprechen zwei Riechtrainingseinheiten pro Tag an jedem Tage einer Trainingswoche zum Beispiel einer Compliance von 50 %. Dieses Ausschlusskriterium wurde festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass höchstwahrscheinlich nur ein Effekt des Trigeminalen Trainings zu beobachten ist, wenn dieses regelmäßig und konstant über den Trainingszeitraum durchgeführt wird.

Die endgültige Auswahl bestand aus 35 Patienten mit einem Altersmittelwert von M_{Alter}=58,4 Jahren, bei einer Standardabweichung von SD=14,8. Der jüngste Patient war 21 Jahre alt und der älteste 79. 43 % der Patienten waren weiblich. 23 der Patienten litten an einer sinunasalen Nasenobstruktion, 7 hatten eine subjektive Nasenatmungsbeeinträchtigung idiopathischen Ursprungs, 3 eine postinfektiöse Hyposmie, einer eine posttraumatische Anosmie sowie einer eine kongenitale Anosmie. Die Gruppe der gesunden Teilnehmer umfasste, nach Anwendung der oben genannten Ausschlusskriterien, noch 30 Probanden mit einem Altersmittelwert von M_{Alter}=36,7 Jahren, bei einer Standardabweichung von SD=14,5. Der jüngste gesunde Proband war 20 Jahre alt, der älteste 73. 60 % der gesunden Kontrollen waren weiblichen Geschlechts. Ein t-Test für ungepaarte Stichproben zum Vergleich der Altersmittelwerte (Varianzgleichheit der beiden Gruppen wurde vorher mittels Levene-Test festgestellt) ergab ein p=2,1544E-7, somit unterscheidet sich das Durchschnittsalter der beiden Gruppen signifikant.

3.2 Auswertung der Tests zur trig. Empfindlichkeit

Um die trigeminale Sensibilität zu messen, wurde zum einen die Kohlendioxidschwellenbestimmung mithilfe des CO_2-Stimulators und zum anderen die Lateralisationstestung mithilfe der Quetsche durchgeführt. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Testungen dargestellt.

3.2.1 Auswertung der Daten des CO_2-Stimulators

Zur Auswertung der mithilfe des CO_2-Stimulators gewonnen Daten der trigeminalen Empfindlichkeit wurde eine Reihe von Linear-Gemischtes-Modell Berechnungen in SPSS durchgeführt. Jedes Modell beinhaltete die jeweilige Gruppe (Patienten- oder gesunde Kontrollgruppe) sowie Untersuchungszeitpunkt (vor oder nach dem Training) als festen Faktor. Compliance und Alter wurden als Einflussfaktoren behandelt. Objektiver Messwert war die CO_2-Sensibilität, sie wurde als abhängige Variable behandelt. Als Maß für die CO_2-Sensibilität dient, wie bereits in Kapitel 2: „Material und Methoden“ erläutert, die durchschnittliche Dauer der Emission des Kohlenstoffdioxids (Ventilöffnungszeit in Millisekunden), bevor der Proband angab die charakteristische Sinnesempfindung in der Nase zu spüren. Je kleiner der Zahlenwert in Millisekunden, desto sensibler war der Proband für CO_2.

Der angewandte Test ergab einen signifikanten Effekt auf die trigeminale Sensibilität, gemessen mithilfe des CO_2-Stimulators, mit $F(1;120)=5$, $p=0{,}027$, welcher zeigt, dass alle Teilnehmer, Kontrollen und Patienten gemeinsam betrachtet, in Test 2 signifikant sensibler auf die emittierten CO_2-Stöße des Stimulators reagierten. Während die durchschnittliche Ventilöffnungszeit bis zur Probandenreaktion der Gesamtgruppe in Test 1 noch durchschnittlich $M=990{,}9$ ms war, mit einem Standardfehler von $SE=66{,}7$ ms und einem 95-%-Konfidenzintervall von (857; 1122,2), betrug sie bei Test 2 nur noch $M=780{,}4$ ms bei einem Standardfehler von $SE=65{,}8$ ms und einem 95-%-Konfidenzintervall von (649,8;910,3).

Es konnte außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen, Kontrollen und Patienten, festgestellt werden mit $F(1;120)=11{,}2$ und $p=0{,}001$. Dieser zeigte eine insgesamt niedrigere CO_2-Sensibilität (also längere Ventilöffnungszeit) bei Patienten, mit $M=1081{,}8$ ms, $SE=73$ ms und einem 95-%-Konfidenzintervall von (937,4;1276,3), während die gesunde Kontrollgruppe durchschnittlich nur $M=688{,}3$ ms, mit $SE=77{,}3$ ms und einem 95-%-Konfidenzintervall von (535,2;841,3) benötigte.

Im t-Test zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei dem Vergleich der Differenzen (Differenz Test 1 und Test 2) zwischen den Gruppen. Die Kontrollgruppe verbesserte

sich im Mittel um M=325 ms mit SE=76 ms, die Patientengruppe im Mittel um M=89 ms mit SE=83 ms. Die Kontrollgruppe verbesserte sich somit signifikant stärker mit p=0,043.

Die Compliance der Probanden hatte einen signifikanten Effekt auf die trigeminale Sensibilität mit F(1;120)=15,3 mit p<0,001. Je regelmäßiger und öfter das Trigeminale Training also durchgeführt wurde, desto sensibler reagierten die Teilnehmer im CO_2-Stimulator-Test. Diese positive Korrelation ist in Abbildung 13 grafisch dargestellt.

Ein signifikanter Einfluss des Alters der Probanden auf die trigeminale Sensibilität oder die Trainierbarkeit konnte mit der Linear-Gemischtes-Modell Berechnung nicht festgestellt werden. Jedoch ergab sich eine Korrelation nach Pearson von r=0.308 mit einer zweiseitigen Signifikanz von p=0,014 für Alter und durchschnittliche CO_2-Wahrnehmungsschwelle. Es konnte kein signifikanter Effekt zwischen Länge des absolvierten Trainings (die Trainingsdauer unterschied sich zwischen den Probanden aus verschiedenen Gründen mitunter um mehrere Wochen) und trigeminaler Sensibilität festgestellt werden mit p=0,31, p>0,05.

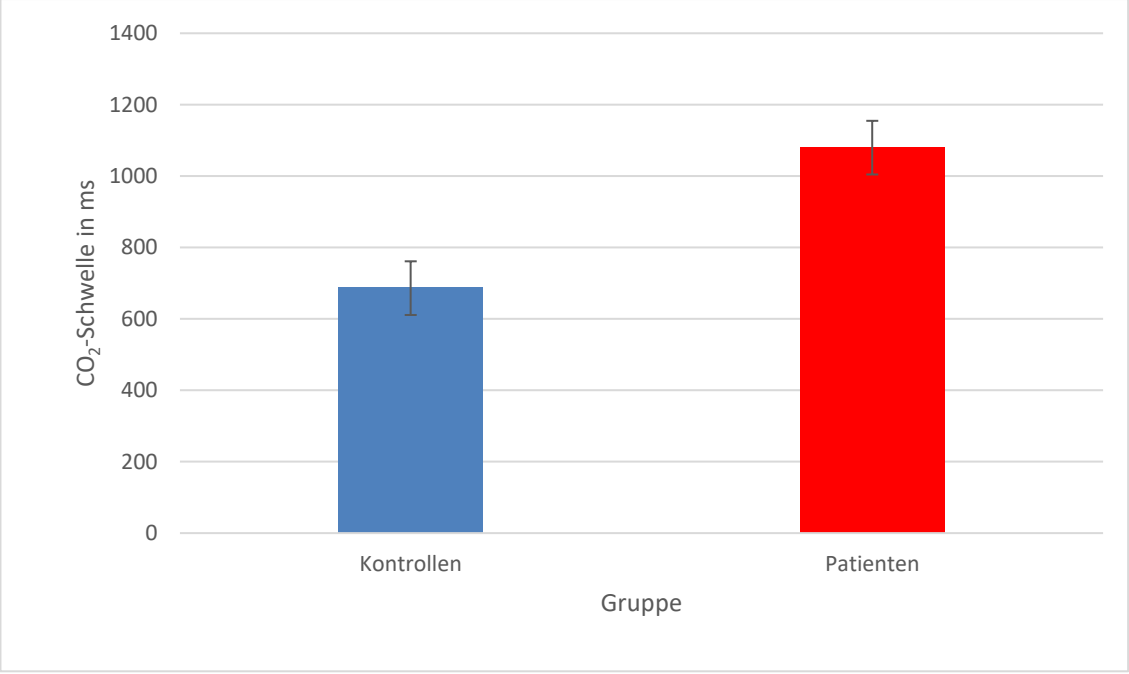


Abbildung 10: Die Durchschnittliche CO_2-Wahrnehmungsschwelle der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich. Die Fehlerindikatoren geben den Standardfehler an. Deutlich ist zu sehen, dass, beide Messzeitpunkte betrachtend, die Kontrollgruppe deutlich sensibler auf die CO_2-Stimulation reagiert.

In Abbildung 11 wird noch einmal die Entwicklung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle getrennt nach Kontroll- und Patientengruppe aufgezeigt. Da sich im Shapiro-Wilk-Test mit p_{Test1}=0,046, p_{Test2}=0,001 für die Kontrollgruppe und p_{Test2}=0,002 für die Patientengruppe,

keine Normaltverteilung für die Mittelwerte der Messwerte in Test 1 und 2 ergab, wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Kontrollgruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p<0,001. Da p<0,05 ist, ist die Nullhypothese in diesem Fall zu verwerfen. Die Veränderung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle der Kontrollgruppe nach dem Trigeminalen Training ist also signifikant.

Für die Patientengruppe ergab der Wilcoxon-Test eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,32. Die Veränderung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle der Patientengruppe nach dem Trigeminalen Training ist demnach nicht signifikant.

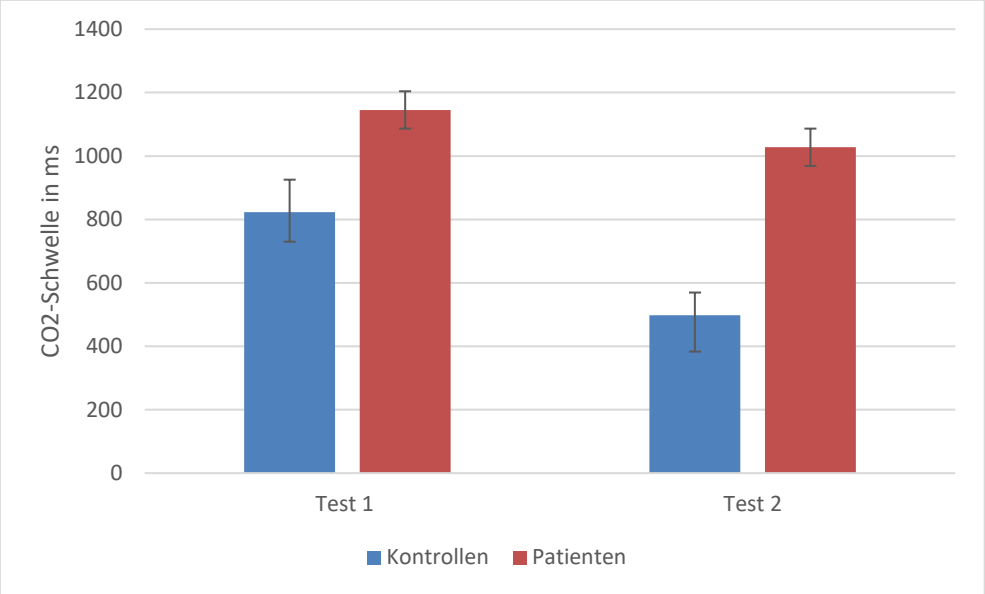


Abbildung 11: Die Mittelwerte der CO_2-Wahrnehmungsschwelle von Kontroll- und Patientengruppe vor und nach dem Test. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

Setzt man jedoch strengere Maßstäbe an die Compliance der Patienten an, bezieht man konkret nur Patienten in die Betrachtung ein, welche das angeordnete Training sehr gewissenhaft mit einer Compliance von größer/gleich 90 %, (16 Patienten erfüllen diese Bedingung) durchführten, so ergibt sich auch für die Patientengruppe eine signifikante Verbesserung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle. Der Wilcoxon-Test ergab für die Patientengruppe (Compliance >=0,9) eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,039, Damit liegt bei Patienten mit einer Compliance größer/gleich 90 % eine signifikante Verringerung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle vor.

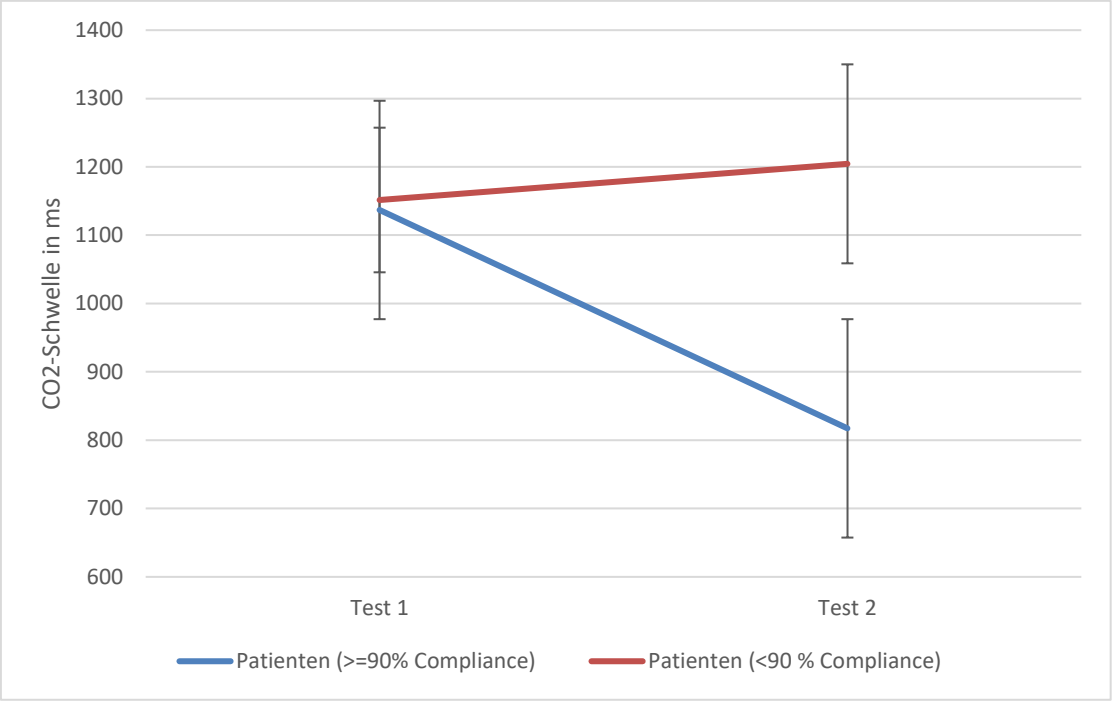


Abbildung 12: CO_2-Wahrnehmungsschwellen der Patienten mit Compliance von größer/gleich 90%, verglichen mit den Patienten, welche weniger als 90% Compliance hatten. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

Für die Patientengruppe (Compliance <0,9) ergab der Wilcoxon-Test eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,601. Damit liegt bei Patienten mit einer Compliance kleiner 90 % keine signifikante Verringerung der CO_2-Wahrnehmungsschwelle nach dem Training vor.

Vergleicht man die CO_2-Wahrnehmungsschwellen getrennt nach Geschlecht, so ergibt sich für weibliche Probanden ein durchschnittlicher Schwellenwert von M=712 ms, mit SE=87 und für männliche M=1076 ms, mit SE=99. Der t-Test für unabhängige Stichproben zeigt einen signifikanten Unterschied der Schwellenwerte von Frauen und Männern mit einer zweiseitigen Signifikanz von p=0,008. Kein signifikanter Unterschied ergab sich im Vergleich der Differenzen der CO_2-Schwellenwerte (Differenz von Test 1 und Test 2) zwischen den Geschlechtern mit p=0,169.

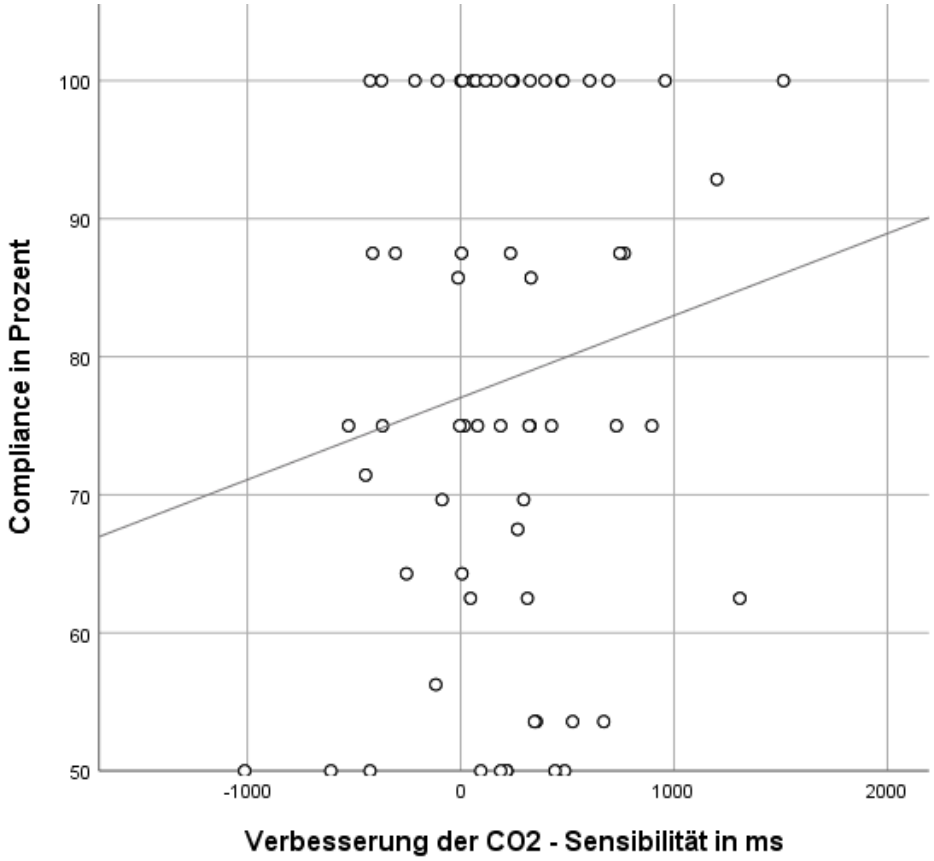


Abbildung 13: Je höher die Compliance (korrekte Ausführung des Trainings), desto besser schnitten die Probanden im Test des CO_2-Stimulators bei der Wiedervorstellung nach dem Training ab. An der X-Achse aufgetragen ist die Differenz zwischen der Testung vor dem Training und der Testung nach dem Training (X= $Testung_{nach}$-$Tesung_{vor}$). Positive Werte bedeuten also eine Reaktion des Probanden bei geringeren Dosen CO_2, welches einer höheren trigeminalen Sensibilität entspricht.

Des Weiteren konnte eine signifikante, mäßige und negative Korrelation zwischen den Ergebnissen des SDI-Tests (gemittelt über Test 1 und 2) und den Ergebnissen des CO_2-Stimulators (gemittelt über Test 1 und 2) festgestellt werden, mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von r=-0.283 und einer Signifikanz von p=0,024. Das heißt, dass die Probanden, welche schlecht im SDI-Test abschnitten, eher hohe (also schlechtere) CO_2-Wahrnehmungsschwellen hatten.

3.2.2 Auswertung der Daten der Lateralisationstestung

Mit dem in SPSS durchgeführten Linear Gemischten Modell konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe in der Lateralisationsfähigkeit festgestellt werden ($F<1,6$ und $p>0,21$).

Es wurde ebenfalls ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Voraussetzung dafür ist, wie schon unter 3.2.1 beschrieben, dass die gepaarten Daten normalverteilt sind. Dazu wurden die Differenzen der gepaarten Lateralisationsdaten auf Normalverteilung geprüft. Dies geschah mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests. Die Nullhypothese H_0 lautete, dass es keine Unterschiede der jeweiligen Gruppe vor und nach dem Training gäbe, somit: H_0=„$\Delta_{Lateralisationswert}$ =0“.

Die Lateralisationswert-Differenzen der jeweiligen Gruppe wurden berechnet durch $Lateralisationswert_{Test1}$-$Lateralisationswert_{Test2}$=$\Delta_{Lateralisationswert}$.

Im Shapiro-Wilk-Test für Normalverteilung der Differenzen zwischen den Lateralisationswerten der Kontrollgruppe ergab sich ein p-Wert von p=0,104. Bei einer Nullhypothese von H_0: „ Daten sind normalverteilt“ und einem alpha von p=0,05 bedeutet dies, dass die Nullhypothese nicht verworfen werden kann und somit die Daten als normalverteilt angesehen werden können. Im Shapiro-Wilk-Test für Normalverteilung der Differenzen der Lateralisationswerte der Patientengruppe ergab sich ein Signifikanzwert von p=0,61. Somit sind diese Daten ebenfalls als normalverteilt anzusehen.

Der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen ergab für die Test-1-Lateralisationswerte für den Vergleich Kontrollgruppe mit Patientengruppe basierend auf dem Mittelwert einen p-Wert von p=0,14. Damit kann die Nullhypothese H_0: „die Varianzen der Messwerte sind gleich“ nicht verworfen werden. Es sind also die Voraussetzungen für die Anwendung des ungepaarten t-Tests, zum Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe in Test 1, erfüllt.

Der t-Test für unabhängige Stichproben zum Mittelwertvergleich der Test-1-Messwerte von Kontrollen und Patienten ergab p=0,32. Somit kann die Nullhypothese H_0: „die Mittelwerte der Messwerte sind gleich“ nicht verworfen werfen. Die Lateralisationswerte des ersten Tests von Kontroll- und Patientengruppe unterscheiden sich demzufolge nicht signifikant voneinander.

Der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen ergab für die Test-2-Lateralisationswerte für den Vergleich Kontrollgruppe mit Patientengruppe basierend auf dem Mittelwert p=0,8. Es sind somit abermals die Voraussetzungen für die Anwendung eines ungepaarten t-Tests, zum Vergleich der Kontroll- und Patientengruppe in Test 2, erfüllt.

Der t-Test für unabhängige Stichproben zum Mittelwertvergleich der Test-2-Messwerte von Kontrollen und Patienten ergab p=0,35. Somit kann die Nullhypothese H_0: „die Mittelwerte der Messwerte sind gleich“ nicht verworfen werfen. Die Lateralisationswerte des zweiten Tests von Kontroll- und Patientengruppe unterscheiden sich also ebenfalls nicht signifikant voneinander. Der Lateralisationsmittelwert der Kontrollgruppe betrug vor dem Training M=11,8 (Standardabweichung: SD=3,2). Nach dem Training betrug der durchschnittlich erreichte Lateralisationswert der Kontrollgruppe M=11,2 (Standardabweichung: SD=2,8). Der t-Test für abhängige Stichproben ergab keine signifikante Verbesserung der Lateralisationswerte der Kontrollgruppe da p=0,29, bei t(29)=1,059. Somit kann die Nullhypothese H_0: „$\Delta_{\text{Lateralisationswert}}$ ist gleich null“ nicht verworfen werden. Der Lateralisationsmittelwert der Patientengruppe betrug vor dem Training M=11,1 (Standardabweichung: SD=2,5). Nach dem Training betrug der durchschnittlich erreichte Lateralisationswert der Patientengruppe M=10,6 (Standardabweichung: SD=2,6). Der t-Test für abhängige Stichproben ergab auch hier keine signifikante Verbesserung der Lateralisationswerte der Patientengruppe da p=0,39, bei t(33)=0,876.

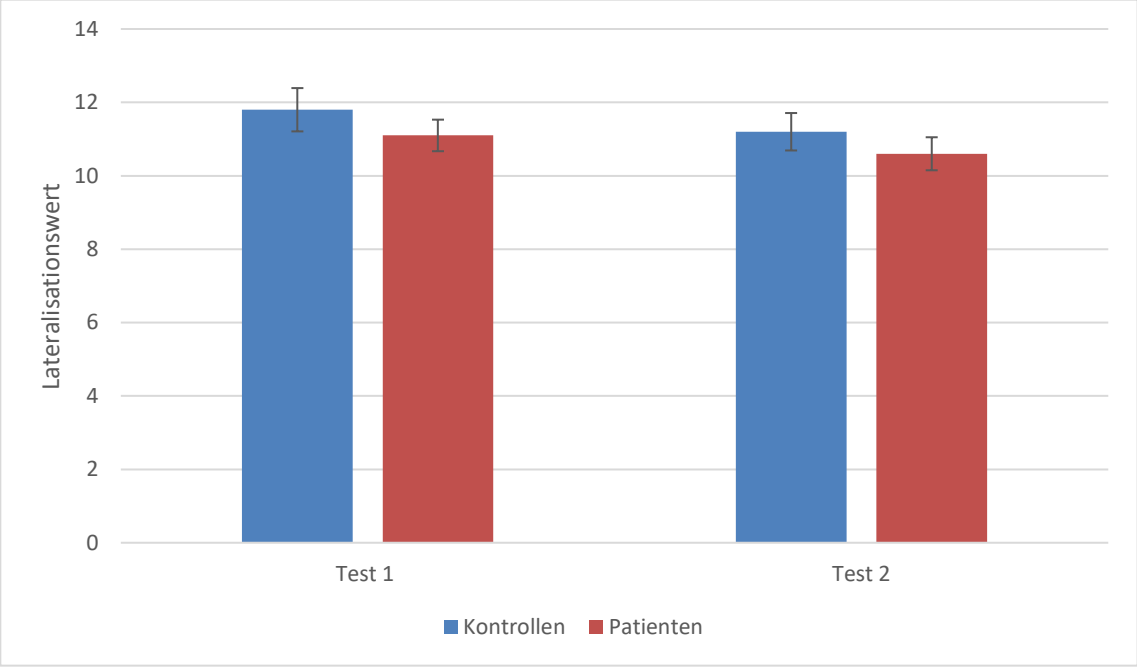


Abbildung 14: Vergleich der Ergebnisse der Lateralisationstestung vor und nach dem trigeminalen Training. Weder die Kontrollgruppe (blau), noch die Patientengruppe (rot) haben sich signifikant verbessert. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

Es wurde ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Länge des absolvierten Trigeminalen Trainings und dem erreichten Lateralisationswert gefunden, mit p=0,002 und einem Korrelationskoeffizienten von r=-0,38. Die Signifikanz des Effekts verschwand jedoch, wenn man die Compliance der Patienten in das Modell einbezog, da sich nunmehr ein nicht signifikanter Effekt mit einem p=0,08 ergab.

3.3 Auswertung der Fragebögen zur Nasenfreiheit

3.3.1 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala

Für die statistische Auswertung wurden die Verbalantworten nach folgendem Muster zunächst in Zahlen umgewandelt:

sehr gut	≙ 8
deutlich besser	≙ 7
etwas besser	≙ 6
normal	≙ 5
etwas schlechter	≙ 4
deutlich schlechter	≙ 3
sehr schlecht	≙ 2
nicht durchgängig	≙ 1

Abbildung 15: Schlüssel für die Umwandlung der verbalen Ratingskala in eine numerische Ratingskala.

Abermals wurde mithilfe von SPSS ein Linear-Gemischtes-Modell für die Auswertung verwendet. Dafür wurden die Daten für die linke und rechte Nasenseite zusammengefasst. Dabei konnte festgestellt werden, dass die unterschiedliche Gruppenzugehörigkeit zu einem signifikanten Unterschied bei der subjektiv wahrgenommene Nasendurchgängigkeit führte. Die Kontrollgruppe empfand ihre Nasendurchgängigkeit als signifikant höher als die Patientengruppe, bei einer Teststatistik von $F(1;104)=13,8$ und $p<0,001$. Der durchschnittliche Nasenfreiheits-Wert der Kontrollgruppe war $M=5,7$ mit einem Standardfehler von $SE=0,21$ und einem 95-%-Konfidenzintervall von (5,3;6,1), der der Patientengruppe war $M=4,5$ mit einem Standardfehler von $SE=0,18$ und einem 95-%-Konfidenzintervall von (4,2;4,9).

Des Weiteren wurde ein Interaktionseffekt zwischen Gruppen und Tests (Test 1 im Vergleich zu Test 2) festgestellt ($F(1,104)=4,7$ und einem $p=0,03$). Im paarweisen Vergleich betrachtet

zeigt sich damit, dass der oben erwähnte signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen, welcher im Test 1 noch mit p<0,001, signifikant war, in Test 2 verschwindet. Mit p=0.09 besteht dort kein signifikanter Unterschied mehr.

Das Alter der Probanden stellte sich als signifikante Kovariable heraus mit: F(1,104)=7,4 und p=0,008, denn die Differenz der angegebenen Nasendurchgängigkeit zwischen Test 1 und 2 nahm mit dem Alter der Probanden zu.

Es konnte kein signifikanter Effekt der Länge des Trainings auf die subjektive Nasendurchgängigkeit mit p=0,6 festgestellt werden. Jedoch wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der apparativ erhobenen trigeminalen Sensibilität im CO_2-Stimulatortest und der subjektiven Selbsteinschätzung der Patienten auf der numerischen Ratingskala zur Nasenfreiheit mit p=0,014 und einem Korrelationskoeffizienten von r=0,46 festgestellt.

Im Nachfolgendem wird noch einmal die Einschätzung der Probanden für jede Nasenseite getrennt betrachtet.

3.3.1.1 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala für die linke Nasenseite

Nachdem das verbale Rating der Probanden nach oben abgebildetem Schlüssel in ein numerisches Rating umgewandelt wurde, wurde ein Wilcoxon-Test mit der Nullhypothese: H_0:„der Median der Differenzen zwischen Test 1 und Test 2 ist gleich Null“ durchgeführt.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Kontrollgruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,098. Da p größer 0,05 ist, kann die Nullhypothese in diesem Fall nicht verworfen werden. Die Veränderung der empfundenen Nasendurchgängigkeit der Kontrollgruppe nach dem Trigeminalen Training ist also nicht signifikant.

Die verbale Ratingskala zur Beurteilung der Nasenatmung getrennt nach linker und rechter Nasenseite wurde erst mit Verzögerung in den Probandenfragebogen für die vorliegende Studie aufgenommen, weswegen die ersten Probanden sie zum Test 1 noch nicht ausfüllen konnten. Daher sind in die Auswertung nur 18 Teilnehmer der Kontrollgruppe berücksichtigt. Von jenen 18 Teilnehmern haben 7 eine schlechtere Nasenatmung links nach dem Training angegeben, 3 eine bessere und 8 haben den gleichen Wert auf der Skala wie vor dem Training gewählt. Das heißt, dass sich die empfundene Nasenatmung links für 38,9 % der Probanden der Kontrollgruppe verschlechterte, für 16,7 % verbesserte und für 44,4 % gleich blieb.

Der Wilcoxon-Test für die Patientengruppe ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,054. Die Veränderung der empfundenen Nasendurchgängigkeit der Patientengruppe nach dem Trigeminalen Training ist also ebenfalls nicht signifikant.

Bei der Patientengruppe waren es 29 Teilnehmer, die sowohl in Test 1 als auch in Test 2 ihre Nasenatmung auf der verbalen Ratingskala einschätzten. Von jenen 29 Probanden haben 7 ihre Nasenatmung links schlechter beurteilt nach dem Training, 15 besser und bei 7 blieb sie unverändert. Das heißt, dass sich die empfundene Nasenatmung links von 24,1 % verschlechterte, von 51,7 % verbesserte und für 24,1 % gleich blieb.

Der Median der angegebenen Nasenatmungswerte links vor und nach dem Trigeminalen Training war für die Kontrollgruppe in Test 1: $\tilde{x}=5$ und für Test 2: $\tilde{x}=5$. Für die Patientengruppe war der Median der angegebenen Nasenatmungswerte links in Test 1: $\tilde{x}=4$ und in Test 2: $\tilde{x}=5$.

3.3.1.2 Auswertung der Beurteilung der Nasenatmung mittels verbaler Ratingskala für die rechte Nasenseite

Das eben dargelegte Procedere für die statistische Auswertung der linken Nasenseite wird im Folgenden für die rechte wiederholt:

Der Wilcoxon-Test ergab für die Kontrollgruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,277. Da p größer 0,05 ist, muss die Nullhypothese in diesem Fall beibehalten werden. Die Veränderung der empfundenen Nasendurchgängigkeit der Kontrollgruppe nach dem Trigeminalen Training ist also nicht signifikant.

Für die Auswertung der Nasenatmung der rechten Seite lagen die Datensätze von 20 Teilnehmern der Kontrollgruppe vor. Von jenen 20 Teilnehmern haben 7 eine schlechtere Nasenatmung rechts nach dem Training angegeben, 3 eine bessere und 10 haben den gleichen Wert auf der Skala wie vor dem Training gewählt. Das heißt, dass sich die empfundene Nasenatmung rechts für 35 % der Probanden der Kontrollgruppe verschlechterte, für 15 % verbesserte und für 50 % gleich blieb.

Der Wilcoxon-Test für die Patientengruppe ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,296. Die Veränderung der Patientengruppe nach dem Trigeminalen Training ist somit ebenfalls nicht signifikant.

Bei der Patientengruppe waren es 29 Teilnehmer, die sowohl in Test 1 als auch in Test 2 ihre Nasenatmung auf der verbalen Ratingskala einschätzten. Von jenen 29 Probanden haben 6 ihre Nasenatmung links schlechter beurteilt nach dem Training, 12 besser und bei 11

blieb sie unverändert. Das heißt, dass sich die empfundene Nasenatmung links von 20,7 % verschlechterte, von 41,4 % verbesserte und für 37,9 % gleich blieb.

Der Median der angegebenen Nasenatmungswerte rechts vor und nach dem Trigeminalen Training war für die Kontrollgruppe in Test 1: $\tilde{x}=5$ und für Test 2: $\tilde{x}=5$. Für die Patientengruppe war der Median der angegebenen Nasenatmungswerte links in Test 1: $\tilde{x}=5$ und in Test 2: $\tilde{x}=5$.

3.3.2 Auswertung der Beurteilung der Nasenfreiheit mittels numerischer Ratingskala

Wie bereits beschrieben, sollten die Probanden sowohl zu Beginn von Test 1, vor dem Trigeminalen Training, als auch zu Beginn von Test 2, also nach dem Training, ihre Nasendurchgängigkeit auf einer numerischen Ratingskala von 1 bis 10 (dort als Freiheit der Nase bezeichnet) angeben.

Zunächst wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Einschätzungen der Kontroll- und Patientengruppe vor dem Trigeminalen Training signifikant voneinander unterscheiden. Dies war bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von p=0,031 der Fall.

Der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen nach dem Trigeminalen Training ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,712. Damit bestand nach dem Training kein signifikanter Unterschied mehr zwischen der, auf der NRS angegebenen, subjektiven Nasenfreiheit.

Des Weiteren wurde ein Wilcoxon-Test mit SPSS jeweils für die Probanden- und Patientengruppe durchgeführt, mit der Nullhypothese H_0: „der Median der Differenzen zwischen Test 1 und Test 2 ist gleich Null“.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Kontrollgruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,097. Die Veränderung der Kontrollgruppe nach dem Trigeminalen Training ist also nicht signifikant.

Die numerische Rating Skala (auch Likert-Type-Scale genannt) zur Beurteilung der Nasenfreiheit wurde ebenfalls erst mit Verzögerung in den Probandenfragebogen für die vorliegende Studie aufgenommen, weswegen die ersten Probanden sie zum Test 1 noch nicht ausfüllen konnten. Daher sind in die Auswertung nur 26 Teilnehmer der Kontrollgruppe berücksichtigt. Von jenen 26 Teilnehmern hatten 16 eine schlechtere Nasenfreiheit nach dem Training

angegeben, 6 eine bessere und 4 hatten den gleichen Wert auf der Skala wie vor dem Training gewählt. Das heißt, dass sich die empfundene Nasendurchgängigkeit von 61,5 % verschlechterte, von 23,1 % verbesserte und für 15,4 % gleich blieb.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Patientengruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,061. Die Veränderung der Patientengruppe nach dem Trigeminalen Training ist somit nicht signifikant.

Bei der Patientengruppe waren es 31 Teilnehmer, die sowohl in Test 1 als auch in Test 2 ihre Nasenfreiheit auf der numerischen Rating Skala einschätzten. Von jenen 31 Probanden beurteilten 7 ihre Nasendurchgängigkeit nach dem Training schlechter, 13 besser und bei 11 blieb sie unverändert. Das heißt, dass sich die empfundene Nasenfreiheit von 22,6 % der Patienten verschlechterte, von 41,9 % verbesserte und für 35,5 % gleich blieb.

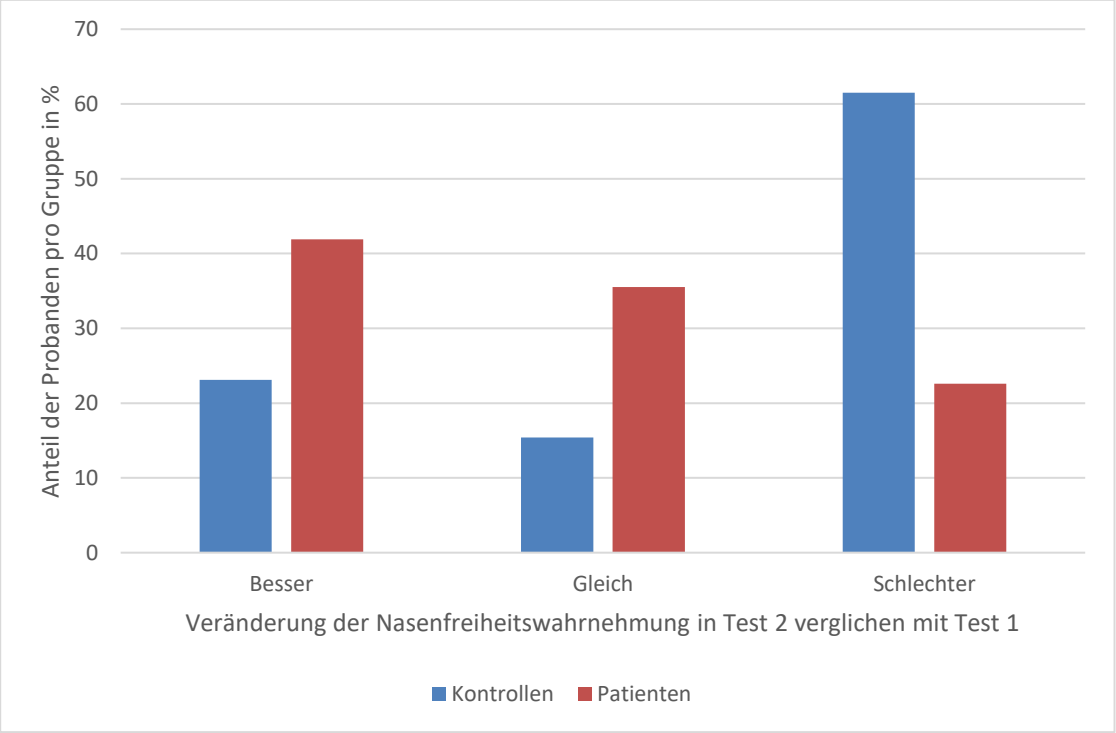


Abbildung 16: An jeder der drei Optionen (Nasenfreiheit gleich, besser oder schlechter nach dem Training) ist der Anteil der Probanden je untersuchter Gruppe in Prozent dargestellt, auf die die jeweilige Option zutrifft.

Vergleicht man die Differenz des Ratings auf der NRS von Test 1 und 2 so fällt ein signifikanter Unterschied der Differenzen von Kontrollgruppe und Patientengruppe auf, mit einer asymptomatischen Signifikanz von p=0,008 im Mann-Whitney-U-Test. Die Patientengruppe hatte ihre Nasenfreiheit in Test 2 tendenziell besser bewertet als in Test 1, bei der Kontrollgruppe war es andersherum.

Der Median der angegebenen Nasenfreiheitswerte vor und nach dem Trigeminalen Training war für die Kontrollgruppe in Test 1: $\tilde{x}=8$ und für Test 2: $\tilde{x}=7$. Für die Patientengruppe war der Median der angegebenen Nasenfreiheitswerte in Test 1: $\tilde{x}=6$ und in Test 2: $\tilde{x}=7$.

Es konnte des Weiteren eine Kendall-Tau-b-Korrelation für alle Probanden zwischen der Veränderung auf der Nasenfreiheits-NRS ($\Delta_{NRS\text{-}Nasenfreiheit}$) und der Riechvermögens-NRS ($\Delta_{NRS\text{-}Riechvermögen}$) mit r=0,237 und p=0,023 gezeigt werden, sowie eine Kendall-Tau-b-Korrelation zwischen der durchschnittlichen Nasenfreiheits- und Riechvermögensbewertung

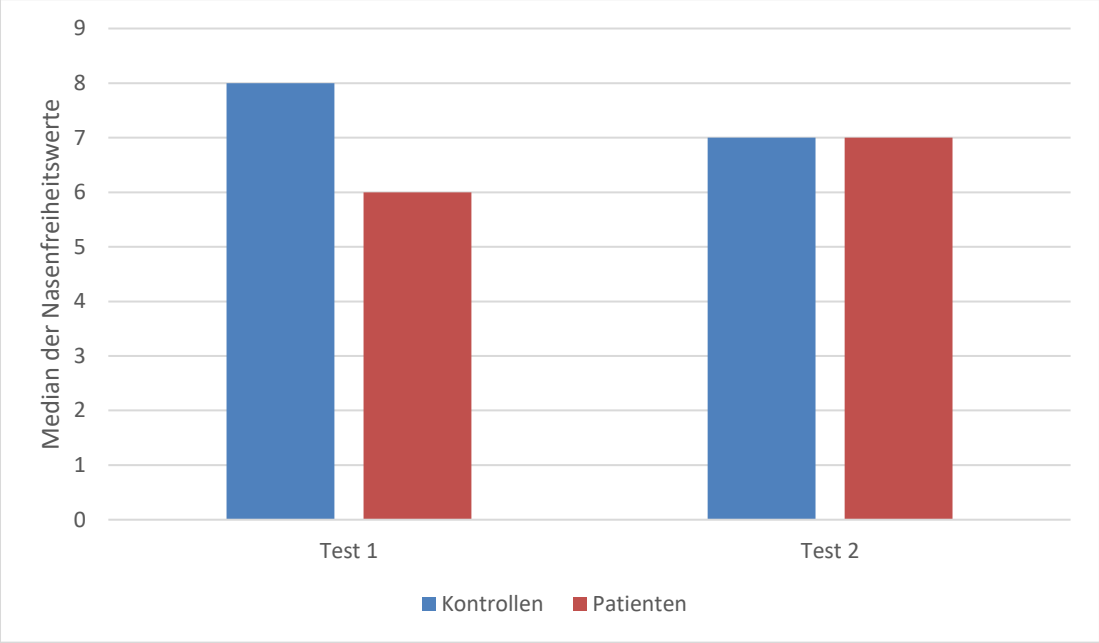


Abbildung 17: Median der angegebenen Nasenfreiheitswerte pro Gruppe vor und nach dem Trigeminalen Training.

der Kontrollgruppe auf der NRS mit r=0,342 und p=0,027.

Vergleicht man die mittlere Beurteilung der Nasenfreiheit zwischen Männern und Frauen, so ergibt sich im Mann-Whitney-U-Test mit p=0,241 kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Betrachtet man jedoch Test 1 und 2 getrennt, so zeigt sich, dass zu Test 1 ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bestand, mit p=0,048 gaben weibliche Probanden ihre Nasenfreiheit höher an. Nach dem Training verschwindet jene Signifikanz mit p=0,662.

3.3.3 Auswertung der Beurteilung der Veränderung der Nasenfreiheit mittels verbaler Ratingskala

Neben den bereits abgefragten Momenteinschätzungen zur Nasenatmung und zum Riechvermögen wurden zu Beginn von Test 2 auch alle Probanden gebeten, die Veränderung ihrer Nasenfreiheit durch das Training zu beurteilen.

Diese Einschätzung nahmen die Probanden auf einer verbalen Ratingskala vor, welche in Abbildung 8 dargestellt ist. Analysiert nach Häufigkeit der abgegeben Antworten ergab sich folgendes Bild: Bei der Kontrollgruppe konnten 29 komplette Datensätze ausgewertet werden. Davon gaben 3 Probanden an, dass ihre Nasenfreiheit „etwas schlechter“ sei als vor dem Training, das entspricht 10,3 %. 22 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit „gleich“ geblieben sei, dies entspricht 75,9 %. 2 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit nun „etwas besser“ sei, das entspricht 6,9 % und 2 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit „besser“ geworden sei, welches ebenfalls 6,9 % entspricht.

Bei der Patientengruppe konnten 34 komplette Datensätze ausgewertet werden, dabei gab 1 Proband an, dass seine Nasenfreiheit „etwas schlechter“ sei als vor dem Training das entspricht 2,9 %. 26 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit „gleich“ geblieben sei, dies entspricht 76,5 %. 2 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit nun „etwas besser“ sei, das entspricht 5,9 % und 5 gaben an, dass ihre Nasenfreiheit „besser“ geworden sei, welches 14,7 % entspricht. Betrachtet man alle Probanden gemeinsam, so waren 76,2 % der Meinung, dass sich durch

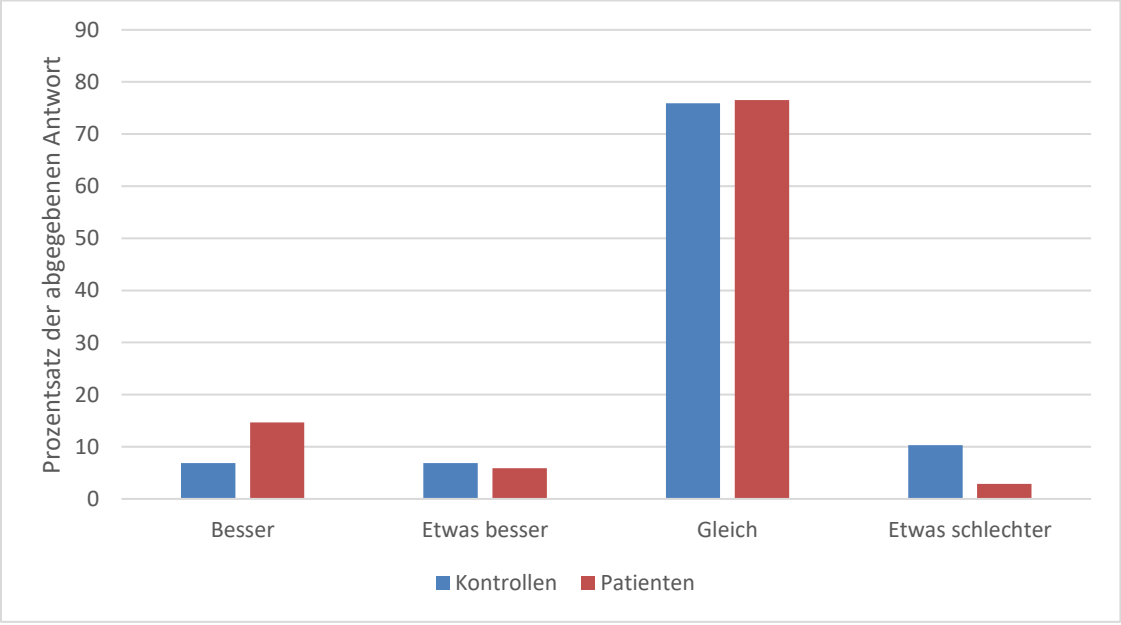


Abbildung 18: Prozentuale Anteile der abgegebenen Einschätzungen Nasenfreiheitsänderung von Kontrollen und Patienten.

das Training ihre Nasendurchgängigkeit nicht verändert hat.

Außerdem erfolgte ein Mann-Whitney-U-Test, um zu überprüfen, ob sich die Einschätzungen der Kontroll- und Patientengruppe signifikant voneinander unterscheiden. Dies war bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von p=0,23 nicht der Fall.

3.4 Auswertung des Riechtests und der Fragebögen zum Riechvermögen

3.4.1 Auswertung der Daten des SDI-Tests

Nachfolgend wird zunächst die Auswirkung des Trainings auf die Ergebnisse des SDI-Tests für Patienten und Kontrollgruppe zusammen untersucht. Die Ergebnisse des SDI-Tests für Patienten- und Kontrollgruppe wurden mithilfe des gepaarten t-Tests (auch „t-Test für verbundene Stichproben“ genannt) untersucht. Voraussetzung dafür ist, dass die gepaarten Daten normalverteilt sind. Dies wird mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung der Differenzen der gepaarten SDI-Werte untersucht. Die Nullhypothese beim Shapiro-Wilk-Test lautet, dass eine Normalverteilung vorliegt.

Im Shapiro-Wilk-Test für Normalverteilung der Differenzen der SDI-Werte der Kontrollgruppe ergab sich ein Signifikanzwert von p=0,53, für die Patientengruppe ergab sich ein Signifikanzwert von p=0,78. Somit kann die Nullhypothese für beide Tests nicht verworfen werden, die Daten der Kontroll- und Patientengruppe sind somit als normalverteilt anzusehen.

Für den Vergleich der Messwerte von Kontroll- und Patientengruppe wurde der Welch-Test gewählt, da er weniger auf Varianzgleichheit angewiesen ist als der ungepaarte t-Test und sich im vorab durchgeführten Levene-Test eine Ungleichheit der Varianzen von Kontroll- und Patientengruppe ergab.

Der Welch-Test zum Mittelwertvergleich der Test-1-Messwerte von Kontrollen und Patienten ergab p<0,001. Somit muss die Nullhypothese H_0: „die Mittelwerte der Messwerte sind gleich“ verworfen werden. Die SDI-Werte des ersten Tests von Kontroll- und Patientengruppe unterscheiden sich also signifikant voneinander.

Nach durchgeführtem Levene-Test empfiehlt sich für den Vergleich der Messwerte von Kontroll- und Patientengruppe in Test 2 abermals der Welch-Test. Dieser ergab p<0,001. Die SDI-Werte des zweiten Tests von Kontroll- und Patientengruppe unterscheiden sich also ebenfalls signifikant voneinander.

Der SDI-Mittelwert der Kontrollgruppe betrug vor dem Training M=35,61 (Standardabweichung: SD=5,0), nach dem Training betrug der durchschnittlich erreicht SDI-Wert der Kontrollgruppe M=37,36 (Standardabweichung: SD=3,4). Der t-Test für abhängige Stichproben ergab eine signifikante Verbesserung der SDI-Werte der Kontrollgruppe mit: $p=0,048$, $p<0,05$, mit $t(29)=2,06$.

Der SDI-Mittelwert der Patientengruppe betrug vor dem Training M=18,08 (Standardabweichung: SD=8,7), nach dem Training betrug der durchschnittlich erreicht SDI-Wert der Patientengruppe M=20,1 (Standardabweichung: SD=8,4). Der t-Test für abhängige Stichproben ergab somit ebenfalls eine signifikante Verbesserung der SDI-Werte bei der Patientengruppe mit: $p=0,011$, $p<0,05$, mit $t(34)=2,68$.

Die Kontrollgruppe verbesserte ihren SDI-Wert im Schnitt um 4,9 % die Patientengruppe im Schnitt um 11,2 %.

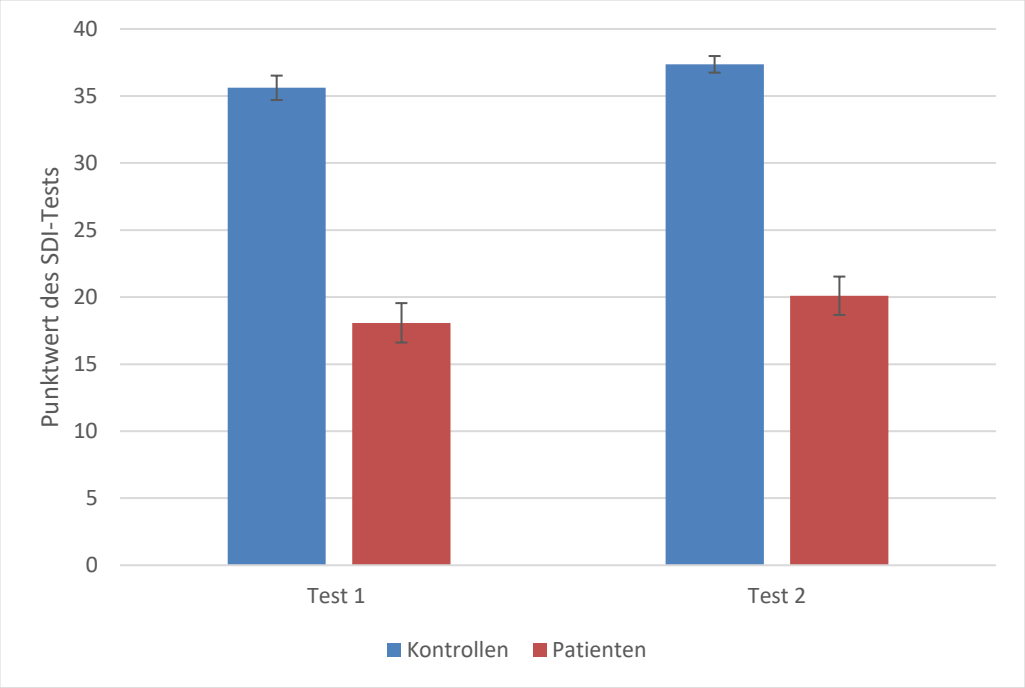


Abbildung 19: Vergleich der Ergebnisse des SDI-Tests vor und nach dem Trigeminalen Training. Sowohl die Kontrollgruppe (blau), als auch die Patientengruppe (rot) haben sich signifikant verbessert. Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

3.4.2 Auswertung der Beurteilung des eigenen Riechvermögens im Vergleich zu anderen Menschen mittels verbaler Ratingskala

Im Probandenfragebogen sollten die Teilnehmer unter anderem angeben, wie sie ihr Riechvermögen im Vergleich zu anderen Menschen beurteilen. Diese Einschätzung nahmen die Probanden auf einer verbalen Ratingskala vor, welche unter 2.3 dargestellt ist.

Analysiert nach der Häufigkeit der abgegebenen Antworten in Prozent von Kontroll- und Patientengruppe in Test 1 und 2 ergab sich folgendes Bild:

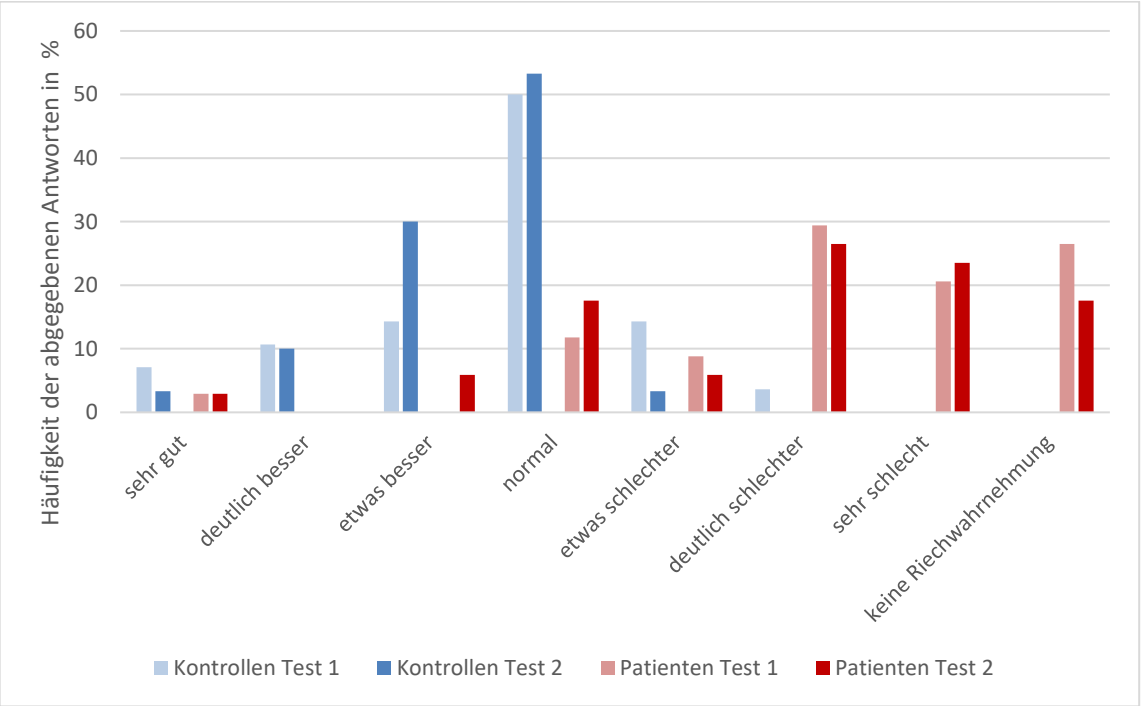


Abbildung 20: Grafische Darstellung der Häufigkeit der abgegebenen Antworten für Kontroll- und Patientengruppe in Test 1 und 2.

	sehr gut	deutlich besser	etwas besser	normal	etwas schlechter	deutlich schlechter	sehr schlecht	keine Riechwahrn.
Kontr. Test 1	7,1	10,7	14,3	50	14,3	3,6		
Kontr. Test 2	3,3	10	30	53,3	3,3			
Patient. Test 1	2,9			11,8	8,8	29,4	20,6	26,5
Patient.Test 2	2,9		5,9	17,6	5,9	26,5	23,5	17,6

Tabelle 3: Häufigkeit der abgegebenen Antworten für Kontroll- und Patientengruppe in Test 1 und 2 in Prozent. Leere Kästchen entsprechen 0%.

Außerdem erfolgte ein Mann-Whitney-U-Test, um zu untersuchen ob sich die Einschätzungen der Kontroll- und Patientengruppe signifikant voneinander unterscheiden. Dies war bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von $p<0,001$ in Test 1 sowie $p<0,001$ in Test 2 der Fall.

Der Wilcoxon-Test zur Untersuchung auf signifikante Veränderungen durch das Training innerhalb der Gruppe ergab für die Kontrollen eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von $p=0,21$. Die Veränderung der Selbsteinschätzung der Kontrollgruppe durch das Trigeminale Training ist somit nicht signifikant. Ein nicht signifikantes Ergebnis erbrachte der Wilcoxon-Test auch bei der Patientengruppe mit $p=0,12$.

3.4.3 Auswertung der Beurteilung des Riechvermögens mittels numerischer Ratingskala

Zunächst wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Einschätzungen der Kontroll- und Patientengruppe vor dem Trigeminalen Training signifikant voneinander unterscheiden. Dies war bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von $p<0,001$ und damit $p<0,05$ der Fall.

Der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich der beiden Gruppen nach dem Trigeminalen Training ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von $p<0,001$. Damit bestand auch nach dem Training ein signifikanter Unterschied in der Selbsteinschätzung des Riechvermögens auf der NRS zwischen den beiden Gruppen.

Auch für die Angaben der Einschätzung des Riechvermögens auf der numerischen Ratingskala von 1-10 vor und nach dem Trigeminalen Training wurde ein Wilcoxon-Test mit SPSS durchgeführt. Dies geschah wiederum jeweils für die Probanden- und Patientengruppe, mit der Nullhypothese: H_0:„der Median der Differenzen zwischen Test 1 und Test 2 ist gleich Null“.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Kontrollgruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von $p=0,48$, somit kann die Nullhypothese in diesem Fall nicht verworfen werden. Die Veränderung der Kontrollgruppe nach dem Trigeminalen Training ist also nicht signifikant.

Auch die numerische Rating Skala zur Beurteilung des Riechvermögens wurde erst mit Verzögerung in den Probandenfragebogen für die vorliegende Studie aufgenommen, weswegen die ersten Probanden sie zum Test 1 noch nicht ausfüllen konnten. Daher sind in die Auswertung nur 26 Teilnehmer der Kontrollgruppe berücksichtigt. Von jenen 26 Teilnehmern

haben 9 eine schlechteres Riechvermögen nach dem Training angegeben, 13 ein besseres und 4 haben den gleichen Wert auf der Skala wie vor dem Training gewählt. Das heißt, dass sich das empfundene Riechvermögen von 34,6 % verschlechterte, von 50 % verbesserte und für 15,4 % gleich blieb.

Der Wilcoxon-Test ergab für die Patientengruppe eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von p=0,10, damit kann die Nullhypothese in diesem Fall nicht verworfen werden. Die Veränderung der Patientengruppe nach dem Trigeminalen Training ist somit ebenfalls nicht signifikant.

Bei der Patientengruppe waren es 31 Teilnehmer, die sowohl in Test 1 als auch in Test 2 ihr Riechvermögen auf der numerischen Rating Skala einschätzten. Von jenen 31 Probanden haben 6 ihr Riechvermögen nach dem Training schlechter beurteilt, 13 besser und bei 12 blieb die Einschätzung unverändert. Das heißt, dass sich das empfundene Riechvermögen bei 19,4 % verschlechterte, bei 41,9 % verbesserte und für 38,7 % gleich blieb.

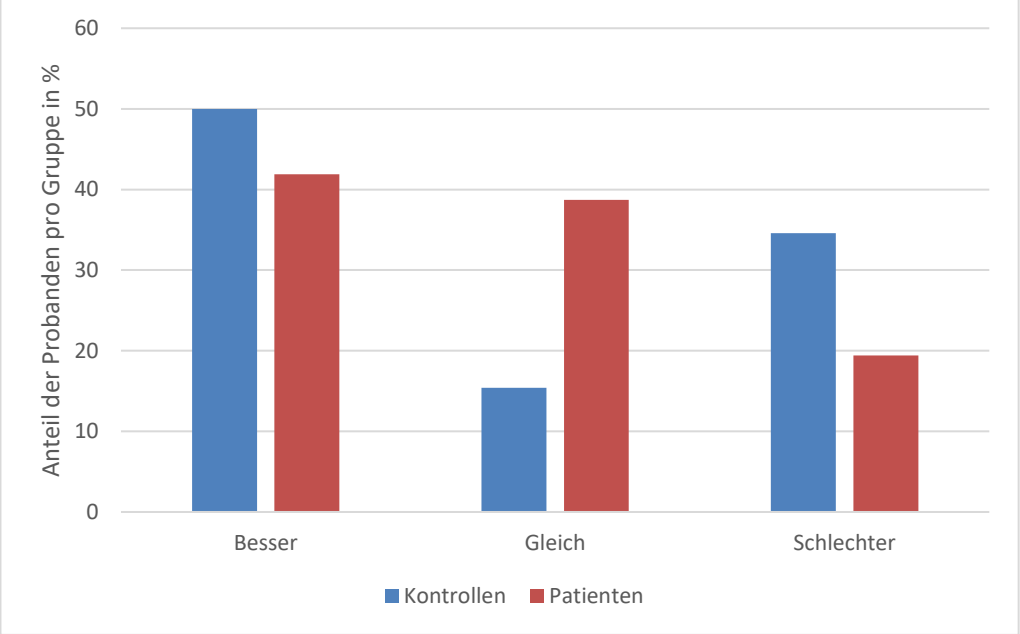


Abbildung 21: An jeder der drei Optionen (Riechvermögen gleich, besser oder schlechter nach dem Training) ist der Anteil der Probanden pro untersuchter Gruppe in Prozent dargestellt, auf die die jeweilige Option zutrifft.

Der Median des angegebenen Riechvermögens vor und nach dem Trigeminalen Training war für die Kontrollgruppe in Test 1: $\tilde{x}=7$ und für Test 2: $\tilde{x}=7$. Für die Patientengruppe war der Median des angegebenen Riechvermögens in Test 1: $\tilde{x}=2$ und in Test 2: $\tilde{x}=3$.

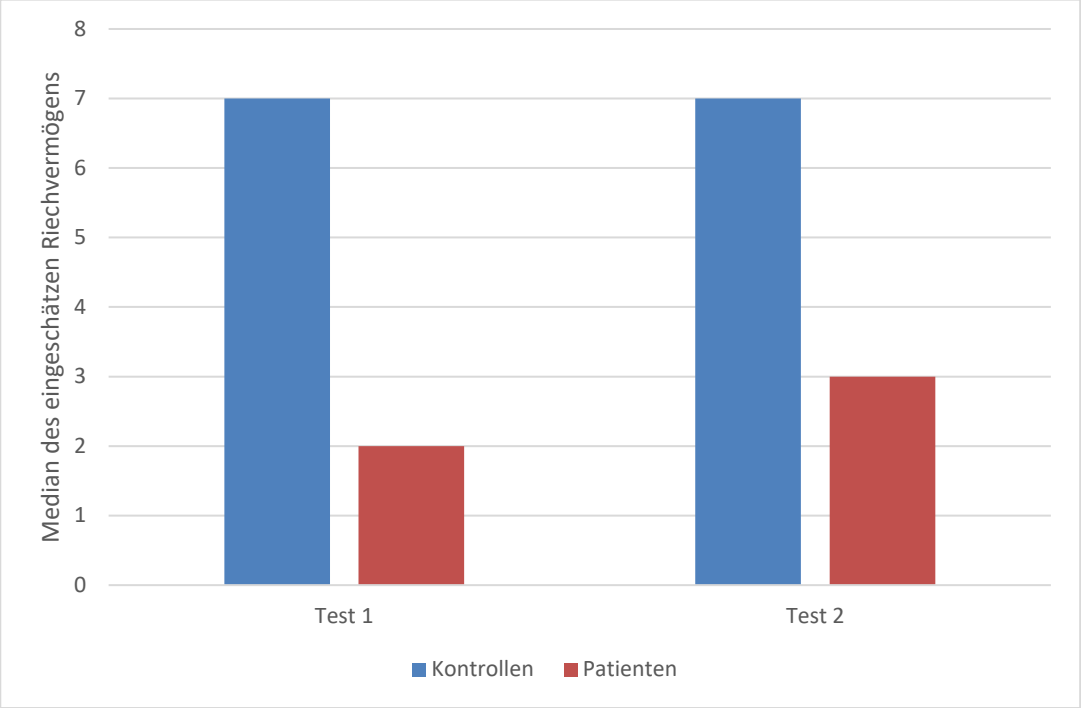


Abbildung 22: Median des angegebenen Riechvermögens pro Gruppe vor und nach dem Trigeminalen Training.

3.4.4 Auswertung der Beurteilung der Veränderung des Riechvermögens mittels verbaler Ratingskala

Äquivalent zur Abfrage der empfundenen Veränderung der Nasenfreiheit wurde nach der subjektiven Veränderung des Riechvermögens nach dem Training gefragt. Diese Einschätzung nahmen die Probanden auf einer verbalen Ratingskala vor, welche in Abbildung 8 dargestellt ist.

Analysiert nach Häufigkeit der abgegeben Antworten ergab sich folgendes Bild: Bei der Kontrollgruppe konnten 29 komplette Datensätze ausgewertet werden. Von dieser Gruppe gab ein Proband an, dass sein Riechvermögen „etwas schlechter“ sei, als vor dem Training das entspricht 3,4 %. 17 gaben an, dass ihr Riechvermögen „gleich“ geblieben sei, dies entspricht 58,6 %. 10 gaben an, dass ihr Riechvermögen nun „etwas besser“ sei, das entspricht 34,5 % und ein Proband gab an, dass sein Riechvermögen „besser“ geworden sei, welches 3,4 % entspricht.

Bei der Patientengruppe konnten 34 komplette Datensätze ausgewertet werden, wovon keiner der Probanden angab, dass sich sein Riechvermögen verschlechtert hätte. 23 gaben an,

dass ihr Riechvermögen „gleich“ geblieben sei, dies entspricht 67,6 %. 8 gaben an, dass ihr Riechvermögen nun „etwas besser“ sei, das entspricht 23,5 % und 3 gaben an, dass ihr Riechvermögen „besser“ geworden sei, welches 8,8 % entspricht.

Außerdem erfolgte ein Mann-Whitney-U-Test, um zu untersuchen, ob sich die Einschätzungen der Kontroll- und Patientengruppe signifikant voneinander unterscheiden. Dies konnte bei einer asymptotischen Signifikanz (2-seitig) von p=0,93 nicht gezeigt werden.

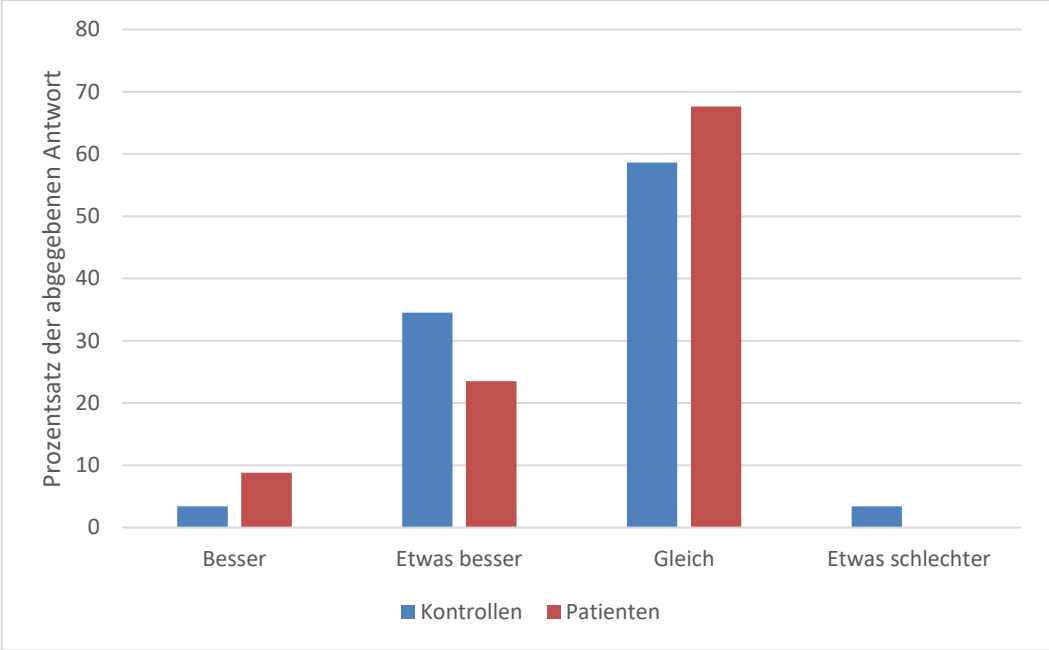


Abbildung 23: Prozentuale Anteile der abgegebenen Einschätzungen zur Riechvermögensänderung. Nebeneinander sind die Kontrollgruppe (blau) und die Patientengruppe (rot) vergleichend dargestellt.

4 Diskussion

Im Jahr 2016 wurde in Deutschland 101.799-mal eine submuköse Resektion und plastische Rekonstruktion des Nasenseptums sowie 118.780 operative Eingriffe an einer oder mehrerer Nasennebenhöhlen durchgeführt (Statistisches Bundesamt, 2017). Sehr häufig verbinden Patienten diesen Eingriff mit der Hoffnung auf eine verbesserte Nasenatmung, welche sich für einen Teil der Operierten auch erfüllt. (Schulze, 2011; Weile, 2016) Für viele jedoch, laut einigen Studien sogar für die Mehrheit, bleibt diese Hoffnung unerfüllt (Courtiss und Goldwyn, 1983; Dinis und Haider, 2002; Konstantinidis et al., 2005). Diese Patienten setzen sich somit unnötig den Risiken (Iro und Waldfahrer, 2005) eines operativen Eingriffes aus.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob die trigeminale Sensibilität auch ohne operative Eingriffe und stattdessen mit einem, von uns entworfenem, Trigeminalen Riechtraining (in Kapitel 2 „Material und Methoden“ beschrieben) verbessern könnte. Verbunden war dies mit der Frage, ob die Probanden dadurch auch eine Verbesserung der subjektiven Nasendurchgängigkeit erfahren würden. Es konnte mit der vorliegenden Studie empirisch nachgewiesen werden, dass intermittierende trigeminale Stimulation zu einer Verbesserung der trigeminalen Sensibilität führte. Dies war abhängig von der Compliance, also wie gewissenhaft die Probanden das angeordnete Training ausführten. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die subjektive Nasendurchgängigkeit der Patienten nach dem Training nicht mehr signifikant von der der gesunden Kontrollen unterschied.

4.1 Diskussion der Testergebnisse der trigeminalen Empfindlichkeit

4.1.1 Diskussion der Ergebnisse des CO_2-Stimulators-Tests

Es konnte gezeigt werden, dass sich die CO_2-Sensibilitität, als Maß für die trigeminale Sensibilität (Hummel et al., 2016), durch das von uns entworfene Trigeminale Training verbesserte, wenn man die gesamte Probandengruppe betrachtet.

Untersucht man die Auswirkungen des Trainings nach Gruppe, also nach Kontroll- und Patientengruppe getrennt, so zeigte die Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der trigeminalen Sensibilität, bei der Patientengruppe war der Effekt zunächst nicht signifikant. Dies ändert sich interessanterweise, wenn man in die Betrachtung nur diejenigen Patienten einbezieht, die das Trigeminale Training sehr gewissenhaft durchführten, in dem Fall also Compliance-Werte von größer/gleich 90 % aufwiesen. Bei diesen Patienten sank die CO_2-

Wahrnehmungsschwelle signifikant nach dem Training. Vergleicht man jene Patienten, welche die Anweisungen beflissentlich befolgten mit jenen, die eine Compliance von kleiner gleich 90 % aufwiesen, so sieht man im Diagramm einen deutlichen Unterschied im Trend zwischen den beiden Untergruppen (Abbildung 12). Bei letzterer konnte mit dem Wilcoxon-Test so denn auch keine signifikante Veränderung zu trigeminalen Sensibilität vor dem Training festgestellt werden. Dieser Zusammenhang von Compliance und niedrigerer CO_2-Wahrnehmungsschwelle in der Patientenkohorte erscheint logisch, da unter 3.2.2 ebenjene Korrelation für die gesamte Studiengruppe statistisch nachgewiesen wurde (zu sehen in Abbildung 13). Dennoch sei an dieser Stelle daraufhin gewiesen, dass der trigeminale Trainingseffekt in der Patientengruppe Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein sollte, da er in der vorliegenden Untersuchung auf dem 50-%-Compliance-Niveau nicht signifikant war. Das von uns für die Patientengruppe versuchsweise verwendete 90-%-Compliance-Niveau wirkt, selbstkritisch betrachtet, etwas willkürlich.

Unter 1.5 wurde die Frage gestellt, ob es möglich ist, die trigeminale Wahrnehmung in der Nase zu trainieren, oder ob es im Gegenteil vielleicht zu einer Desensibilisierung käme, so wie dies in der Studie von Dalton, Dilks und Hummel geschah (Dalton et al., 2006). Die Antwort lautet: Ja, es ist möglich den nasalen Nervus trigeminus zu trainieren. Das heißt, die trigeminalen Empfindungsschwellen waren nach dem Training signifikant herabgesetzt. Dass es nicht etwa zu einer Desensibilisierung der Probanden kam, so wie in Dalton et al., 2006, lag höchstwahrscheinlich vor allem daran, dass wir uns für eine intermittierende trigeminale Stimulation entschieden, während die Probanden bei Dalton bewusst einer dauerhaften Langzeitexposition mit einem Trigeminusreizstoff ausgesetzt waren (es wurde eine Essigsäurelösung in einen Raumluftbefeuchter gefüllt und den Probanden ins Schlafzimmer gestellt). Aufgrund jenes Experiments hätte man sogar annehmen können, dass die Probanden unserer Untersuchung weniger sensibel werden würden, desto häufiger sie die Riechtrainingseinheiten durchführten. Dies hätte dann zu einer negativen Korrelation von Compliance und trigeminaler Sensibilität führen können. Das Gegenteil war jedoch der Fall, was nahelegt, dass die von uns ausgewählte Anzahl und Frequenz der Riechtrainingseinheiten angemessen für das Vorhaben der Trigeminussensibilisierung war. Ab welcher Intensität und Frequenz der Reizexposition dieser Zusammenhang in Richtung einer trigeminalen Desensibilisierung kippt, könnte der Gegenstand zukünftiger Studien werden. Die von uns entdeckte Korrelation: „Disziplinierteres Training führt zu besserem Trainingsoutput“ erscheint recht intuitiv und viele Menschen kennen diesen Zusammenhang mutmaßlich aus persönlicher Erfahrung, sei es beim Erlernen einer neuen Sportart oder beim regelmäßigen Ausübens eines neuen Hobbys.

Die unter 1.5 erwähnte Beobachtung aus anderen Studien, dass die Patientengruppe eine geringere trigeminale Sensibilität besitzt als gesunde Kontrollen (Schulze, 2011; Hummel et al., 2016; Saliba et al., 2016; Weile, 2016), lässt sich auch bei der vorliegenden Arbeit reproduzieren. Die Ergebnisse unter 3.2.2 zeigen signifikant höhere CO_2-Wahrnehmungsschwellen für Patienten gegenüber gesunden Kontrollen. Frühere Studien zeigen mögliche Ursachen dafür auf: So gab eine Studie Benoliels Hinweise darauf, dass lang andauernde, chronische Sinusitiden zu verminderter trigeminaler Sensibilität in der Nase führen. Auch Linte et al. fanden Hinweise darauf, dass Entzündungsmediatoren die Empfindungsschwellen für trigeminale Rezeptoren erhöhen, woraus eine herabgesetzte Sensibilität resultiert (Linte et al., 2007). Ein weiterer Erklärungsansatz für das schlechtere Abschneiden der Patienten bei der trigeminalen Sensibilität ergibt sich mit einem Blick auf die ebenfalls beeinträchtigte olfaktorische Funktion. Mehrere Autoren beschrieben bereits in vorangegangenen Studien die vielfältigen Verbindungen und wechselseitigen Einflüsse des olfaktorischen und trigeminalen Systems (Kobal und Hummel, 1988; Gudziol et al., 2001; Frasnelli et al., 2007a). Auch in unserer Untersuchung entdeckten wir eine signifikante Korrelation zwischen dem Abschneiden im SDI-Test und den CO_2-Wahrnehnmungsschwellen. Die Patientengruppe schneidet signifikant schlechter ab, sowohl im SDI- als auch im CO_2-Stimulator-Test. Die Entwickler des CO_2-Stimulators fanden ebenfalls diesen Zusammenhang (Hummel et al., 2016). Durch die Interaktion der beiden Systeme könnte das schlechtere olfaktorische Riechvermögen somit die trigeminale Empfindlichkeit negativ beeinflusst haben.

Betrachtet man die absolute Differenz in Millisekunden zwischen Test 1 und 2, so fällt auf, dass der Betrag der Differenz der Kontrollgruppe signifikant größer ist als der der Patientengruppe. Obwohl die Kontrollen schon in Test 1 niedrigere CO_2-Schwellenwerte als die Patienten besaßen, gelang es ihnen dennoch, sich um einen höheren Wert zu verbessern als zweitere. Dadurch erhöhte sich der Abstand der durchschnittlichen Schwellenwerte zwischen den Gruppen in Test 2 gegenüber Test 1 sogar noch. Der nasale Trigeminus der gesunden Teilnehmer scheint empfänglicher zu sein für Trigeminales Training, oder lässt sich zumindest in kürzerer Zeit sensibilisieren, als der Trigeminus der Patienten. Die Entdeckung, dass ein Riechtraining effektiver für gesunde Teilnehmer als für Patienten sein kann, wurde bereits mit Hinblick auf die olfaktorische Riechschwelle in einer Metaanalyse festgestellt. Die Autoren jener Analyse mutmaßen, dass die periphere Regeneration der Riechbahn bei Patienten mit posttraumatischem, postinfektiösem oder idiopathischem Riechverlust länger dauert als bei anderen Studienteilnehmern (Sorokowska et al., 2017). Ein ähnliche Genese des verminderten Ansprechens der Patienten kann für die vorliegende Studie angenommen werden. In unserem Fall hätte somit die verzögerte bzw. verminderte periphere Trigeminusregeneration zur geringeren Verbesserung der trigeminalen Empfindungsschwelle bei Patienten geführt. Bedenkt man dies, erscheint es sinnvoll, den Trigeminus bereits zu trainieren, so-

lange er noch gesund ist. Ganz generell empfiehlt es sich somit den eigenen Alltag trigeminal (und natürlich ebenfalls olfaktorisch) achtsam wahrzunehmen.

Das signifikant höhere Durchschnittsalter der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe hat wahrscheinlich ebenfalls zum schlechteren Abschneiden der Patienten beigetragen. Verschiedene Autoren stellten in vorangegangenen Studien fest, dass fortgeschrittenes Alter mit einer geringeren trigeminalen Empfindlichkeit einhergeht (Murphy, 1983; Frasnelli und Hummel, 2003; Hummel et al., 2003; Hummel et al., 2016). Auch in unserer Untersuchung konnte eine Korrelation zwischen Alter und durchschnittlicher CO_2-Wahrnehmungsschwelle gefunden werden. Je älter die Teilnehmer, desto höher ihre CO_2-Wahrnehmungsschwelle.

In unserer Untersuchung zeigten Frauen signifikant niedrigere CO_2-Schwellenwerte als Männer. Dies steht im Einklang mit früheren Studien, welche ebenfalls bei Frauen eine höhere trigeminale Sensibilität feststellten (Cometto-Muñiz und Noriega, 1985; Hummel et al., 2016) und reiht sich ein in frühere Beobachtungen, dass Frauen auch über eine bessere olfaktorische Wahrnehmung verfügen (Doty et al., 1984).

Da der CO_2-Stimulator ein relativ neues Gerät zur Messung der intranasalen Trigeminusfunktion ist, soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass auch in unserer Studie die vom Entwickler erwähnte hohe Retest-Reliabilität (Hummel et al., 2016) bestätigt werden konnte. Die Korrelation zwischen den Ergebnissen der Probanden in Test 1 und 2 betrug $r=0,702$, bei einer zweiseitigen Signifikanz von $p<0,001$. Der CO_2-Stimulator hat sich in unserer Untersuchung als reliablere und validere Trigeminus-Messmethode im Vergleich zur Quetsche herausgestellt und war darüber hinaus auch weitaus nutzerfreundlicher für Untersucher und Probanden.

4.1.2 Diskussion der Ergebnisse der Lateralisationstestung

Das trigeminale Training hatte keinen Einfluss auf die Fähigkeit der Probanden Eucalyptol korrekt zu lateralisieren, das heißt zu bestimmen, ob der Eukalyptusduft durch den linken oder rechten Silikonschlauch aus den Plastikflaschen der Quetsche in die Nase stieg. Dies ist ein unerwartetes Ergebnis, denn wie unter 2.6 erklärt, ist die Lateralisationsfähigkeit der Nase vor allem eine Leistung des Trigeminus und die Lateralisationstestung galt und gilt als anerkanntes Instrument, um die Trigeminusfunktion der Nase zu messen (von Skramlik, 1925; Kobal et al., 1989; Cometto-Muñiz und Hernández, 1990; Frasnelli et al., 2010).

Es wurde also erwartet, dass die Probanden nach dem Training signifikant häufiger die richtige Antwort auf die Frage geben, ob sich die Eucalyptol gefüllte Flasche links oder rechts befand. Diese Erwartung wurde durch die vielversprechenden Ergebnisse im

CO_2Stimulatortest sogar noch bekräftigt. Doch weder zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Test 1 und Test 2, noch konnten solche zwischen den Gruppen gefunden werden. Auch dies ist überraschend, denn da sich Probanden und Patienten signifikant in ihrer CO_2-Schwellensensibilität unterscheiden, war zu erwarten, dass sich dieser Gruppenunterschied auch in der Lateralisationsfähigkeit niederschlägt. Das konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Nach der zwanzigmaligen Präsentation der Quetsche gaben die Probanden vor dem Training im Mittel 11,5 richtige Antworten, nach dem Training 10,9 richtige Antworten. Da pro Darbietung die Wahrscheinlichkeit die richtige Antwort zu geben (links vs. rechts) 0,5 war bewegt sich das erwartete Ergebnis für eine reine zufällige Beantwortung der 20 Darbietungen um den Wert 10, die Antworten der Probanden liegen so nah am Zufallswert, dass davon ausgegangen werden muss, dass die meisten sich zufällig für links oder rechts entschieden. Da es sich um einen Forced-Choice-Test handelte, mussten die Probanden, sich nach jeder Darbietung für eine Seite entschieden werden, auch wenn sie ahnungslos waren.

Worin könnten die Ursachen des unerwartet schlechten Abschneidens der Teilnehmer liegen? Zunächst muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass Lateralisationstestungen häufig mit 40 Darbietungen durchgeführt werden .(Kobal et al., 1989) Wegen der anderen zeitintensiven Untersuchungen im Versuchsablauf entschlossen wir uns beim Design der Studie mit Rücksicht auf Probanden und Untersuchende jedoch dazu, die Anzahl der Durchgänge von 40 auf 20 zu reduzieren. Die geringere Anzahl an Durchgängen erschwert es, signifikante Ergebnisse zu erhalten. Außerdem muss selbstkritisch erwähnt werden, dass zwischen den einzelnen Testrunden mit der Quetsche wahrscheinlich nicht immer das von anderen Autoren beschriebene 20 sekündliche Interstimulus-Intervall (Scheibe et al., 2014) eingehalten wurde, um eine Desensibilisierung zu verhindern. Ebenfalls stellt sich die Frage, ob die Probanden eventuell durch den unmittelbar vorher viermalig durchgeführten CO_2-Schwellentest ermüdet waren oder ihre Trigeminusempfindung in der Nase vielleicht durch die hohe Anzahl an stattgefunden Reizdarbietungen irritiert war. Für zukünftige Studien empfehlen wir die Anzahl der trigeminal stimulierenden Tests zu verringern oder die Zeitabstände zwischen den einzelnen Untersuchungen zu erhöhen. Eine weitere mögliche Ursache für das schlechte Abschneiden könnte sein, dass die Silikonschläuche, welche auf die Probenflaschen gesteckt waren (in Bild 6 zu sehen) zu tief in die Nasen der Probanden eingeführt wurden. Verschiedene Studien wiesen darauf hin, dass gerade der anteriore Teil der Nase besonders empfindlich für chemische, trigeminale Stimuli ist (Scheibe et al., 2008; Meusel et al., 2010; Scheibe et al., 2012). Durch ein zu tiefes Einführen der Silikonschläuche könnte ebenjener sensible Eingangsbereich der Nase überbrückt und zusätzlich, durch mechanische Stimulation, irritiert worden sein. Dies könnte zu Falschantworten geführt haben.

4.2 Diskussion der Fragebogendaten zur Nasenfreiheit

4.2.1 Diskussion der Beurteilung der Nasenatmung mittels VRS und NRS

Die Auswertung der Ergebnisse der Probandenbeurteilung der Nasenatmung auf der VRS und NRS ergab, dass vor dem Trigeminalen Training, also in Test 1, ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe bestand. Die Kontrollgruppe beurteilte dabei ihre Nasenatmung besser als die Patienten. Dies wurde erwartet, schließlich suchten die Patienten aufgrund eines persönlichen Leidensdrucks aktiv den Arztkontakt, während dies bei der Kontrollgruppe nicht der Fall war. Das letztere bei der Beurteilung der Organfunktion höhere Ergebnisse erzielen verwundert also nicht.

Eindrücklich ist, dass jener signifikante Unterschied nach dem Trigeminalen Training sowohl auf der VRS als auch der NRS verschwindet. Das bedeutet, dass es nach dem Training keinen signifikant nachweisbaren Unterschied mehr in der Beurteilung der Nasenatmung zwischen Patienten und gesunden Kontrollen gab. Zwar war die Veränderung zwischen Test 1 und 2 pro Gruppe betrachtet nicht signifikant, doch die Verbesserung der Nasenatmungsbeurteilung der Patienten hatte mit $p<0,1$ bei den VRS-Werten, bzw. $p=0,061$ bei den NRS-Werten, eine Tendenz in Richtung des Signifikanzniveaus von $p<0,05$. Diese Verbesserungstendenz war in der Patientengruppe auszumachen, nicht jedoch in der Kontrollgruppe. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass die Kontrollgruppe bereits vor dem Training höheren Werte auf den Beurteilungsskalen erreichte und durch die Endlichkeit der Skalen naturgemäß ein geringeres Steigerungspotenzial als die Patientengruppe hatte, welche mit niedrigeren Werten begann. Man könnte in dem Zusammenhang von einem Ceiling-Effekt (Deckeneffekt) reden. Zum anderen sollte jedoch auch kritisch erwähnt werden, dass durch die fehlende Verblindung der Studie, jeder Teilnehmer zu jeder Zeit wusste, ob er der als gesund angenommen Kontrollgruppe, oder der als nasal beeinträchtigt geltenden Patientengruppe zugeordnet war. Natürlicherweise verbanden die Patienten mit unserer Studie größere Hoffnungen auf eine Verbesserung ihrer Nasenatmung. Dass sich diese Hoffnung in wohlmeinenderen Bewertungen der Nasendurchgängigkeit in Test 2 durch die Patienten niederschlug, kann nicht ausgeschlossen werden. Jene theoretische Möglichkeit des erwünschten Antwortens erweist sich in der vorliegenden Studie als weniger problematisch, da, wie in den vorhergehenden Kapiteln (vor allem unter 1.5) beschrieben, die gefühlte Nasendurchgängigkeit schwer objektivierbar ist, sondern vielmehr von der subjektiven trigeminalen Empfindung abzuhängen scheint (Lindemann et al., 2008; Zhao et al., 2011). Dass die empfundene Nasenatmung der Patienten ein für Autosuggestion empfänglicher Vorgang ist, darf

angenommen werden. Solange jene Autosuggestion jedoch einseitig in Richtung einer freieren Nase wirkt, stört sie in vorliegendem Fall nicht. Im Gegenteil, der Leidensdruck des Patienten wäre verringert und dies wäre aus rein praktischen Gesichtspunkten betrachtet wünschenswert. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, dass ein signifikanter Unterschied der Differenzen der NRS-Werte von Test 1 und 2, ebenso wie bei den CO_2-Schwellen, zwischen Kontroll- und Patientengruppe besteht. Hier ist es allerdings die Patientengruppe, welche ihre Nasenfreiheit nach dem Training tendenziell positiver einschätzt, während bei den gesunden Kontrollen eine Tendenz Richtung negativerer Bewertung vorherrscht, und das obwohl die Kontrollen bei der CO_2-Schwellen-Differenz gegenüber den Patienten viel besser abschnitten. Ohne die eben erwähnte Möglichkeit des erwünschten Antwortens als Ursache auszuschließen, soll an dieser Stelle die Tatsache herausgehoben werden, dass die Patienten, obgleich ihr Trigeminus schwächer sensibilisiert wurde, einen höheren Nutzen für ihre gefühlte Nasenfreiheit aus dem Training zogen als die Kontrollen.

Interessanterweise findet sich bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung ein ähnliches Bild wie bei gruppengetrennter Betrachtung. In Test 1 bewerten weibliche Probanden ihre Nasenfreiheit signifikant besser als männliche, in Test 2 existiert kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Geschlechtern. Tatsächlich, und darin unterscheidet sich der Geschlechtervergleich vom Gruppenvergleich, verliert ebenfalls der Unterschied in den CO_2-Wahrnehmungsschwellen zwischen Frauen und Männern in Test 2 seine Signifikanz, wenn auch mit $p=0,051$ nur knapp. Es scheint so, als rücke das Teilnehmerfeld in der Nasenfreiheitsbewertung in Test 2 zusammen, da sich zwischen den Geschlechtern und den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung mehr feststellen lassen. Bei der Erklärung der sich annähernden Nasenatmungseinschätzungen zwischen den Geschlechtern kommt, genauso wie bei der Angleichung zwischen den Gruppen, der oben erwähnte Deckeneffekt bei der Bewertungsskala in Frage, aber auch psychologische Effekte durch die Erwartungshaltung der Teilnehmer und fehlende Verblindung der Studie sind möglich. So fällt auf, dass jene, gesunde Kontrollen und Frauen, die sich in Test 1 besser bewerteten, sich in Test 2 leicht, wenn auch nicht signifikant auf der NRS verschlechterten. Umgekehrt gab es eine leichte, ebenfalls nicht signifikante Verbesserungstendenz der sich in Test 1 schlechter einschätzenden Patienten und Männer in Test 2. Es wirkt, als hätte das Trigeminale Training eine egalisierende Wirkung auf die gefühlte Nasenfreiheit des Probandenfeldes. Erwähnt werden muss jedoch an dieser Stelle, dass auch die Geschlechterverhältnisse innerhalb der Versuchsgruppen (Patientengruppe 43 % Frauenanteil, Kontrollgruppe 60 % Frauenanteil) zum beobachteten Geschlechtereffekt beitrugen.

Bemerkenswert ist ebenfalls der gefundene Zusammenhang zwischen trigeminaler Sensibilität und Nasenfreiheitsbewertung ($r=0,46$). Dies steht im Einklang mit vorangegangenen Stu-

dien, welche feststellten, dass es der Trigeminus ist, welcher den Luftstrom in der Nase misst (Eccles und Jones, 1983; Nishino et al., 1997; Lindemann et al., 2008). Besagte „Drehzahlmesserfunktion“ des Trigeminus in der Nase, ist das Fundament auf Grund dessen die vorliegende Studie durchgeführt wurde. Insofern war die gefundene Korrelation erwartet worden. Ihr Vorhandensein spricht für die Validität unserer Messungen.

Außerdem stellte sich heraus, dass das Alter der Probanden eine signifikante Kovariable war, je älter die Teilnehmer, desto höher war im Mittel der Unterschied der Nasenfreiheitsbewertung zwischen Test 1 und 2. Dies muss nicht zwingend bedeuten, dass ältere Menschen empfänglicher sind für die Effekte des Trigeminalen Trainings. Eher liegt die Ursache dieser gefundenen Relation wohl im, verglichen zur Kontrollgruppe, hohen Alter der Patientenpopulation. Die Patientengruppe war es jedoch auch, welche eine Verbesserungstendenz in der Nasendurchgängigkeit zeigten und so entstand wohl der gefunden Zusammenhang von Veränderung der Nasenatmungsbewertung und Patientenalter.

Kurioserweise gaben aus der gesunden Kontrollgruppe zwei Probanden bei der Wiedervorstellung nur eine Einschätzung der rechten Nasenseite an, nicht jedoch der linken. Dies liegt wahrscheinlich am Layout des verwendeten Fragebogens. Für kommende Befragungen sollte eine Layoutüberarbeitung zum Zwecke der einfacheren Verständlichkeit erwogen werden.

4.2.2 Diskussion der Beurteilung der Veränderung der Nasenatmung mittels VRS nach dem Training

Etwa drei von vier Probanden (76,2 %) waren der Meinung, dass sich ihre Nasenfreiheit durch das Training nicht verändert hat. Zwar hatten bei dem verbleibenden Viertel die Mehrheit das Gefühl, dass sich der Zustand der Nasenfreiheit im Vergleich zu vor dem Training verbesserte, dennoch hätten wir uns hier einen größeren Effekt erhofft. Überraschend ist auch, dass es keine signifikanten Unterschiede in den Antworten zwischen den Gruppen gibt, denn auf der ersten VRS und der NRS konnten durchaus Unterschiede bezogen auf den Effekt des Trainings zwischen Patienten- und Probandengruppe festgestellt werden. Bei der direkten Abfrage der empfundenen Veränderung zeigt sich dies nur in Ansätzen, zum Beispiel bei der Häufigkeit der abgegebenen Antwort „Besser“. Hier gaben 6,9 % der Kontrollen an, dass ihre Nasenatmung besser geworden sei, bei den Patienten waren immerhin 14,7 % der Meinung. Umgekehrt verhält es sich am unteren Ende der Skala. Schlechteste abgegebene Antwort war in beiden Gruppen: „Etwas Schlechter“, dies gaben nur 2,9 % der Patienten an, jedoch 10,3 % der Kontrollen. Hier kann nur gemutmaßt werden, warum jeder 10. Teilnehmer der Kontrollgruppe der Meinung war, dass seine Nasenfreiheit zum Zeitpunkt des Test 2 etwas schlechter gewesen wäre als zum Zeitpunkt des Test 1. Auffällig war, dass

einige Probanden zum Zeitpunkt des zweiten Tests äußerten, dass sie eine Erkältung hätten und ihre Nase verstopft sei. Oft fragten jene verschnupften Teilnehmer, ob sie ihre aktuelle, krankheitsbedingt verstopfte Nase oder lieber die angenommene gesunde Nasenfreiheit bewerten sollen. Die Teilnehmer wurden daraufhin stets angehalten, den aktuellen Zustand ihrer Nase ehrlich zu beurteilen, auch wenn diese erkältungsbedingt verstopft sei. Eventuell liefern jene, zur Wiedervorstellung verschnupften, Probanden einen Erklärungsansatz, für die etwas schlechter empfundene Nasenfreiheit. Für zukünftige Studien zur Nasenatmungsbeurteilung sollte erwogen werden den Versuchszeitraum so stark als möglich in die Sommermonate zu verschieben, um den Einfluss des Störfaktors Rhinitis acuta zu minimieren.

4.3 Diskussion der Riechtestergebnisse und der Fragebögen zum Riechvermögen

4.3.1 Diskussion der Ergebnisse des SDI-Tests

Obwohl das Augenmerk der vorliegenden Studie vor allem auf dem Nervus trigeminus lag, haben wir uns entschlossen, auch eine umfangreiche Untersuchung der Funktion des Nervus olfactorius durchzuführen. Dies geschah mithilfe des SDI-Tests, welcher unter 2.4 ausführlich beschrieben wird. Seine Berechtigung erhielt die zeitaufwändige Durchführung des gesamten Tests bei allen 86 Teilnehmern, neben einer rein wissenschaftlichen Neugier, vor allem durch die von anderen Autoren dokumentierten, vielfältigen Verbindungen und Interaktionen des trigeminalen und olfaktorischen Systems (siehe 1.4) (Hummel et al., 1996; Gudziol et al., 2001).

Bei der Auswertung der gewonnen SDI-Werte zeigte sich ein starker Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe. Sowohl in Test 1 als auch in Test 2 schnitt die Kontrollgruppe signifikant besser als die Patientengruppe im SDI-Test ab. Dies deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren (Landis et al., 2010) und lässt sich in dieser Studie abermals bei den Ergebnissen des CO_2-Stimulators beobachten: Auch dort schnitt die Patientengruppe signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe (siehe 3.2.2). Worin könnten die Ursachen für diesen Gruppenunterschied liegen?

Der augenscheinlichste Grund liegt in der Auswahl der Probanden. Die Teilnehmer der Patientengruppe wurden aus der Sprechstunde der HNO-ärztlichen Ambulanz sowie der Riech- und Schmecksprechstunde der HNO Klinik, des Universitätsklinikums Dresdens rekrutiert. Menschen, welche dort vorstellig werden, haben naturgemäß ein HNO-Problem. Betrachtet man nur die Nase, so sind es meist eine Nasenatmungsbehinderung oder eine Riechminderung/-störung, welche die Patienten veranlasste vorstellig zu werden. Da die Kontrollgruppe

sich aus Probanden ohne HNO-Beschwerden zusammensetzte, verwundert es nicht, dass die Kontrollen signifikant besser im Riechtest abschneiden als die Patienten.

Des Weiteren bestehen vielfältige Wechselwirkungen zwischen einer verstopften Nase und Hyp- bzw. Anosmie. Rhino-Sinusitiden gelten als eine der Hauptgründe für verminderten Riechvermögen, wie zahlreiche Studien belegen.(Aiba und Nakai, 1991; Deems et al., 1991; Egawa, 1995; Rombaux et al., 2008; Litvack et al., 2009)

Einige Autoren vermuten, dass die Entzündungsprozesse im Zuge von Rhino-Sinusitiden eine Ursache für die Abnahme des Riechvermögens im höheren Alter darstellen (Aiba und Nakai, 1991). Dass das Riechvermögen im Bevölkerungsdurchschnitt mit zunehmendem Alter abnimmt, wurde bereits in mehreren Studien gezeigt (Venstrom und Amoore, 1968; Hummel et al., 2002). Das signifikant höhere Alter der Patientengruppe gegenüber der Kontrollgruppe, trägt somit auch zum schlechteren Abschneiden der Patienten im SDI-Test bei.

Wie unter 1.4 beschrieben sind die olfaktorische und trigeminale Wahrnehmung zwei verbundene Systeme, welche sich wechselseitig beeinflussen. Wie bereits unter 4.1.1 erwähnt, wird in Studien oft der Einfluss einer olfaktorischen Beeinträchtigung auf die trigeminale Empfindung beschrieben (Hummel et al., 1996; Gudziol et al., 2001; Hummel, Iannilli et al., 2009). Es gibt jedoch auch Publikationen, welche darauf hinweisen, dass ein nicht funktionierender Trigeminus ebenfalls einen vermindernden Einfluss auf das olfaktorische System haben kann (Husner et al., 2006). Es scheint, als ob es sich hierbei um ein Henne-Ei-Problem handeln könnte, da es schwierig auszumachen ist, ob zuerst die olfaktorische Wahrnehmung beeinträchtigt war und diese dann die trigeminale negativ beeinflusst hat oder andersherum, oder ob es sich um simultan ablaufende Prozesse handelt. Bei der Ursachensuche für die Gruppenunterschiede im SDI-Test sollte ein initial verschlechterter nasaler Trigeminus somit jedoch auch in Betracht gezogen werden. In der vorliegenden Studie konnte in Test 2 eine signifikante Korrelation zwischen den Ergebnissen des SDI-Testes und des CO_2-Stimulators gefunden werden. Dies unterstützt die Beobachtung anderer Autoren, dass sich beide Systeme wechselseitig beeinflussen.

Bei beiden Gruppen konnte in Test 2 eine signifikante Verbesserung des SDI-Wertes gegenüber Test 1 beobachtet werden. Die Kontrollgruppe verbesserte ihren SDI-Wert im Schnitt um 4,9 %, die Patientengruppe im Schnitt um 11,2 %. Relativ gesehen konnten die Patienten olfaktorisch also sogar mehr vom Trigeminalen Training profitieren als die Kontrollen. Dies überrascht nicht, denn die Patienten hatten mit durchschnittlich 18,1 erreichten Punkten in Test 1 gegenüber den 35,6 Punkte der Kontrollen ein viel höheres Verbesserungspotential. Dass diese olfaktorische Verbesserung eintritt, wurde erwartet, denn verschiedene Studien belegen, dass ein olfaktorisches Training über einen gewissen Zeitraum zu einem verbesserten Abschneiden in Riechtests führt (Hummel, Rissom et al., 2009; Damm et al., 2014).

Über oben erwähnte Verbindungen zwischen dem olfaktorischen und trigeminalen System könnte eine Verbesserung des olfaktorischen Riechens auch zu einer Verbesserung der trigeminalen Empfindung geführt haben. Tatsächlich fand alle Teilnehmer betrachtet eine signifikante Verbesserung der trigeminalen Sensibilität statt. Genauso gut könnte es jedoch sein, dass jene verbesserte trigeminale Sensibilität einen positiven Einfluss auf das olfaktorische System hatte. Das Ursache-Wirkungs-Problem lässt sich mit der vorliegenden Studie nicht abschließend klären.

4.3.2 Diskussion der Ergebnisse der olfaktorischen Selbsteinschätzung der Probanden

Die Einschätzung des eigenen Riechvermögens unterschied sich sowohl auf der VRS als auch auf der NRS zwischen den beiden Versuchsgruppen. Die Kontrollen schätzten ihre Riechfähigkeiten jeweils signifikant besser ein als die Patienten. Wie schon bei der Beurteilung der Nasenfreiheit diskutiert, ist dieser Unterschied in der Selbstbeurteilung zwischen den beiden Gruppen wenig überraschend. Neben den objektivierbaren physiologischen Riechbeeinträchtigungen der Patienten könnte auch hier die Erwartungshaltung an die Rolle des Patienten, welcher einen Arzt nicht grundlos aufsuchen möchte, in die abgegebene Beurteilung mit hineinspielen. Eindrucksvoll lässt sich der Unterschied zwischen Kontroll- und Patientengruppe in Abbildung 22 erkennen: Während die Kontrollen vor und nach dem Training ihr Riechvermögen im Median mit 7 angeben, erreichen die Patienten vor dem Training nur einen Median von 2 und danach immerhin einen von 3.

Auffallend ist, dass sich sowohl bei der Kontroll- als auch bei der Patientengruppe nach dem Training keine signifikanten Verbesserungen in der Selbsteinschätzung des Riechvermögens auf der VRS und NRS zeigen. Dies ist verwunderlich, denn im objektiven und validen SDI-Test erreichten beide Gruppen jeweils einen signifikanten höheren Wert nach dem Training. Es bestand also eine Diskrepanz zwischen gefühltem und gemessenem Riechvermögen. Dass die persönliche Einschätzung und die quantitativ (etwa durch einen SDI-Test) erfasste olfaktorische Funktion von Probanden voneinander abweichen können, haben jedoch auch andere Autoren bereits festgestellt (Nordin et al., 1995; Murphy, 2002; Landis, 2003).

Ebenfalls zeigte sich, wie auch schon bei der Beurteilung der Nasenatmung, eine Tendenz in Richtung signifikanter Veränderung, mit p=0,12 auf der VRS bzw. p=0,1 auf der NRS bei den Patienten. Dieses näher am 5 % Signifikanzniveau liegende Ergebnis der Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe spiegelt sich auch in den Ergebnissen des SDI-Tests wider, in denen die Patientengruppe ein stärker signifikantes Ergebnis erzielt als die Kontrollgruppe. Insgesamt ist jedoch eine gewisse Diskrepanz in der Interozeption der Probanden und den

im CO_2-Stimulator oder, wie in diesem Fall, im SDI-Test ermittelten Werte festzustellen. Obwohl sich die Gruppen signifikant in den Tests verbessern zeigt sich dies nicht in einer signifikant besseren Selbsteinschätzung der Probanden.

In Abbildung 20 ist der Gruppenunterschied zwischen Kontrollen und Patienten grafisch gut zu erkennen: blau (die Kontrollen) ist nach links in den positiven Bereich und rot (die Patienten) nach rechts in den negativen Bereich verschoben. Positiv aufgefallen ist, dass sich nach dem Training der Anteil der Patienten, welche antworteten, dass sie keine Riechwahrnehmung hatten von 26,5 % auf 17,6 % verringerte. Bedenkt man die immense persönliche Bedeutung dieser Werte für den einzelnen Patienten, welcher zuerst nicht riechen konnten und nun zumindest ein wenig, ist dies eine hocherfreuliche Entwicklung. Dass bei den Patienten eine stärkere Tendenz in Richtung signifikanter Verbesserung nach dem Training vorliegt ist mutmaßlich auch darin begründet, dass sie durch ihr schlechtes Abschneiden in Test 1 ein viel größeres Potenzial zur Verbesserung als die gesunden Kontrollen besitzen, welche schon bei der ersten Untersuchung am oberen Ende der Skala rangierten.

Wie bereits oben erwähnt, sieht man in Abbildung 21 die Veränderung der olfaktorischen Selbsteinschätzung nach dem Training, ermittelt anhand der NRS Einschätzungen der Probanden. In Abbildung 22 sieht man die selbsteingeschätzte Veränderung aufgetragen. Beide Grafiken zeigen eine Tendenz nach links zu den Werten im „besser“-Bereich. Bemerkenswert ist, dass kein einziger Patient der Meinung war, dass sich sein Riechvermögen durch das Training verschlechtert habe. 32,3 % der Patienten gaben an, dass sich ihr Riechvermögen verbesserte, die Übrigen meinten, es sei unverändert. Die beschriebene (nicht signifikante) Tendenz steht im Einklang mit der wissenschaftlichen Studienlage, welche ein verbessertes Riechvermögen bei Personen mit Riechverminderung und -verlust nach Riechtraining beschreibt (Hummel, Rissom et al., 2009).

Außerdem konnte eine Korrelation zwischen Nasenfreiheits- und Riechvermögensbewertung für die Kontrollgruppe gefunden werden. Das heißt, je besser die Kontrollprobanden ihre Nasenfreiheit einschätzten, desto besser schätzten sie auch ihr Riechvermögen ein und umgekehrt. Obwohl dieser Effekt nicht im gleichen Maß für die Patientengruppe nachgewiesen werden konnte, stellten wir eine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen der Nasenfreiheits- und Riechvermögensbewertungen fest. Wessen Nasenfreiheit sich veränderte, dessen Riechvermögen veränderte sich also sehr wahrscheinlich auch. Einen Zusammenhang zwischen eingeschätztem Riechvermögen und Nasenfreiheit konnten auch vorangegangene Studien bereits feststellen (Landis, 2003).

4.4 Allgemeine Methodenkritik

4.4.1 Kritik der Probandenauswahl

Bei der Auswahl der Probanden ist der große Altersunterschied zwischen der Kontroll- und Patientengruppe kritisch zu betrachten. Letztere war mit durchschnittlich 58,1 Jahren mehr als 20 Jahre älter als die Kontrollgruppe, die im Schnitt nur 36,7 Jahre alt war. Mehrere vorausgegangene Studien konnten zeigen, dass die trigeminale Empfindlichkeit mit zunehmendem Alter abnimmt (Murphy, 1983; Hummel et al., 1998; Frasnelli und Hummel, 2003). Für weitergehende Studien zur Effektivität sollte somit auf eine annähernd gleiche Altersstruktur in der Patienten- und Kontrollgruppe geachtet werden, damit die beobachteten Auswirkungen des Trigeminalen Trainings so wenig wie möglich durch eventuell überlagernde Alterseffekte verzerrt werden. Außerdem ist noch nicht bekannt, ob sich die Trainierbarkeit des Trigeminus mit dem Alter der Probanden ändert. Dies könnte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Für die Differenzierung der Effektivität des Trigeminalen Trainings, getrennt nach dem Grad der anatomischen Obstruktion der Nase, wäre die Erhebung eines entsprechenden Bewertungscores, etwa des Lund-Kennedy-Scores günstig gewesen (Lund und Kennedy, 1997). Dessen Verwendung empfiehlt sich für künftige Studien, um zu untersuchen, ob auch Patienten mit starker anatomischer Obstruktion der Nase von einem Trigeminalen Training ausreichend genug profitieren, dass ein operativer Eingriff nicht mehr nötig ist.

4.4.2 Kritik von Material und Methoden

Ganz allgemein lässt sich der Studienaufbau kritisieren. Um eine validere Aussage zur Wirksamkeit des Trigeminalen Trainings zu treffen wäre es zuträglich gewesen, neben der gesunden Kontrollgruppe, welche das gleiche Training wie die Patienten absolvierte, auch noch eine Kontrollgruppe zu etablieren, welche kein Training oder ein Training mit kaum trigeminal stimulierenden Substanzen absolviert hätte. Eventuell würde sich so zeigen lassen, ob ein besseres Abschneiden in Test 2 einfach nur auf die bessere Vertrautheit mit den verwendeten Testverfahren seitens der Probanden zurückzuführen ist. Anzumerken ist, dass sich in der ersten Studie zum CO_2-Stimulator (durchgeführt vom Erfinder des Geräts) keine Trainingseffekte durch reines Absolvieren des Testes, sondern im Gegenteil eine hohe Reliabilität und Validität in der Messung des Geräts zeigten (Hummel et al., 2016).

Während der Datenaufnahme und bei der anschließenden Auswertung wurden ebenfalls verschiedene Verbesserungsmöglichkeiten im Studienablauf offensichtlich. Ein genauer Blick

auf den Patientenfragebogen offenbart etwa, dass keine der numerischen Ratingskalen einen Nullpunkt besitzt, sie beginnen erst bei der Ziffer 1. Ein Proband, welcher gar kein Riechempfinden besaß, war somit gezwungen, eine 1 anzukreuzen anstelle einer 0.

Unter Kapitel 2 Material und Methoden wird beschrieben, dass sich die VOC-Messung der Probenfläschchen mittels des Photoionisationsdetektors PhoCheck 8000 als nicht gangbarer Weg herausstellte. Die vom Gerät angezeigten ppm-Werte unterlagen sehr hohen Schwankungen und eine reliable Messung ließ sich nicht bewerkstelligen. Auch eine Einsendung zum Hersteller des Gerätes brachte keine Besserung. Es bleibt die Überlegung, ob vielleicht Störgrößen die Geruchsmessung beeinflusst haben. Die verwendete Kappe für die Abschirmung der Messsonde des PhoCheck bestand aus Plastik, welches selbst VOC absondert. Hier wäre es ratsamer gewesen, eine Metallkappe, etwa aus Aluminiumfolie, zu verwenden. Des Weiteren wird von anderen Autoren darauf hingewiesen, dass Änderungen der Luftfeuchtigkeit die Messergebnisse eines Photoionisationsdetektors wesentlich beeinflussen können, genauso wie Staub und größere Mengen von Kohlendioxid (Hebisch et al., 2009). Leider wurden die VOC-Messungen der Proben von uns im gleichen Laborraum vorgenommen in welchem auch die apparativen Tests mit den Probanden durchgeführt wurden. Das heißt, auch die Messung der trigeminalen Sensibilität mittels CO_2-Stimulator fand in ebenjenem Raum statt, genauso wie der Austausch der CO_2-Flaschen, bei dem oft Kohlenstoffdioxid freigesetzt wurde. Zusätzlich dazu gab es noch einen CO_2-Wandanschluss, welcher gelegentlich geöffnet wurde. Abgesehen davon, dass Luftfeuchtigkeit und Staubdichte im Raum nicht kontrolliert wurden, war eine erhöhte Kohlenstoffdioxidkonzentration also sehr wahrscheinlich. Dies könnte die Messergebnisse des PhoCheck 8000 verzerrt haben. Für künftige Messungen mithilfe eines PID empfiehlt es sich, einen eigenen Raum mit kontrollierten Messbedingungen einzurichten.

Um die Compliance der Probanden zu steigern und um die Abfrage der Trainingscompliance zu Test 2 weniger empfänglich für Erinnerungsverzerrung zu machen, bietet es sich an, für zukünftige Studien den Probanden ein Trainingstagebuch mit an die Hand zu geben, in welchem sie täglich notieren ob, und wie oft sie das angeordnete Training ausgeführt haben.

4.5 Ausblick

Künftige Studien könnten untersuchen, ob die Trainierbarkeit des nasalen Trigeminus und die Verbesserung der subjektiven Nasendurchgängigkeit vom Alter der Probanden abhängig ist. Außerdem empfiehlt es sich, das Studiensetting auf den „Placebo“-Effekt zu prüfen, also eventuell Riechproben mit nicht trigeminaler Komponente für eine Kontrollgruppe zu verwenden. Ebenso könnte man eine Kontrollgruppe ohne Trigeminales Training zur ersten und zweiten Testung einbestellen, um zu überprüfen, wie groß der Trainingseffekt bzw. Geschicklichkeitszugewinn durch Absolvieren der Tests ist. Auch sollte sich eine zukünftige Untersuchung zu ähnlichem Thema der Frage widmen, inwiefern der Trainingsnutzen der Probanden von der Ursache der zugrundeliegenden Nasenatmungsbehinderung abhängig ist. Ob sich zum Beispiel Patienten mit anatomisch „greifbarer“ nasaler Obstruktion von Patienten mit subjektiver Nasenatmungsbeeinträchtigung ohne anatomisches Äquivalent im Ergebnis unterscheiden. Auch die Beständigkeit des trigeminalen Trainingseffektes, also wie lange nach dem Ende des Trainings sich der Effekt noch nachweisen ließe, wäre ein interessantes Forschungsthema. Des Weiteren verbleibt zu untersuchen, wie sich die Ergebnisse des Trigeminalen Trainings durch längere oder kürzere Trainingszeiträume verändern. Könnten die Patienten vielleicht gegenüber den gesunden Kontrollen beim Trainingseffekt aufholen, wenn es länger dauerte? Für zukünftige Untersuchungen ergeben sich auf Basis unserer Studie somit vielfältige Anknüpfungspunkte.

5 Zusammenfassung und Erkenntnisse

Ziel: Die Ursache für eine verringerte gefühlte Nasendurchgängigkeit beim Menschen liegt nicht nur in anatomischen Obstruktionen der nasalen Atemwege, sie kann ebenfalls von einer verringerten trigeminalen Sensibilität herrühren, da der intranasale Trigeminus der Nerv ist, welcher den nasalen Luftstrom registriert und das Gefühl einer freien Nase an das Gehirn vermittelt. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich die trigeminale Sensibilität durch intermittierende Stimulation steigern lässt und ob dies zu einer gefühlten Verbesserung der Nasendurchgängigkeit führt.

Methoden: 35 Patienten (M_{Alter} =58,4 Jahre; SD=14,8; Min_{Alter}=21 Jahre;Max_{Alter}=79 Jahre; 43 % weiblich) und 30 gesunde Kontrollen (M_{Alter} =36,7 Jahre; SD=14,5; Min_{Alter}=20 Jahre; Max_{Alter}=73 Jahre; 60 % weiblich) von insgesamt 86 teilnehmenden Probanden wurden für die Auswertung berücksichtigt (Einschlusskriterium war eine Compliance von ≥ 50 %). Es gab zwei Testzeitpunkte zwischen denen ein zweimonatiges „Trigeminales Training" durchgeführt wurde. Getestet wurden jeweils die trigeminale Sensibilität durch CO_2-Stimulation sowie Geruchslateralisationstestung, olfaktorisches Riechempfinden mittels SDI-Tests, sowie die Einschätzung der Nasendurchgängigkeit und des Riechempfindens mittels Ratingskalen.

Ergebnisse: Die gesamte Probandengruppe betrachtend führte „Trigeminales Training" zu einer signifikanten Verbesserung der trigeminalen Sensibilität (p=0.027), wobei bei den gesunden Kontrollen ein stärkerer Effekt als bei den Patienten zu beobachten war (betrachtet man nur die Gruppe der Patienten, war der Effekt nicht signifikant). Der Trainingseffekt korrelierte mit der Compliance der Probanden. Während die gesunden Kontrollen vor dem Training ihre Nasendurchgängigkeit signifikant besser einschätzten als die Patienten, war nach dem Training kein signifikanter Unterschied mehr in der Beurteilung der Nasendurchgängigkeit von Kontrollen und Patienten festzustellen. Die Lateralisationsfähigkeit blieb durch das Training unbeeinflusst.

Zusammenfassung: „Trigeminales Training" führt zu einer signifikant erhöhten trigeminalen Sensibilität für die Gesamtgruppe, wobei der Erfolg des Trainings abhängig ist von der Compliance der Probanden. Der anfängliche Nachteil der Patientengruppe gegenüber der gesunden Kontrollgruppe im Empfinden der Nasendurchgängigkeit war nach dem Training ausgeglichen. Keine der beiden Gruppen verbesserte sich jedoch signifikant in der empfundenen Nasendurchgängigkeit. Ob Patienten langfristig und signifikant vom „Trigeminalen Training" profitieren, sollte Gegenstand weiterführender Studien sein.

Die vorliegende Studie wurde das erste Mal veröffentlicht in: „European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2018) 275:1783–1788" with the title: „Effects of "trigeminal training" on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency" by Anna Oleszkiewicz*, Timo Schultheiss*, Valentin A. Schriever,Jana Linke, Mandy Cuevas, Antje Hähner and Thomas Hummel (Oleszkiewicz et al., 2018). *Anna Oleszkiewicz und Timo Schultheiß teilen sich die Erstautorenschaft.

6 Summary

Purpose: Patients with the feeling of a congested nose do not always suffer from an anatomical obstruction, but might just have a low trigeminal sensitivity, which prevents them from perceiving the nasal airstream. We examined whether intermittent trigeminal stimulation increases sensitivity of the nasal trigeminal nerve and whether this effect is accompanied by subjective improvement of nasal breathing.

Method: Thirty-five patients (M_{age}=58.4 years; SD=14.8; Min_{age}=21 years; Max_{age}=79 years; 43 % females) and thirty healthy controls (M_{age}=36.7 years, SD=14.5; Min_{age}=20 years; Max_{age}=73 years; 60 % females) out of a total of eighty-six participants were considered (inclusion criterion was a compliance of ≥ 50 %). The study comprised of two sessions separated by "trigeminal training". During each session, trigeminal sensitivity towards CO_2, trigeminal lateralization abilities, ratings of nasal patency and olfaction were assessed. Olfaction was also measured using the TDI-test.

Results: "Trigeminal training" had a significantly positive effect on trigeminal sensitivity in the overall group, (p=0.027), though this effect was stronger in the healthy controls than in patients (the patient group itself did not benefit significantly from the training). The positive effect depended on the training compliance of the participants. "Trigeminal training" had no effect on lateralization abilities of the subjects. While patients rated their nasal patency significantly worse than controls did before the training, there was no longer any significant group differences in patency ratings after the training.

Conclusions: "Trigeminal training" consisting of intermittent presentation of diverse stimulants led to an increase of trigeminal sensitivity in the overall group, but this effect depended on the training compliance. The initial difference in nasal patency ratings between controls and patients disappeared after the training. Neither of the groups increased significantly in their subjective patency ratings. Whether patients would benefit significantly and in the long-term should be covered by future studies.

The present study was also published in: „European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2018) 275:1783–1788" with the title: „Effects of "trigeminal training" on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency" by Anna Oleszkiewicz*, Timo Schultheiss*, Valentin A. Schriever,Jana Linke, Mandy Cuevas, Antje Hähner and Thomas Hummel (Oleszkiewicz et al., 2018).

*Anna Oleszkiewicz and Timo Schultheiss contributed equally.

doi.org/10.1007/s00405-018-4993-5

7 Literaturverzeichnis

31. BImSchV. 2001. 31. BImSchV.

Aiba T, Nakai Y. 1991. Influence of Experimental Rhino-sinusitis on Olfactory Epithelium. Acta Otolaryngol (Stockh), 111(sup486):184–192.

Alarie Y. 1973. Sensory irritation by airborne chemicals. CRC Crit Rev Toxicol, 2(3):299–363.

Anton F, Peppel P. 1991. Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. Neuroscience, 41(2–3):617–628.

Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G. 2014. Duale Reihe Anatomie. Georg Thieme Verlag (Kapitel M2, Kapitel M4).

Baraniuk JN, Kim D. 2007. Nasonasal reflexes, the nasal cycle, and sneeze. Curr Allergy Asthma Rep, 7(2):105–111.

Behrbohm H, Tardy E. 2003. Funktionell-ästhetische Chirurgie der Nase: Septorhinoplastik. Georg Thieme Verlag (Kapitel 4).

Behrendt H-J, Germann T, Gillen C, Hatt H, Jostock R. 2004. Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. Br J Pharmacol, 141(4):737–745.

Benoliel R, Biron A, Quek SYP, Nahlieli O, Eliav E. 2006. Trigeminal neurosensory changes following acute and chronic paranasal sinusitis. Quintessence Int Berl Ger 1985, 37(6):437–443.

Boenninghaus H-G, Lenarz T. 2007. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer-Verlag (Kapitel 6.3.2, S 129).

Cain WS. 1976. Olfaction and the common chemical sense: some psychophysical contrasts. Sens Processes, 1(1):57–67.

Cain WS. 1990. Perceptual characteristics of nasal irritation. Chem Senses, 2:43–58.

Cain WS, Murphy CL. 1980. Interaction between chemoreceptive modalities of odour and irritation. Nature, 284(5753):255–257.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1984. Temporal integration of pungency. Chem Senses, 8(4):315–327.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS. 1998. Trigeminal and olfactory sensitivity: comparison of modalities and methods of measurement. Int Arch Occup Environ Health, 71(2):105–110.

Cometto-Muñiz JE, Cain WS, Abraham MH. 2005. Determinants for Nasal Trigeminal Detection of Volatile Organic Compounds. Chem Senses, 30(8):627–642.

Cometto-Muñiz JE, Hernández SM. 1990. Odorous and pungent attributes of mixed and unmixed odorants. Percept Psychophys, 47(4):391–399.

Cometto-Muñiz JE, Noriega G. 1985. Gender differences in the perception of pungency. Physiol Behav, 34(3):385–389.

Courtiss EH, Goldwyn RM. 1983. The effects of nasal surgery on airflow. Plast Reconstr Surg, 72(1):9–21.

Croy I, Bojanowski V, Hummel T. 2013. Men without a sense of smell exhibit a strongly reduced number of sexual relationships, women exhibit reduced partnership security – A reanalysis of previously published data. Biol Psychol, 92(2):292–294.

Daiber P, Genovese F, Schriever VA, Hummel T, Möhrlen F, Frings S. 2013. Neuropeptide receptors provide a signalling pathway for trigeminal modulation of olfactory transduction. Eur J Neurosci, 37(4):572–582.

Dalton P, Dilks D, Hummel T. 2006. Effects of long-term exposure to volatile irritants on sensory thresholds, negative mucosal potentials, and event-related potentials. Behav Neurosci, 120(1):180.

Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, Frey S, Charalampakis I, Beule A, Renner B, Hummel T, Hüttenbrink K-B. 2014. Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study: Olfactory Training. The Laryngoscope, 124(4):826–831.

Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 1991. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Neck Surg, 117(5):519–528.

DER SPIEGEL. 2018. Raumfahrt Kosmonaut Sigmund Jähn über Alexander Gerst und seine eigene Rolle als Volksheld der DDR, Der Spiegel Ausgabe 23/2018, SPIEGEL-VERLAG RUDOLF AUGSTEIN.

Dinis PB, Haider H. 2002. Septoplasty: Long-term evaluation of results. Am J Otolaryngol, 23(2):85–90.

Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. 1978. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. Physiol Behav, 20(2):175–185.

Doty RL, Shaman P, Dann M. 1984. Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. Physiol Behav, 32(3):489–502.

Eccles R, Jones AS. 1983. The effect of menthol in nasal resistance to air flow. J Laryngol Otol, 97(08):705–709.

Egawa M. 1995. Olfactory disturbance caused by chronic sinusitis. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 98(5):843-854,929.

Elad D, Liebenthal R, Wenig BL, Einav S. 1993. Analysis of air flow patterns in the human nose. Med Biol Eng Comput, 31(6):585–592.

Elsberg CA, Levy I, Brewer E. 1935. The sense of smell. VI. The trigeminal effects of odorous substances. Bull Neurol Inst NY, 4:270–285.

Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. 2007. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods, 39(2):175–191.

Frasnelli J, Albrecht J, Bryant B, Lundström J. 2011. Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. Neuroscience, 189:377–383.

Frasnelli J, Hummel T. 2003. Age-related decline of intranasal trigeminal sensitivity: is it a peripheral event? Brain Res, 987(2):201–206.

Frasnelli J, Hummel T, Berg J, Huang G, Doty RL. 2011. Intranasal Localizability of Odorants: Influence of Stimulus Volume. Chem Senses, 36(4):405–410.

Frasnelli J, La Buissonnière Ariza V, Collignon O, Lepore F. 2010. Localisation of unilateral nasal stimuli across sensory systems. Neurosci Lett, 478(2):102–106.

Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2007a. Interactions between Olfaction and the Trigeminal System: What Can Be Learned from Olfactory Loss. Cereb Cortex, 17(10):2268–2275.

Frasnelli J, Schuster B, Hummel T. 2007b. Subjects with Congenital Anosmia Have Larger Peripheral but Similar Central Trigeminal Responses. Cereb Cortex, 17(2):370–377.

Gudziol H, Schubert M, Hummel T. 2001. Decreased Trigeminal Sensitivity in Anosmia. ORL, 63(2):72–75.

Gudziol V, Wolff-Stephan S, Aschenbrenner K, Joraschky P, Hummel T. 2009. Depression resulting from olfactory dysfunction is associated with reduced sexual appetite--a cross-sectional cohort study. J Sex Med, 6(7):1924–1929.

Hahn I, Scherer PW, Mozell MM. 1993. Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity. J Appl Physiol, 75(5):2273-2287.

Hebisch R, Emmel C, Maschmeyer C-P, Reckendorf RM zu, Nitz G, Pannwitz K-H. 2009. Analytische Methoden Luftanalysen, Spezielle Vorbemerkungen,16. Lieferung, Ausgabe 2009.

Hnida J-H. 2018. Wie Essig zur Raumfahrt verhilft. MOZ.de [Aufruf am: 05.05.2019] URL: https://www.moz.de/landkreise/maerkisch-oderland/bad-freienwalde/artikel1/dg/0/1/1693306/.

Hummel T. 2000. Assessment of intranasal trigeminal function. Int J Psychophysiol, 36(2):147–155.

Hummel T, Barz S, Lötsch J, Roscher S, Kettenmann B, Kobal G. 1996. Loss of Olfactory Function Leads to a Decrease of Trigeminal Sensitivity. Chem Senses, 21(1):75–79.

Hummel T, Barz S, Pauli E, Kobal G. 1998. Chemosensory event-related potentials change with age. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect, 108(2):208–217.

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, Heilmann S, Murphy C. 2002. Age-related changes of chemosensory functions. , Olfaction, Taste and Cognition, Cambridge University Press, Cambridge:441–456.

Hummel T, Iannilli E, Frasnelli J, Boyle J, Gerber J. 2009. Central Processing of Trigeminal Activation in Humans. Ann N Y Acad Sci, 1170(1):190–195.

Hummel T, Kaehling C, Grosse F. 2016. Automated assessment of intranasal trigeminal function. Rhinology, 54(1):27–31.

Hummel T, Livermore A, Hummel C, Kobal G. 1992. Chemosensory event-related potentials in man: relation to olfactory and painful sensations elicited by nicotine. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect, 84(2):192–195.

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(3):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(1):39–52.

Husner A, Frasnelli J, Welge-Lüssen A, Reiss G, Zahnert T, Hummel T. 2006. Loss of Trigeminal Sensitivity Reduces Olfactory Function: The Laryngoscope, 116(8):1520–1522.

Iro H, Waldfahrer F. 2005. Gestörte Sensibilität Trigeminus. Laryngo-Rhino-Otol, 84 Supplement 1: S 179-S 191.

Jacob S, McClintock MK, Zelano B, Ober C. 2002. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet, 30(2):175–179.

Jacquot L, Hidalgo J, Brand G. 2010. Just noticeable difference in olfaction is related to trigeminal component of odorants. Rhinology, 48(3):281.

James JEA, de Burgh Daly M. 1969. Nasal reflexes. Proc R Soc Med, 62:1287–1293.

Jones AS, Crosher R, Wight RG, Lancer JM, Beckingham E. 1987. The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance. Clin Otolaryngol, 12(6):461–464.

Jones AS, Wight RG, Crosher R, Durham LH. 1989. Nasal sensation of airflow following blockade of the nasal trigeminal afferents. Clin Otolaryngol, 14(4):285–289.

Katz SH, Talbert E. 1930. Intensities of odors and irritating effects of warning agents for inflammable and poisonous gases. US. Dept. of Commerce, Bureau of Mines, Technical Paper 480, Seite 6.

Kirsch J, Wolfgang Schwab, Christian Albrecht May. 2010. Taschenlehrbuch Anatomie - Thieme. (Kapitel 17.1, Kapitel 17.4, Kapitel 19.6).

Kobal G. 1985. Pain-related electrical potentials of the human nasal mucosa elicited by chemical stimulation. Pain, 22(2):151–163.

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(4):241–250.

Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. 1996. „Sniffin'' sticks": screening of olfactory performance." Rhinology, 34(4):222–226.

Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, Seeber H, Pauli E, Hummel T. 2000. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol, 257(4):205–211.

Kobal G, Van Toller S, Hummel T. 1989. Is there directional smelling? Cell Mol Life Sci, 45(2):130–132.

Konstantinidis I, Triaridis S, Triaridis A, Karagiannidis K, Kontzoglou G. 2005. Long term results following nasal septal surgery. Auris Nasus Larynx, 32(4):369–374.

Kromer J, Hummel T, Pietrowski D, Giani AS, Sauter J, Ehninger G, Schmidt AH, Croy I. 2016. Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction. Sci Rep, 6:Article number: 32550.

Landis BN. 2003. Ratings of Overall Olfactory Function. Chem Senses, 28(8):691–694.

Landis BN, Giger R, Ricchetti A, Leuchter I, Hugentobler M, Hummel T, Lacroix J-S. 2010. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. The Laryngoscope, 113(11):1993–1997.

Laska M, Distel H, Hudson R. 1997. Trigeminal perception of odorant quality in congenitally anosmic subjects. Chem Senses, 22(4):447–456.

Lindemann J, Tsakiropoulou E, Scheithauer MO, Konstantinidis I, Wiesmiller KM. 2008. Impact of menthol inhalation on nasal mucosal temperature and nasal patency. Am J Rhinol, 22(4):402–405.

Linte RM, Ciobanu C, Reid G, Babes A. 2007. Desensitization of cold- and menthol-sensitive rat dorsal root ganglion neurones by inflammatory mediators. Exp Brain Res, 178(1):89–98.

Litvack JR, Mace JC, Smith TL. 2009. Olfactory Function and Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy, 23(2):139–144.

Livermore A, Hummel T, G. Kobal. 1992. Chemosensory event-related potentials in the investigation of interactions between the olfactory and the somatosensory (trigeminal) systems. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 83(3):201–210.

Lund V, Kennedy D. 1997. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg, 117(3):35–40.

Mackenzie RA, Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. 1975. Fibre function and perception during cutaneous nerve block. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 38(9):865–873.

Mayer A-M. 2009. Entwicklung eines ausführlichen Tests zur Untersuchung des menschlichen Riechvermögens. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. 2002. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature, 416(6876):52–58.

Meusel T, Negoias S, Scheibe M, Hummel T. 2010. Topographical differences in distribution and responsiveness of trigeminal sensitivity within the human nasal mucosa: Pain, 151(2):516–521.

Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, Clapham DE, Harteneck C, Heller S, Julius D, Kojima I, Mori Y, Penner R, Prawitt D, Scharenberg AM, Schultz G, Shimizu N, Zhu MX. 2002. A Unified Nomenclature for the Superfamily of TRP Cation Channels. Mol Cell, 9(2):229–231.

Murphy C. 1983. Age-related Effects on the Threshold, Psychophysical Function, and Pleasantness of Menthol. J Gerontol, 38(2):217–222.

Murphy C. 2002. Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. JAMA, 2002;288(18):2307-2312.

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

Nordin S, Monsch AU, Murphy C. 1995. Unawareness of Smell Loss in Normal Aging and Alzheimer's Disease: Discrepancy between Self-Reported and Diagnosed Smell Sensitivity. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 50B(4):187–192.

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

Phillips M, Herrera J, Krishnan S, Zain M, Greenberg J, Cataneo RN. 1999. Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. J Chromatogr B Biomed Sci App, 729(1–2):75–88.

Reinke N. 2015. Geschichte der deutschen Raumfahrtpolitik: Konzepte, Einflußfaktoren und Interdependenzen 1923–2002. Walter de Gruyter GmbH & Co KG (S 329).

Risholm-Sundman M, Lundgren M, Vestin E, Herder P. 1998. Emissions of acetic acid and other volatile organic compounds from different species of solid wood. Holz Als Roh-Werkst, 56(2):125–129.

Rombaux P, Potier H, Bertrand B, Duprez T, Hummel T. 2008. Olfactory Bulb Volume in Patients with Sinonasal Disease. Am J Rhinol, 22(6):598–601.

Saliba J, Fnais N, Tomaszewski M, Carriere JS, Frenkiel S, Frasnelli J, Tewfik MA. 2016. The role of trigeminal function in the sensation of nasal obstruction in chronic rhinosinusitis: Trigeminal Sensation in CRS. The Laryngoscope, 126(5):E174–E178.

Scheibe M, Schmidt AH, Hummel T. 2012. Investigation of the topographical differences in somatosensory sensitivity of the human nasal mucosa. Rhinology, 50(3):290–293.

Scheibe M, Schulze S, Mueller CA, Schuster B, Hummel T. 2014. Intranasal trigeminal sensitivity: measurements before and after nasal surgery. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol, 271(1):87–92.

Scheibe M, van Thriel C, Hummel T. 2008. Responses to Trigeminal Irritants at Different Locations of the Human Nasal Mucosa. The Laryngoscope, 118(1):152–155.

Scheibe M, Zahnert T, Hummel T. 2006. Topographical differences in the trigeminal sensitivity of the human nasal mucosa: NeuroReport, 17(13):1417–1420.

Schmidt R F, Lang F, Heckmann M. 2010. Physiologie des Menschen - Mit Pathophysiologie. (Seite 398).

Schulz M. 2016. Olfaktorische Lateralisierungsfähigkeit beim Menschen erzeugt trigeminale Aktivierungen- eine fMRT-Studie. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

Schulze S. 2011. Die Auswirkung von Nasenoperationen auf das Riechvermögen und die trigeminale Sensibilität der Nasenschleimhaut. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

Sekizawa S, Tsubone H. 1994. Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. Respir Physiol, 96(1):37–48.

Seo H-S, Jeon KJ, Hummel T, Min B-C. 2009. Influences of olfactory impairment on depression, cognitive performance, and quality of life in Korean elderly. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol, 266(11):1739–1745.

Silver WL. 1992. Neural and pharmacological basis for nasal irritation. Ann N Y Acad Sci, 641(1):152–163.

Sinclair DC, Hinshaw JR. 1950. A comparison of the sensory dissociation produced by procaine and by limb compression. Brain, 73(4):480–498.

von Skramlik E. 1925. Über die Lokalisation der Empfindungen bei den niederen Sinnen. Z Für Sinnesphysiol, 56:69–140.

Small DM, Gerber JC, Mak YE, Hummel T. 2005. Differential Neural Responses Evoked by Orthonasal versus Retronasal Odorant Perception in Humans. Neuron, 47(4):593–605.

Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. 2017. Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology, 55(1):17–26.

Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H. 2003. Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis. Science, 299(5615):2054–2058.

Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2016. :72.

Stone H, Williams B, Carregal EJA. 1968. The role of the trigeminal nerve in olfaction. Exp Neurol, 21(1):11–19.

Thürauf N, Hummel T, Kettenmann B, Kobal G. 1993. Nociceptive and reflexive responses recorded from the human nasal mucosa. Brain Res, 629(2):293–299.

Toller SV. 1999. Assessing the Impact of Anosmia: Review of a Questionnaire's Findings. Chem Senses, 24(6):705–712.

Torebjörk, Hallin. 1970. C-fibre units recorded from human sensory nerve fascicles in situ. A preliminary report. Acta Soc Med Ups, 75(1–2):81–84.

Torebjörk HE, Hallin RG. 1973. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves. Exp Brain Res, 16(3):321–332.

Trepel M. 2012. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH (Kapitel 9.3.3, Kapitel 9.4.2, Kapitel 13.3, Seite 213).

Tsubone H. 1989. Nasal 'flow' receptors of the rat. Respir Physiol, 75(1):51–64.

Venstrom D, Amoore JE. 1968. Olfactory Threshold, in Relation to Age, Sex or Smoking. J Food Sci, 33(3):264–265.

Walker JC, Kendal-Reed M, Hall SB, Morgan WT, Polyakov VV, Lutz RW. 2001. Human Responses to Propionic Acid. II. Quantification of Breathing Responses and their Relationship to Perception. Chem Senses, 26(4):351–358.

Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. 1995. MHC-Dependent Mate Preferences in Humans. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 260(1359):245–249.

Weile S. 2016. Trigeminale Sensitivität bei Patienten mit chronisch polypöser Rhinosinusitis vor und nach Nasennebenhöhlenoperation. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

Weise S. 2017. Untersuchung olfaktorischer Informationsverarbeitung mittels Zeit-Frequenz-Analyse. Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät Dresden, Dissertation.

Willander J, Larsson M. 2006. Smell your way back to childhood: Autobiographical odor memory. Psychon Bull Rev, 13(2):240–244.

Wise PM, Wysocki CJ, Lundström JN. 2012. Stimulus Selection for Intranasal Sensory Isolation: Eugenol Is an Irritant. Chem Senses, 37(6):509–514.

Zhao K. 2004. Effect of Anatomy on Human Nasal Air Flow and Odorant Transport Patterns: Implications for Olfaction. Chem Senses, 29(5):365–379.

Zhao K, Jiang J, Blacker K, Lyman B, Dalton P, Cowart BJ, Pribitkin EA. 2014. Regional peak mucosal cooling predicts the perception of nasal patency: Mucosal Cooling and Nasal Patency. The Laryngoscope, 124(3):589–595.

Zhao K, Kara Blacker, Yuehao Luo, Bruce Bryant, Jianbo Jiang. 2011. Perceiving Nasal Patency through Mucosal Cooling Rather than Air Temperature or Nasal Resistance. PLOS ONE, 6(10):e24618.

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verbale Ratingskala zur Einschätzung des eigenen Riechvermögens 21
Abb. 2: Numerische Ratingskalen für Nasenfreiheit und Riechvermögen 22
Abb. 3: „Sniffin'-Sticks"-Test der Firma Burghart 23
Abb. 4: Schema der Riechschwellenbestimmung (in Anlehnung an Abb. 5 aus: „Untersuchung olfaktorischer Informationsverarbeitung mittels Zeit-Frequenz-Analyse" (Weise, 2017)) 24
Abb. 5: Probandin am CO2-Stimulator 26
Abb. 6: Probandin während der Lateralisationstestung 28
Abb. 7: Messung mittels PhoCheck 8000 Photoionisationsdetektor 32
Abb. 8: Ordinalskala zur Einschätzung der Veränderung von Nasenfreiheit und Riechvermögen 34
Abb. 9: Zeitstrahl der durchgeführten klinischen Studie 35
Abb 10: Durchschnittliche CO2-Wahrnehmungsschwelle der Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich 39
Abb. 11: Durchschnittliche CO2-Wahrnehmungsschwelle der Patienten- und Kontrollgruppe in Test 1 und 2 40
Abb. 12: CO2-Wahrnehmungsschwellen der Patienten mit Compliance von ≥ 90 % und < 90 % 41
Abb. 13: Diagramm Compliance/Trainingserfolg 42
Abb. 14: Vergleich der Ergebnisse der Lateralisationstestung vor und nach dem trigeminalen Training 44
Abb. 15: Umwandlungsschlüssel VRS in NRS 45
Abb. 16: Nasenfreiheitsveränderung nach Gruppen aufgetragen 49
Abb. 17: Median der Nasenfreiheitswerte pro Gruppe zu Test 1 und 2 50
Abb. 18: Nasenfreiheitsveränderungseinschätzung nach Gruppen aufgetragen 51
Abb. 19: Durchschnittlicher SDI-Wert, pro Gruppe zu Test 1 und 2 53
Abb. 20: Grafische Darstellung der Häufigkeit der abgegebenen Antworten zum Riechvermögen auf der VRS für Kontroll- und Patientengruppe in Test 1 und 2 54
Abb. 21: Auswertung NRS-Werte zum Riechvermögen nach dem Training nach Gruppen aufgetragen 56
Abb. 22: Median der Riechvermögenseinschätzung auf der NRS pro Gruppe vor und nach dem Training 57
Abb. 23: Anteile der angegebenen Veränderung des Riechvermögens durch das Training in Prozent, nach Gruppen aufgetragen 58

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Antwortmöglichkeiten des Riechidentifikationstests 25
Tabelle 2: Randomisierte Darbietungsreihenfolge Lateralisationstestung 29
Tabelle 3: Häufigkeiten der abgegebenen Antworten zum Riechvermögen auf der VRS in Prozent 54

10 Anhang

2018 Oleszkiewicz A, Schultheiss T, Schriever VA, Linke J, Cuevas M, Hähner A, Hummel T. 2018. Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. Eur Arch Otorhinolaryngol, 275(7):1783–1788 DOI: 10.1007/s00405-018-4993-5.