

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

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

**Der Effekt von Riechtraining auf
Probanden über 50 Jahre mit einfach-
und komplexmolekularen Düften in
Verbindung mit und ohne visuelle
Reize**

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 Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav

Carus der Technischen Universität Dres-

den

von

Gesine Dölz

aus Erfurt

Dresden 2024

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie sowie Schema der menschlichen Riechbahn.....	3
Abbildung 2: Gruppenaufteilung der Probanden.....	8
Abbildung 3: Ablaufschema der Studie.....	12
Abbildung 4: Bei der Riechschwellenbestimmung, Diskrimination und Identifikation eingesetzte „Sniffin’ Sticks“	14
Abbildung 5: Diagnostische Grenzwerte im BDI (eigene Darstellung in Anlehnung an (Beck et al., 1961)).....	21
Abbildung 6: Vorher-Nachher-Werte für die Riechschwelle	26
Abbildung 7: Vorher-Nachher-Werte für die Diskrimination.....	27
Abbildung 8: Vorher-Nachher-Werte für die Identifikation	28
Abbildung 9: Vorher-Nachher-Werte der subjektiven Geruchsintensitäten	29
Abbildung 10: Durchschnittliche AD8-Werte vor und nach dem Riechtraining	30
Abbildung 11: Durchschnittliche BDI-Werte vor und nach dem Riechtraining	31
Abbildung 12: Durchschnittliche PANAS-Werte (positiver Affekt) vor und nach dem Riechtraining	32
Abbildung 13: Durchschnittliche PANAS-Werte (negativer Affekt) vor und nach dem Riechtraining	32
Abbildung 14: Riechtagebuch mit Anweisung, Intensitätsangaben und Raum für das Notieren von Besonderheiten	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppeneinteilung mit Anzahl weiblicher und männlicher Probanden	9
Tabelle 2: Düfte, welche für die jeweiligen Gruppen ausgewählt wurden	13
Tabelle 3: Normwerte des SDI-Tests Grenzwerte zwischen Norm- und Hyposmie in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Anlehnung an Oleszkiewicz et al., 2019)	16
Tabelle 4: Ausgangswerte der drei Hauptgruppen vor dem Riechtraining	24
Tabelle 5: SDI-Messungen vor und nach dem Training in den drei Hauptgruppen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 6: Analyse der subjektiven Geruchswahrnehmung vor und nach dem Training in den drei Hauptgruppen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 7: AD8-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 8: MoCA-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 9: COWAT-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 10: BDI-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 11: PANAS-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 12: Auswahlmöglichkeiten der Düfte in Identifikations-„Sniffin’ Sticks“	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 13 A: SF36-Werte vor und nach dem Riechtraining	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	II
TABELLENVERZEICHNIS.....	III
1 EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN.....	1
1.1 EINLEITENDE GEDANKEN.....	1
1.2 ANATOMISCHE UND PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DES RIECHENS.....	2
1.3 RIECHTRAINING UND NEURONALE PLASTIZITÄT.....	3
1.4 GRÜNDE UND RISIKOFAKTOREN FÜR RIECHMINDERUNG IM ALTER.....	4
1.5 ZIEL- UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT.....	6
2 MATERIAL UND METHODEN.....	8
2.1 PROBANDENAUSWAHL UND STICHPROBENUMFANG.....	8
2.2 STUDIENDESIGN.....	10
2.2.1 <i>Duftstoffe</i>	12
2.2.2 <i>Riechtraining</i>	13
2.3 VERSUCHSMATERIAL.....	14
2.3.1 <i>Riechtestung</i>	14
2.3.2 <i>Bedeutung der Geruchswahrnehmung</i>	16
2.3.3 <i>Messung neuropsychischer Parameter</i>	17
2.3.4 <i>Messung emotionaler Befindlichkeit</i>	20
2.3.5 <i>Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</i>	21
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	22
3 ERGEBNISSE.....	24
3.1 BASISDATEN DER PATIENTEN.....	24
3.2 ERGEBNISSE DER RIECHTESTUNG / SENSORISCHEN FUNKTIONS-TESTUNG.....	25
3.2.1 <i>SDI</i>	25
3.2.2 <i>Fragebogen Geruchswahrnehmung</i>	28
3.3 ERGEBNISSE DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTUNG.....	29
3.3.1 <i>AD8</i>	29
3.3.2 <i>MoCA</i>	30
3.3.3 <i>COWAT</i>	30
3.4 ERGEBNISSE DER TESTUNG DER EMOTIONALEN BEFINDLICHKEIT.....	31
3.4.1 <i>BDI</i>	31
3.4.2 <i>PANAS</i>	31
3.5 ERGEBNISSE DER TESTUNG AUF GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT.....	33
3.5.1 <i>SF-36</i>	33
3.6 ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN ERGEBNISSE.....	33
3.6.1 <i>Einfluss auf Riechvermögen</i>	33
3.6.2 <i>Neuropsychologische Ergebnisse</i>	33
3.6.3 <i>Emotionale Ergebnisse</i>	33
4 DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	34
4.1 BASISDATEN DER PATIENTEN.....	34
4.2 ERGEBNISSE DER RIECHTESTUNG / SENSORISCHEN FUNKTIONS-TESTUNG.....	35
4.2.1 <i>SDI</i>	35
4.3 ERGEBNISSE DER NEUROPSYCHOLOGISCHEN TESTUNG.....	36
4.4 ERGEBNISSE DER TESTUNG DER EMOTIONALEN BEFINDLICHKEIT.....	37
4.5 FAZIT.....	39
4.6 KLINISCHER NUTZEN DER STUDIE.....	39
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	40
5.1 DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG.....	40
5.2 ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG.....	41
6 PUBLIKATION.....	42
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	43
8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	51
9 ABBILDUNGEN.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
10 DATENANHANG.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

11	LEBENS LAUF.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
12	DANKSAGUNG.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
13	ANLAGEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
13.1	ANLAGE 1: ERKLÄRUNGEN ZUR ERÖFFNUNG DES PROMOTIONSVERFAHRENS.....	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
13.2	ANLAGE 2: BESTÄTIGUNG ÜBER DIE EINHALTUNG DER AKTUELLEN GESETZLICHEN VORGABEN	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

1 EINLEITUNG UND GRUNDLAGEN

1.1 Einleitende Gedanken

Evolutionär gesehen ist der Geruchssinn einer der ältesten Sinne, der es den Menschen über ihre Geruchsstoffrezeptoren ermöglicht, ihre Umgebung zu erfahren. So dient der Sinn nicht nur der Identifikation von Nahrung und ob diese genießbar ist, er löst auch Verdauungsvorgänge aus, wodurch ebenfalls der Appetit angeregt wird. Er besitzt ebenso eine gewisse Warnfunktion und lässt uns Gefahren wie beispielsweise Brandgeruch bei Feuer erkennen. Wohl jedem sind die Worte geläufig, „jemanden Riechen können“. Sie zeigen, dass der Geruchssinn auch hier über Botenstoffe eine wichtige Rolle in sozialen Interaktionen und der Auswahl eines potenziellen Partners übernimmt. Somit ist das Riechen neben der Erkundung und dem Austausch mit der Umgebung wichtig zur Detektion möglicher Gefahren aus der Umwelt und für die Fortpflanzung. Neben den genannten Funktionen gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass der Geruchssinn eine Schlüsselfunktion bei der emotionalen Regulation einnimmt und beispielsweise bei Depressionen weniger effektiv ist (Croy & Hummel, 2017). Ein allmählicher Geruchsverlust – egal welcher Genese – wirkt sich also auf alle Lebensbereiche des Menschen aus und stellt meist eine Verringerung der Lebensqualität dar. Ein Ausbleiben der olfaktorischen Warnfunktion führt zudem zu einer erhöhten Gefährdung der Gesundheit oder sogar des Lebens, da beispielsweise schädliches Essen oder auch eine Rauchentwicklung bei einem Brand nicht detektiert werden können.

Die gegenwärtige Literatur bemerkt einen Zusammenhang zwischen fortschreitendem Alter und Abnahme der Geruchsidentifikation (Schubert et al., 2017; Tzeng et al., 2021). Es ist überdies bekannt, dass bei ansonsten gesunden älteren Menschen eine sinkende olfaktorische Fähigkeit mit einem Defizit von kognitiven Funktionen korreliert (Wang et al., 2023). Ein schwindendes olfaktorisches Vermögen kann als Vorbote von kognitivem Abbau angesehen und Geruchsidentifikationstests sogar als früher Biomarker für diesen genutzt werden (Devanand et al., 2015; Masala et al., 2024; Trapp et al., 2023). Eine geeignete Therapiemethode gegen Geruchsverlust kann Riechtraining (RT) sein. Hierbei werden in regelmäßig definierten Zeiträumen Düfte präsentiert, was olfaktorische Nervenzellen stimulieren soll. Dies führt auf Grund der Fähigkeit der neuronalen Plastizität zu peripheren (Hummel et al., 2018a) und zentralen (Al Aïn et al., 2019) neurostrukturellen Anpassungen.

Diese Erkenntnisse lassen demnach die Frage aufkommen: kann dieser Effekt „sinkendes Riechvermögen = sinkende kognitive Fähigkeiten“ auch umgekehrt werden? Das

heißt, kann ein Riechtraining die kognitiven Fähigkeiten von Menschen im fortgeschrittenen Alter verbessern?

1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Riechens

Duftmoleküle treten über das Vestibulum nasi in das Cavum nasi ein. Um einen Duft aber wahrnehmen zu können, bedarf es eines komplexen Systems von Nervenverbindungen. Den Anfang bildet ein etwa $2 \times 5 \text{ cm}^2$ großes Areal in der hinteren oberen Nasenhöhle – das so genannte Riechepithel –, an das ein Duftmolekül beim Riechen durch die Luftverwirbelungen gelangt und andockt. Neben undifferenzierten und teilungsfähigen Basalzellen, Stützzellen und Drüsenzellen finden sich im mehrreihigen Riechepithel 10-30 Millionen Riechsinneszellen (=olfaktorische Rezeptorneurone, ORN). Diese können selbst Aktionspotentiale ausbilden, zählen auf Grund dieser Fähigkeit also zu den sogenannten primären Sinneszellen. Vom apikalen Teil des Zellkörpers ragen zwischen 5 und 20 Zilien (Riechhärchen) in die Riechschleimschicht, wo sie mattenförmig verflochten eingebettet sind. Der die Zilien umgebende Schleim wird von den ebenfalls im Riechepithel eingebetteten Bowman-Drüsen gebildet. Am basalen Ende bilden die ORN nicht-myelinisierte dünne Axone aus, die zusammengenommen als N. olfactorius die Reizweiterleitung Richtung Gehirn zur Aufgabe haben. Aufgrund dieses Aufbaus werden ORN auch zu den bipolaren Zellen gezählt (Hatt, 2019; Behrends et al., 2021). Jede ORN exprimiert nur einen Typ von Rezeptorprotein. Duftstoffrezeptoren sind nicht sehr spezifisch, sondern können durch mehrere Duftstoffe aktiviert werden (Behrends et al., 2021).

Nach der Bindung eines Duftstoffes an die auf den Zilien befindlichen Rezeptoren wird eine sogenannte Second-messenger-Kaskade ausgelöst. Hierbei wird über die Aktivierung eines olfaktorischen G_s -Proteins (G_{olf}) das Enzym Adenylatcyclase aktiviert. Durch das Wirken der Adenylatcyclase wird aus ATP cAMP gebildet, welches nun an lokale CNG-Kanäle binden und diese dadurch öffnen kann. Durch die Öffnung sind Natrium- und Kalziumionen daraufhin in der Lage aus der Schleimschicht durch die Kanäle in die Zelle zu gelangen. Unter Miteinbeziehung eines Ca^{2+} -aktivierten Chloridkanals führt dies zur Depolarisation der Zellmembran und folglich zur Bildung und Fortleitung von Aktionspotentialen (Hatt, 2019a).

Die marklosen Axone der Riechsinneszellen ziehen als gebündelte Nervenfasern, den sogenannte Fila olfactoria, durch die ca. 15-20 in der Lamina cribrosa (Siebbeinplatte) befindlichen Foramina zu dem jeweiligen Riechkolben (Bulbus olfactorius, BO), welcher als vorgelagerter Hirnteil zu betrachten ist. Dort werden sie in synaptischen Komplexen,

den sogenannten Glomeruli auf Mitral- und Büschelzellen verschaltet (Behrends et al., 2021; Hatt, 2019; Trepel, 2022) (Abbildung1). Gebildete Aktionspotentiale laufen so in Richtung Hirn. Alle Sinneszellen des gleichen Rezeptorproteins projizieren in denselben Glomerulus, so dass sich mehr als 1000 Axone auf die Dendriten einer einzigen Mitralzelle verschalten. Dies wird Konvergenz genannt. Im Glomerulus finden sich außerdem Interneurone, die in der Lage sind, benachbarte Mitralzellen lateral zu hemmen. Dieser Vorgang dient der Kontrastverschärfung und somit einer schärferen Diskriminierung verschiedener Düfte (Hatt, 2019a).

Über den Tractus olfactorius, der aus den Axonen der Mitralzellen gebildet wird, gelangen die Informationen nun zum einen zu Teilen über die anteriore Kommissur zum kontralateralen Bulbus und zum anderen zum Riechhirn, was eine Umschreibung für die olfaktorischen Projektionsfelder in zahlreichen Gebieten des Paleokortex ist. Von dort aus werden die Signale weitergeleitet zum Cortex praepiriformis, dem limbischen System (bestehend aus Amygdala und Hippocampus) und von dort aus weiter zu den vegetativen Kernen von Hypothalamus und der Formatio reticularis (Behrends et al., 2021b; Hatt, 2019b).

Die anatomischen Verschaltungen über Amygdala und Hippocampus erklären den Einfluss von Gerüchen auf Emotionen, Gedächtnis und Sozialverhalten (Schmidt et al., 2006).

Abbildung 1: Anatomie sowie Schema der menschlichen Riechbahn (AMBOSS GmbH, o.S.) *links: Sagitalschnitt, rechts: horizontale Ansicht des Frontallappens von caudal. 1-Fila olfactoria 2-Nervus olfactorius 3-Bulbus olfactorius 4-Tractus olfactorius 5-Stria olfactoria medialis 6-Stria olfactoria lateralis, Lamina cribrosa zw. 2 und 3 oben.*

1.3 Riechtraining und neuronale Plastizität

Eine wichtige Voraussetzung für eine Verbesserung des Riechvermögens ist eine lebenslange und kontinuierliche neuronale Plastizität, die eine ständige Veränderung und Anpassung des Riechsinn an seine Umgebung erlaubt (Hardy & Saghatelyan, 2017; Kageyama et al., 2012; Kollndorfer et al., 2015a).

Kollndorfer et al. (2014) konnten zeigen, dass durch gezieltes Geruchstraining Veränderungen in den funktionellen Konnektivitätsnetzwerken induziert werden können und somit Riechtraining in der Lage sein kann, neuronale Reorganisationsprozesse auszulösen. Sie fanden dabei im Bereich des piriformen Cortex Anzeichen neuronaler Reorganisation. In einer Folgestudie konnten Kollndorfer et al., (2015a) zeigen, dass sich die Netzwerke bei Anosmie-Patienten nach einem gezielten Riechtraining zwar nicht in ihrer räumlichen Ausdehnung von ihrer Größe vor dem Training unterschieden, die

Sensitivität zur Geruchserkennung dagegen bei den erkrankten Probanden signifikant zunahm (Kollndorfer et al., 2015a). In einer weiteren Studie konnte eine Veränderung der neuronalen Strukturen im Sinne von erhöhter kortikaler Dicke im rechten unteren frontalen Gyrus, dem bilateralen Gyrus fusiformis und dem rechten entorhinalen Kortex aufgezeigt werden (Al Ain et al., 2019).

Aber nicht nur zentrale neuronale Strukturen unterliegen der ständigen Veränderung. Bei Probanden, die vorher nicht in der Lage waren, Androstenon, ein Derivat des Sexualhormons Testosteron, zu riechen, konnte nach einem Training eine signifikant niedrigere Riechschwelle festgestellt werden, als es bei der Kontrollgruppe der Fall war. Mit Riechschwellentests, intranasaler Elektrophysiologie und EEG konnte dabei eine neuronale Plastizität des peripheren Nervensystems demonstriert werden (Wang et al., 2004). Obengenannte Effekte sind nicht nur bei Erkrankten evident. So konnte beispielsweise eine Studie aus dem Jahr 2022 nachweisen, dass das Volumen des Bulbus olfactorius sowie die Dicke der Riechrinde sich während eines Sommeliertrainings vergrößern (Filiz et al., 2022).

Der Effekt von Riechtraining kann neben Volumenänderungen im Bulbus olfactorius und der Dicke der Riechrinde oder EEG auch subjektiv durch selbstberichtete Geruchsstärke z.B. auf einer visuellen Analogskala oder einer Likert-Skala gemessen werden (Pieniak et al., 2022). Bei Riechtesten werden dabei unterschiedliche Aspekte des Geruchs, wie die Riechschwelle, die Diskrimination, also die Fähigkeit zwei unterschiedliche Düfte zu unterscheiden, und die Identifikation getestet (Pieniak et al., 2022). Menschen, die sich bei einem Riechtraining Mühe gaben, erwarten auch positive Resultate, was sich dann in den selbstberichteten Resultaten als subjektive Verbesserung niederschlägt (Oleszkiewicz, Schultheiss, et al., 2018). Da selbstberichtete Effekte des Riechtrainings somit oft eine Erwartungshaltung unterliegen, werden diese meist mit objektiven Messmethoden kombiniert (Pieniak et al., 2022).

Der Effekt eines Riechtrainings bei Patienten mit Anosmie hängt sowohl von der Länge des Trainings als auch vom pathologischen Geschehen ab, das für die Anosmie verantwortlich ist (Oleszkiewicz, Hanf, et al., 2018). Längeres Riechtraining ist dabei effektiver als kürzeres und Riechtraining von 4 Wochen Dauer oder weniger hat nur einen geringen klinischen Effekt. Bei Patienten mit post-infektiöser Anosmie ist das Riechtraining zudem effektiver als bei einer traumatischen Ätiologie (Pieniak et al., 2022).

1.4 Gründe und Risikofaktoren für Riechminderung im Alter

Mehr als die Hälfte der 65- bis 80-Jährigen weisen einen Geruchsverlust auf, in der Gruppe der über 80-Jährigen sogar zwei Drittel (Doty, 2018). Mit zunehmendem Alter

kommt es zu vielen physiologischen und anatomischen Veränderungen im Körper, die unter anderem zu einem schlechteren Riechvermögen beitragen können. Im gesamten Körper nimmt im Laufe des Lebens die Hydratation ab, was zur Senkung der nasalen Schleimsekretion führt (Balázs et al., 2022; Li et al., 2023). Zusätzlich sinkt die mukoziliäre Bewegung, was zu einer Verschlechterung des Transportes führt. Eine Verringerung der Epitheldicke und hormonelle und metabolische Funktionsänderungen führen zu einer Verschlechterung des nasalen Blutflusses. Es wird angenommen, dass durch all diese Veränderungen eine Beschädigung des Neuroepithels begünstigt wird und dieses deswegen nach und nach durch respiratorisches Epithel ersetzt wird (Fitzek et al., 2022; Oliva et al., 2022; Rawson, 2006).

Eine immunhistochemische Studie mit Autopsieproben des olfaktorischen Epithels von 36 Probanden zeigte, dass mit zunehmendem Alter nicht nur die Fläche des olfaktorischen Epithels abnahm, sondern auch die Anzahl von ausdifferenzierten olfaktorischen sensorischen Neuronen und die Innervierung des Bulbus olfactorius. Die neuronale Dichte im olfaktorischen Epithel ist dabei positiv mit der Synapsendichte im Bulbus olfactorius korreliert. Die Innervierung des Bulbus olfactorius scheint dabei in der dorsalen Hälfte altersabhängig stabiler zu sein als in der ventralen Hälfte (Fitzek et al., 2022). Eine molekularbiologische Untersuchung fand mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung heraus, dass Stammzellen im olfaktorischen Epithel mit zunehmendem Alter mehr Gene exprimieren, die mit oxidativem Stress und anderen Stressoren zusammenhängen. Gene, die die Differenzierung von Stammzellen verhindern, sind ebenfalls im Alter vermehrt exprimiert. Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass die Homöostase des olfaktorischen Epithels im Alter zunehmend aus der Balance gerät (Oliva et al., 2022).

Da auch die Anzahl der Mitralzellen mit dem Alter immer weiter abnimmt, liegt auch hierin sicherlich ein Grund für ein verschlechtertes Riechen (Meisami et al., 1998; Yousem et al., 1998). Durchschnittlich wurde ein jährlicher Verlust von 520 Mitralzellen ermittelt (Bhatnagar et al., 1987).

Während das absolute Volumen des Riechkolbens (Bulbus olfactorius, BO) von der Kindheit bis ins Jugendalter zunimmt (Hummel et al., 2011), nimmt es ab dem Alter von 40 Jahren auch wieder ab (Bauknecht et al., 2010; Buschhüter et al., 2008). Je kleiner das Volumen des BO, desto schlechter das Riechvermögen (Bhatnagar et al., 1987; Bauknecht et al., 2010; Hummel et al., 2011; Tzeng et al., 2021).

Auch eine mit dem Alter zunehmende Verengung der Foramina („Nervdurchgänge“) in der Lamina cribrosa kann als Ursache für schlechteres Riechen im Alter angenommen werden (Krpmotićnemanić, 1969).

Die Minderung des Riechens ist meist ein schleichender Prozess und wird von Betroffenen kaum wahrgenommen. In einer US-Amerikanischen Untersuchung wurden mittels Fragebögen erfasste subjektive Wahrnehmung mit den Ergebnissen des San Diego Odor Identification Test (SDOIT) verglichen. Nur 9,5 % der Untersuchten gaben an, Einschränkungen im olfaktorischen Erleben zu verspüren, wohingegen die tatsächliche Rate derer mit Riechminderung aber 24,5 % betrug (Murphy et al., 2002).

Auch wenn lange Zeit angenommen wurde, dass Männer wohl in jüngeren Jahren generell ein schlechteres Riechvermögen als Frauen gleichen Alters aufweisen (Doty et al., 1984; Murphy et al., 2002), zeigen die Daten der Studie von Hummel et al., 2007a, dass Riechschwelle, Duftdiskrimination und -identifikation von Männern und Frauen im Alter wieder ein weitgehend gleiches Niveau erreichen. Generell wurde lange Zeit von einer Überlegenheit des weiblichen Riechsinnens über den männlichen ausgegangen. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Sorokowski et al., 2019 deuten darauf hin, dass dies tatsächlich der Fall ist, allerdings gilt es zu beachten, dass die hier beobachteten Effektgrößen bemerkenswert gering waren.

Die Einnahme von Medikamenten kann ebenfalls ursächlich für eine Verschlechterung des Riechsinnens sein. Auf die Riechschwelle haben zum Beispiel Kalziumkanalblocker, β -Blocker, Thrombozytenaggregationshemmer und Acetylsalicylsäure, auf die Duftidentifikation ebenfalls Acetylsalicylsäure und kalziumsparende Diuretika bei beiden Geschlechtern einen negativen Einfluss (Ottaviano et al., 2018).

1.5 Ziel- und Fragestellung der Arbeit

Es liegen Studien vor, welche positiven Auswirkungen verschiedene RT auf das Riechvermögen haben können. Diese Arbeit sollte diesbezüglich weiterführen und untersuchte zudem mit einer Probandengruppe älter als 50 Jahre den Zusammenhang und Unterschiede von gezieltem RT mit einfach- und mehrfachmolekularen Düften, zugleich vermittelter visueller Reize und einer Veränderung der Kognition. Weiterhin wurde überprüft, welchen Effekt RT auf emotionale Parameter sowie die subjektiv empfundene Lebensqualität haben kann.

Folgende Fragestellungen sind Grundlage für diese Studie:

1. Führt gezieltes RT bei Menschen ab 50 Jahren zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen, Emotionen und der Lebensqualität?

2. Kann eine durch RT induzierte Verbesserung der olfaktorischen Funktionen bei gesunden Menschen ab 50 Jahren wiederholt belegt werden?
3. Hat die Art der Düfte – einfachmolekular oder mehrfachmolekular – einen Einfluss auf olfaktorische, kognitive und emotionale Funktionen im Alter?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Probandenauswahl und Stichprobenumfang

Es wurden insgesamt 78 Probanden in die Studie eingeschlossen; 10 Probanden schlossen die Studie nicht ab. Die Gründe für das Ausscheiden aus der Studie waren vielfältig: beispielsweise wurden längere Krankheit während der Trainingsperiode, schwindendes Interesse oder zu inkonsequent durchgeführtes Training als Begründung angeführt. Jedoch konnte nicht in jedem Fall abschließend erörtert werden, warum ein Proband ausscheiden wollte, da auf verschiedenste Kontaktanfragen nicht mehr reagiert wurde. Schlussendlich wurden also 68 Probanden (40 Frauen, 28 Männer) in der Studie untersucht und die Drop-out-Rate lag bei 12,8 %.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über Aushänge und Flyer, beispielsweise bei Seniorenfitnessangeboten oder Arztpraxen sowie durch aktives Ansprechen und Annoncieren der Studie im Verwandten-, Freundes- und Bekanntenkreis. Den Erstkontakt stellte bei allen Probanden ein Telefongespräch oder eine E-Mail dar, in welchem die Grundstruktur, Voraussetzungen und Bedingungen der Studie skizziert wurden.

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Probanden betrug 62,8 Jahre ($SD \pm 8.9$), wobei der jüngste 50 und der älteste Proband 88 Jahre alt waren. Alle Probanden wurden mithilfe einer standardisierten Randomisierungsliste den Gruppen zugeordnet. Die Trainingsgruppe von $n = 53$ Probanden (31 weiblich und 22 männlich) wurde noch einmal in 4 Untergruppen mit den in Abbildung 2 gezeigten Trainingsmethoden unterteilt.

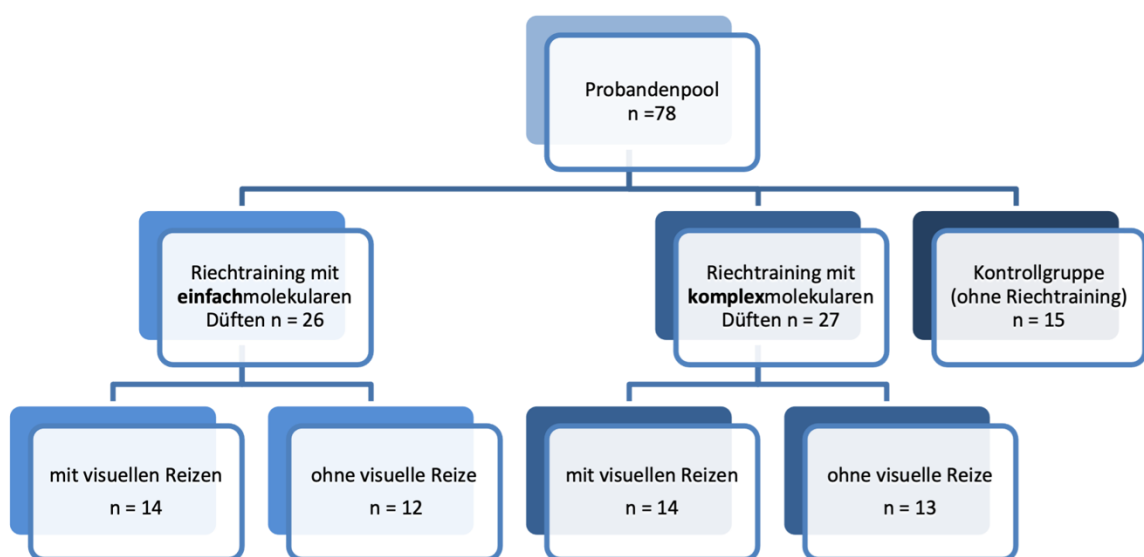


Abbildung 2: Gruppenaufteilung der Probanden

Die Gruppen teilen sich wie in Tabelle 1 beschrieben in männliche und weibliche Probanden auf. Im Durchschnitt dauerte das Riechtraining bei den Probanden 133 Tage (SD = 16, Min = 96, Max = 202).

GRUPPE	EINSCHLUSS (n)	ENDTESTUNG (n)	♀ EINSCHLUSS-/ENDTESTUNG (n)		♂ EINSCHLUSS-/ENDTESTUNG (n)	
1(A)	17	14	10	8	7	6
1(B)	16	12	13	9	3	3
2(A)	15	14	6	6	9	8
2(B)	15	13	8	8	7	5
3	15	15	11	9	8	6
Σ	78	68	45	40	33	28

Tabelle 1: Gruppenaufteilung mit Anzahl weiblicher und männlicher Probanden

1(A) – einfachmolekulare Düfte mit visuellen Reizen, 1(B) - einfachmolekulare Düfte ohne visuelle Reize, 2(A) - komplexmolekulare Düfte mit visuellen Reizen, 2(B) - komplexmolekulare Düfte ohne visuelle Reize, 3 – Kontrollgruppe

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden nur Personen mit einem Mindestalter von 50 Jahren eingeschlossen. Probanden mussten gesund sein oder im Falle einer Allgemeinerkrankung, die nachweislich mit reduziertem Riechvermögen in Verbindung gebracht wird (Diabetes Mellitus, erhöhter Blutdruck (Ekstrom et al., 2020)), gut medikamentös eingestellt sein. Zusätzlich durfte keiner der Probanden rauchen, da es Nachweise gibt, dass Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein vermindertes Riechvermögen besitzen (Murphy et al., 2002; Vennemann et al., 2008; Glennon et al., 2018). Alle Probanden mussten über einen normalen Geruchssinn verfügen und ausdrücklich keine Riechstörung aufweisen. Außerdem sollten sie keine neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Parkinson, chronische Entzündungen oder Operationen von Nase- und Nasennebenhöhlen aufweisen, welche ebenso mit einem eingeschränkten olfaktorischen Vermögen verbunden werden (Murphy et al., 2002; Hähner et al., 2009; Doty, 2012). Vorangegangene Schädelhirntraumen führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Die Altersverteilung unterschied sich nicht zwischen den 3 Gruppen ($F(2,65) = .07, p = .93$).

2.2 Studiendesign

Die Genehmigung für die Durchführung der Studie wurde seitens der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden erteilt (Ethiknummer: EK21012018).

Im Zeitraum von September 2018 bis Januar 2020 wurde die Untersuchung als randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. Für alle Probanden wurde die Tauglichkeit für diese Studie durch eine Kurzanamnese mit Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eruiert. Vor Beginn der Untersuchungen wurden alle Probanden ausführlich mündlich sowie schriftlich über die vorgenommenen Experimente unterrichtet und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Aufzeichnung und anonymen Verarbeitung der erhobenen Daten. Die Teilnahme an der Studie war ausschließlich freiwillig und konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Die Teilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung.

Alle Tests wurden mit jedem Probanden einzeln in einem gut belüfteten Raum durchgeführt. Um die Ergebnisse der Riechtests nicht zu manipulieren, wurden die Probanden gebeten, vor den jeweiligen Terminen kein Parfum zu tragen und mindestens eine Stunde vorher keinen Kaffee oder Säfte, sondern nur Wasser zu trinken.

Um herauszufinden, welche Stichprobengröße diese Studie benötigt, wurde die Software G*Power benutzt (Faul et al., 2007). Um eine Power von 0,95 bei einem Alpha-Niveau von 0,05 und moderaten Effekten von $f = .25$ zu erreichen, lag die so ermittelte Stichprobengröße bei 66 Probanden. Da von Dropouts ausgegangen werden musste, wurden zunächst 78 Probanden rekrutiert. Hiervon erschienen 10 Probanden nicht zur Vergleichsmessung nach dem Riechtraining ($M_{\text{age}} = 58,3 \pm 4,03$ Jahre; 5 Frauen). Die Teilnehmenden schieden unabhängig von der Zuweisung der Versuchsbedingungen aus, $\chi^2(2) = .40$, $p = .82$). Schlussendlich enthielt die endgültige Stichprobe 68 Probanden ($M_{\text{age}} = 62,8 \pm 8,9$ Jahre; 28 Männer). Das Alter von ausgeschlossenen und eingeschlossenen Probanden war nicht statistisch signifikant unterschiedlich ($t(73) = -1,24$, $p = .22$, $[-11,67; 2,68]$). Ebenso zeigten die ausgeschiedenen Probanden in der ersten Testung eine ähnliche olfaktorische Ausgangsleistung ($t(62) = -.92$, $p = .36$, $[-6,97; 2,58]$).

Im Rahmen der Eingangstestung wurden bei allen Studienteilnehmenden die gleichen Tests in der immer selben Reihenfolge vorgenommen. Es wurden zuerst die SDI-Werte mittels der Sniffin' Sticks ermittelt (Hummel et al., 1997, 2007a). Danach wurden der MOCA- und COWAT-Test durch den Versuchsleiter ausgeführt. Die restlichen Tests zur

Ermittlung von Lebensqualität, emotionalem Zustand, subjektiv empfundenen Riechvermögen und Gesundheitszustand wurden in Papierform von jedem Probanden eigenständig im Labor ausgefüllt. Insgesamt nahm jede Testung circa eineinhalb Stunden in Anspruch.

Die Probanden wurden anschließend randomisiert und unabhängig von Testergebnissen den verschiedenen Gruppen zugeordnet. Ihre Gruppenzugehörigkeit wurde ihnen nach Beendigung der Eingangstestung genannt und das weitere Vorgehen für die Studiendauer erläutert. Probanden im ersten Teil der ersten Gruppe (einfachmolekulare Düfte + visuelle Reize) bekamen 9 Gläschen mit verschiedenen Düften sowie ein Heftchen mit zu den Düften passenden und zugeordneten Bildern ausgehändigt. Außerdem bekamen die Probanden ein Riechtagebuch, in dem sie zum Zeitpunkt null und danach in einem wöchentlichen Rhythmus die subjektive Intensität von 0 (sehr geringer Duft) bis 10 (sehr intensiver Duft) einschätzen und markieren sollten. Besonderheiten wie bspw. Urlaub, Erkältungen oder versäumtes Riechtraining sollten hier ebenfalls notiert werden. Dem zweiten Teil der ersten Gruppe (Training nur einfachmolekulare Düfte) wurden nur die entsprechenden 9 Gläschen mit den entsprechend gleichen Düften wie der Gruppe 1.1 sowie das Tagebuch ausgehändigt.

Die Gruppe zwei wurde analog instruiert und mit Trainingsutensilien versorgt. Somit wurde den Probanden der Gruppe 2.1 ein Heft mit Bildern, 9 Gläser mit komplexmolekularen Düften sowie dem Riechtagebuch und der Gruppe 2.2 nur die 9 Gläser der komplexmolekularen Düfte mit Riechtagebuch ausgehändigt.

Der Kontrollgruppe wurde lediglich die Anweisung gegeben, bis zur Abschlusstestung nicht an anderen Studien teilzunehmen, um eine daraus entstehende Verfälschung der Testergebnisse nicht zu provozieren.

Circa nach der Hälfte der Trainingsdauer, also etwa nach 2 Monaten, wurden alle Probanden telefonisch oder per E-Mail kontaktiert, um die Compliance aufrecht zu erhalten und den Trainingsstand zu erfragen.

Ein zweiter Termin wurde mit allen eingeschlossenen Probanden durchschnittlich nach 133 Tagen (SD = 16, Min = 96, Max = 202) ausgemacht und jeder Test analog der Eingangstestung vorgenommen.

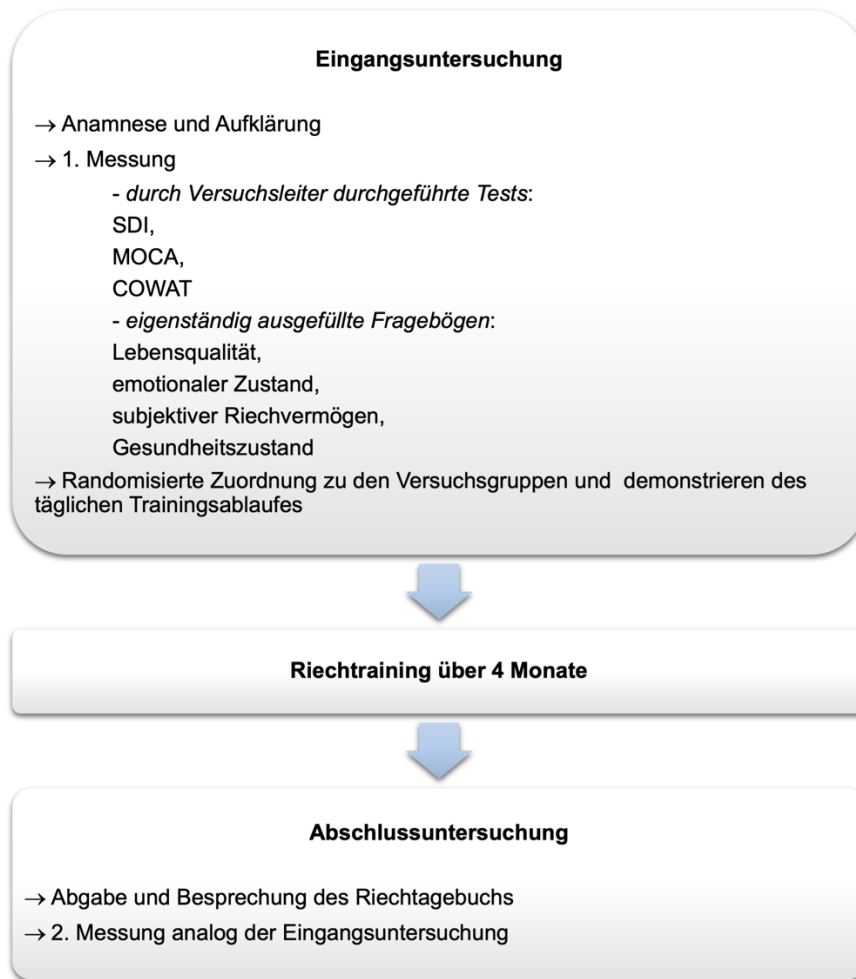


Abbildung 3: Ablaufschema der Studie

2.2.1 Duftstoffe

Als Träger der Düfte dienten pro Glas zwei medizinische Baumwolltupfer, welche in jedem Glas mit 4 ml der jeweiligen Duftsubstanz getränkt wurden. Zur Aufbewahrung wurden kleine Behälter aus Braunglas (60 ml Fassvermögen, 65 mm groß, 35 mm Öffnung) verwandt. Diese Gläschen sollten möglichst kühl und sonnengeschützt durch die Probanden gelagert werden, um keine Veränderung der Düfte zu initiieren. Alle Gläschen wurden mit dem Namen des enthaltenen Duftes beschriftet. Folgende Duftsubstanzen wurden bei den jeweiligen Gruppen ausgewählt:

Beschriftung des Glases	Einfachmolekulare Düfte Gruppen 1a + 1b [Bestellnummer]	Komplexmolekulare Düfte Gruppen 2a + 2b (Herkunftsregion) [Bestellnummer]
Gewürznelke	Eugenol W246700 ¹	Ätherisches Nelkenknospenöl (Indonesien) ⁴
Anis	Anethol 11870 ¹	Ätherisches Sternanisöl (Südeuropa) ⁴
Minze	Menthol 2416 ²	Pfefferminzöl ⁷
Meer	Calone 3194201 ⁴	Meeresduft [PRT10391 15%] ⁶
Eukalyptus	Eucalyptol C80601 ¹	Ätherisches Eukalyptusöl (China) ⁴
Vanille	Ethylvanillin 4985001 ⁴	Ätherisches „Vanilla Mauvais“-Öl (Komoren) ⁵
Waldmeister	Cumarin 4185001 ⁴	Tonka Beans Absolute (Südamerika) ⁴
Mandarine	Citral 27450 ³	gelbe Mandarinenmischung (Frankreich) ⁴
Verbrannter Gummi	Butanol B7906 ¹	Verbrannter Gummi [PRT10390 AE 5 %] ⁶

Tabelle 2: Düfte, welche für die jeweiligen Gruppen ausgewählt wurden

Hersteller: 1 – Sigma Aldrich, Taufkirchen; 2 – Caelo, Hilden; 3 – Fluka, München; 4 – Givaudan, Dübendorf, Schweiz; Argenteuil, Frankreich; 5 – Atelier Français des Matières, Ar-champs, Frankreich; 6 – symrise, Holzminden; 7 – Lichtwer Pharma, Berlin

2.2.2 Riechtraining

Das Riechtraining wurde durch die Studienteilnehmer der ersten und zweiten Versuchsgruppe selbstständig über einen Zeitraum von circa 4 Monaten zu Hause durchgeführt. Es wurde immer eine Trainingsdauer von exakt 4 Monaten angestrebt, was aber beispielsweise aufgrund von beruflicher Verpflichtung oder Erkrankung nicht in jedem Fall zu realisieren war.

Die Probanden wurden angewiesen, zwei Mal am Tag an allen neun Gläsern jeweils 20 Sekunden zu riechen. Zusätzlich dazu sollten Personen der jeweiligen ersten Untergruppe (1a und 2a) währenddessen die neun passend dazugehörigen Bilder betrachten. Das Riechtraining sollte nicht unmittelbar nach dem Essen und Zähneputzen stattfinden, um die dargebotenen Duftstoffe nicht zu verfälschen.

Die subjektiv wahrgenommenen Intensitäten sollten einmal wöchentlich im persönlichen Riechtagebuch eingeschätzt und festgehalten werden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** im Anhang). Hierbei reichten die Skalen von 0 (= kaum wahrnehmbar) bis 10 (= extrem stark). Außerdem sollten die Probanden in diesem auch Abweichungen vom gewöhnlichen Training aufschreiben. Sie wurden angewiesen, zu notieren, wenn sie das Training beispielsweise einmal vergessen hatten, eine Erkältung hatten, sie im Urlaub waren oder ähnliches. Auch wurden die Probanden befragt, ob sie einen Unterschied der Duftintensitäten zwischen morgens und abends empfanden.

2.3 Versuchsmaterial

2.3.1 Riechtestung

Schwelle-Diskrimination-Identifikation (SDI)

Jeder Proband wurde einem Schwellen-, Diskriminierungs- und Identifikationsriechtest unterzogen. Der „Sniffin’ Sticks“-Test wurde gewählt, da er über eine hohe Test-Retest-Reliabilität verfügt (Hummel et al., 1997).

„Sniffin’ Sticks“ (Burghart GmbH, Wedel, Deutschland) sind eine Art Filzstifte mit dicker Mine, welche statt mit Farbe mit einer Duftsubstanz gefüllt sind (Abbildung 4). Der vollständige Test unterteilt sich in drei Subtests: S = Schwelle, D = Diskrimination und I = Identifikation.



Abbildung 4: Bei der Riechschwellenbestimmung, Diskrimination und Identifikation eingesetzte „Sniffin’ Sticks“

Während der Schwellenbestimmung und der Diskrimination wurden die Augen des Probanden mit einer Sichtschutzmaske verbunden, um eine mögliche Verfälschung der

Testergebnisse durch Beobachten der verschiedenen Stifte zu unterbinden. Unter **Riechschwellenbestimmung** wird die Ermittlung der Duftkonzentration verstanden, bei der der Proband den gegebenen Geruch gerade wahrnehmen kann. Um die spezifische Riechschwelle zu detektieren, wurde beginnend mit der geringsten Konzentration immer ein Stiftriolett nacheinander unter Nennung der Nummer eins bis drei mit leichtem schwenken ca. 2 cm vor den Nasenlöchern des Probanden präsentiert. Nur einer dieser Stifte enthält einen Duftstoff, die anderen zwei enthalten das geruchsneutrale Propylenglykol. Die Probanden wurden angewiesen, nach Präsentation aller drei Stifte die Nummer des seiner Meinung nach duftenden Stifts zu nennen. Diese Testung wurde wiederholt, um das Ergebnis zu verifizieren. Wenn der Proband zweimal den richtigen Stift benennen konnte, wurde mit der nächstgeringeren Konzentration ebenso weiterverfahren wie gerade geschildert (= Wendepunkt). Wurde auch hier wieder zweimal der richtige Stift ermittelt, wurde beim nächsten Durchgang die wiederum nächst geringere Konzentration getestet. Konnte der Proband aber nicht zweimal den richtigen Stift identifizieren, wurde mit der nächstgrößeren Konzentration weiter getestet (= weiterer Wendepunkt). Der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte ergibt schlussendlich den individuellen Schwellenwert.

Diskrimination: Auch bei diesem Test werden dem Patienten 16 Stiftrioletts, wieder verblindet, nacheinander präsentiert. Jeder Stift enthält einen Geruchsstoff, wobei zwei Stifte den gleichen (Non-Target) und der verbleibende Stift einen anderen Duft (Target) fassen. Nachdem alle drei Stifte dargeboten worden sind, wird der Proband aufgefordert den Stift zu benennen, der seiner Meinung nach einen Target-Duft enthält (Triple-forced-choice-Verfahren; vgl. Hummel et al., 1997). Die Summe der korrekt erkannten Stifte bildet den Wert für diesen Subtest.

Der **Identifikationstest** besteht aus 16 baugleichen Riechstiften, die verschiedene überschwellige Düfte aufweisen (Abbildung 4). In diesem Untertest soll der Proband den jeweils präsentierten Duft benennen. Um die Identifikation des jeweiligen Duftes zu erleichtern, erhält der Proband zusätzlich ein Heft, welches vier zur Auswahl stehende Düfte sowie die jeweils zu diesem Begriff passende Illustration enthält. Einer der abgebildeten Begriffe stimmt mit dem präsentierten Duft überein. Nur in diesem Untertest kann der entsprechende Stift auch ein weiteres Mal präsentiert werden. Sollte der Proband den Duft nicht identifizieren können, muss er sich dennoch für einen der vier vorgeschlagenen Begriffe entscheiden („Forced-Choice-Prinzip“). Die entsprechenden Auswahlmöglichkeiten sind in Tabelle 2 (Anhang) aufgeführt. Die Höchstpunktzahl bei

diesem Untertest beträgt 16 und der I-Wert wird durch die richtig identifizierten Düfte gebildet.

Die Summe aller drei Untertestergebnisse ergibt den individuellen SDI-Wert, welcher maximal bei 48 Punkten liegen kann. Je nach Alter der Testperson kann so eine Abgrenzung von Hyp- zu Normosmie erfolgen (Tabelle 3). Die Grenze von funktioneller Anosmie zu einer Hyposmie ist für alle Altersgruppen bei 16 festgelegt (Oleszkiewicz et al., 2019). Da in dieser Studie ausschließlich Probanden ab einem Alter von 50 Jahren untersucht wurden, wurden nur die jeweils altersentsprechenden Werte für Ein- beziehungsweise Ausschluss zu Rate gezogen.

Alter (in Jahren)	5-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>81
SDI-Grenzwert (in Punkten)	>19,4	>28,5	>30,75	>30,5	>28,15	>27,25	>24,88	>19,2	>13

Tabelle 3: Normwerte des SDI-Tests Grenzwerte zwischen Norm- und Hyposmie in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Anlehnung an Oleszkiewicz et al., 2019)

2.3.2 Bedeutung der Geruchswahrnehmung

Riechstörungen belasten die betroffenen Personen, was nachweislich mit einer reduzierten Lebensqualität einher geht (Blomqvist et al., 2004; Miwa et al., 2001). Um diese subjektive Einschätzung messbar zu machen, wurde im Rahmen dieser Studie der Test von Croy et al. (2010) gewählt. Die Forschenden machten es sich zur Aufgabe, einen entsprechenden Fragebogen zu entwickeln, mit welchem sich die unterschiedliche Bedeutung von Riechen und Geruch für jedes Individuum messen lässt. Dieser ist in drei Kategorien aufgeteilt: Assoziationsskala, Applikationsskala und Konsequenzskala. Die Assoziationsskala bildet die durch olfaktorische Reize ausgelösten Emotionen und Erinnerungen ab. Der Applikationsskala kann entnommen werden, wie sehr eine Person ihren Geruchssinn im täglichen Leben nutzt. Die Konsequenzskala misst die Bedeutung, die jemand dem Geruchssinn bei alltäglichen Entscheidungen beimisst. Der Fragebogen besteht aus 20 Fragen mit je 6 Fragen aus den 3 oben genannten Kategorien sowie 2 Fragen, die der „Lügenskala“ zugeordnet werden können. Die Lügenskala wurde in den Test aufgenommen, um Probanden herauszufiltern, die übersteigerte und sehr stark subjektiv gefärbte und damit unzuverlässige Antworten abgaben. Der Proband wird aufgefordert, die Fragen spontan zu beantworten und hat die Wahl zwischen „Trifft überhaupt nicht zu“ (0 Punkte), „Trifft eher nicht zu“ (1 Punkt), „Trifft überwiegend zu“ (2 Punkte) und „Trifft vollkommen zu“ (3 Punkte). Der Maximalwert der Summe pro Skala

(je 6 Items) liegt bei 18 Punkten, was einer möglichen Gesamtpunktzahl von 54 entspricht (Croy et al., 2010). Die Ergebnisse werden einzeln betrachtet und fließen nicht mit in die Gesamtpunktzahl ein.

Um einen Eindruck zu erhalten, welche subjektive Bedeutung das Riechen für den einzelnen Teilnehmer hat, wurde der Fragebogen in der hier vorliegenden Studie zur Beurteilung der Bedeutung der Geruchswahrnehmung hinzugezogen. Mit einem Wert von $\alpha = 0.77$ wurde eine sehr gute interne Reliabilität erreicht (Croy et al., 2010).

2.3.3 Messung neuropsychischer Parameter

2.3.3.1 Testung kognitiver Fähigkeiten – MoCA

Um einen Vergleich über die kognitiven Fähigkeiten anstellen zu können wurde der MoCA-Test gewählt. Der durch Nasreddine et al. entwickelte Montreal-Cognitive-Assessment-Test (MoCA-Test) dient der Diagnostik von leichten kognitiven Einbußen bei Patienten. Er lässt sich in sieben Teilabschnitte unterteilen, die jeweils auf verschiedene kognitive Bereiche abzielen.

Teil eins zielt auf Exekutivfunktionen und visuokonstruktive Fähigkeiten ab. Es sollen die jeweiligen Punkte in einem sogenannten Zahlen-Buchstaben-Bild in der logischen Reihenfolge miteinander verbunden werden (Verbindungstest). Danach bekommt der Untersuchte die Aufgabe, ein Würfelbild möglichst genau so abzuzeichnen, wie auf dem Testbogen abgebildet. Zum Schluss wird der Proband angewiesen, in ein leeres Feld eine Uhr mit der Uhrzeit 11.10 Uhr zu zeichnen. Im zweiten Teil des Tests wird die Testperson aufgefordert drei abgebildete Tiere zu benennen (Löwe, Nashorn, Dromedar), was die Wortfindungsfähigkeit untersuchen soll. Der dritte Teil befasst sich mit dem Gedächtnis des Probanden, das bei Krankheiten wie Demenz, Morbus Parkinson oder Depressionen oft verschlechtert ist. Der Versuchsleiter nennt dem Getesteten fünf Wörter, die er sich über eine Zeit von fünf Minuten merken soll: „Gesicht“, „Samt“, „Kirche“, „Tulpe“, „Rot“. In diesen fünf Minuten werden die folgenden Untertests der vierten, fünften und sechsten Teile des Tests durchgeführt.

Viertens soll die Aufmerksamkeit getestet werden. Der Untersucher nennt eine Reihe von fünf Zahlen (2,1,8,5,4), welche genauso wiederholt werden sollen. Danach werden drei Zahlen (7,4,2) genannt, die nun in rückwärtiger Reihenfolge wiederholt werden sollen. Hiernach wird eine Reihe von Buchstaben laut, deutlich und langsam durch den Versuchsleiter vorgelesen. Die Testperson erhält vorher die Anweisung, jedes Mal dann zu klopfen, wenn er den Buchstaben „A“ wahrnimmt. Sollten hier zwei oder mehr Fehler erfolgen, werden keine Punkte gegeben. Zuletzt muss gerechnet werden: es soll von

100 an beginnend immer die Zahl sieben vom vorherigen Ergebnis abgezogen werden. Dies soll bis zur Zahl 65 geschehen.

Der fünfte Teil behandelt die Sprachfähigkeit: Es wird ein Satz vorgelesen, der genauso wiederholt werden soll. Danach wird ein zweiter Satz vorgelesen, welcher erneut genauso vom Teilnehmer wiedergegeben werden soll. Schließlich wird die Wortgewandtheit untersucht. Der Untersuchte wird angewiesen, so viele Worte wie möglich zu nennen, welche mit dem Buchstaben „F“ beginnen. Innerhalb von einer Minute darf jede Wortart genannt werden, mit der Ausnahme von Eigennamen. Es dürfen weiterhin keine Zahlen oder Worte, die mit demselben Klang beginnen, aber eine andere Endung haben, genannt werden. Ziel sind hier mindestens 11 gültige Wörter.

Im sechsten Abschnitt des Tests wird die Abstraktionsfähigkeit getestet. Der Proband soll erklären, was ein gegebenes Paar von Worten gemeinsam hat (hier: Eisenbahn und Fahrrad; Uhr und Lineal).

Nach dem sechsten Untertest werden nun die im dritten Abschnitt erwähnten fünf Worte abgefragt. Nur ohne Hinweise seitens des Versuchsleiters erhält der Getestete für jedes erinnerte Wort einen Punkt.

Im abschließenden und siebten Test wird die Orientierung in Zeit und Raum abgefragt. Es soll Jahr, Monat, exaktes Datum, der Wochentag und Name des Ortes und der Stadt genannt werden, in der sich die Probanden zur gegenwärtigen Zeit befinden.

Die Durchführung des gesamten Tests dauert nur ca. 10 Minuten und benötigt keinen komplizierten Versuchsaufbau. Daher ist dieser ein probates, kostengünstiges Mittel, um frühzeitige Verschlechterungen in verschiedenen Bereichen zu detektieren. Dies umfasst Veränderungen in Konzentration, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Sprache, Rechnen, konzeptuellem Denken, visuokonstruktiven Fähigkeiten und Orientierung.

Der Test wurde in dieser Studie gewählt, da er eine höhere Sensitivität (90 %) als der Mini-Mental-State-Test aufweist. Somit eignete er sich nicht nur, um Probanden mit bereits bestehender kognitiver Verschlechterung auszuschließen, sondern auch, um mögliche Veränderungen nach dem gezielten Riechtraining aufzuzeigen. Der Test zeigt einen α -Wert von 0,83 auf, was auf eine gute interne Konsistenz schließen lässt (Nasreddine et al., 2005).

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Bis ≥ 26 Punkten (Cut-Off) wird von physiologischen kognitiven Vorgängen ausgegangen, eine Punktzahl darunter legt erste kognitive Veränderungen nahe. Zu beachten ist, dass der Test Bildungsniveaus unterscheidet, d. h., Testpersonen mit weniger als 12 Jahren Schulausbildung wird ein Punkt gutgeschrieben (Nasreddine et al., 2005). Der Normalbereich beträgt durchschnittlich 27,4 Punkte, eine leichte kognitive Beeinträchtigung liegt bei durchschnittlich

22,1 Punkten und eine Demenz liegt ab durchschnittlich 16,2 Punkten nahe (Nasreddine et al., 2005).

2.3.3.2 Demenzscreening – AD8

Zur weiteren Auswertung von kognitiven Fähigkeiten wurde das Ascertain Dementia 8 (AD8) Screening verwendet. Dieser Test wurde an der Washington University, St. Louis, Missouri entwickelt und soll eine Unterscheidung des normalen Alterns und einer beginnenden Demenz ermöglichen. Der Test muss durch den Untersuchten eigenständig bearbeitet werden. Sollte das Ausfüllen an sich nicht möglich sein, kann der Fragebogen auch vom Testleiter vorgelesen und ausgefüllt werden. Das Screening enthält 8 Items, mit denen Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Funktion getestet werden. Als Grenzwerte gelten für eine normale Kognition 0-1 und für eine Beeinträchtigung der Kognition 2 oder mehr. Der Test bewertet intraindividuelle Veränderungen in einer Vielzahl von kognitiven Bereichen im Vergleich zu früheren Funktionsniveaus und ist unabhängig von der Ätiologie empfindlich für frühe Anzeichen einer Demenz. Er korreliert hoch ($r = 0,75$) mit dem Clinical Dementia Rating (CDR), einem globalen Goldstandard für das Einschätzen einer Demenz (Galvin et al., 2005a). Eine gepoolte Analyse von sieben Studien, die einen Cut-off-Wert von 2 verwendeten, ergab eine Sensitivität von 0,92 (95 % Konfidenzintervall; CI 0,86 bis 0,96), eine Spezifität von 0,64 (95 %; CI 0,39 bis 0,82), eine positive likelihood ratio von 2,53 (95 %; CI 1,38 bis 4,64) und eine negative likelihood ratio von 0,12 (95 %; CI 0,07 bis 0,21) (Hendry et al., 2019). In verschiedenen Studien wurde von einer Sensitivität von > 84 % und eine Spezifität von > 80 % bei keiner (CDR 0) oder sehr leichter Demenz (CDR 0,5) berichtet. Trotz dessen ist wichtig zu erwähnen, dass es sich hierbei nur um ein Screening handelt und bei entsprechendem Ergebnis weitere Tests und eine formale neuropsychologische Bewertung benötigt werden, um eine sichere Diagnose stellen zu können. Mit nur ca. 3 Minuten Bearbeitungszeit stellt der Test jedoch eine schnelle und zuverlässige Variante dar, schon frühe kognitive Veränderungen aufzudecken.

Die Kombination des AD8 mit einem kurzen Leistungstest wie dem MoCA verbessert erheblich die Fähigkeit, frühe kognitive Veränderungen zu erfassen (Galvin et al., 2007).

2.3.3.3 Untersuchung der Wortflüssigkeit – COWAT

Auch der Controlled Oral Word Association Test (COWAT) von Benton, Hamsher und Sivan aus dem Jahr 1983 dient der Untersuchung von kognitiven Fähigkeiten (Ruff et al., 1996a). Hier werden verbale Ausdrucksfähigkeit und Wortflüssigkeit zuerst formallexikalisch und dann semantisch-kategoriell getestet, was eine Aussage über zerebrale Degeneration und Dysfunktion treffen kann.

Für eine formal-lexikalische Testung werden die Probanden aufgefordert, jeweils innerhalb von einer Minute so viele Wörter wie möglich mit einem der vorgegebenen Anfangsbuchstaben B, F und L zu nennen. Es dürfen alle Wortarten genutzt werden, nicht gezählt werden dabei Wörter mit demselben Wortstamm, Eigennamen sowie Wortwiederholungen.

Abschließend sollen wiederum innerhalb von einer Minute so viele Wörter wie möglich zu einer bestimmten abgegrenzten Thematik – in dieser Studie: Tiere – genannt werden, was die semantisch-kategorielle Wortflüssigkeit messen soll.

Bei allen Subtests wird die vorgegebene Zeit von 60 Sekunden durch den Versuchsleiter gestoppt und alle Antworten niedergeschrieben. Anschließend wird die Gesamtzahl der akzeptablen Wörter für alle drei Buchstaben berechnet. Fehler und Perseverationen (Wortwiederholungen) werden in dieser Punktzahl nicht berücksichtigt.

Die Test-Retest-Reliabilität wird mit $R = 0,74$ und $p < 0,001$ angegeben (Ruff et al., 1996b).

2.3.4 Messung emotionaler Befindlichkeit

2.3.4.1 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) ist ein Fragebogen im Multiple-Choice-Stil, welches Aufschluss über das mögliche Vorhandensein und den Grad einer Depression geben soll (Beck et al., 1961). Das Cronbachsche α hierfür wird zwischen 0.82 und 0.88 angegeben (Richter, 1991), was für eine gute Reliabilität und interne Konsistenz des Tests spricht.

Die Probanden sollen 21 Fragen beantworten, deren Inhalte sich auf den Zeitraum der letzten Woche beziehen und auf die folgenden Symptomkategorien einer Depression abzielen (Beck et al., 1961): (A) Stimmung, (B) Pessimismus, (C) Versagensgefühl, (D) Unzufriedenheit, (E) Schuldgefühle, (F) Strafbedürfnis, (G) Selbsthass, (H) Selbstanklagen, (I) Suizidalität, (J) Weinerlichkeit, (K) Reizbarkeit, (L) Sozialer Rückzug, (M) Entschlussunfähigkeit, (N) Körperbild, (O) Arbeitsunfähigkeit, (P) Schlafstörungen, (Q) Ermüdbarkeit, (R) Appetitverlust, (S) Gewichtsverlust, (T) somatische Beschäftigung, (U) Libidoverlust.

Es gibt immer jeweils vier Antwortmöglichkeiten, die entsprechend ihrer Intensität mit einer aufsteigenden Punktbewertung von null bis drei einhergehen und schlussendlich miteinander addiert werden. Es ist theoretisch eine Gesamtpunktzahl im Bereich von null bis 63 möglich. Die Grenzwerte wurden in der S3-Leitlinie Unipolare Depression (S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage.

Version 5, Zuletzt verändert: Juni 2015) wie in Abbildung 5 dargestellt definiert. Die Bearbeitungszeit dauert ca. 10-15 Minuten (Brickenkamp et al., 2002).

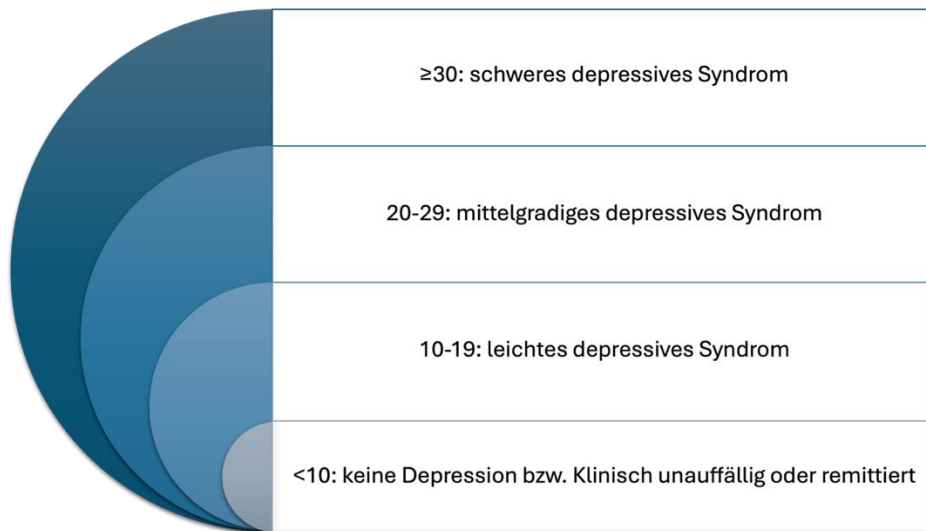


Abbildung 5: Diagnostische Grenzwerte im BDI (eigene Darstellung in Anlehnung an (Beck et al., 1961))

2.3.4.2 PANAS

Um emotionale Empfindungen der Probanden zu messen wurde der „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS)- Fragebogen angewendet. In diesem sind 20 Begriffe in Form von je 10 positiven beziehungsweise negativen Gefühlen und Empfindungen aufgelistet. Es werden sowohl die aktuellen als auch die habituellen Intensitäten der positiven Affekte (PA) und negativen Affekte (NA) über einen bestimmten Zeitraum erfragt. Je Item stehen dem Patienten die Auswahlmöglichkeiten gar nicht (= 1), ein bisschen (= 2), einigermaßen (= 3), erheblich (= 4) und äußerst (= 5) zur Verfügung. Er muss beziehungsweise darf nur je eine Antwortoption ankreuzen (Watson et al., 1988a). Typischerweise sind die Ergebnisse für PA höher als jene für NA. In dieser Studie wurde das Zeitfenster der letzten 2 Wochen erfragt. Das Cronbachsche α wird hier mit 0.86 bis 0.90 für PA und 0.84 bis 0.87 angegeben (Krohne et al., 1996; Watson et al., 1988b).

2.3.5 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der eingesetzte Fragebogen Short Form 36 (SF-36) soll die subjektiv wahrgenommene körperliche, psychische und soziale Gesundheit erfassen (Fryback et al., 1997; Morfeld & Bullinger, 2008a; Watson et al., 1996). Der Test setzt sich aus zwei Hauptskalen, der körperlichen und psychischen Summenskala, mit jeweils acht Subskalen und insgesamt

36 Einzelitems zusammen. Die Subskalen sind für die körperliche Summenskala körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Schmerz (SCHM) und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) und für die psychische Summenskala Vitalität (VITA), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), emotionale Rollenfunktion (EMRO) und psychisches Wohlbefinden (PSYC) (Morfeld & Bullinger, 2008b).

Der Test ist krankheitsunspezifisch und wird typischerweise für das Zeitfenster der vorangegangenen vier Wochen ausgefüllt. Die interne Konsistenz erreichte in der Normstichprobe maximal .94 (körperliche Funktionsskala) und minimal .74 (soziale Funktionsskala). Alle diese Ergebnisse sind dem Manual in deutscher Sprache entnommen (Bullinger & Kirchberger, 1998; Morfeld & Bullinger, 2008a).

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung der hier vorliegenden Studie wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (IBM, Armonk, NY, USA) benutzt.

Die Vorher-Nachher-Werte innerhalb derselben Gruppe wurden mittels Varianzanalyse (ANOVA: analysis of variance) auf signifikante Veränderungen im Verlauf der Studie untersucht. Dazu wurden paarweise die olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Werte vor und nach dem Riechtraining innerhalb derselben Studiengruppe miteinander verglichen. Bei multiplen paarweisen Vergleichen wurde eine Bonferroni-Korrektur verwendet, um gegen mögliche Fehler erster Art (Falsch-Positive) zu korrigieren. Dabei ist allerdings zu beachten, dass eine Bonferroni-Korrektur die Wahrscheinlichkeit von Fehlern 2. Art (Falsch-Negative) erhöht (Perneger, 1998).

Es wurden zudem Gruppenvergleiche zwischen den drei Studiengruppen (Kontrolle, Riechtraining mit einfachmolekularen sowie komplexmolekularen Düften) durchgeführt, um zu testen, ob zwischen den Gruppen in Bezug auf die olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Domänen signifikante Unterschiede bestanden. Diese Gruppenvergleiche wurden sowohl vor dem Riechtraining analysiert, um zu testen, inwieweit die Studiengruppen vergleichbar waren, als auch nach dem Riechtraining, um zu sehen, ob die unterschiedlichen Riechtrainingsmodalitäten mit unterschiedlichen Testergebnissen assoziiert sind. Hierzu wurde anschließend eine Korrelationsanalyse durchgeführt, bei der Pearsons Korrelationskoeffizient r als Maß für die Korrelation zwischen dem Riechtraining und einem gemessenen Parameter verwendet wurde.

Die Compliance-Werte der Probanden stellten sich bei der visuellen Datenanalyse als nicht parametrisch heraus, daher wurde hier der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt, um

Unterschiede auf statistische Signifikanz zu prüfen. Das Signifikanzniveau α für alle eingesetzten statistischen Tests wurde mit $\alpha = 0,05$ definiert.

Da sich die Dauer des Geruchstrainings bei den einzelnen Probanden aus verschiedenen, meist logistischen Gründen jeweils leicht unterschied, wurden zum Vergleich der Intensitätsbewertungen je die ersten drei und letzten drei Wochen des Trainings in die Analyse einbezogen. Zu diesem Zweck wurde ein allgemeines lineares Modell erstellt, das die Auswirkung der Gruppe (einfach vs. komplex) und der Woche (Ordnungszahl) auf die Intensitätsbewertungen der an dem Riechtraining beteiligten Gerüche untersuchte.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basisdaten der Patienten

Zunächst wurden die Basisdaten der Patienten zwischen den drei Hauptgruppen dieser Studie verglichen, d. h. kein Riechtraining (Kontrolle), Riechtraining mit einfachmolekularen Düften (Einfach) und Riechtraining mit komplexmolekularen Düften (Komplex), ohne die beiden letzten Gruppen weiter in mit und ohne visuelle Reize aufzuteilen (Tabelle 5).

Die drei Versuchsgruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf das Alter, $p = 0,93$. Die Geschlechterverteilung war ebenso zwischen den Gruppen gleich ($p = 0,22$). Weitere Basisparameter, in denen sich die drei Gruppen nicht unterschieden, waren das Intervall zwischen den Sitzungen ($p = ,59$), der initiale Riechtest in allen drei getesteten Kategorien (Schwelle: $p = 0,26$, Diskriminierung: $p = 0,103$, Identifikation: $p = 0,36$), AD8 ($p = 0,43$), MoCA ($p = 0,24$), COWAT ($p = 0,42$), BDI (0,90), PANAS (0,31) und SF-36 (0,43).

	Kontrolle	Einfach	Komplex	P-Wert
Alter (Durchschnitt [Jahre] ± Standardabweichung)	55,8±10,9	55,5±9,6	55,8±7,4	0,93
Geschlechterverteilung (n weiblich, %)	8 (44,4%)	9 (31,0%)	16 (53,3%)	0,22
Intervall zwischen Sitzungen (Durchschnitt [Tage]± Standardabweichung)	141,8±23,1	131,7±8,9	130,0±14,0	0,59
Riechtest (Durchschnitt ± Standardfehler):				
Schwelle	7,18 ±0,50	8,07±0,48	7,07±0,46	0,26
Diskriminierung	11,46±0,57	12,67±0,45	11,39±0,43	0,10
Identifikation	12,85±0,62	13,33±0,49	12,7±0,47	0,36
AD8	0,33±0,59	0,61±1,17	1,83±6,88	0,43
MoCA	27,44±3,29	27,52±1,75	28,33±1,49	0,24
COWAT	12,71±3,7	12,68±3,18	13,77±3,56	0,42
BDI	6,11±2,98	6,57±4,91	6,87±6,73	0,90
PANAS	34,94±6,65	33,46±5,85	35,17±4,62	0,31
SF-36	90,56±13,60	80,71±23,52	87,50±13,60	0,43

Tabelle 4: Ausgangswerte der drei Hauptgruppen vor dem Riechtraining

3.2 Ergebnisse der Riechtestung / sensorischen Funktions- testung

3.2.1 SDI

Für die Gesamtvergleiche der Ergebnisse der SDI-Messung zeigte sich bei der ANOVA aller 5 Gruppen kein signifikanter Effekt über die Zeit ($F(1,54) = 0,56$, $p = 0,46$). Es zeigten sich zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Gruppen ($F(4,54) = 1,19$, $p = 0,33$). Aus diesem Grund wurden die Einzelanalysen nicht für die fünf Gruppen durchgeführt, bei denen die Trainingsgruppen in mit und ohne visuelle Reize aufgeteilt waren, sondern nur für die drei Hauptgruppen (Kontrolle, Riechtraining einfach und Riechtraining komplex). Die Ergebnisse der Funktionstestung sowie der statistischen Analyse der Funktionstestung für die drei Hauptgruppen sind in **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** dargestellt.

Riechschwelle (S)

Die beiden Trainingsgruppen zeigten im Vergleich zur Kontrolle eine leichte Verbesserung der Riechschwelle über die Zeit (Abbildung 6). Die Varianzanalyse der Vorher-Nachher-Werte der Riechschwellentestung zeigte, dass zwischen den drei Hauptgruppen nach dem Training ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Riechschwelle bestand ($F(2,56) = 3,31$, $p = 0,04$). Der paarweise Vergleich der Vorher-Nachher-Daten innerhalb einer Gruppe zeigte zudem eine signifikante Verbesserung der olfaktorischen Schwelle in der Trainingsgruppe mit einfachmolekularen Düften (Anstieg um $M = 1,22$ Punkte, $p = 0,05$), während bei der Trainingsgruppe mit komplexmolekularen Düften ($p = ,83$) und der Kontrollgruppe ($p = ,09$) keine signifikanten Veränderungen zwischen den Messungen vor und nach dem Training nachweisbar waren. Die Werte für die Riechschwelle nach Trainingsabschluss waren bei der Trainingsgruppe mit einfachmolekularen Düften sowohl im Vergleich zur Trainingsgruppe mit komplexmolekularen Düften ($M_{\text{diff}} = 2,21 ,72$ [,44; 3,98], $p = ,01$) als auch zur Kontrollgruppe ($M_{\text{diff}} = 2,61 ,83$ [,56; 4,65] $p = ,01$) signifikant höher. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Trainingsgruppe mit komplexmolekularen Düften und Kontrollgruppe ($p = 1$) nach Abschluss des Trainings.

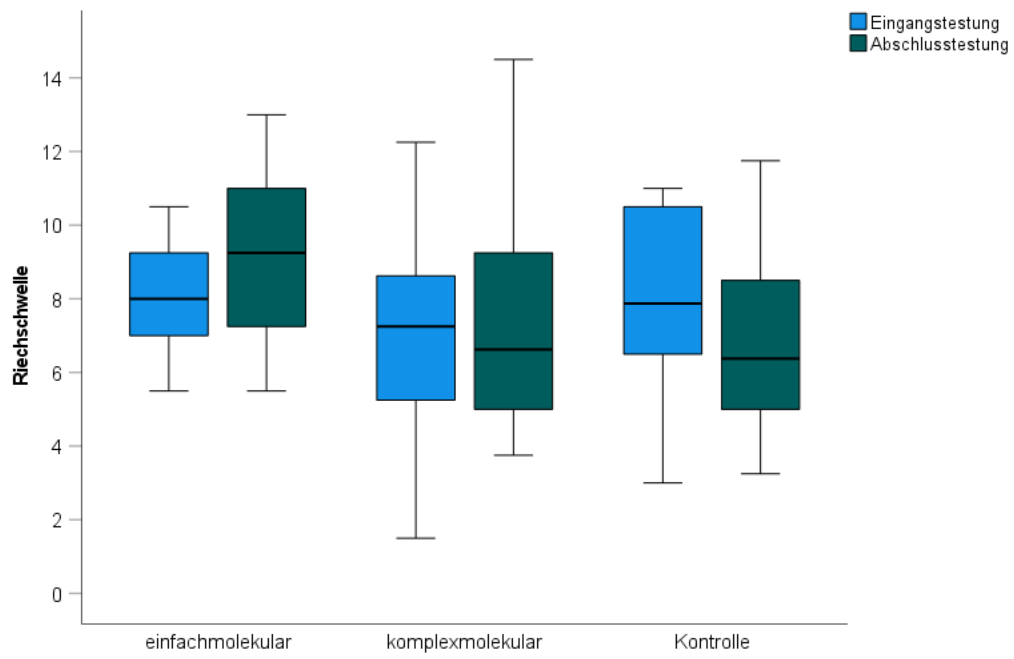


Abbildung 6: Vorher-Nachher-Werte für die Riechschwelle

Diskrimination (D)

Zwar zeigten die Vorher-Nachher-Werte für die Diskrimination unterschiedliche Verläufe für die drei Gruppen (Abbildung 8), die ANOVA zeigte jedoch keine signifikanten Gruppenunterschiede in den Ergebnissen der Duftdiskrimination nach dem Riechtraining ($F(2,65) = 2.64, p = .08$). Auch innerhalb der drei Hauptgruppen zeigte die ANOVA keine signifikante Verbesserung der erhobenen Daten über die Zeit ($F(1,63) = 0,22, p = ,64$). Dieses Ergebnis bestätigte auch der paarweise Vergleich innerhalb der Gruppen, bei dem ebenfalls jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten vor und nach dem Riechtraining nachweisbar war (Einfach: $p = 0,11$, Komplex: $p = 0,15$, Kontrolle: $0,27$).

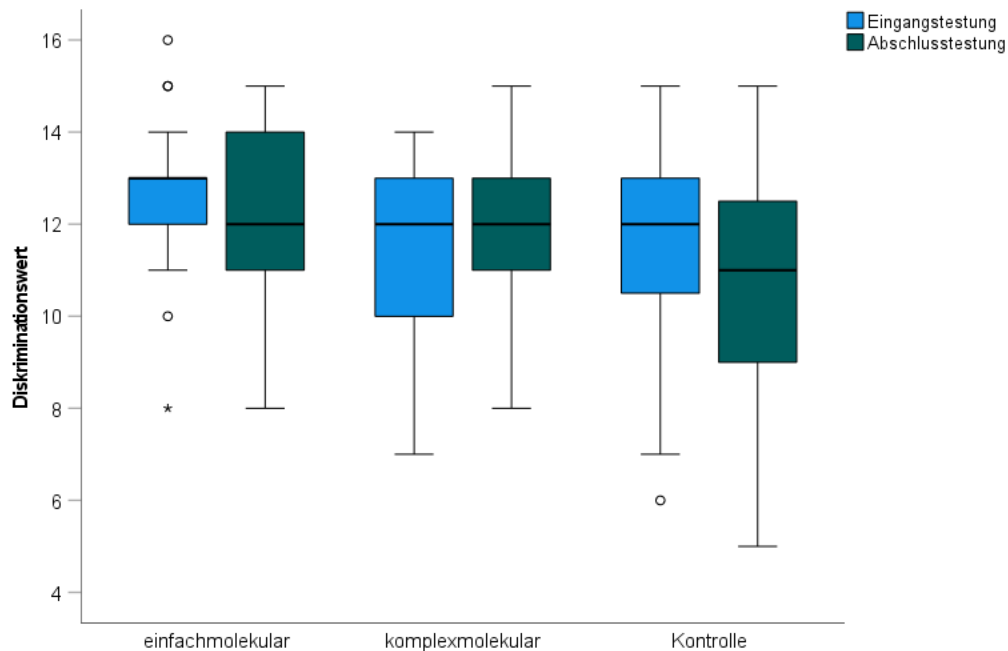


Abbildung 7: Vorher-Nachher-Werte für die Diskrimination

Identifikation (I)

Ähnlich wie bei der Identifikation zeigten sich bei der Identifikation unterschiedliche zeitliche Verläufe (Abbildung 8). In der ANOVA konnten nach dem Riechtraining jedoch keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich detektiert werden ($F(2,65) = 1,51$, $p = ,23$). Der paarweise Vergleich der Vorher-Nachher-Werte für die Diskrimination innerhalb der Gruppen über die Zeit zeigte ebenfalls in keiner der Gruppen eine signifikante Verbesserung (Einfach: $p = 0,13$, Komplex: $p = 0,46$, Kontrolle: $p = 0,75$).

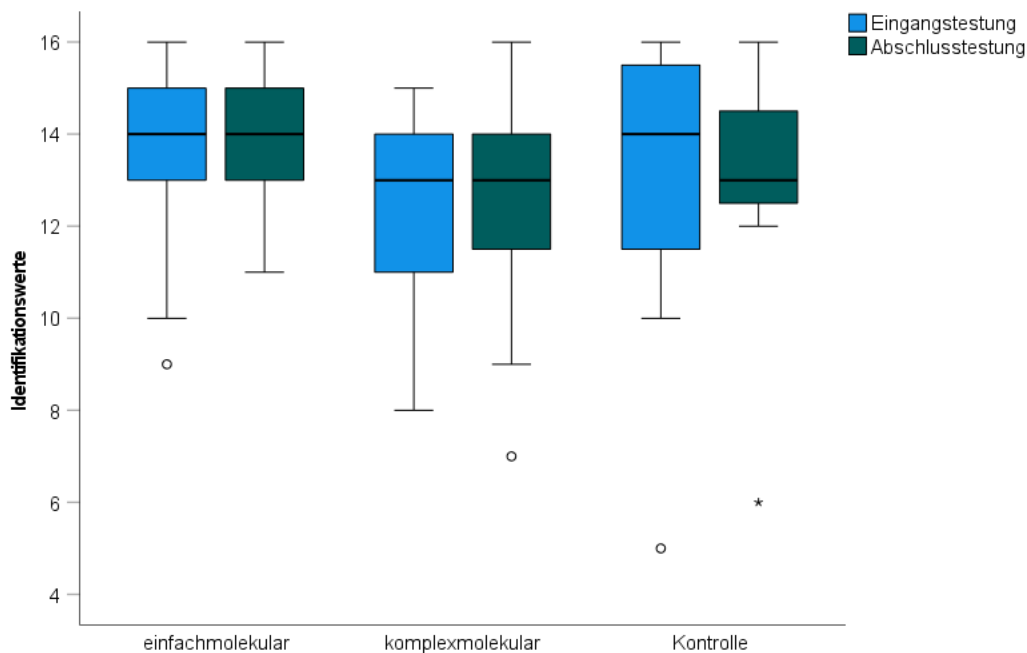


Abbildung 8: Vorher-Nachher-Werte für die Identifikation

3.2.2 Fragebogen Geruchswahrnehmung

Die Variabilität der subjektiven Geruchsintensitäten war in allen Gruppen sowohl vor als auch nach dem Riechtraining sehr hoch. Dennoch lässt sich festhalten, dass die Intensität, unabhängig von den Düften, zum Ende des Trainings mindestens gleich oder stärker wahrgenommen wurde als im subjektiven Vergleich zum Anfang (Abbildung 9). Dies zog sich durch alle Gruppen (Tabelle 6). Nur in der Trainingsgruppe mit einfachmolekularen Düften erreichte dieser Unterschied zwischen Vorher- und Nachher-Werten mit einem p-Wert von $p = 0,03$ im paarweisen Vergleich innerhalb der Gruppe allerdings statistische Signifikanz (Komplex: $p = 0,17$, Kontrolle: $p = 0,83$). Die Varianzanalyse konnte keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich der Werte nach dem Riechtraining feststellen ($F(2,65) = 1,08$, $p = ,35$).

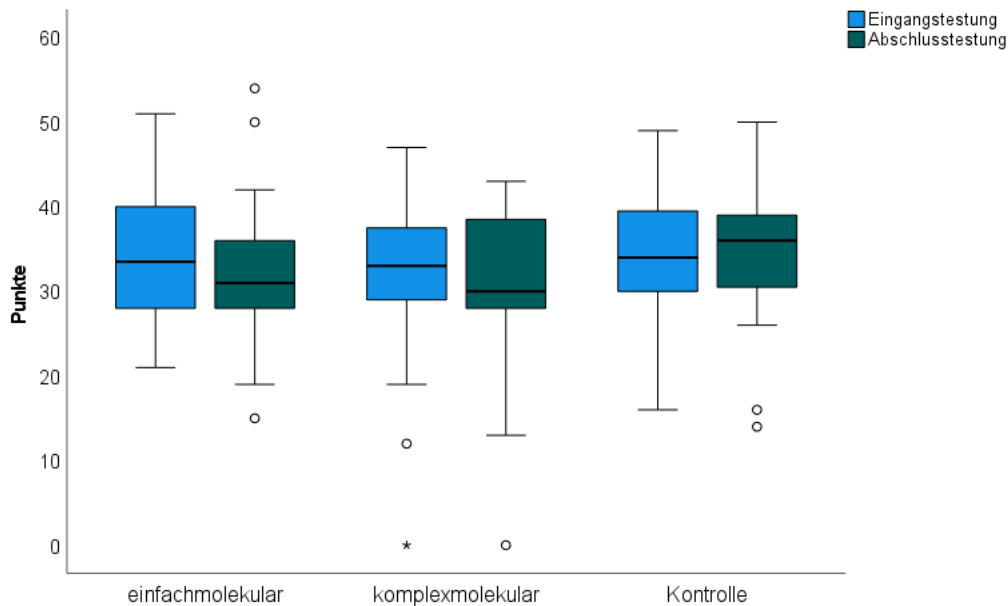


Abbildung 9: Vorher-Nachher-Werte der subjektiven Geruchsintensitäten

3.2.3 Riechtagebuch

Die Einhaltung des RT war in der einfachmolekularen Testgruppe (Mdn=14) ähnlich wie in der gemischtmolekularen Gruppe (Mdn=14, $U=340,5$, $p=.72$). Die Gerüche wurden von den beiden Versuchsgruppen als ähnlich intensiv wahrgenommen ($F(1,27)=.72$, $p=.40$), während der ersten und letzten drei Wochen der RT-Periode ($F(5,27)=1.51$, $p=.18$). Diese beiden Faktoren interagierten nicht miteinander ($F(5,27)=1.68$, $p=.14$), was auf eine konstante und gleiche Intensitätswahrnehmung der Geruchsstoffe im einfachen und gemischten Trainingsprogramm hinweist.

3.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Um zu untersuchen, ob das Riechtraining einen Effekt auf bestimmte neuropsychologische Parameter hat, wurden vor und nach dem Training verschiedene Testinstrumente verwendet. Die Ergebnisse dieser Tests werden in den folgenden Unterkapiteln vorgestellt.

3.3.1 AD8

Die ANOVA der Werte des AD8-Screenings nach dem Riechtraining konnte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen detektieren (Abbildung 10 und **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** $F(2,65) = 3,74$, $p = ,03$). Paarweise Vergleiche der Vorher-Nachher-Werte innerhalb der Gruppen zeigten eine signifikante Zunahme

der kognitiven Symptome in der Kontrollgruppe (Zunahme von $M = ,77$ Punkten, $p = ,01$), während die Gruppen, die ein Riechtraining mit einfachmolekularen ($p = ,41$) oder komplexmolekularen Düften ($p = ,24$) durchführten, keine derartigen Veränderungen der kognitiven Symptome aufwiesen.

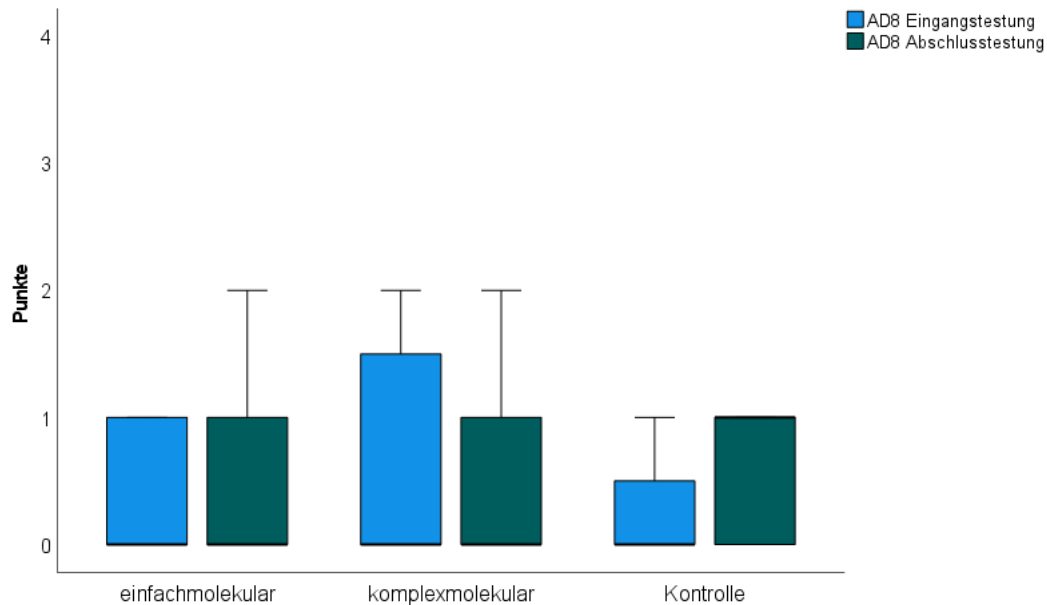


Abbildung 10: Durchschnittliche AD8-Werte vor und nach dem Riechtraining

3.3.2 MoCA

Auch für den MoCA konnte mittels ANOVA ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten nach dem Riechtraining nachgewiesen werden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**, $F(2,65) = 4,26$, $p = ,02$). Paarweise Vergleiche der Vorher-Nachher-Werte innerhalb der Gruppen zeigten signifikant erhöhte MoCA-Werte in der Gruppe, die das Riechtraining mit einfachmolekularen Düften durchführte (Anstieg von $M = ,76$ Punkte, $p = ,046$), während die Experimentalgruppe, die das Riechtraining mit komplexen Düften durchführte ($p = ,72$) und die Kontrollgruppe ($p = ,15$) keine Veränderungen zwischen den Messungen vor und nach dem Training aufwiesen.

3.3.3 COWAT

Der COWAT wurde mit drei verschiedenen Anfangsbuchstaben B, F und L durchgeführt. Diese Tests wurden getrennt ausgewertet (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). In keiner dieser Kategorien zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Werte nach dem Training zwischen den Gruppen. Auch ein paarweiser Vergleich der

Vorher-Nachher-Werte innerhalb der drei Gruppen konnte keine signifikanten Unterschiede detektieren.

3.4 Ergebnisse der Testung der emotionalen Befindlichkeit

3.4.1 BDI

Die Werte des BDI zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach dem Riechtraining (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** und Abbildung 11). Auch innerhalb der Gruppen konnte ein paarweiser Vergleich der BDI-Werte vor und nach dem Riechtraining keine Unterschiede über die Zeit detektieren.

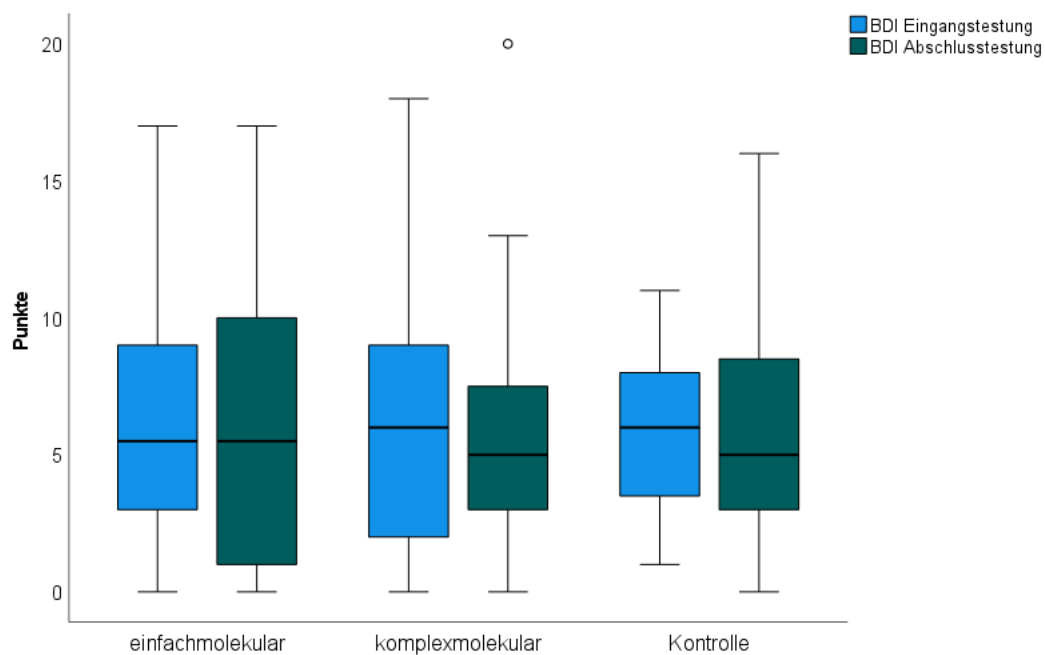


Abbildung 11: Durchschnittliche BDI-Werte vor und nach dem Riechtraining

3.4.2 PANAS

Ähnliches wie für die BDI-Werte zeigte sich auch für die Wertes des PANAS-Befragungsinstrumentes (Abbildung 12 und Abbildung 13). Es konnte weder für die Untergruppe der positiven Affektfragen noch für die negativen Affektfragen nach dem Training ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen detektiert werden (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Für beide PANAS-Untergruppen (positiver und negativer Affekt) konnte auch innerhalb der Gruppen kein zeitlicher Unterschied zwischen den Werten vor und nach dem Training gezeigt werden.

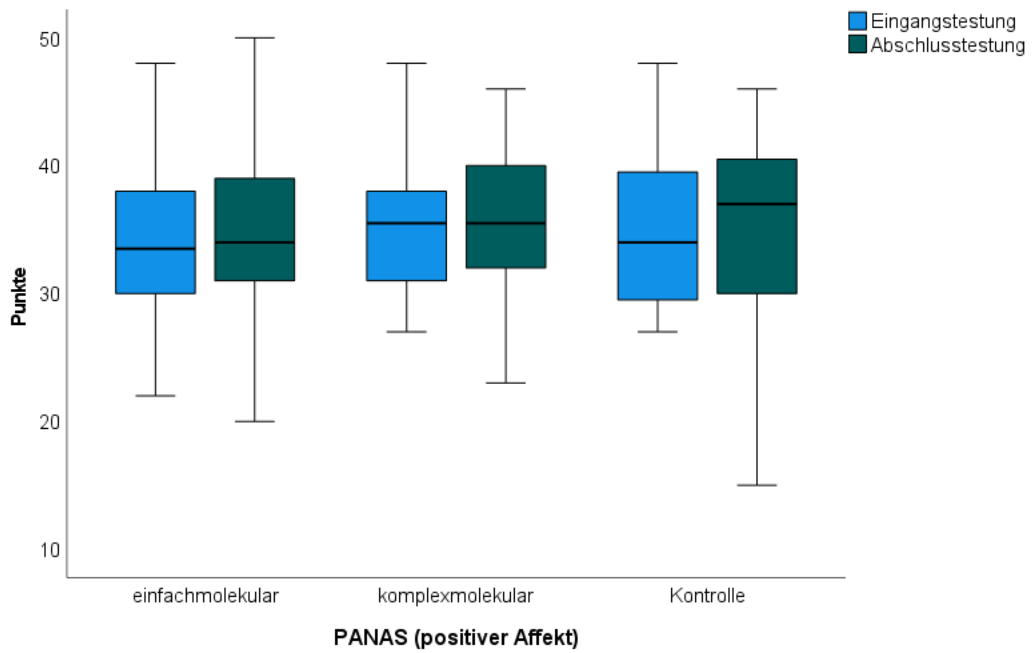


Abbildung 12: Durchschnittliche PANAS-Werte (positiver Affekt) vor und nach dem Riechtraining

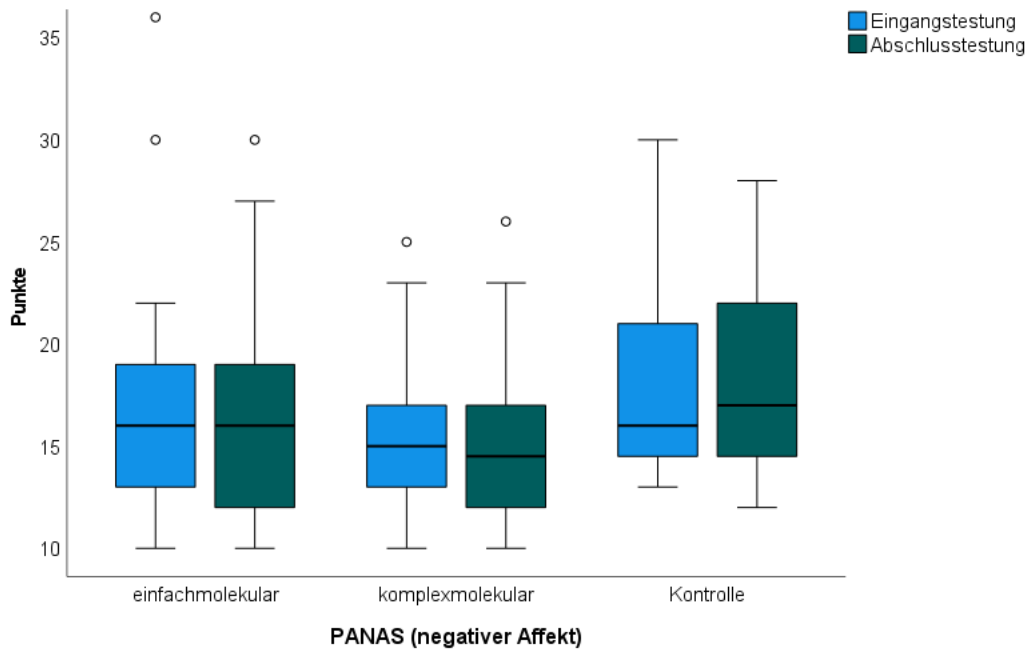


Abbildung 13: Durchschnittliche PANAS-Werte (negativer Affekt) vor und nach dem Riechtraining

3.5 Ergebnisse der Testung auf gesundheitsbezogene Lebensqualität

3.5.1 SF-36

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte in keiner der untersuchten Gruppen signifikante Veränderungen im Verlauf des Riechtrainings (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** im Anhang).

3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

3.6.1 Einfluss auf Riechvermögen

Riechtraining mit einfachmolekularen Düften verbesserte die Riechschwelle signifikant. Dieser Unterschied zeigte sich sowohl im Vergleich zur Kontrolle als auch zur Gruppe der mit komplexmolekularem Riechtraining. Identifikation und Diskrimination veränderten sich durch einfach- oder komplexmolekulares Riechtraining nicht. Das subjektive Riechvermögen verbesserte sich ebenfalls in der Gruppe mit einfachmolekularen Düften signifikant.

3.6.2 Neuropsychologische Ergebnisse

Die AD8-Werte verschlechterten sich im Verlauf der Studie in der Kontrollgruppe signifikant, während sie in den beiden Riechtrainingsgruppe gleichblieben. Die MoCA-Werte verbesserten sich in der Riechtrainingsgruppe mit einfachmolekularen Düften und blieb in den anderen beiden Gruppen gleich. COWAT-Werte veränderten sich im Verlauf der Studie in keiner der Untersuchungsgruppen.

3.6.3 Emotionale Ergebnisse

BDI-Werte veränderten sich im Verlauf der Studie in keiner der Studiengruppen signifikant. Dasselbe galt für sowohl die positive als auch negative Skalen des PANAS oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

4 DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

In den letzten Jahren wurden vermehrt Daten veröffentlicht, die zeigen, dass RT die olfaktorischen Fähigkeiten sowohl von Gesunden als auch von Patienten verbessern kann, die unter Riechverlust unterschiedlicher Genese leiden (Patel, 2017; Pekala et al., 2016; Sorokowska et al., 2017a). Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie überein, die zeigte, dass Riechtraining mit einfachmolekularen Düften die Riechschwelle signifikant verbesserte.

Eine zentrale Frage dieser Arbeit war, ob die kognitive Funktion, emotionale Gesundheit oder Lebensqualität bei Menschen ab 50 Jahren durch ein gezieltes Riechtraining verbessert werden kann, da auch in dieser Hinsicht in der letzten Dekade eine Reihe positiver Ergebnisse veröffentlicht wurden (Wegener et al., 2018a; Loughnane et al., 2024; Oleszkiewicz et al., 2022; Pieniak et al., 2022; Vance et al., 2024). Die hier vorgestellte Studie präsentiert mit nur 68 Teilnehmenden eine relativ gesehen kleine Stichprobe und kurze Beobachtungszeit von durchschnittlich 133 Tagen. Jedoch zeigt sie in Bezug zur Kognition positive Tendenzen im Vergleich zur Kontrollgruppe, wobei sowohl in Bezug zur olfaktorischen Funktion, genauer der Riechschwelle, als auch in Bezug auf die Kognition einfachmolekulare Düfte wirksamer zu sein schienen. Dies beantwortete zudem die Forschungsfrage, ob sich die Wirksamkeit des Riechtrainings mit einfachmolekularen Düften von dem mit komplexen Düften unterscheidet. Es ist möglich, dass zu komplexe Düfte im Gehirn schwieriger zu verarbeiten sind und daher das RT mit ihnen nicht so wirksam ist, wie das mit einfachmolekularen Düften. Im Folgenden werden diese Ergebnisse im Detail diskutiert.

4.1 Basisdaten der Patienten

Die drei Studiengruppen unterschieden sich in keinem der gemessenen Parameter vor dem Beginn des Riechtrainings. Dies ist wichtig, da mögliche Unterschiede bei den Ausgangswerten sich auf die Nachher-Werte in einer Weise auswirken können, die Gruppenunterschiede als das Resultat des Riechtrainings vortäuschen könnten, wenn sie in Wirklichkeit auf Unterschiede zwischen den Gruppen vor dem Training zurückzuführen sind (Savitz et al., 2022; Stoto et al., 2017).

Die Studienteilnehmenden waren im Durchschnitt älter als die Bevölkerung in Deutschland, die im Jahr 2022 ein Durchschnittsalter von 44,6 Jahren hatte (Turulski, 2024). Dies reflektiert die Intention der Studie, bei älteren Menschen zu untersuchen, ob Riechtraining die olfaktorischen und kognitiven Fähigkeiten sowie psychosoziale Parameter verbessern kann. Die Geschlechterverteilung zeigte einen leichten

Frauenüberhang, der wahrscheinlich auf einen zufälligen Stichprobeneffekt zurückzuführen war und keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwies.

In Bezug auf die olfaktorischen SDI-Testresultate zeigte sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Studiengruppen. Zudem lagen die Mittelwerte zwischen 7,2 und 8,1 für S, 11,5 und 12,7 für D und 12,7 und 13,3 für I im selben Bereich wie publizierte Daten einer großen Studie, die für diese Altersgruppe 7,4 für S, 10,7 für D und 12,1 für I angibt (Hummel et al., 2007c). Für die AD8-Durchschnittswerte war die Gruppe mit komplexmolekularen Düften vor dem Training mit einem Durchschnittswert von 1,83 in der Nähe des Schwellenwertes von 2,0 für milde kognitive Probleme (Alzheimer Association, 2005; Chen et al., 2018). Die hohe Standardabweichung von 6,88 spricht dafür, dass in dieser Gruppe ein Ausreißer für diesen hohen Durchschnittswert verantwortlich war. Insgesamt unterschied sich dieser Durchschnitt jedoch nicht signifikant von den beiden anderen Gruppen in der hier vorliegenden Studie.

Eine Studie aus dem Jahr 2017 fand Schwellenwerte, die kognitive Probleme andeuten von < 25 bis < 21 für Menschen mit dem niedrigsten Bildungsstand und < 26 bis < 24 für Menschen mit dem höchsten Bildungsstand (Borland et al., 2017). Die Durchschnittswerte der drei Untersuchungsgruppen in der hier vorliegenden Studie zeigten nicht nur keine signifikanten Unterschiede voneinander, sondern waren allesamt höher als diese Schwellenwerte. Dies sprach gegen kognitive Probleme bei den Studienteilnehmenden. Auch bei den COWAT-Werten zeigten die Studienteilnehmenden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder pathologisch bedeutsame Auffälligkeiten (Ivnik et al., 1996). Scores von 0-9 im BDI gelten als Normalwerte ohne klinische Depression (Wideman et al., 2013). Im Durchschnitt lagen die Studienteilnehmenden aller drei Gruppen ohne signifikante Unterschiede zwischen Gruppen vor dem Riechtraining in diesem Bereich. Ähnliches galt für den PANAS und den SF-36 (Bellach et al., 2000; Bullinger & Kirchberger, 1998; Fryback et al., 1997; Morfeld & Bullinger, 2008a; Ware, 2000; Watson et al., 1988c).

4.2 Ergebnisse der Riechtestung / sensorischen Funktions- testung

4.2.1 SDI

Verschiedene Studien konnten in der Vergangenheit zeigen, dass Riechtraining die olfaktorischen Fähigkeiten verbessern kann (Wegener et al., 2018b; Damm et al., 2014; Filiz et al., 2022; Genetzaki et al., 2024; Hummel et al., 2009, 2018b; Kollindorfer et al.,

2015b; Negoias et al., 2017; Oleszkiewicz et al., 2022; Poletti et al., 2017). Dies gilt sowohl für Menschen ohne olfaktorische Probleme als auch für Patienten, bei denen die Riechfunktion entweder durch Erkrankungen oder durch Alterungsprozesse eingeschränkt ist (Wegener et al., 2018c; Damm et al., 2014; Hummel et al., 2009; Kollndorfer et al., 2015b). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigten signifikante Verbesserungen in der Riechschwelle und in der selbstberichteten Geruchswahrnehmung in der Gruppe, die ein Riechtraining mit einfachmolekularen Düften mitmachte. Im Gegensatz zur Meta-Analyse von Sorokowska et al., 2017b konnte kein Trainingseffekt auf kognitionsbezogene Geruchsbereiche wie Diskrimination oder Identifikation beobachtet werden. Es zeigten sich weder Unterschiede zwischen den Gruppen noch im Vergleich der Vorher- und Nachher-Werte. Dieser Unterschied zur Riechschwelle ist möglicherweise auf die mit dem fortschreitenden Alter stabilere Fähigkeit, Düfte zu identifizieren und zu unterscheiden, zurückzuführen, wodurch sich das Training bei der schneller alternden Riechschwelle stärker auswirkt (Oleszkiewicz et al., 2021).

Dass nur in der Gruppe mit Riechtraining mit einfachmolekularen Düften eine Verbesserung der Riechschwelle detektierbar war, ist zunächst unerwartet. Genetzaki et al., (2024) fanden in einer Studie, die Riechtraining mit vier oder acht Düften verglich, signifikante Verbesserungen in beiden Gruppen. Diese Studie verwendete allerdings in beiden Gruppen einfachmolekulare Düfte, so dass es möglich ist, dass komplexmolekulare Düfte, wie die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie andeuten, nicht optimal für ein Riechtraining sind. Möglicherweise ist die kompliziertere Duftstruktur überwältigend für die Riechbahn und hat daher weniger Effekt als einfache Düfte. Für einen solchen Deckeneffekt innerhalb der Riechbahn sprechen auch die Ergebnisse einer weiteren Studie, die zwei Gruppen mit denselben Düften trainierte, bei der aber eine Gruppe das Training zweimal am Tag mitmachte und die andere Gruppe viermal am Tag. Überraschenderweise zeigte die Gruppe mit zweimal täglichem Training stärkere Verbesserungen als die Gruppe, die viermal am Tag trainierte (Oleszkiewicz et al., 2022a).

Da die hier vorgestellten SDI-Daten eine relative hohe Varianz zeigten, ist es möglich, dass aus diesem Grund keine signifikanten Effekte für die Identifikation oder die Diskrimination detektiert werden konnten. Eine Folgestudie mit einer größeren Stichprobe könnte hier Aufschluss bringen.

4.3 Ergebnisse der neuropsychologischen Testung

Eine der eingangs gestellten Fragen dieser Studie zielte auf den Zusammenhang von RT und die damit im Zusammenhang stehende Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten ab. Die kognitiven Fähigkeiten wurden in der hier vorliegenden Studie mittels AD8,

MoCA und COWAT getestet. Die AD8-Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten sich im Verlauf der Studie signifikant, während die Werte in den beiden Trainingsgruppen gleichblieben. Da die Studienteilnehmenden allerdings nur im Durchschnitt 133 Tage (SD = 16, Min = 96, Max = 202) verfolgt wurden, ist es unwahrscheinlich, dass sich in dieser relativ kurzen Zeit tatsächlich signifikante kognitive Symptome in der Kontrollgruppe entwickelten. Da es sich bei dem AD8 um einen Fragebogen zur Selbstberichterstattung kognitiver Veränderungen handelt und die Studiengruppen relativ klein waren, ist es eher wahrscheinlich, dass es sich bei dieser Veränderung um eine zufällige Varianz bei der Selbstbeurteilung handelt. Dafür spricht auch, dass der Unterschied zwischen Vorher- und Nachher-Werten in absoluten Zahlen nicht sehr groß war und sowohl der Vorher- als auch der Nachher-Wert innerhalb des Normbereichs für den AD8 von < 2 lagen (Alzheimer Association, 2005; Chio et al., 2018; Galvin et al., 2005b; Lerner, 2015). Dass sich der MoCA-Score in der einfachmolekularen Riechtrainingsgruppe signifikant verbesserte, spricht jedoch gegen diese Interpretation. So ist es möglich, dass das Riechtraining tatsächlich altersbedingte kognitive Verschlechterungen verlangsamen oder im Idealfall sogar umkehren kann. Welches Riechtraining hierfür am besten geeignet ist, sollte allerdings in einer Studie mit größerer Stichprobe und längere Beobachtungszeit untersucht werden, da die hier vorliegende Studie nahelegt, dass komplexmolekulare Düfte sowohl bei der Verbesserung der olfaktorischen als auch der kognitiven Fähigkeiten weniger effektiv zu sein scheinen.

Der COWAT zeigte keine signifikanten Veränderungen über die Zeit in den einzelnen Gruppen. Dies lag wahrscheinlich an der relativ kurzen Studiendauer, in der kognitive Veränderungen unwahrscheinlich sind. Hier wäre eine zukünftige Langzeitstudie mit einer größeren Stichprobe und einer Beobachtungsdauer von mehreren Jahren bis Jahrzehnten aufschlussreich.

4.4 Ergebnisse der Testung der emotionalen Befindlichkeit

Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den BDI oder PANAS Scores innerhalb der Gruppen vor und nach dem Riechtraining detektiert werden. Interessanterweise fand sich in den Items des selbstberichteten SF-36-Fragebogens, der ein Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt, signifikante Verbesserungen in der Gruppe, die Riechtraining mit einfachmolekularen Düften mitmachte. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass Riechtraining mit einfachmolekularen Düften zumindest in der Altersgruppe der mittelalten und älteren Menschen, die an der hier vorgestellten Studie teilnahmen, effektiver ist als Riechtraining mit komplexmolekularen Düften. Andere Studien fanden widersprüchliche Daten zu der Frage, ob komplexmolekulare Düfte ein

wirkungsvolleres Riechtraining ausmachen als einfachmolekulare (Altundag et al., 2015; Oleszkiewicz, Hanf, et al., 2018). Neben dem oben bereits diskutierten Deckeneffekt, der sich möglicherweise in der Riechbahn auswirkt, könnte hier auch das Alter der Studienteilnehmenden eine Rolle spielen. So demonstrierten Sinding et al. (2014), dass mit dem Alter olfaktorische Fähigkeiten in Bezug auf größere Moleküle schneller nachlassen als in Bezug auf kleinere Moleküle. Eine andere Studie fand dagegen mit Ausnahme der Riechschwelle für Phenylethylalkohol bei Patienten mit viral bedingtem Geruchsverlust keinen Unterschied in der Wirksamkeit eines Riechtrainings in Abhängigkeit von der Molekülgröße der verwendeten Düfte (Poletti et al., 2017). Da an dieser Studie allerdings nur Patienten mit entweder traumatischem oder viral bedingtem Geruchsverlust teilnahmen, ist es unklar, ob die Ergebnisse auf gesunde Menschen unterschiedlichen Alters übertragbar sind. Sollten zukünftige Studien zeigen, dass bei jüngeren Menschen im Gegensatz zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Studie Riechtraining mit komplexmolekularen Düften effektiver ist als mit einfach molekularen Düften, könnte dies auf den von Sinding et al. (2014) gefundenen Unterschied im Altern des Geruchssinns in Bezug auf größere und kleinere Moleküle zurückzuführen sein.

Die durchschnittlichen Basiswerte des BDI und des PANAS zeigten, dass die Studienteilnehmenden nicht an klinischen emotionalen Problemen litten. Möglicherweise ist es auf diese Tatsache zurückzuführen, dass das Riechtraining hier keinen Effekt zeigte. Es wäre interessant, in einer Folgestudie zu untersuchen, ob Menschen, deren BDI-Werte auf milde oder moderate Depressionen schließen lassen, emotional von einem Riechtraining profitieren. Es existiert jedoch eine Studie, die keinen Effekt eines viermonatigen Riechtrainings bei Patienten mit schweren Depressionen fand (Pabel et al., 2020). Allerdings lag in dieser Studie die Drop-out-Rate, wahrscheinlich durch krankheitsbedingte Motivationsschwierigkeiten, bei ca. 50 %. Es ist daher möglich, dass ein Riechtraining nur bei leichteren Fällen von depressiven Störungen wirksam ist, wo eine Motivation der Patienten zur regelmäßigen Teilnahme am Training eher erfolgversprechend ist. Dagegen fand eine Studie mit Patienten mit „Post-Traumatic Stress Disorder“ (PTSD), dass eine Darbietung von angenehmen Düften während des Schlafes die PTSD-bedingten Schlafstörungen vermindert und die PTSD-Symptome verbessert. Die Studie hatte allerdings eine relative kleine Stichprobe von n=40, die zudem einen beträchtlichen Frauenüberschuss von 87,5% aufwies (Schäfer et al., 2019). Aus diesen Gründen ist auch hier noch weitere Forschung angezeigt.

4.5 Fazit

Die hier vorliegende Studie zeigte, dass ein Riechtraining nicht nur die olfaktorischen Fähigkeiten von älteren Menschen verbessern kann, sondern sich auch positiv auf bestimmte kognitive Tests und das selbstberichtete Wohlbefinden auswirken kann. Einfachmolekulare Düfte waren hierbei effektiver als komplexmolekulare Düfte. Zukünftige Studien sollten unternommen werden, um zu klären, ob dies ein altersabhängiger Effekt ist und welcher mögliche Mechanismus dahintersteckt. Zudem sollten größere Langzeitstudien untersuchen, inwieweit sich ein Riechtraining langfristig auf die kognitiven Fähigkeiten auswirkt, die sich mit dem Alter langsamer verschlechtern, als es in einer Studie mit einer durchschnittlich viermonatigen Beobachtungsdauer zuverlässig gemessen werden kann.

4.6 Klinischer Nutzen der Studie

Geruchsverlust ist mit zunehmendem Alter häufiger und ein Risikofaktor für Depressionen und andere Folgeerkrankungen (Pabel et al., 2020). Die hier vorliegende Studie konnte nicht nur zeigen, dass ein Riechtraining bei älteren Menschen die olfaktorischen Fähigkeiten verbessern kann, sondern auch das selbstberichtete gesundheitsabhängige Wohlbefinden sowie bestimmte kognitive Fähigkeiten positiv verändern kann. Da die Bevölkerung immer älter wird (Turulski, 2024), nehmen auch Alterserscheinungen wie die Abnahme von kognitiven Fähigkeiten, Geruchsverlust und im Alter häufigere neurodegenerative Erkrankungen stetig zu. Falls es möglich ist, diese Prozesse mit einem einfachen, jederzeit zu Hause durchführbaren und angenehmen Riechtraining zu verlangsamen oder vielleicht sogar zumindest zeitweise umzukehren, kann dies von großer Wichtigkeit für das Wohlbefinden älterer Menschen sein. Welches Riechtraining optimale Resultate bringt, ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie sprechen aber dafür, dass ein regelmäßiges Riechtraining mit einfachmolekularen Düften mehr Nutzen bringt als nur eine Verbesserung der Riechschwelle.

5 ZUSAMMENFASSUNG

5.1 Deutsche Zusammenfassung

Der Geruchssinn des Menschen verschlechtert sich, wie so viele andere Sinne, mit zunehmendem Alter. Dies ist ein Risikofaktor für emotionale Probleme bis hin zu Depressionen. Verschiedene Studien haben zudem einen Zusammenhang mit dem Verlust des Geruchssinns und verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und anderen Formen von Demenz nahegelegt. Regelmäßiges Riechtraining kann den Geruchssinn nachhaltig verbessern. Dies ist mit neuronaler Plastizität innerhalb der Riechbahn verbunden. Ob sich ein Riechtraining bei älteren Menschen auch positiv auf emotionale Gesundheit und kognitive Fähigkeiten auswirkt, ist dagegen nicht sehr gut erforscht. Aus diesen Gründen wurde in der hier vorliegenden Studie bei Menschen mittleren Alters untersucht, wie sich ein Riechtraining mit einfachmolekularen oder komplexmolekularen Düften auf den Geruchssinn sowie verschiedene kognitive und emotionale Tests auswirkt.

Insgesamt 68 Studienteilnehmende wurden zufällig drei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe erhielt Riechtraining mit einfachmolekularen Düften, die zweite Gruppe erhielt ein Riechtraining mit komplexmolekularen Düften und die Kontrollgruppe machte kein Riechtraining mit. Alle Studienteilnehmenden wurden vor und nach dem 3–4-monatigen, täglichen Riechtraining mittels SDI-Tests auf Geruchssinn getestet. Zudem wurden der AD8-, der MoCA- und der COWA-Test verwendet, um kognitive Probleme zu detektieren. Der BDI, der PANAS und der SF-36 wurden angewandt, um das emotionale und gesundheitsbezogene Wohlbefinden zu messen. Das einfachmolekulare Riechtraining zeigte eine Verbesserung bei der Riechschwelle und beim MoCA sowie beim SF-36. Zudem zeigte der AD8 eine signifikante Verschlechterung in der Kontrollgruppe, die bei den beiden Riechtrainingsgruppen nicht auftrat. Eine größere und längere Studie sollte klären, ob sich auch langfristige Verbesserungen in den kognitiven und emotionalen Werten von älteren Menschen durch ein konsistentes Riechtraining erreichen lassen und ob eine Verlangsamung von altersbedingten Verschlechterungen in der Kognition durch ein Riechtraining möglich ist.

5.2 Englische Zusammenfassung

Humans' sense of smell, like so many other senses, deteriorates with age. This is a risk factor for emotional problems up to and including depression. Various studies have also suggested a connection of olfactory loss and various neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease and other forms of dementia. Regular olfactory training can improve the sense of smell. This is associated with neuronal plasticity within the olfactory pathway in the brain. However, whether olfactory training in older people also has a positive effect on emotional health and cognitive abilities has not been very well researched. For these reasons, the present study examined in middle-aged people how olfactory training with simple-molecular or complex-molecular scents affects the sense of smell and the results of various cognitive and emotional tests.

In total, 68 study participants were randomly assigned to three groups. One group received olfactory training with simple-molecular scents, the second group received olfactory training with complex-molecular scents, and the control group did not undergo any olfactory training. All study participants were tested for their sense of smell using an SDI test before and after 3-4 months of daily olfactory training. In addition, the AD8, MoCA, and COWA tests were used to detect cognitive problems. The BDI, the PANAS, and the SF-36 were used to measure emotional and health-related well-being. The simple-molecular olfactory training showed an improvement in the olfactory threshold and the MoCA as well as the SF-36. In addition, the AD8 showed a significant deterioration in the control group, which did not occur in the two olfactory training groups. A larger and longer study should clarify whether long-term improvements in the cognitive and emotional states of older people can be achieved through consistent olfactory training and whether it is possible to slow down age-related deterioration in cognition through olfactory training.

6 PUBLIKATION

Oleszkiewicz A, Abriat A, Doelz G, Azema E, Hummel T. (2021): Beyond olfaction: Beneficial effects of olfactory training extend to aging-related cognitive decline, Behavioral Neuroscience, 135(6), 732-740, doi: 10,1037/bne0000478

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Al Aïn, S., Poupon, D., Héту, S., Mercier, N., Steffener, J., & Frasnelli, J. (2019). Smell training improves olfactory function and alters brain structure. *NeuroImage*, *189*, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.008>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, *125*(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/LARY.25245>
- Alzheimer Association. (2005). *AD8 Dementia Screening Interview*.
- Balázs, A., Millar-Büchner, P., Mülleder, M., Farztdinov, V., Szyrwiell, L., Addante, A., Kuppe, A., Rubil, T., Drescher, M., Seidel, K., Stricker, S., Eils, R., Lehmann, I., Sawitzki, B., Röhmel, J., Ralser, M., & Mall, M. A. (2022). Age-Related Differences in Structure and Function of Nasal Epithelial Cultures From Healthy Children and Elderly People. *Frontiers in Immunology*, *13*, 1. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.822437/FULL>
- Bauknecht, H. C., Jach, C., Fleiner, F., Sedlmaier, B., & Göktas, Ö. (2010). Riechstörungen: Korrelation von objektiver Olfaktometrie und volumetrischer messungen des bulbus olfactorius in der MRT. *RoFo Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren*, *182*(2), 163–168. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109816>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C., & Wischmeyer, E. (2021a). Duale Reihe Physiologie. In *Duale Reihe Physiologie*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b000000462>
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., Grissmer, S., Hoth, M., Kurtz, A., Leipziger, J., Müller, F., Pedain, C., Rettig, J., Wagner, C., & Wischmeyer, E. (2021b). Duale Reihe Physiologie. In *Duale Reihe Physiologie*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b000000462>
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., & Frings, S. T. V. K. G. (2021). Physiologie. In *Thieme eRef* (4., unverä, pp. 711–714).
- Bellach, B.-M., Ellert, U., & Radoschweski, M. (2000). Der SF-36 im Bundes- Gesundheitssurvey - Erste Ergebnisse und neue Fragen. In *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* (Vol. 43, Issue 3).
- Bhatnagar, K. P., Kennedy, R. C., Baron, G., & Greenberg, R. A. (1987). Number of mitral cells and the bulb volume in the aging human olfactory bulb: A quantitative morphological study. *The Anatomical Record*, *218*(1), 73–87. <https://doi.org/10.1002/ar.1092180112>
- Birte-Antina, W., Ilona, C., Antje, H., & Thomas, H. (2018a). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/GPS.4725>
- Birte-Antina, W., Ilona, C., Antje, H., & Thomas, H. (2018b). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *33*(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Blomqvist, E. H., Brämerson, A., Stjärne, P., & Nordin, S. (2004). Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*, *42*(4), 189–194.
- Borland, E., Nägga, K., Nilsson, P. M., Minthon, L., Nilsson, E. D., & Palmqvist, S. (2017). The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a Large Swedish Population-Based Cohort. *Journal of Alzheimer's Disease*, *59*(3), 893. <https://doi.org/10.3233/JAD-170203>
- Brickenkamp, R., Brähler, E., & Holling, H. (2002). *Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests* (3., vollst). Hogrefe Verl. für Psychologie.

- Bullinger, M., & Kirchberger, I. (1998). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. (SF-36)-Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Hogrefe. https://scholar.google.com/scholar?hl=en&q=Fragebogen+zum+Gesundheitszustand+%28SF-36%29+Bullinger+M.%2C+Kirchberger+I.+1998+&btnG=&as_sdt=1%2C48&as_sdtp=
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Chen, H. H., Sun, F. J., Yeh, T. L., Liu, H. E., Huang, H. L., Kuo, B. I. T., & Huang, H. Y. (2018). The diagnostic accuracy of the Ascertain Dementia 8 questionnaire for detecting cognitive impairment in primary care in the community, clinics and hospitals: a systematic review and meta-analysis. *Family Practice*, 35(3), 239. <https://doi.org/10.1093/FAMPRA/CMX098>
- Chio, O. I., Yip, P. K., Liu, Y. C., Chen, L. H., Wang, P. C., Tsai, T. H., & Tang, S. H. (2018). Detection of cognitive impairment using self-rated AD8 and informant-reported AD8. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(1), 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.02.015>
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H. S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: Development of a questionnaire. *European Archives of Otorhino-Laryngology*, 267(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Damm, M., Pikart, L. K., 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. *Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., Stern, Y., Zahodne, L. B., Louis, E. D., & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182–189. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001132>
- Doty, R. L. (2012). Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*, 8(6), 329–339. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.80>
- Doty, R. L. (2018). Age-Related Deficits in Taste and Smell. In *Otolaryngologic Clinics of North America* (Vol. 51, Issue 4, pp. 815–825). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.014>
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Ekstrom, I., Larsson, M., Rizzuto, D., Fastbom, J., Backman, L., & Laukka, E. J. (2020). Predictors of Olfactory Decline in Aging: A Longitudinal Population-Based Study. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(12), 2441–2449. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa221>
- 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. *Behavior Research Methods* 2007 39:2, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Filiz, G., Poupon, D., Banks, S., Fernandez, P., & Frasnelli, J. (2022). Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Human Brain Mapping*, 43(8), 2621–2633. <https://doi.org/10.1002/hbm.25809>
- Fitzek, M., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E., & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology*, 530(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/CNE.25325>

- Fryback, D. G., Lawrence, W. F., Martin, P. A., Klein, R., & Klein, B. E. K. (1997). Predicting quality of well-being scores from the SF-36: Results from the Beaver Dam Health Outcomes Study. *Medical Decision Making*, 17(1), 1–9.
<https://doi.org/10.1177/0272989X9701700101>
- Galvin, J. E., Roe, C. M., & Morris, J. C. (2007). Evaluation of Cognitive Impairment in Older Adults: Combining Brief Informant and Performance Measures. *Archives of Neurology*, 64(5), 718–724. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.64.5.718>
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Powlishta, K. K., Coats, M. A., Muich, S. J., Grant, E., Miller, J. P., Storandt, M., & Morris, J. C. (2005a). The AD8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, 65(4), 559–564.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a>
- Galvin, J. E., Roe, C. M., Powlishta, K. K., Coats, M. A., Muich, S. J., Grant, E., Miller, J. P., Storandt, M., & Morris, J. C. (2005b). The AD8: A brief informant interview to detect dementia. *Neurology*, 65(4), 559–564.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172958.95282.2a>
- Genetzaki, S., Nikolaidis, V., Markou, K., & Konstantinidis, I. (2024). Olfactory training with four and eight odors: comparison with clinical testing and olfactory bulb volumetrics. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 281(1), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08283-4>
- Glennon, S. G., Huedo-Medina, T., Rawal, S., Hoffman, H. J., Litt, M. D., & Duffy, V. B. (2018). Chronic cigarette smoking associates directly and indirectly with self-reported olfactory alterations: Analysis of the 2011-2014 National health and nutrition examination survey. *Nicotine and Tobacco Research*, 21(6), 818–827.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntx242>
- Hähner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Hardy, D., & Saghatelian, A. (2017). Different forms of structural plasticity in the adult olfactory bulb. *Neurogenesis*, 4(1), e1301850.
<https://doi.org/10.1080/23262133.2017.1301850>
- Hatt, H. (2019a). Geruch. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 781–788). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_62
- Hatt, H. (2019b). Geruch. In R. Brandes, F. Lang, & R. F. Schmidt (Eds.), *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (pp. 781–788). Springer Berlin Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4_62
- Hendry, K., Green, C., McShane, R., Noel-Storr, A. H., Stott, D. J., Anwer, S., Sutton, A. J., Burton, J. K., & Quinn, T. J. (2019). AD-8 for detection of dementia across a variety of healthcare Settings. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2019, Issue 3). John Wiley and Sons Ltd.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011121.pub2>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007a). Normative data for the “Sniffin” Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243.
<https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007b). Normative data for the “Sniffin” Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects.” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243.
<https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>

- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007c). Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., Reden, K. R. J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. B. (2009). Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). "Sniffin" sticks'. Olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. (2011). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2832-7>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018a). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/RHIN17.163>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018b). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/RHIN17.163>
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. *Clinical Neuropsychologist*, 10(3), 262–278. <https://doi.org/10.1080/13854049608406689>
- Kageyama, R., Imayoshi, I., & Sakamoto, M. (2012). The role of neurogenesis in olfaction-dependent behaviors. In *Behavioural Brain Research* (Vol. 227, Issue 2, pp. 459–463). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.038>
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seiber, 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. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015a). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015b). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage: Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014). Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plasticity*, 2014, 7. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Krmpotićnemanić, J. (1969). Presbycusis, presbystasis and presbyosmia as consequences of the analogous biological process. *Acta Oto-Laryngologica*, 67(2–6), 217–223. <https://doi.org/10.3109/00016486909125446>
- Krohne, H. W., Egloff, B., Kohlmann, C. W., & Tausch, A. (1996). Untersuchungen mit einer Deutschen version der "Positive and Negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*, 42(2), 139–156. <https://doi.org/10.1037/t49650-000>
- Larner, A. J. (2015). AD8 Informant Questionnaire for Cognitive Impairment: Pragmatic Diagnostic Test Accuracy Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(3), 198–202. <https://doi.org/10.1177/0891988715573536>

- Li, S., Xiao, X., & Zhang, X. (2023). Hydration Status in Older Adults: Current Knowledge and Future Challenges. *Nutrients*, 15(11).
<https://doi.org/10.3390/NU15112609>
- Loughnane, M., Tischler, V., Khalid Saifeldeen, R., & Kontaris, E. (2024). Aging and Olfactory Training: A Scoping Review. *Innovation in Aging*, 8(6), igae044.
<https://doi.org/10.1093/geroni/igae044>
- Masala, C., Loy, F., Pinna, I., Manis, N. A., Ercoli, T., & Solla, P. (2024). Olfactory Function as a Potential Predictor of Cognitive Impairment in Men and Women. *Biology*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/biology13070503>
- Meisami, E., Mikhail, L., Baim, D., & Bhatnagar, K. P. (1998). Human Olfactory Bulb: Aging of Glomeruli and Mitral Cells and a Search for the Accessory Olfactory Bulba. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855(1 OLFACTION AND), 708–715. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10649.x>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tshatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 127(5), 497–503.
<https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.127.5.497>
- Morfeld, M., & Bullinger, M. (2008a). Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin*, 18(5), 250–255. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082318>
- Morfeld, M., & Bullinger, M. (2008b). Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin*, 18(5), 250–255. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082318>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2307–2312.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Negoias, S., Pietsch, K., & Hummel, T. (2017). Changes in olfactory bulb volume following lateralized olfactory training. *Brain Imaging and Behavior*, 11(4), 998–1005.
<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9567-9>
- Oleszkiewicz, A., Abriat, A., Doelz, G., Azema, E., & Hummel, T. (2021). Beyond Olfaction: Beneficial Effects of Olfactory Training Extend to Aging-Related Cognitive Decline. *Behavioral Neuroscience*, 135(6), 732–740.
<https://doi.org/10.1037/BNE0000478>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022a). Olfactory training with Aromatics: olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(3), 225–232.
<https://doi.org/10.1007/s00405-021-06810-9>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022b). Olfactory training with Aromatics: olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology : Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(1), 225–232. <https://doi.org/10.1007/S00405-021-06810-9>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7), 1518–1522.
<https://doi.org/10.1002/LARY.26985>

- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Oleszkiewicz, A., Schultheiss, T., Schriever, V. A., Linke, J., Cuevas, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Effects of “trigeminal training” on trigeminal sensitivity and self-rated nasal patency. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(7), 1783–1788. <https://doi.org/10.1007/S00405-018-4993-5/FIGURES/3>
- Oliva, A. D., Gupta, R., Issa, K., Hachem, R. A., Jang, D. W., Wellford, S. A., Moseman, E. A., Matsunami, H., & Goldstein, B. J. (2022). Aging-related olfactory loss is associated with olfactory stem cell transcriptional alterations in humans. *The Journal of Clinical Investigation*, 132(4). <https://doi.org/10.1172/JCI155506>
- Ottaviano, G., Savietto, E., Scarpa, B., Bertocco, A., Maculan, P., Sergi, G., Martini, A., Manzato, E., & Marioni, G. (2018). Influence of number of drugs on olfaction in the elderly. *Rhinology*, 56(4), 351–357. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.152>
- Pabel, L. D., Murr, J., Weidner, K., Hummel, T., & Croy, I. (2020). Null Effect of Olfactory Training With Patients Suffering From Depressive Disorders-An Exploratory Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.00593>
- Patel, Z. M. (2017). The evidence for olfactory training in treating patients with olfactory loss. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 25(1), 43–46. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000328>
- Pekala, K., Chandra, R. K., & Turner, J. H. (2016). Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 6(3), 299–307. <https://doi.org/10.1002/ALR.21669>
- Perneger, T. V. (1998). What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ: British Medical Journal*, 316(7139), 1236. <https://doi.org/10.1136/BMJ.316.7139.1236>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022a). Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 141. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2022.104853>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022b). Olfactory training - Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 141. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2022.104853>
- Poletti, S. C., Michel, E., & Hummel, T. (2017). Olfactory training using heavy and light weight molecule odors. *Perception*, 46(3–4), 343–351. <https://doi.org/10.1177/0301006616672881>
- Rawson, N. E. (2006). Olfactory loss in aging. *Science of Aging Knowledge Environment: SAGE KE*, 2006(5), 1–8. <https://doi.org/10.1126/sageke.2006.5.pe6>
- Richter, P. (1991). *Zur Konstruktvalidität des Beck-Depressionsinventars (BDI) bei der Erfassung depressiver Verläufe*. Roderer-Verlag.
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1996a). Benton controlled Oral Word Association Test: Reliability and updated norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(4), 329–338. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(95\)00033-X](https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00033-X)
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1996b). Benton controlled Oral Word Association Test: Reliability and updated norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(4), 329–338. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(95\)00033-X](https://doi.org/10.1016/0887-6177(95)00033-X)
- S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 1. Auflage. Version 5, Zuletzt Verändert: Juni 2015 (2015).
- Savitz, S. T., Scott, J. L., Leo, M. C., Keast, E. M., & Savitz, L. A. (2022). Identifying appropriate comparison groups for health system interventions in the COVID-19 era. *Learning Health Systems*, 7(2), e10344. <https://doi.org/10.1002/lrh2.10344>
- Schäfer, L., Schellong, J., Hähner, A., Weidner, K., Hüttenbrink, K. B., Trautmann, S., Hummel, T., & Croy, I. (2019). Nocturnal Olfactory Stimulation for Improvement of Sleep Quality in Patients With Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Exploratory Intervention Trial. *Journal of Traumatic Stress*, 32(1), 130–140. <https://doi.org/10.1002/JTS.22359>

- Schmidt, R. F., Schaible, H.-G., & Birbaumer, N.-P. (2006). Neuro- und Sinnesphysiologie. In *Springer-Lehrbuch* (5., neu be). Springer-Verlag.
<https://doi.org/10.1007/3-540-29491-0>
- Schubert, C. R., Fischer, M. E., Pinto, ; A Alex, Klein, B. E. K., Klein, R., & Cruickshanks, K. J. (2017). Odor Detection Thresholds in a Population of Older Adults. *Laryngoscope*, *127*, 1257–1262. <https://doi.org/10.1002/lary.26457>
- Sinding, C., Puschmann, L., & Hummel, T. (2014). Is the Age-Related Loss in Olfactory Sensitivity Similar for Light and Heavy Molecules? *Chemical Senses*, *39*(5), 383–390. <https://doi.org/10.1093/CHEMSE/BJU004>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017a). Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology*, *55*(1), 17–26.
<https://doi.org/10.4193/RHINO16.195>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017b). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, *55*(1), 17–26.
<https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Sorokowski, P., Karwowski, M., Misiak, M., Marczak, M. K., Dziekan, M., Hummel, T., & Sorokowska, A. (2019). Sex differences in human olfaction: A meta-analysis. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 10, Issue FEB). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00242>
- Stoto, M., Oakes, M., Stuart, E., Priest, E. L., & Savitz, L. (2017). Analytical Methods for a Learning Health System: 2. Design of Observational Studies. *EGEMS (Washington, DC)*, *5*(1), 29. <https://doi.org/10.5334/EGEMS.251>
- Trapp, W., Heid, A., Röder, S., Wimmer, F., & Hajak, G. (2023). “Mmm, Smells like Coffee!”: How a Brief Odor Identification Test Could Help to Identify People with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Brain Sciences*, *13*(7).
<https://doi.org/10.3390/brainsci13071052>
- Trepel, M. (2022). *Neuroanatomie Struktur und Funktion* (8. Auflage). Elsevier.
- Turulski, A.-S. (2024). *Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland bis 2022 | Statista*. Statista. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1084430/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland/>
- Tzeng, W. Y., Figarella, K., & Garaschuk, O. (2021). Olfactory impairment in men and mice related to aging and amyloid-induced pathology. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, *473*(5), 805–821. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02527-0>
- Vance, D. E., Del Bene, V. A., Kamath, V., Frank, J. S., Billings, R., Cho, D. Y., Byun, J. Y., Jacob, A., Anderson, J. N., Visscher, K., Triebel, K., Martin, K. M., Li, W., Puga, F., & Fazeli, P. L. (2024). Does Olfactory Training Improve Brain Function and Cognition? A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, *34*(1), 155–191.
<https://doi.org/10.1007/S11065-022-09573-0>
- Vennemann, M. M., Hummel, T., & Berger, K. (2008). The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *Journal of Neurology*, *255*(8), 1121–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9>
- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *Journal of Physiology*, *554*(1), 236–244.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054726>
- Wang, M.-C., Chiou, J.-M., Chen, Y.-C., & Chen, J.-H. (2023). Association Between Olfactory Dysfunction and Cognitive Impairment in Dementia-Free Older Adults: A Prospective Cohort Study in Taiwan. *Journal of Alzheimer's Disease*, *96*(1), 1–12.
<https://doi.org/10.3233/jad-230319>
- Ware, J. E. (2000). SF-36 Health Survey update. In *Spine* (Vol. 25, Issue 24, pp. 3130–3139). Spine (Phila Pa 1976). <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00008>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988a). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>

- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988b). Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988c). Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect: The PANAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Watson, E. K., Firman, D. W., Baade, P. D., & Ring, I. (1996). Telephone administration of the SF-36 health survey: Validation studies and population norms for adults in Queensland. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 20(4), 359–363. <https://doi.org/10.1111/j.1467-842X.1996.tb01046.x>
- Wegener, B.-A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Wideman, T. H., Sullivan, M. J. L., Inada, S., McIntyre, D., Kumagai, M., Yahagi, N., Turner, J. R., Upton, J., Burns, R. J., Rothman, A. J., Michie, S., Johnston, M., Nakashima, M., Vedhara, K., Dawe, K., Wong, C., Gellman, M. D., Brimmer, D., Zielinski-Gutierrez, E., ... Woltz, P. (2013). Beck Depression Inventory (BDI). In *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (pp. 178–179). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_441
- Yousem, D. M., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1998). Olfactory bulb and tract and temporal lobe volumes. Normative data across decades. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 546–555. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10624.x>

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD8	Ascertain Dementia 8
AGES	allgemeine Gesundheitswahrnehmung
ANOVA	analysis of variance
ATP	Adenosintriphosphat
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BO	Bulbus olfaktorius
cAMP	cyclische Adenosinmonophosphat
CDR	Clinical Dementia Rating
CNG-Kanäle	cyclic nucleotide-gated channels
COWAT	Controlled Oral Word Association Test
EMRO	emotionale Rollenfunktion
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
KÖFU	körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	körperliche Rollenfunktion
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
NA	Negative Affekte
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PA	Positive Affekte
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PSYC	psychisches Wohlbefinden
RT	Riechtraining
SCHM	Schmerz
SD	Standard Deviation
SDI	Schwelle-Diskrimination-Identifikation
SDOIT	San Diego Odor Identification Test
SF-36	Short Form 36
SOFU	soziale Funktionsfähigkeit
VITA	psychische Summenskala Vitalität
ZNS	Zentrales Nervensystem