

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Zahnert  
Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden

---

**Auswirkungen von klassischem und erweitertem Riechtraining bei Personen mit  
postviralen Riechstörungen und gesunden Kontrollen**

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

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

von

Emely Kruschwitz

aus Bautzen

Dresden 2024



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1. Einleitung.....	1
2. Wissenschaftliche Grundlagen.....	4
2.1 Anatomie und Physiologie des Riechens.....	4
2.1.1 Anatomie der Nase.....	5
2.1.2 Physiologie der Geruchswahrnehmung.....	7
2.1.3 Neuroanatomie des Riechens .....	9
2.1.4 Olfaktorische Rezeptoren .....	11
2.1.5 Regeneration der Riechzellen .....	12
2.1.6 Olfaktorische Adaptation und Habituation.....	13
2.1.7 Olfaktorisches Lernen.....	14
2.2 Untersuchung des Riechvermögens.....	14
2.2.1 Anamnese, Fragebögen .....	14
2.2.2 Psychophysische Riechtests .....	14
2.2.3 Objektivierende Tests.....	15
2.2.4 Einflüsse auf das Riechvermögen .....	17
2.3 Riechstörungen.....	18
2.3.1 Terminologie der Riechstörungen.....	18
2.3.2 Epidemiologie und Ätiologie von Riechstörungen .....	20
2.3.3 Pathologie der postviralen Riechstörungen .....	23
2.3.4 Therapie der Riechstörungen .....	24
3. Material und Methoden .....	29
3.1 Studiendesign .....	29
3.2 Untersuchungsablauf .....	30
3.3 Physophysische Riechtestung.....	31
3.3.1 Sniffin' Sticks.....	31
3.3.2 Spezielle Duftschwellenuntersuchungen .....	37
3.3.3 Klinische Verbesserung der Riechfunktion .....	38
3.4 Kognitive Testung .....	38
3.4.1 Montreal Cognitive Assessment .....	38
3.4.2 d2-R .....	39
3.5 Riechtraining.....	41

3.6	Compliance und Fragebögen .....	42
3.7	Statistische Auswertung .....	43
4.	Ergebnisse.....	45
4.1	Subjektives Riechvermögen.....	47
4.2	Physophysische Riechtests.....	50
4.3	Kognitive Tests.....	59
4.4	Adhärenz an das Riechtraining .....	63
4.5	Fazit.....	65
5.	Diskussion .....	66
5.1	Wissenschaftliche Einordnung der Studienergebnisse .....	67
5.2	Limitationen der Studie.....	73
5.3	Fazit und Ausblick .....	73
	Zusammenfassung .....	75
	Summary .....	77
	Danksagung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Literaturverzeichnis.....	79
	Abbildungsverzeichnis .....	100
	Tabellenverzeichnis .....	101
	Anhang .....	103
A	Tabellen .....	103
B	Einverständniserklärung.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
C	Probandeninformation .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
D	Anamnesebogen.....	120
E	Protokoll Sniffin' Sticks Test .....	122
F	Protokoll Schwellenuntersuchungen.....	123
G	Wiedervorstellungsbogen.....	124
	Anlage 1: Erklärungen zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
	Anlage 2: Bestätigung über Einhaltung der aktuellen gesetzlichen Vorgaben .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFC	alternative-forced-choice (Prinzip)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
D	(Geruchs-) Diskriminationstest (Teil des „Sniffin‘ Sticks“-Tests)
d2-R	d2-Revision
DNA	Desoxyribonukleinsäure, engl. Desoxyribonucleinacid
engl.	englisch
et al.	et alii
etc.	et cetera
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
ggf.	gegebenenfalls
GK	Gesunde, kein Riechtraining
GR	Gesunde, Riechtraining
GER	Gesunde, erweitertes Riechtraining
HNO	Hals, Nasen und Ohren
I	(Geruchs-) Identifikationstest (als Teil des „Sniffin‘ Sticks“-Tests)
MCID	minimal klinisch wichtiger Unterschied, engl. „minimal clinically important difference“
MFC	multiple-forced-choice (Prinzip)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Test)
mod.	modifiziert
OR	Olfaktorischer Rezeptor
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
PCR	Polymerasekettenreaktion, engl. Polymerase chain reaction
PR	Trainingsgruppe: Patientinnen und Patienten mit Riechtraining
PER	Trainingsgruppe: Patientinnen und Patienten mit erweitertem Riechtraining
qPCR	quantitative Polymerasekettenreaktion
RNA	Ribonukleinsäure, engl. Ribonucleinacid
RT	Riechtraining
S	(Geruchs-) Schwellentest (als Teil des „Sniffin‘ Sticks“-Tests)
SDI	Summenwert aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest („Sniffin‘ Sticks“-Test)
usw.	und so weiter
VP	Versuchspersonen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Die fünf Sinne sind Sehen, Hören, Schmecken, Riechen und Tasten. Im Alltag werden das Sehen, Hören und Tasten unablässig genutzt und jederzeit geschätzt. Der menschliche Geruchssinn jedoch wird selten intensiv wahrgenommen. Trotz seiner Omnipräsenz durch jeden Atemzug, der olfaktorische Informationen an das Gehirn liefert, ist seine Bedeutung für biologische Abläufe noch nicht abschließend verstanden. Auch in anderen Geweben wie Darm, Lunge, Hoden, Spermien, Haut, Herz und Blut wurden olfaktorische Rezeptoren gefunden, deren genaue Funktionen sowie zukünftiges therapeutisches Potenzial bislang noch unbestimmt sind (Maßberg & Hatt, 2018; Spehr et al., 2003). Sicher ist, dass der menschliche Geruchssinn eine enorme und nahezu endlose Zahl diverser Stimuli erkennen kann, die bis heute endgültig nur durch Schätzungen zu ermessen ist (Grabe & Sachse, 2018).

Als sich der Verlust des Geruchssinns als signifikantes Symptom von COVID-19 herausstellte, erfuhr er eine enorme gesellschaftliche und wissenschaftliche Aufmerksamkeit (Gerkin et al., 2020a; Walker et al., 2020). In Anbetracht der negativen Folgen eines veränderten Riechvermögens (RV) für die Lebensqualität (Coelho et al., 2021) ist eine wirksame Behandlung der olfaktorischen Dysfunktion erforderlich (Pieniak et al., 2022). Ein Riechtraining (RT) hat sich bei der Behandlung von Riechstörungen im Zusammenhang mit COVID-19 oder anderen Viruserkrankungen sowie bei posttraumatischer und idiopathischer Ursache als wirksam erwiesen (Hopkins et al., 2021; Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Weiterhin können auch gesunde Personen ihr RV verbessern, wenn sie es intensiv trainierten. Sehr eindrücklich kann dies bei professionellen Verkostern und Sommeliers gezeigt werden, die während ihrer Ausbildung ein intensives Training des Geruchssinnes durchführen und ihre olfaktorischen Fähigkeiten deutlich verbessern (Filiz et al., 2022; Marino-Sanchez et al., 2010).

Das klassische RT basiert auf der systematischen Exposition gegenüber vier ausgewählten Geruchsstoffen (Phenylethylalkohol, PEA - *Rose*; Eukalyptol - *Eukalyptus*; Citronellal - *Zitrone*; Eugenol - *Gewürznelke*) zweimal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen (Hummel et al., 2009). Es gibt jedoch eine anhaltende Debatte über das effektivste Trainingsprogramm unter Berücksichtigung der Dauer des RT (Konstantinidis et al., 2016; Qiao et al., 2020; Saatci et al., 2020), der Wiederholungen pro Tag (Oleszkiewicz et al., 2022) und der Anzahl sowie der Qualität der verwendeten Geruchsstoffe (Altundag et al., 2015). Um diese Debatte anzusprechen, wurde das klassische RT mit einem um drei Gerüche ( $\beta$ -Damascenone – *Bratapfel*; Carvon – *Minze*; Salicylsäurebenzylester, SSBE - *Balsam*) erweiterten RT verglichen.

Die zugrundeliegenden Mechanismen, wie sich RT auf den Geruchserkennungsprozess auswirkt, sind noch nicht vollständig geklärt. Die Geruchsverarbeitung erfolgt im Geruchssystem auf mehreren Ebenen. Geruchsmoleküle dringen in die Nase ein und binden sich an olfaktorische Rezeptorneuronen (ORN) in der Riechschleimhaut, die sich überwiegend im Dach der Nasenhöhle befindet (Manzini et al., 2022). Nach der Aktivierung erreichen die Signale

über die Axone der ORN den Riechkolben. Sobald sie in den Glomeruli im Riechkolben angekommen sind, werden die Signale an Mitral- und Büschelzellen weitergeleitet. Diese Zellen projizieren weiter in kortikale Hirnregionen (piriformer Kortex, entorhinaler Kortex, Amygdala) und sekundäre Geruchsstrukturen (orbitofrontaler Kortex, Hippocampus, Insula, Hypothalamus) (Mense, 2010; Trepel, 2022, Kapitel 9). Störungen dieses fein orchestrierten Prozesses führen bei Riechstörungen entweder zu Hyposmie (verminderter Geruchssinn), Anosmie (kein Geruchssinn), Parosmie (qualitativ verzerrte Geruchswahrnehmung) und/oder Phantosmie (Geruchswahrnehmung in Abwesenheit einer Geruchsquelle). Einen Sonderfall bilden die spezifischen Anosmien, bei denen nur ein spezieller Duftstoff vermindert wahrgenommen wird, das restliche RV aber normal ist. (Doty, 2015a; Hummel et al., 2023)

Im Falle von COVID-19 liegen zur Riechstörung führende Veränderungen auf der Schleimhautebene vor (Butowt et al., 2023; S. Chen & Wang, 2023). So zeigten Bryche et al. in einem Hamstermodell, dass zwei Tage nach einer SARS-CoV2-Infektion die olfaktorische Hauptschleimhaut geschädigt war (Bryche et al., 2020). Für die Wiederherstellung dieser Funktionsstörung wurde von Kim et al. ein möglicher Mechanismus der RT vorgeschlagen. In einem Mausmodell für die olfaktorische Dysfunktion wurden mRNA-Analysen durchgeführt, die eine Stimulation der olfaktorischen Rezeptorexpression im Neuroepithel nach RT zeigten. Die damit einhergehende Verbesserung der Geruchsfunktion wurde auf Verhaltensniveau durch einen Test zur Nahrungsfindung nachgewiesen (Kim et al., 2019). Beim Menschen war die RT mit einer erhöhten Anzahl von Reaktionen der Riechschleimhaut im Elektroolfaktogramm verbunden (Hummel et al., 2018).

Neben dem Verlust des Geruchssinns während der COVID-19-Infektion erlangten auch die folgenden kognitiven Einschränkungen eine neue mediale Aufmerksamkeit. Es konnte eine 18-mal höhere Wahrscheinlichkeit einer kognitiven Verschlechterung nach einer COVID-19-Infektion gezeigt werden (Del Brutto et al., 2021; Pirker-Kees et al., 2021). Im Allgemeinen geht ein RT bei postviralen Riechstörungen neben den peripheren Veränderungen auch mit zentralen Veränderungen einher und konnte eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit bei trainierenden Personen erreichen (Vance et al., 2023). So wiesen hyposmische Patientinnen und Patienten nach einem RT eine Volumenzunahme der grauen Substanz in sekundären geruchsverarbeitenden (Gellrich et al., 2018) auf. Weiter konnte bei professionellen Sommeliers nach ihrer Ausbildung eine erhöhte Dicke des rechten entorhinalen Kortex und ein erhöhtes Bulbusvolumen beobachtet werden (Filiz et al., 2022). Die positiven Auswirkungen eines RT auf Gedächtnis und Sprachflüssigkeit konnten im Vergleich mit Sudoku-Aufgaben durch eine Studie mit älteren gesunden Personen gezeigt werden (Wegener et al., 2018).

Genetische Variationen können zu Defekten der Proteine führen, die durch sie verschlüsselt werden. Funktionsausfälle in für das Riechen wichtigen Signalwegen führte bei Mäusen zum Geruchsverlust (Belluscio et al., 1998; Brunet et al., 1996; Wong et al., 2000). Im Mausmodell

war das RT gegenüber einer abwartenden Therapie oder einer Gabe von Steroiden effektiver (Kim et al., 2019; 2020). Es kann unter anderem vermutet werden, dass durch wiederholte und intensive Exposition zu Düften die ORN des Riechepithels stimuliert und dadurch sensibler reagieren würden (Hummel et al., 2009; Altundag et al., 2015; Croy et al., 2015). Deshalb ist ein weiteres Ziel die Entschlüsselung des Rezeptorcodes für Schlüsselaromastoffe, die zu spezifischen Anosmien führen können. Es besteht die Hypothese, dass ORN-basierte chemosensorische Wahrnehmung von Gerüchen, die mit spezifischer oder allgemeiner Anosmie assoziiert ist, durch ein RT verbessert wird.

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von RT bei Patientinnen und Patienten mit Riechstörungen und bei gesunden Teilnehmenden untersucht, die drei Monate lang ein Training mit vier oder sieben Gerüchen absolvierten. Die gesunde Kontrollgruppe führte kein RT durch. Für die weiterführende molekulargenetischen Untersuchungen wurden Speichelproben und Abstriche der Riechschleimhaut entnommen. Um die kognitiven Effekte des RT zu untersuchen, wurden Fragebögen, der MoCA und der d2R-Test durchgeführt.

#### Fragestellungen der Arbeit

Das RT ist eine etablierte Therapie bei Riechstörungen und wird in der aktuellen Leitlinie als Therapie der Wahl mit starkem Konsens empfohlen. Eine medikamentöse Zusatztherapie ist möglich (DGHNO KHC et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde die Therapie bei postinfektiösen Riechstörungen untersucht. Es wurde der Effekt eines dreimonatigen RT mit vier Düften im Vergleich zu einem erweiterten RT mit sieben Düften untersucht. Außerdem wurden der MoCA-Test sowie der d2-R-Test durchgeführt, um den Effekt des RT auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden zu untersuchen. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Versuchspersonen (VP). Eine Kontrollgruppe für Patientinnen und Patienten wurde nicht gebildet, um die Therapie der Dysosmie nicht zu verzögern. Daraus ergaben sich folgende Fragestellungen der Arbeit:

- 1. Hat ein erweitertes Riechtraining im Vergleich zum klassischen Riechtraining einen zusätzlichen Nutzen?**
- 2. Ist der Effekt eines dreimonatigen Riechtrainings bei gesunden Kontrollpersonen vergleichbar mit dem Effekt bei Patientinnen und Patienten?**
- 3. Hat das Riechtraining einen Effekt auf periphere und zentrale Prozesse?**



## **2. Wissenschaftliche Grundlagen**

### **2.1 Anatomie und Physiologie des Riechens**

Der Geruchssinn ist neben dem Hören, Sehen, Tasten und Schmecken eines der fünf Sinnesorgane, mit denen Säugetiere ihre Umwelt wahrnehmen können. Der Mensch als sogenannter Mikrosmat kann theoretisch mehr als eine Billion Düfte qualitativ unterscheiden, während Hunde als Vertreter der Makrosmaten ein 1.000- bis 10.000-fach besseres Riechvermögen als Menschen besitzen (Bushdid et al., 2014; Ilera & Buzhardt, 2022; Meller et al., 2022). Der Geruchssinn ist wichtig für die Wahrnehmung von Gefahren, für den Genuss bei der Nahrungsaufnahme und in vielen weiteren Lebensbereichen. Riechstörungen sind für den Menschen nicht überlebenswichtig, aber belastend, da viele Bereiche des täglichen Lebens betroffen sein können (Maßberg & Hatt, 2018). Dieser komplexe Prozess wird von vielen äußeren und inneren Faktoren beeinflusst. So nimmt z.B. das RV im Allgemeinen mit zunehmendem Alter leicht ab. Personen, die rauchen oder bestimmte Medikamente langfristig einnehmen, zeigen jedoch eine deutlich stärkere Abnahme des RV als gesunde Vergleichspersonen (Mackay-Sim et al., 2006).

Ein schleichender Geruchsverlust, vor allem im Zusammenhang mit altersbedingter Riechminderung, wird im Alltag oft nicht erkannt und führt daher zu keinen spürbaren Einschränkungen (Hummel & Nordin, 2005). Sobald der Verlust des Geruchssinns deutlicher in Erscheinung tritt, wird die Lebensqualität subjektiv stark beeinträchtigt. Häufig wird beschrieben, dass sich die Betroffenen bei der Nahrungsaufnahme unsicher fühlen, da die fehlende Warnfunktion zum Verzehr verdorbener Speisen und zu Lebensmittelvergiftungen führen kann. Auch wird durch die fehlenden Geruchskomponenten kein Genuss beim Verzehr von Speisen und Getränken empfunden. Die Essgewohnheiten verändern sich, so dass es zu einer Gewichtsabnahme durch Appetitlosigkeit oder zu einer Gewichtszunahme durch Kompensation des fehlenden Geschmackserlebnisses durch zucker- und fetthaltige Inhaltsstoffe kommen kann (Boesveldt et al., 2017). Die Nichtwahrnehmung von Körpergerüchen kann zu Problemen in der Beziehungsgestaltung mit Kleinkindern, z. B. postnatal, zu Unsicherheiten in der eigenen Körperhygiene oder in der interpersonellen Kommunikation in zwischenmenschlichen Beziehungen führen (Stevenson, 2010). Das öffentliche Interesse für Riechstörungen nahm während der COVID-19-Pandemie extrem zu, was an der Anzahl der Suchanfragen im Internet beobachtet werden konnte (Walker et al., 2020). Eine Online-Umfrage unter Betroffenen von Riechstörungen durch eine COVID-19-Infektion stellte fest, dass 96 % der Personen ihre Lebensqualität eingeschränkt sehen. Dabei wurde am häufigsten der reduzierte Genuss von Lebensmitteln (87 %) sowie die Sicherheitsbedenken (57 %) durch das Nichtwahrnehmen von Rauchgeruch (45 %) berichtet (Coelho et al., 2021). Aufgrund dieser stark erlebten Einschränkungen zeigen Menschen mit Riechstörungen häufig Merkmale einer Depression (Boesveldt et al., 2017; Coelho et al., 2021; Hummel & Nordin, 2005). Diese sind bei Personen mit traumatisch

bedingten Riechminderungen sowie bei Patienten mit kombinierten Riech- und Schmeckstörungen stärker ausgeprägt (B. Chen et al., 2021).

### **2.1.1 Anatomie der Nase**

#### Makroskopische Anatomie

Die äußere Nase befindet sich in der Mitte des Gesichts. Sie besteht aus einem festen, knöchernen Teil, der Nasenpyramide, und einem beweglichen, knorpeligen Teil. Die einzelnen Nasenknorpel liegen an der Öffnung des knöchernen Schädels an. Die Nasenflügel und der Nasensteg bilden die äußere Nasenöffnung, die in den mit äußerer Haut, Talgdrüsen und Haaren ausgekleideten Nasenvorhof übergeht. (Boenninghaus & Lenarz, 2000, Kapitel 2; Schwab, 2011)

Die innere Nase besteht aus der Nasenhaupthöhle und den Nasennebenhöhlen zusammen. Die Nasenhaupthöhle wird durch die Nasenscheidewand (Septum) in eine rechte und eine linke Nasenhöhle geteilt. Der vordere Rand der Nasenscheidewand im Nasenvorhof gehört zum Nasensteg, geht ab der Nasenklappe in die Nasenhaupthöhle über und reicht bis zu den dorsal gelegenen Öffnungen der Nase zum Rachenraum hin (Choanen). Der Nasenboden ist gleichzeitig der harte, knöcherne, mit Schleimhaut überzogene Gaumen. Die drei Nasenmuscheln (Conchae nasales superior, medialis et inferior) ragen von den Seiten der Nasenwand zur Mitte hin in die Nasenhaupthöhle herein. Sie vergrößern die Oberfläche der Schleimhaut und leiten den Luftstrom. (Junqueira & Carneiro, 1996, Kapitel 16 und Boenninghaus & Lenarz, 2000, Kapitel 2)

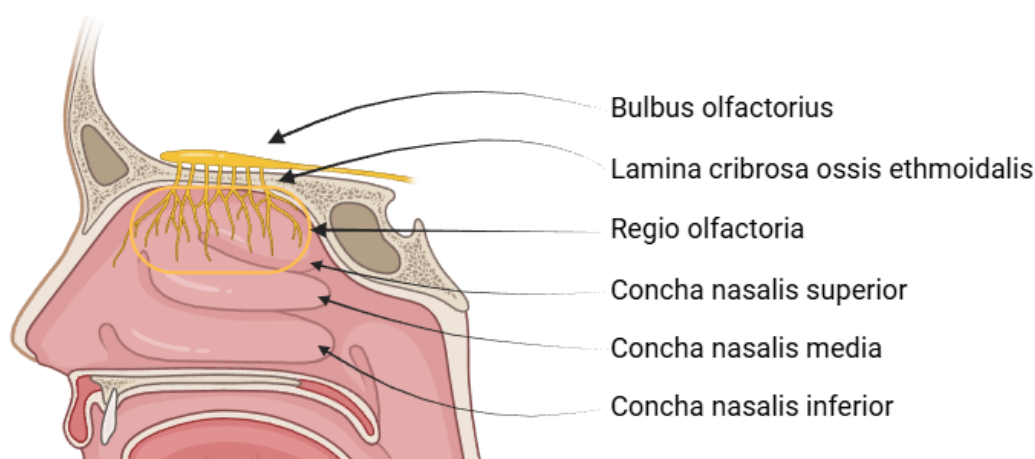
Die Nasennebenhöhlen sind luftgefüllte Räume, die sich in der Nähe der Augenhöhle und des Sehnervs (Nervus opticus) befinden. Sie sind über Ausführungsgänge mit der Nasenhaupthöhle verbunden. Ihr Sekret wird über verschiedene Wege in die Nasenhaupthöhle abgeleitet und dann oral in den Rachen befördert. Wenn diese Wege aufgrund von Schleimhautschwellungen im Rahmen einer Rhinitis blockiert sind, kann es zu einer Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) mit Rückstauung des Sekrets kommen. Je nach Ausprägung besteht die Gefahr, dass sich die Entzündung auf benachbarte Strukturen ausbreitet, wie zum Beispiel die Augenhöhle, der Sehnerv oder das Gehirn. (Boenninghaus & Lenarz, 2000)

#### Mikroanatomie der Nase

Das Epithel des Nasenvorhofs (Regio cutanea) besteht aus mehrschichtigem, verhornten Plattenepithel, das Talg- und Schweißdrüsen sowie Haare enthält. Es dient hauptsächlich dem Schutz und bildet eine mechanisch belastbare Barriere nach außen. Weiter dorsal verschwindet die Hornschicht. Das Epithel geht zuerst in ein mehrschichtiges hochprismatisches und anschließend in das respiratorische Epithel (Regio respiratoria) über. Dieses kleidet einen großen Teil der Nasenhaupthöhle aus, einschließlich der Nasennebenhöhlen. (Junqueira & Carneiro, 1996, Kapitel 16)

Das respiratorische Epithel ist ein mehrreihiges Flimmerepithel mit Becherzellen, das die Atemluft anfeuchtet und reinigt. Der aktive Flimmerschlag der Nasenschleimhautzellen transportiert den von den Becherzellen sezernierten Schleim (Mucus) in Richtung Mund (sog. mukoziliäre Clearance). Die Beweglichkeit des Flimmerepithels wird unter anderem durch die Schleimzusammensetzung beeinflusst. Die Nasenhaupthöhle enthält es ausgeprägte venöse Gefäßbetten, auch Plexus genannt, deren Durchblutung stark variiert werden kann und der Erwärmung der Atemluft dient. Der Luftstrom wird durch das An- und Abschwellen der Schleimhaut über den Nasenmuscheln reguliert und sorgt so für den sogenannten Nasenzyklus. Dabei wechselt die Belüftung der Nasenhöhlen periodisch alle 30 Minuten bis vier Stunden (Schwab, 2011). In darunter liegenden Schichten befinden sich viele Drüsen, sogenannte Glandulae nasales, die ein schleimiges Sekret produzieren, das die Oberfläche bedeckt. (Junqueira & Carneiro, 1996, Kapitel 16)

Die Riechschleimhaut (RS), auch Regio olfactoria genannt, befindet sich im oberen Drittel der Nasenhaupthöhle unter dem Nasendach (siehe Abbildung 1). Sie bedeckt den oberen Teil der Nasenscheidewand, die obere Nasenmuschel sowie die Nasenkuppel und hat links und rechts im Nasendach eine Fläche von etwa fünf Quadratzentimetern (Hatt, 2006). Die Riechschleimhaut besteht aus olfaktorischem Epithel, welches für die Wahrnehmung von Duftstoffen zuständig ist. Im Gegensatz zum respiratorischen Epithel fehlen hier Becherzellen. Die tieferliegenden Bowman-Drüsen produzieren ein seröses Sekret. Dieses Sekret spült die Riechsinneszellen und bildet ein Mikromilieu mit unterschiedlichen Stoffen und Proteinen. Innerhalb dieses Milieus können Odorant-Bindungsproteine Duftmoleküle reversibel binden. (Junqueira & Carneiro, 1996, Kapitel 16; Morrison & Costanzo, 1992)



**Abbildung 1: Anatomie der Nasenhöhle.**

*Es ist die Nasenhöhle von lateral mit Blick auf die Nasenmuscheln zu sehen. Am unteren Bildrand ist der Gaumen mit der Zunge dargestellt. Gelb umrandet ist die Region, die mit Riechepithel bedeckt ist (Regio olfactoria). Erstellt mit BioRender.com.*

Die Epithelschicht (Lamina epithelialis) der menschlichen Nase ist im Vergleich zu der von Hunden und Katzen dünner (v. Brunn, 1892). Sie besteht aus vier verschiedenen Zellarten,

die in mehreren Reihen auf einer Gewebeschicht aus lockerem kollagenem Bindegewebe (Lamina propria) angeordnet sind. Die unterste Reihe wird von den teilungs- und damit regenerationsfähigen Basalzellen gebildet, die sich in Riech- und Stützzellen differenzieren können. Die hochprismatischen Stützzellen überragen die Basalschicht. Sie bilden den respiratorischen Schleim. Zwischen den Stützzellen befinden sich die ORN, welche Geruchsmoleküle binden und somit einen Duftreiz registrieren können. (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019; Morrison & Costanzo, 1992)

Die ORN sind primäre, bipolare Nervenzellen, die ein Duftmolekül binden und ein Signalpotenzial über ihre Fortsätze (Axone) weiterleiten können. Sie kommen in der Nase in der Riechschleimhaut vor. Der der Oberfläche zugewandte Teil der ORN verdickt sich zu einem dendritischen Kolben, der unbewegliche Sinneshaare (Zilien) trägt. Diese dienen einerseits der Oberflächenvergrößerung und andererseits der Präsentation von Rezeptoren und Molekülen, die sich in ihrer Membran befinden. Die Nervenzellfortsätze verlaufen im lockeren Bindegewebe unter der Epithelschicht, werden ab dort von olfaktorischen Gliazellen umhüllt und zu Riechfäden (sog. Fila olfactoria) gebündelt. Insgesamt ziehen etwa 20 dieser Filamente durch die Siebbeinplatte (Lamina cribrosa) des Nasendaches nach kranial in den Riechkolben (Bulbus olfactorius). (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019; Morrison & Costanzo, 1992)

## **2.1.2 Physiologie der Geruchswahrnehmung**

### Orthonasales und retronasales Riechen

Einer der Wege der Geruchswahrnehmung ist das orthonasale Riechen. Dabei wird der Geruchsstoff mit der Atemluft durch die Nasenlöcher an die Riechschleimhaut herangetragen. Der zweite Weg ist die retronasale Wahrnehmung, bei der Partikel über den Mund- und Rachenraum in die Nasenhöhle gelangen, wie es beispielsweise beim Essen passiert. Beide Mechanismen ergänzen sich im Alltag und erzeugen ein gemeinsames Geruchserlebnis, weshalb eine olfaktorische Störung als Geschmacksstörung missinterpretiert werden kann. Das orthonasale Riechvermögen kann mit geeigneten Stimuli vor der Nase getestet werden. Das retronasale Riechvermögen kann mit speziellen Pulver- oder Sprühtests untersucht werden (Hummel et al., 2007, S. 829 ff.)

### Adäquate Reize

Gerüche können rein olfaktorisch, rein trigeminal oder kombiniert wahrgenommen werden (Livermore, 2004). Reine olfaktorische Stimuli wie Vanille oder Rose können aus Molekülgemischen bestehen. Diese werden von spezialisierten Rezeptoren gebunden. Trigeminaler Empfindungen werden über den Fühlernerv (Nervus trigeminus) vermittelt, der das Gesicht und die Nasenhöhle versorgt. Die Verarbeitung der Informationen aus Riechen und Fühlen findet in verschiedenen Gehirnbereichen statt, einschließlich der Inselrinde und dem Thalamus. Dort werden die zu einem umfangreichen Bild zusammengesetzt und erstellen einen umfassenden

mehrdimensionalen Eindruck über den erlebten Geruch. Kombinierte olfaktorische und trigeminale Reize werden intensiver wahrgenommen als reine olfaktorische Düfte (Livermore, 2004). Resultierend daraus kann man ihnen dann olfaktorische Eigenschaften wie würzig oder blumig und trigeminale Attribute wie stechend, scharf oder frisch zuordnen. Die enge Verbindung dieser beiden Systeme zeigt sich darin, dass Anosmiker trigeminale Reize ähnlich wie olfaktorische Reize verarbeiten. (Boesveldt et al., 2017; Trepel, 2022, Kapitel 9.3)

### Molekulare Mechanismen

Die Geruchswahrnehmung beginnt auf molekularer Ebene im Riechschleim auf den Zilien des respiratorischen Epithels. Wasserlösliche Duftmoleküle gelangen leicht zu den olfaktorischen Rezeptoren (OR), die aus olfaktorischen Rezeptorproteinen (ORP) bestehen. Odorant-Bindungsproteine werden benötigt, um schlecht wasserlösliche Duftstoffe zu transportieren. Diese Proteine werden in die Schleimschicht sezerniert, die das Nasenepithel auskleidet, und ermöglichen so die Erkennung der Duftmoleküle durch die ORP. Odorant-Bindungsproteine können vermutlich Duftmoleküle von den ORP ablösen, um eine Überstimulation zu verhindern (Pevsner et al., 1988; Ronnett & Snyder, 1992). Duftstoffmoleküle aktivieren passende ORP in der Zilienmembran und lösen eine signalverstärkende Kaskade aus. Niedrige Duftmolekül-Konzentrationen aktivieren wenige Rezeptoren, können durch diesen Mechanismus aber eine ausreichende Depolarisation erreichen. Bei lang andauernder Stimulation nimmt die Reaktionsfähigkeit der Zelle ab. Die Depolarisation wird schwächer und die Zelle adaptiert sich, beispielsweise an Raumdüfte (Hatt, 2006; Hick & Hick, 2013b). Die Depolarisation wird in ein Aktionspotential umgesetzt und über die Axone weitergeleitet. Der Signalverlust wird durch die olfaktorischen Gliazellen verringert. Sie umhüllen die Fortsätze der ORN, sobald sie die Epithelschicht verlassen. (Hick & Hick, 2013a)

Ein ORN exprimiert nur ein Typ Rezeptorprotein und konvergiert auf einen Glomerulus im Bulbus olfactorius. Hier erfolgt eine erste Sortierung der Signale: ORN, die die gleiche Art Rezeptoren exprimieren, werden an den gleichen Glomeruli verschaltet (Auffarth et al., 2011; Hatt, 2006). Diese Umschaltstellen reduzieren die Informationen von je 1.000 Riechsinneszellfortsätzen auf eine Mitralzelle, zwischen denen inhibitorische Körnerzellen liegen. Dieser als Konvergenz bezeichnete Vorgang führt durch die ausgeprägte Reduktion und laterale Hemmung der Signale durch die Körnerzellen zu einer Kontrastverstärkung der Geruchswahrnehmung (Hick & Hick, 2013b).

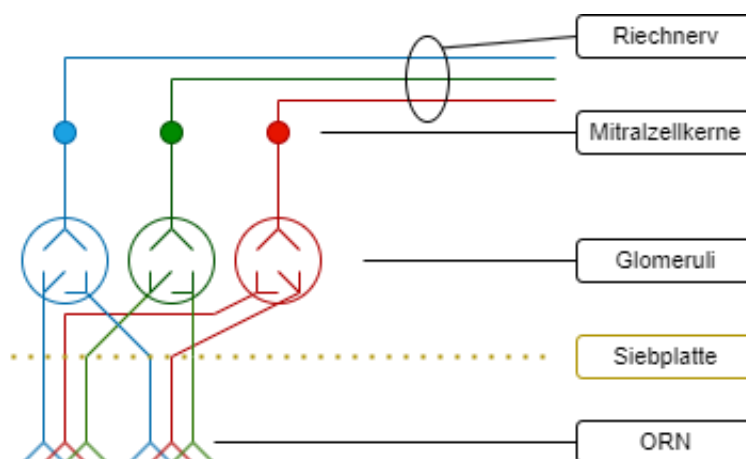
Das olfaktorische System kann eine große Anzahl an Stimuli mittels der ORN registrieren, wobei die endgültige Anzahl noch unbekannt ist. Die Diversität der Riechwahrnehmungen entsteht wahrscheinlich durch unterschiedliche Reaktionen einzelner ORN auf verschiedene Duftstoffe, was zur Bildung neuer Riechwahrnehmungen führt (Grabe & Sachse, 2018). Im Vergleich zum Sehen erreicht das Riechen dadurch eine höhere Dimension, da es viele

unabhängige Informationskanäle gibt, die durch die ORN repräsentiert werden und ihre Signale direkt ins Gehirn weiterleiten (Auffarth, 2013).

### 2.1.3 Neuroanatomie des Riechens

Der Bulbus olfactorius ist eine Ausstülpung des Gehirns und gehört damit zum zentralen Nervensystem (ZNS). Die Gesamtheit der etwa 20 gebündelten Axone der Riechsinneszellen bezeichnet man als Nervus olfactorius. Dieser leitet seine Impulse direkt ins Gehirn weiter (siehe Tabelle 1) (Auffarth et al., 2011; Mense, 2010, Kapitel 2.2.5).

Die Riechfäden durchziehen die Siebbeinplatte und werden im Riechkolben verschaltet und sortiert. Riechzellen mit dem gleichen ORN-Typ konvergieren auf Glomeruli im Bulbus olfactorius. Von dort werden die olfaktorischen Signale bereits topografisch geordnet über den Tractus olfactorius zum olfaktorischen Kortex weitergeleitet. Die olfaktorischen Informationen gelangen dann in die sekundären Riechareale zur Analyse, Interpretation und Erkennung (Auffarth et al., 2011; Trepel, 2022, Kapitel 2.3.1). Die räumliche Kodierung der Duftsignale beeinflusst die Wahrnehmung von Düften: Die glomerulären Regionen im Bulbus olfactorius zeigen eine relative Ausdehnung in Bezug auf Duftkategorien, was den Zusammenhang zu Duftbewertungen beim Menschen erklären könnte (Auffarth et al., 2011).



**Abbildung 2: Verschaltung olfaktorischer Sensorneurone.**

*Fortsätze der olfaktorischen Rezeptorneurone (ORN) durchziehen die Siebbeinplatte und konvergieren in den Glomeruli des Bulbus olfactorius auf Mitralzellen. Die Gesamtheit der Axone der Mitralzellen bilden den Riechnerv (Nervus olfactorius).*

Die medialen Anteile haben zwei Ziele: Das Tuberculum olfactorium und die Septumregion (Area septalis). Das Tuberculum olfactorium integriert die Geruchswahrnehmung mit anderen Impulsen des Großhirns, während die Septumregion Verbindungen zum Hirnstamm, zum limbischen System und zum Hypothalamus aufweist (Mense, 2010, Kapitel 2.2.5; Trepel, 2022, Kapitel 9.3). Die Verbindungen zum limbischen System, einschließlich des Hippocampus, sind wichtig für die Gedächtnisbildung und motorische Reaktionen. Hier werden Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt und können mithilfe des

Mandelkerns wieder abgerufen werden. Der Hippocampus hat eine besondere Bedeutung für die Speicherung expliziter Inhalte wie Fakten und Ereignisse. Zum Beispiel ermöglicht er es uns, eine rote, große und feste Frucht als Apfel zu erkennen und uns dessen Feingeschmack vorzustellen. Die direkten Verbindungen des limbischen Systems und des Mandelkerns im Hirnstamm sorgen für unwillkürliche emotionale Reaktionen auf olfaktorische Impulse. Diese können sich beispielsweise als Verziehen des Gesichts bei ekelerregenden Gerüchen äußern und sind wahrscheinlich die Erklärung für durch intensive Gerüche hervorgerufene Weckreaktionen. (Trepel, 2022, Kapitel 9.4)

Die lateralen Anteile sind für die Riechwahrnehmung verantwortlich. Zu den Zielen gehören die primäre Riechrinde (präpiriformer Kortex), der sich anschließende entorhinale Kortex, der Mandelkern (Corpus amygdaloideum, Amygdala) sowie der Thalamus. Der Mandelkern beeinflusst emotionale Reaktionen wie Flucht und Angst, die emotionale Bewertung von Ereignissen sowie die Speicherung und den Abruf emotionaler Gedächtnisinhalte (Trepel, 2022, Kapitel 9.3.3). Dieser Mechanismus ist dafür verantwortlich, dass uns Gerüche und der Geschmack von Gerichten an Omas besten Kartoffelbrei, der Geruch von Pommes Frites an Schwimmbadbesuche in der Kindheit und der Geruch von Tortillachips an Kinobesuche erinnert. Die Fasern zum Thalamus übermitteln bewusst wahrnehmbare Signale. Nur Reaktionen auf Informationen, die ihn passieren, können willentlich kontrolliert werden. Das bedeutet, dass Reaktionen auf appetitliche Gerüche im Restaurant bewusst und kontrollierbar sind. Im Gegensatz dazu bewirken emotionale, direkt verschaltete Informationen wie ekelerregende Gerüche ein unwillkürliches Verziehen des Gesichts. (Trepel, 2022, Kapitel 9.3.1)

**Tabelle 1: Zentrale Strukturen der Riehbahn und ihre Bedeutung.**

Die Tabelle soll einen zusammenfassenden Überblick über die Funktion und Bedeutung zentraler Strukturen der Riehbahn und ihrer Verbindungen geben (n. Trepel, 2022, Kapitel 9).

<b>Struktur</b>	<b>Bedeutung</b>
<i>Primäre Riechrinde</i>	Empfang und Weiterleitung olfaktorischer Impulse
<i>Tuberculum olfactorium</i>	Integration der Geruchswahrnehmung
<i>Septumregion</i>	Verbindungen zu Hirnstamm, limbischen System, Hypothalamus
<i>Area entorhinalis</i>	Gedächtnis, Zuleitung von (olfaktorischen) Informationen zum Hippocampus
<i>Limbisches System</i>	Gedächtnis, Verhalten, emotionale und viszerale Funktionen
<i>Mandelkern</i>	Affektverhalten, „emotionales“ Lernen, Beeinflussung viszeraler Funktionen
<i>Thalamus</i>	Bewusstwerden olfaktorischer Reize, Reaktionsbildung
<i>Inselrinde</i>	Integration der Sinneseindrücke
<i>Orbitofrontaler Kortex</i>	Sekundär olfaktorischer Kortex; Integration der bewussten Eindrücke

In weiteren Integrationszentren, wie z. B. der Inselrinde (Insula) oder dem orbitofrontalen Kortex, werden die olfaktorischen Informationen mit gustatorischen und visuellen Reizen verknüpft und führen so zu einem komplexen Sinneserleben (Mense, 2010, Kapitel 2.2.5).

#### 2.1.4 Olfaktorische Rezeptoren

Geruchsstoffe werden von ORP detektiert, die von der größten bekannten Gensuperfamilie kodiert werden. Es gibt schätzungsweise über 1.000 ORP, die alle zur Superfamilie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren gehören. Unterschiede in der Anzahl der Subfamilien und der genomischen Lokalisation können auf unabhängige Weiterentwicklung zurückzuführen sein. Es wird angenommen, dass die OR-Gene der Klasse I durch Duplikation und Dislokation ein größeres evolutionäres Ereignis durchlaufen haben und so die Klasse II entstanden ist. Beide Genfamilien haben sich anschließend separat weiterentwickelt, was die unterschiedliche Anzahl der Subfamilien und die heutige Vielfalt des olfaktorischen Genoms erklärt (Glusman et al., 2001).

Die Gene der ORP können durch Mutationen verändert werden, was zu sog. Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) führen kann (Menashe et al., 2003). Nicht alle Veränderungen in der DNA haben Auswirkungen auf die Eigenschaften des Proteins. Manchmal kann jedoch eine Veränderung des genetischen Codes zu einer Veränderung der Aminosäure und somit zu Veränderungen im Protein führen. Wenn eine Veränderung eine wichtige Stelle für die Protein-Duftstoff-Interaktion betrifft, kann dies zu Veränderungen in der Bindungsaffinität oder sogar zum Verlust der Funktion führen (Jiang & Matsunami, 2015; Menashe et al., 2003). Ein Beispiel hierfür ist die SNP-Variation in der Nähe der Ligandenbindungsstelle im OR1A1, die zu einer spezifischen Anosmie für (R)-Carvon (*Minze*) führt (Geithe et al., 2017). Ein Basenaustausch in der Nähe der transmembranären oder proteinbindenden Regionen kann das Verhalten des Rezeptors verändern (Moreno-Estrada et al., 2007). SNP in Promotorregionen können die Expression spezifischer Gene steuern, die Verfügbarkeit von OR in der Plasmamembran der ORN beeinflussen und Auswirkungen auf die Sensibilität gegenüber bestimmten Düften haben (Auton et al., 2015). Funktionelle Analysen haben gezeigt, dass 63 % der SNP in OR-Genen die Geruchswahrnehmung *in vitro* beeinflussen (Mainland et al., 2014).

Genetische Variationen können zu Defekten in den verschlüsselten Proteinen führen. Funktionsausfälle in Proteinen der olfaktorischen Signalkaskade wie der alpha-Untereinheit des Odorant-Bindungsproteins, eines beteiligten Enzyms oder regulierenden Kanälen (Belluscio et al., 1998; Brunet et al., 1996; Wong et al., 2000) oder bereits dysfunktionale Mutationen in Untereinheiten beteiligter Proteine (Kerr et al., 2008; Kulaga et al., 2004; Li et al., 2013) führen zur Anosmie bei Mäusen. Dies deutet darauf hin, dass auch beim Menschen Mutationen in den kodierenden Regionen der ORP zu Veränderungen des RV führen können (Shirasu et al., 2014).



Eine weitere Einflussgröße auf das Expressionslevel der OR-Gene sind Copy Number Variations, bei denen verschiedene Wiederholungsanzahlen von Gen-Fragmenten vorliegen (Hasin et al., 2008; Young et al., 2008), sowie Kupfer-Ionen (Haag et al., 2020) oder Virusinfekte (Zhao et al., 1998).

### 2.1.5 Regeneration der Riechzellen

Die ORN sind regenerierbare Nervenzellen. Die aussprossenden Nervenfortsätze müssen dabei die richtigen Zielneurone im Gehirn finden (Lüllmann-Rauch & Asan, 2019). Die physiologische Regenerationsfrequenz beträgt etwa 30 - 60 Tage. Bei isolierten Schädigungen gehen die Fortsätze der ORN zugrunde und werden durch umliegende Zellen abgebaut. Die neugebildeten ORN erreichen zwischen dem 20. und 30. Tag nach der Schädigung erneut die Glomeruli (Graziadei & Monti Graziadei, 1980; Schwob et al., 1999). Ein positiver Zusammenhang besteht zwischen dem Grad der Reinnervation und der Wiederherstellung der Riechfunktion (Schwob et al., 1999). Bei virusbedingten Schädigungen der Riechschleimhaut könnten stimulierte Proteine die Regeneration beschleunigen und die Erholung der Riechfunktion begünstigen. (Boesveldt et al., 2017). Bei Biopsien des Riechepithels von Mäusen wurde festgestellt, dass es aktive und passive Zonen gibt, die fließend ineinander übergehen. In den aktiven Zonen degenerieren ORN und es gibt viel Basalzellaktivität, während die ruhigen Zonen reife ORN und keine Differenzierungsaktivität aufweisen (Graziadei & Monti Graziadei, 1979). Basierend auf Veränderungen der mRNA-, Proteinexpression und sowie Ergebnissen von Genanalysen scheinen bei der Neurogenese die Gliazellen der olfaktorischen Neurone eine wichtige Rolle zu spielen (B.-Y. Kim et al., 2020).

Bei direkten Schädigungen des Epithels durch Toxine oder Viren werden die ORN primär oder, wie im Falle des neuen Coronavirus Sars-CoV-2 (Butowt et al., 2023), sekundär beeinträchtigt. Dabei bleiben die zentralen Strukturen, wie die Hüllzellen (Glia) und der Riechkolben, weitgehend unbeschädigt. Unreife Zellen, die noch nicht Umwelteinflüssen ausgesetzt waren, bleiben unbeeinflusst. Die Proliferationsrate der Vorläuferzellen erhöht sich und es kann eine vollständige Regeneration eintreten. Insbesondere erhaltene Basalzellen führen zu einer stark erhöhten Proliferationsrate und -geschwindigkeit. Es wurde festgestellt, dass der vermehrte Untergang von ORN zu einem erhöhten Regenerationsbedarf führt und die Expression von Signalproteinen verstärkt. Dabei fördern Markerproteine wie OMP die Zellteilung, während Signalstoffe wie TGF- $\beta$  und BMP die Differenzierung fördern, aber die Proliferation stoppen. Antagonistisch zu diesen Wachstumsvorgängen wirken verschiedene negative Rückkopplungsmechanismen: Je mehr intakte ORN vorhanden sind, desto mehr wird die Regeneration supprimiert. (Schwob, 2002)

Für eine korrekte zentrale Verknüpfung der neu entstandenen Fortsätze der ORN spielen die olfaktorischen Gliazellen eine große Rolle. Es ist bekannt, dass sie für den Abbau der degenerierten ORN verantwortlich sind, jedoch sind weitere und genaue Mechanismen nicht

bekannt (B.-Y. Kim et al., 2020; Lüllmann-Rauch & Asan, 2019; Schwob, 2002; Schwob et al., 1999). Im Riechkolben müssen die Axone ihre richtigen Glomeruli finden. Dies ist wahrscheinlich dadurch erleichtert, dass die Nervenfasern mit gleicher Qualität zusammen von olfaktorischer Glia umhüllt werden, wodurch sich neu einwachsende Fasern leichter integrieren können. Nach etwa drei Wochen ist dieser Vorgang abgeschlossen. Fehler haben klinisch in der Mehrzahl der Fälle überraschenderweise keine schwerwiegenden Konsequenzen (Schwob, 2002). Die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels wird derzeit intensiv erforscht. Insbesondere wird untersucht, ob sie als Therapieansatz bei chronischen Rückenmarksverletzungen eingesetzt werden kann (Lima et al., 2010).

### **2.1.6 Olfaktorische Adaptation und Habituation**

Das phylogenetisch alte olfaktorische System ist sehr anpassungsfähig (Auffarth et al., 2011). Die Filterfunktion des zentralen Nervensystems für wahrgenommene Reize aus der Umwelt ist bekannt, wenn auch nicht im Detail verstanden. Es besteht die Annahme, dass molekulare Mechanismen in der Zelle nach Aktivierung der Geruchsrezeptoren eine Normalisierung des Zellpotentials und damit eine Abnahme der Stimulusweiterleitung in das Gehirn bewirken (Hick & Hick, 2013b). Die Untersuchung der Adaptation an Düfte beim Menschen ist weniger invasiv als bei Tieren und daher noch nicht abschließend geklärt (Pellegrino et al., 2017). Bekannt ist, dass sich Menschen prinzipiell eher an Düfte gewöhnen, die keine Lebensmittel sind (Fontana et al., 2022, 2023). Bei der Untersuchung der peripheren Adaptation zeigte sich, dass die subjektive Wahrnehmung der Duftintensität schneller und stärker nachlässt als periphere elektrophysiologische Ableitungen. Bei Probanden konnte trotz subjektiver Gewöhnung kein signifikant unterschiedliches elektrisches olfaktorisches Signal festgestellt werden. Dies deutet auf einen großen zentralen Einfluss hin, schließt jedoch einen peripheren Mechanismus nicht aus. Eine Gewöhnung an einen Duft kann auch durch ein Riechtraining erreicht werden, ist aber nach einer einwöchigen Erholungsphase reversibel (Mignot et al., 2021). In Tierstudien hat sich gezeigt, dass der piriforme Kortex von Ratten bereits nach 30 Sekunden Duftexposition adaptiert, beim Menschen hingegen erst nach 60 Sekunden, begleitet von einer zeitgleichen Steigerung der Aktivität im orbitofrontalen Kortex. In der funktionellen MRT (fMRT) konnte man nach 30 - 40 Sekunden Duftexposition geringere Aktivitätssignale im primär olfaktorischen Kortex, insbesondere im piriformen Kortex, erkennen. Der orbitofrontale Kortex spielt eine wichtige Rolle bei der Filterung peripherer Reize, was die Anpassung an Düfte erklären könnte (Pellegrino et al., 2017).

Olfaktorische Habituation beschreibt die geringere Wahrnehmung eines Duftes nach wiederholter Exposition. Die Geschwindigkeit der Habituation hängt von den molekularen Eigenschaften des Duftes ab, wie zum Beispiel dem Molekulargewicht oder dem Kohlenstoffgerüst, sowie von der trigeminalen Duftkomponente (Sinding et al., 2017). Bei orthonasal angebotenen Düften tritt die Habituation schneller ein als bei der retronasalen Darbietung.

Frauen erreichen diese jedoch später als Männer. Weiterhin konnte eine Kreuzhabituation zwischen dem ortho- und retronasalen Riechen gezeigt werden (Xiao et al., 2021).

### **2.1.7 Olfaktorisches Lernen**

Die meisten Untersuchungen zum olfaktorischen Lernen wurden bisher an einfachen Zellen (Wilson et al., 2004) oder an Mäusen oder Ratten durchgeführt (Davis, 2004; Keverne, 1995; Reinert & Fukunaga, 2022). Diese Tiere konnten trainiert werden, bestimmte Düfte aus der Umwelt wahrzunehmen, was vermehrt und verstärkt evozierte Potenziale im Bulbus olfactorius hervorruft. Den inhibitorischen Interneuronen wird eine große Bedeutung für diese Mechanismen beigemessen (Reinert & Fukunaga, 2022). Das Erlernen von Wahrnehmungen ist ein komplexer Prozess, bei dem Hirnareale, die spezielle sensorische Informationen verarbeiten, spezialisiert zu sein scheinen. Jedoch können andere kortikale Bereiche durch den Lernprozess induziert und, durch kortikale Beeinflussung moduliert, diese Funktion zumindest teilweise übernehmen. Das Wahrnehmungslernen ist daher eine Kombination aus ontogenetischen kortikalen Fähigkeiten, sensorischer Verarbeitung und Feedback-Einflüssen (Gilbert et al., 2001). Eine Studie untersuchte den olfaktorischen Lerneffekt zwischen zwei Gruppen. Er war größer, wenn die Versuchspersonen bei Falschangaben eine aversive Konsequenz in Form eines schwachen Elektroschocks erleben. Sowohl die Elektroschock- als auch die Gruppe mit einer neutralen Konsequenz verbessern ihre Fähigkeit signifikant, Düfte zu diskriminieren (Porter et al., 2021).

## **2.2 Untersuchung des Riechvermögens**

Die Diagnose von Riechstörungen erfolgt durch einen Riechtest und eine ausführliche Anamnese, durch Fragebögen und ggf. durch weitere interdisziplinäre Untersuchungen.

### **2.2.1 Anamnese, Fragebögen**

Zunächst wird eine ausführliche Anamnese erhoben, um erste orientierende Informationen über Art, Dauer, Form und subjektive Einschränkung der Lebensqualität durch die Riechstörung zu erhalten. Ein interdisziplinärer Ansatz ist wichtig, da neurologische, endokrinologische, anatomische und infektiologische Einflüsse das Riechvermögen beeinflussen können. Die Anamnese sollte durch Fragebögen ergänzt und standardisiert werden (DGHNO KHC et al., 2016; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Zur Beurteilung der Parosmie als qualitative Riechstörung kann der „Parosmia Severity Index“ (engl. Parosmie Schweregrad-Index) herangezogen werden (Hörberg et al., 2023).

### **2.2.2 Psychophysische Riechtests**

#### Orthonasales Riechvermögen

Zum einen gibt es Kurztests bzw. Screeningtests, die schnell durchführbar, kostengünstig und valide sind, aber nur Hinweise für eine genauere Diagnose geben und nicht zur exakten

Beschreibung einer Riechstörung geeignet sind. Beim „Alcohol Sniff Test“ wird ein mit Alkohol getränkter Tupfer langsam an die Nase herangeführt und der Abstand interpretiert, ab dem die Person den Geruch wahrnimmt. Bei den verschiedenen Identifikationstests müssen Düfte der „Alternative Forced Choice“ (AFC) Methode erkannt werden. Die Testpersonen müssen den wahrgenommenen Geruch aus mehreren Möglichkeiten auswählen. Der „Pocket Smell Test“ ist ein kleiner Screening-Test mit nur sehr wenigen Geruchsproben. Beim „Cross-Cultural Smell Identification Test“ (CCSIT) werden Duftstoffe durch Reiben an insgesamt zwölf Duftfeldern freigesetzt. Der „European Test of Olfactory Capabilities“ (ETOC) testet im 4-AFC-Verfahren die Identifikation von zwölf mit Duftstoff befüllten Filzstiften. Beim „Züricher Riechtest“ werden acht Geruchsstoffe in Riechdisketten dargeboten, die nach dem 3-AFC-Verfahren zu erkennen sind. Der Identifikationsteil der „Sniffin‘ Sticks“ untersucht die Erkennung von insgesamt zwölf mit Duftstoffen gefüllten Filzstiften im 4-AFC-Verfahren. (nach Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 4)

Andererseits gibt es umfangreiche psychophysische Tests, die mehr Zeit in Anspruch nehmen und eine gründlichere Einarbeitung erfordern, dafür aber eine differenziertere und reproduzierbarere Klassifikation der Riechstörung erlauben. Der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT) ist ein reiner Identifikationstest. Durch Kratzen werden insgesamt 40 auf Papier mikroverkapselte Duftstoffe freigesetzt, die durch ein forced-choice-Verfahren identifiziert werden müssen. Beim T&T-Test hingegen werden die Wahrnehmungs- und Konzentrationsschwellen für jeweils fünf Duftstoffe in acht verschiedenen Konzentrationen ermittelt. Der „Connecticut Chemosensory Clinical Research Center“ (CCCRC) Test kombiniert die Untersuchung der Geruchsschwelle mit der Geruchserkennung. Der „Sniffin‘ Sticks“-Test ist ein dreiteiliger Test, der die Duftschwelle, -diskrimination und -identifikation überprüft (nach Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 4). In dieser Arbeit wird der „Sniffin‘ Sticks“-Test verwendet.

### Retronasales Riechvermögen

Das retronasale Riechvermögen ist wichtig für den Genuss von Speisen und Getränken, daher klagen Patientinnen und Patienten häufig über ein „Geschmacksproblem“, obwohl bei ihnen der Geschmackssinn intakt und das retronasale Riechvermögen beeinträchtigt ist. Ein Screening beider Qualitäten sollte durchgeführt werden, da ortho- und retronasales Riechen unabhängig voneinander von einer Störung betroffen sein können. (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 4)

### **2.2.3 Objektivierende Tests**

Objektivierbare Tests sind in der Regel wesentlich material-, personal- und zeitaufwendiger, so dass sie seltener und nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Weiterhin sind

objektivierende Testverfahren nur für quantitative, nicht aber für qualitative Riechstörungen verfügbar (Hummel et al., 2023).

### Elektrophysiologische Verfahren

Mithilfe eines Olfaktometers und dem Kopf aufgelegten Elektroden können olfaktorisch evokierte Potenziale abgeleitet werden. Das Olfaktometer ermöglicht die kontrollierte Applikation von Duftstoffen unter konstanten Umgebungsbedingungen. Chemische Duftstoffe wie Vanillin werden in bestimmten Intervallen mit definierter Reizdauer und definiertem Luftstrom in kontrollierter Umgebung appliziert. Das Vorhandensein von messbaren ereigniskorrelierten Potentialen nach der Duftapplikation weist auf ein Riechvermögen hin. Die Stärke der Reizantwort lässt jedoch keine direkte Schlussfolgerung auf die Qualität des Riechvermögens zu (Hummel et al., 2007). Ein weiterer Ansatz ist das Elektroolfaktogramm (EOG), bei dem Potentiale direkt an der Riechschleimhaut abgeleitet werden. Unterschiedliche Duftstoffe können bei gleichen Konzentrationen zu unterschiedlichen EOG-Amplituden führen (Hatt, 2006). Die Methode der "Contingent Negative Variation" kann ebenfalls eingesetzt werden. Dabei wird der Versuchsperson zuerst ein akustischer und dann ein olfaktorischer Reiz präsentiert. Wenn die Geruchswahrnehmung nicht stattfindet, bleibt eine negative Aktivität im EEG aus (Hummel et al., 2007).

### Funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT)

Die fMRT misst den BOLD („Blood oxygenation level dependent“) -Effekt als Reaktion auf einen Reiz. Grundlage dafür ist, dass bei erhöhter Hirnaktivität die Durchblutung in diesem Hirnareal zunimmt. Durch die Kartierung der BOLD-Signale im fMRT kann man erkennen, ob und wo eine Aktivierung im Gehirn stattgefunden hat und daraus Rückschlüsse auf die Funktion dieser neuronalen Areale im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ziehen. (Hummel et al., 2007)

### Bulbusvolumetrie

Grundlage für die Volumenmessung des Bulbus olfactorius ist eine strukturelle MRT-Aufnahme, die den Bulbus gut abbildet. Damit kann das Volumen bestimmt, plastische Veränderungen gemessen und mit Kontrolldaten verglichen werden. Beispielsweise werden bei Personen mit dem Kallmann-Syndrom man aplastische Bulbi erwartet, oder bei posttraumatischen oder postviralen Riechminderungen hypoplastische Bulbi im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Das Volumen des Bulbus lässt Rückschlüsse auf die Riechfunktion zu. (Hummel et al., 2007)

### Biopsien aus der Regio olfactoria

Gewebeproben aus der Regio olfactoria können bei idiopathischen Dysosmien einen Hinweis auf die periphere Ursache der Störung geben. Die Aussagekraft ist jedoch nur begrenzt,

da morphologische Veränderungen auch bei gesunden Kontrollpersonen beobachtet werden können. Daher sind Biopsien zwar von großem wissenschaftlichem Interesse, aber für die Diagnostik von Riechstörungen derzeit wenig relevant. (Hummel et al., 2007)

#### **2.2.4 Einflüsse auf das Riechvermögen**

Verschiedene Faktoren können das Riechvermögen vorübergehend oder dauerhaft beeinflussen (Doty, 2015a). Zunächst lässt sich sagen, dass ältere Menschen schlechter riechen können als jüngere, wobei Frauen besser abschneiden als Männer (Murphy et al., 2002; Vennemann et al., 2008). Dies hat mehrere Gründe: Zum einen verändert sich das Riechepithel, die Basalzellproliferation verlangsamt sich und es gibt weniger reife Riechneurone. Diese werden zudem durch respiratorisches Epithel ersetzt. Die Fläche der Riechschleimhaut nimmt also ab und wird von „Inseln“ respiratorischen Epithels durchsetzt (v. Brunn, 1892). Zusätzlich kommt es zu zentralen Veränderungen, wie eine verminderte Interaktion von Interneuronen mit dem Bulbus olfactorius und eine verminderte Aktivität des olfaktorischen Kortex bei olfaktorischer Stimulation (Kondo et al., 2020). Folglich werden chemische Signale nur noch vermindert wahrgenommen und das RV wird schlechter.

Die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflusst das Abschneiden im Riechtest. Gute kognitive Leistungen haben einen signifikanten Zusammenhang mit besseren Ergebnissen in der Geruchsunterscheidung und -identifikation. Semantische Aufgaben mit starken verbalen Komponenten zeigen ebenfalls einen positiven Zusammenhang mit den Diskriminations- und Identifikationsaufgaben (Hedner et al., 2010). Personen, die im Alltag auf ihren Geruchssinn angewiesen sind und ihn daher trainieren, schneiden besser in Geruchstests ab. Olfaktorisches Wissen, das durch intensives und langfristiges Riechtraining erworben wird, kann vermutlich zu einer strukturellen Reorganisation von olfaktorisch assoziierter Hirnareale führen (Delon-Martin et al., 2013). Darüber hinaus ist ein idiopathischer Riechverlust bei Nachweis eines oder mehrerer Allele des Apolipoproteins E- $\epsilon$ 4 mit einem hohen Risiko einer kognitiven Verschlechterung assoziiert (Graves et al., 1999). Dies deutet darauf hin, dass ein solcher Zusammenhang auch für andere genetische Variationen bestehen könnte.

Physiologische Prozesse beeinflussen den Geruchssinn. Menstruierende Personen mit normalem Ovulationszyklus zeigen während der Ovulation eine erhöhte Duftempfindlichkeit, die durch die Hormone LH, Estriol und Estradiol beeinflusst wird. Bei Personen mit unterdrücktem oder nicht vorhandenen Ovulationszyklus ist die zyklische Geruchssensitivität geringer (Bogdan et al., 2021; Derntl et al., 2013; Doty et al., 1981). Die Geruchsidentifikation ist unbeeinflusst vom weiblichen Zyklus. Die Dauer der Einnahme von Ovulationshemmern hat eine positive Korrelation mit dem Sniffin' Sticks Test (Derntl et al., 2013). Es gibt keine Evidenz für eine generelle Hyperosmie während der Schwangerschaft (Cameron, 2014), jedoch werden Schwangere von den meisten klinischen Riechstudien aufgrund vieler Berichte über die veränderte Geruchswahrnehmung ausgeschlossen.

Noxen wie Alkohol, Drogen oder auch das Rauchen können nervenschädigend wirken und somit das Riechvermögen negativ beeinflussen (Doty, 2019). Dabei führt eine hohe Anzahl täglich gerauchter Zigaretten zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Riechminderungen. Die Duftempfindlichkeit ist unmittelbar nach dem Zigarettenkonsum vermindert. Aktives Rauchen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung des Riechvermögens, wobei ehemalige Raucher im Vergleich zu Personen, die nie geraucht haben, kein solches Risiko aufweisen (Ajmani et al., 2017; Da Ré et al., 2018; Mackay-Sim et al., 2006; Vennemann et al., 2008). Darüber hinaus beeinflussen Ablenkungen wie Hintergrundgeräusche vor allem die Wahrnehmung niederschwelliger Düfte. Positive Feedback für richtige Antworten erhöhte die Geruchsschwelle im Test. Wurde die Untersuchung mit intensiven, überschwelligigen Düften begonnen oder wurde die vorgegebene Reihenfolge des „Sniffin‘ Sticks“-Tests verändert, schnitten die VP signifikant schlechter ab. (Walliczek-Dworschak et al., 2016)

## 2.3 Riechstörungen

Eine Riechstörung (Dysosmie) ist durch eine qualitative oder quantitative Beeinträchtigung des Riechvermögens gekennzeichnet. Sie wird in Abhängigkeit von ihrer Ursache diagnostiziert, die Auswirkungen auf die Behandlung und die Prognose hat. Die Diagnose erfolgt durch umfangreiche physophysische Tests.

### 2.3.1 Terminologie der Riechstörungen

Das Riechvermögen und dessen Veränderungen lassen sich in qualitative und quantitative Störungen unterteilen (siehe Tabelle 3).

Quantitative Riechstörungen können mit standardisierten Riechtests wie den „Sniffin‘ Sticks“ diagnostiziert und für Probanden im Alter von 16 bis 35 Jahren interpretiert werden (Kobal et al., 2000). Anhand des Summenwerts kann zwischen einem hervorragenden RV (Hyperosmie), normalem RV (Normosmie), vermindertem RV (Hyposmie) und aufgehobenem RV (Anosmie) unterschieden werden (DGHNO KHC et al., 2016; Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000; Oleszkiewicz et al., 2019).

Ein klinischer Sonderfall ist die spezifische Anosmie: Personen, die spezifisch anosmisch auf einen Duftstoff reagieren, nehmen diesen nur in stark erhöhten Konzentrationen wahr. Eine gängige Definition ist die Herabsetzung der Geruchsschwelle um den Faktor 100. Die Bewertung von Hedonik und Intensität ist verändert (Croy et al., 2015). Jeder Mensch hat mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine spezifische Anosmie für mindestens einen Duftstoff. Einige Beispiele sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer spezifischen Anosmie steigt mit der Anzahl der getesteten Personen und Gerüche. Bereits 1973 wurde eine spezifische Anosmie für Moschus (*musk*) bei etwa 7 % der Menschen beschrieben, was für die Kosmetikindustrie von Bedeutung ist (Whissell-Buechy & Amoore, 1973). Die Ausschaltung des wahrnehmenden Rezeptors OR5AN1 im Mausmodell führte zu

spezifischer Anosmie für Moschus (Shirasu et al., 2014). Die spezifische Anosmie als solche scheint einen peripheren Filtermechanismus der Geruchswahrnehmung darzustellen, der durch Exposition verändert werden kann (Croy et al., 2015). Ein Riechtraining mit dem Duftstoff, auf den die Versuchspersonen spezifisch anosmisch reagieren, verbessert die Sensitivität statistisch signifikant messbar (Croy et al., 2015). Dies könnte auf die individuell unterschiedliche Expression von Geruchsrezeptoren in der Riechschleimhaut zurückzuführen sein (Verbeurgt et al., 2014).

**Tabelle 2: Häufigkeit spezifischer Anosmien beim Menschen.**

Die Tabelle zeigt die relative Häufigkeit spezifischer Anosmien für verschiedene Duftstoffe in der Bevölkerung (mod. n. Croy et al., 2015; mod. n. Hatt, 2006).

Vorkommen (z. B.)	Hauptduftkomponente	Häufigkeit in Prozent (%)
Urin	Androstenon	40
Malz	Isobutanol	36
Sperma	1-Pyrrolin	20
Moschus	Pentadecanolid	7
Fisch	Trimethylamin	7
Schweiß	Isovaleriansäure	2
Rose	Phenylethylalkohol	0
Minze	l-Carvon	6,2
Eukalyptus	1,8-Cineol	0
Balsam	Salizylsäurebenzylester	9,6

Qualitative Veränderungen des RV werden nicht durch objektive Tests erfasst, sondern durch eine ausführliche Anamnese und direkte Befragung der betroffenen Person (Frasnelli et al., 2004; Landis et al., 2010). Nimmt eine Person Gerüche in Gegenwart einer Geruchsquelle verändert wahr, spricht man von Parosmie (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Diese Wahrnehmungen können angenehm oder unangenehm sein und in ihrer Intensität und Häufigkeit variieren. Sie werden oft als Zeichen einer Regeneration oder Reorganisation des Riechepithels interpretiert (Bitter et al., 2011; Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Landis et al., 2010), was eine klinisch relevante Verbesserung in Verbindung mit einem RT wahrscheinlicher macht (Liu et al., 2021). Phantosmie bezeichnet die Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle, also eine olfaktorische Halluzination. Die Ursachen sind nicht vollständig geklärt (Hummel & Welge-Lüssen, 2009), denkbar sind jedoch periphere Funktionsstörungen oder spontane Aktivitäten zentraler Mechanismen, die Geruchseindrücke erzeugen können (Frasnelli et al., 2004; Holbrook et al., 2005). Die Bewertung der qualitativen Riechstörung erfolgt anhand von Kriterien wie Häufigkeit des Auftretens, Intensität und sozialen Konsequenzen. Diese Punkte werden addiert, um den Grad der Par- bzw. Phantosmie zu bestimmen (Hummel et al., 2007)



**Tabelle 3: Überblick über die Terminologie des Riechvermögens.**

Die Tabelle soll einen kurzen Überblick über die klinische Einteilung der Riechfunktion mit den dazugehörigen Definitionen geben (mod. n. DGHNO KHC et al., 2016).

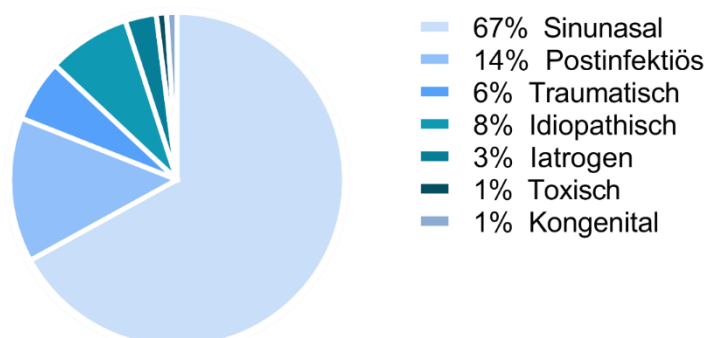
<b>Quantitative Einteilung des Riechvermögens</b>	
<i>Hyperosmie</i>	Übernormale Funktion
<i>Normosmie</i>	Normale Empfindlichkeit
<i>Hyposmie</i>	Verminderte Empfindlichkeit
<i>Anosmie</i>	<i>Funktionell</i> : sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens bis zu einer geringen Restriechwahrnehmung
	<i>Komplett</i> : vollständiger Verlust des Riechvermögens ohne nachweisbares Restriechvermögen
	<i>Spezifisch</i> : sehr deutliche Einschränkung der Riechwahrnehmung bis zu einer geringen Riechwahrnehmung für nur einen bestimmten Duftstoff
<b>Qualitative Veränderungen des Riechvermögens</b>	
<i>Parosmie</i>	Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
<i>Phantosmie</i>	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
<i>Olfaktorische Intoleranz</i>	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler oder verringerter olfaktorischer Sensitivität

Parosmien treten am häufigsten bei Personen mit postviralem oder posttraumatischem Riechverlust auf, während Phantosmien seltener sind und nicht bei bestimmten Patientengruppen gehäuft auftreten (Landis et al., 2010). Es wurde beobachtet, dass sich Phantosmien schneller zurückbilden als Parosmien. Beide Dysosmien korrelieren nicht mit dem SDI-Summenwert (Konstantinidis et al., 2013, 2016) und scheinen nur geringen prognostischen Wert zu haben (Reden, Maroldt, et al., 2006).

**2.3.2 Epidemiologie und Ätiologie von Riechstörungen**

Die Ursachen für Riechstörungen in Deutschland sind vielfältig und in Abbildung 3 dargestellt. In der Literatur finden aufgrund inhomogener Studiendesigns unterschiedliche Angaben.

### Ursachen von Riechstörungen



**Abbildung 3: Ursachen von Riechstörungen in Deutschland (mod. n. Damm et al., 2019).**

*In Deutschland sind sinunasale Erkrankungen gefolgt von Infektionen die häufigsten Ursachen für Riechstörungen.*

Sinunasale Riechstörungen können das Riechvermögen durch anatomische Variationen oder eine Grunderkrankung bedingt sein. Die Ursachen sind nicht-entzündliche (z. B. intranasale Raumforderungen wie Tumore, Stenosen) oder entzündliche (infektiöse wie COVID-19 oder nicht-infektiöse wie eine chronische Rhinosinusitis) Prozesse. (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 1)

Posttraumatische Riechstörungen wie nach einem Schädel-Hirn-Trauma erfordern eine umfassende Diagnostik. Dazu gehören eine HNO-ärztliche endoskopische Untersuchung der Nase, eine Riechfunktionstestung und ein ärztliches Gespräch. Bei einer qualitativen und/ oder quantitativen Dysosmie ist eine unauffällige Endoskopie zu erwarten. Auffällige Befunde können auf andere Differentialdiagnosen hinweisen und durch CT oder MRT weiter abgeklärt werden (Soler et al., 2020).

Infektionen wie Viruserkrankungen können den Geruchssinn beeinträchtigen: Die Inzidenz postviraler Riechstörungen ist im März und Mai erhöht, was auf einen Zusammenhang mit Influenzawellen hindeuten könnte (Konstantinidis et al., 2006). Infektionsassoziierte Einschränkungen des RV sind häufig und lassen sich durch die Entzündungsreaktion der Schleimhaut, Schleimhautödeme und eine daraus resultierende Einengung des Luftweges zur Riechspalte erklären. Akut ist vor allem die Geruchsempfindlichkeit beeinträchtigt (Segal et al., 1995). Diese Symptome sind in der Regel selbstlimitierend. Eine über Monate anhaltende subjektive Riechstörung sollte weiter diagnostisch abgeklärt werden. Riechstörungen und Entzündungsreaktionen des Riechepithels sind unter anderem bei Rhinoviren, Parainfluenzaviren, Epstein-Barr-Viren oder Coronaviren bekannt. Im Jahr 2006 wurde erstmals über eine junge Frau berichtet, bei der etwa drei Wochen nach dem Auftreten der ersten SARS-CoV-Symptome eine Anosmie auftrat, die mehr als zwei Jahre lang anhielt (C.-S. Hwang, 2006). Beim neuen SARS-CoV-2 kommt es in der akuten Phase zu einem ausgeprägten Geruchs- und Geschmacksverlust, der sich in der Regel innerhalb weniger Wochen zurückbildet (Soler et

al., 2020). Die Häufigkeit von Parosmien ist bei Personen mit postviralen oder posttraumatischen Dysosmien signifikant erhöht und eher mit Hyposmie als mit An- oder Normosmie assoziiert. Für die Phantosmie lässt sich keine pauschale Aussage dieser Art treffen (Landis et al., 2010), sie scheint jedoch ein besonders häufiges Merkmal des neuen SARS-CoV-2 zu sein (Haehner & Hummel, 2020; von der Brelie et al., 2020).

Weitere Ursachen für Riechstörungen können Noxen (z. B. Medikamente), neurologische Erkrankungen (z. B. neurodegenerative Erkrankungen), Stoffwechselerkrankungen (z. B. Schilddrüsenüberfunktion), Vitaminmangel (z. B. Vitamin-A-Mangel) oder angeborene Störungen (z. B. Kallmann-Syndrom) sein. Diese werden interdisziplinär diagnostiziert und behandelt. Postvirale, posttraumatische und plötzlich aufgetretene Riechstörungen erfordern eine sorgfältige Anamnese (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 1; Izquierdo-Dominguez et al., 2020; Whitcroft & Hummel, 2020). Mögliche Symptome und Differentialdiagnosen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4: Symptome der Differentialdiagnose „postvirale Riechstörung“.**

Die Tabelle zeigt mögliche Differentialdiagnosen einer Riechstörung, aufgeschlüsselt nach Symptomen, typischen Charakteristika der beschriebenen Riechstörung, möglichen zugrundeliegenden Ursachen und dem dazugehörigen endoskopischen Befund (mod. n. Soler et al., 2020, Tab. 1).

<b>Symptom</b>	<b>Typische Charakteristika der Dysosmie</b>	<b>Endoskopischer Befund</b>	<b>Mögliche Ursache</b>
<i>Anosmie soweit erinnerlich</i>	kein Riechvermögen	Unauffällig	Kallmann-Syndrom
<i>Verstopfte Nase und/ oder Nasenlaufen</i>	Fluktuierender Riechverlust	Mukositis	Chronische Sinusitis oder Rhinitis
<i>Verstopfte Nase und/ oder Nasenbluten</i>	Gradueller Riechverlust	Unilateral: Polyp, Wucherung	Sinunasaler Tumor
<i>Kopfschmerzen, neurologische Veränderungen/ Sehstörungen</i>	Gradueller Riechverlust	Unauffällig	Intrakranieller Tumor
<i>Gedächtnisstörungen</i>	Gradueller Riechverlust	Unauffällig	Demenz
<i>Tremor, Bradykinesie, Muskelsteifheit</i>	Gradueller Riechverlust	Unauffällig	Morbus Parkinson
<i>Riechverlust, Fieber, Gliederschmerzen</i>	Plötzlicher Riechverlust	Mukositis	SARS CoV 2

Es gibt viele Einflüsse auf den Menschen, die zu einer Riechstörung führen können. Risikofaktoren sind im Allgemeinen höheres Alter, männliches Geschlecht, geringe körperliche Aktivität und Rauchen. Darüber hinaus erhöhen ein niedriger sozioökonomischer Status, die Exposition gegenüber Toxinen in der Umwelt, am Arbeitsplatz und im Lebensstil sowie bestimmte Krankheiten (z. B. Tumore, Parkinson- und Alzheimer-Krankheit, Demenz,

Schizophrenie) oder genetische Faktoren (z. B. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4) die Wahrscheinlichkeit, eine Dysosmie zu entwickeln. (Doty, 2019; Murphy et al., 2002)

Die Geruchswahrnehmung ist ein zentralnervöser Prozess, der durch Störungen im Gehirn und zwischen Neuronen beeinträchtigt werden kann. Tumore, die wichtige Strukturen des Riechprozesses betreffen, haben durch ihr Wachstum direkte und durch ihre Behandlung indirekte Auswirkungen auf das RV. Weiterhin sind Spätfolgen einer Tumortherapie wie die Bestrahlung der Kopf-Hals-Region oder die neurotoxischen Effekte einer Chemotherapie ein Risikofaktor für die Verschlechterung des RV (Alfaro et al., 2021).

Indirekte Auswirkungen auf das RV zeigen sich bei zentralnervösen Erkrankungen, die mit einer erhöhten Inzidenz von Riechstörungen assoziiert sind (B. Y. Hwang et al., 2020; Murphy et al., 2002). Epilepsie führt zu einem schlechteren RV, das sich nach partieller Temporallappenresektion weiter verschlechtert (Haehner et al., 2012). Ebenso ist die Schädigung von Hirngewebe durch einen Schlaganfall mit einer Verschlechterung des RV assoziiert (Murphy et al., 2002). Wahrscheinlich leidet etwa ein Drittel aller depressiv Erkrankten an qualitativen Dysosmien. Dabei zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Stärke der depressiven Symptome und der Intensität der Par- bzw. Phantosmien (Croy et al., 2013). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Menschen mit Schizophrenie schlechtere Ergebnisse bei Riechschwellen- und Identifikationstests erzielen. Das Vorhandensein von Positivsymptomen korrelierte positiv mit der Bewertung von Düften als angenehm (Robabeh et al., 2015). Riechstörungen werden derzeit als ein Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer angesehen. Die meisten Menschen mit Alzheimer oder Parkinson zeigen klinische Symptome einer Riechstörung (DGHNO KHC et al., 2016; Doty, 1991, 2015b; Hüttenbrink et al., 2013), nehmen diese aber nur selten beim Riechen wahr: 67 % der Alzheimer-Betroffenen mit diagnostizierter Anosmie und 76 % mit diagnostizierter Hyposmie schätzten ihr RV als normal ein. Nur ein geringer Prozentsatz gesunder älterer Menschen mit Alzheimer berichtet über eine subjektive Riechminderung, obwohl die Prävalenz viel höher ist (Nordin et al., 1995).

### **2.3.3 Pathologie der postviralen Riechstörungen**

Um die Ursachen von Riechstörungen genauer zu erforschen, wurden bisher verschiedene Ansätze verfolgt. Prinzipielle Pathomechanismen einer Riechstörung sind die mechanische Obstruktion durch ein Schleimhautödem, die Schädigung des Riechepithels sowie die Schädigung des Bulbus olfactorius oder anderer zentralnervöser Verarbeitungsstrukturen.

Im Anschluss an die COVID-19-Pandemie wurden neue Studien zum Pathomechanismus der Coronaviren durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass das Protein ACE2 und die Serinprotease TMPRSS2 vor allem auf respiratorischen Epithelzellen in der Nasenschleimhaut exprimiert werden, die von Sars-CoV-2 als Eintrittspforte genutzt werden (Izquierdo-Dominguez et al., 2020). Diese Proteine akkumulierten vor allem in Stützzellen, aber kaum in

Neuronen. Der Untergang der Stützzellen scheint ein wichtiger Schutzmechanismus gegen eine sich ausbreitende Infektion zu sein. Aufgrund ihrer fundamentalen Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Homöostase in der Riechschleimhaut ist die Funktion der ORN jedoch stark eingeschränkt. Es kommt zu einem sekundären Untergang der ORN und einer plötzlichen Riechstörung. Die bessere Regenerationsfähigkeit der Stützzellen im Vergleich zu den ORN erklärt die olfaktorische Erholung in der Regel innerhalb weniger Wochen. Bislang sind viele grundlegende Details des Pathomechanismus von Sars-CoV-2 jedoch noch ungeklärt. (Bryche et al., 2020; Butowt et al., 2023; S. Chen & Wang, 2023; Khan et al., 2021)

In einer retrospektiven Studie von Holbrook et al. wurden Proben des Riechepithels von Personen mit einer Riechstörung im Vergleich zu anderen dysosmischen und normosmischen Personen untersucht. Die unter der Basallamina verlaufenden Faszikel sind bei normosmischen Personen überwiegend reif, bei hyposmischen Personen überwiegend unreif. Dies wurde mit dem Bindungsverlust neu einwachsender Neurone an den Bulbus olfactorius nach dem Riechverlust erklärt. In den Proben der normosmischen VP fanden sich kleine und große Nervenfaszikel mit relativ hoher Axondichte, in allen Proben wurden Regionen mit respiratorischen Metaplasien und neuronaler Depletion gefunden. Bei allen Riechstörungen dominierten unreife Neurone im Riechepithel sowie kleine und große Faszikel mit geringerer Axondichte, bei einigen fehlten die Axone ganz oder sie waren fibrosiert. Eine Verringerung der Axondichte in den kleinen Nervenbündeln war mit größeren Axonverlust in den größeren Bündeln assoziiert. Außerdem korrelierte der Grad der axonalen Degeneration mit dem individuellen Riechvermögen. Darüber hinaus zeigten sich bei Personen mit Phantosmien mehr pathologische Veränderungen in den Proben auf. (Holbrook et al., 2005)

Neuroradiologisch wurde bei Patientinnen und Patienten mit einer postviralen Parosmie ein signifikant geringeres Volumen der grauen Substanz in den Regionen des Hippocampus und Parahippocampus beobachtet als bei gesunden Kontrollpersonen (Gellrich et al., 2018). Ein verringertes Volumen der grauen Substanz in bestimmten Hirnregionen wurde mit dem Auftreten von Parosmie-Symptomen in Verbindung gebracht. Dabei handelt es sich vor allem um die anteriore Insula, den anterioren zingulären Kortex, den Hippocampus und den linken medioorbitofrontalen Kortex, die insbesondere für die olfaktorische Diskriminationsfähigkeit und das olfaktorische Gedächtnis zuständig sind. (Bitter et al., 2011)

#### **2.3.4 Therapie der Riechstörungen**

##### Spontanremission

Die spontane Erholung der Riechfunktion bei Personen ohne Intervention wird in der Literatur uneinheitlich angegeben. Die Angaben reichen von 6 % in 12 Wochen (Hummel et al., 2009) über 20 % in sieben Monaten (Reden et al., 2011), 33 % in 16 Wochen (Konstantinidis et al., 2013) und bis zu 37 % in sechs Jahren (Konstantinidis et al., 2016). Eine spontane Erholung der Riechfunktion nach einer COVID-19-Infektion wurde bei 50 % der Betroffenen

innerhalb von 40 Tagen festgestellt (Gerkin et al., 2020b). Insbesondere die posttraumatischen Remissionen zeigen geringere Raten als die postinfektiösen. Eine spätere Studie beobachtete eine Kohorte über mehrere Jahre und konnte dabei zeigen, dass 39 % der Patienten eine klinische Verbesserung ihrer Riechfunktion aufwiesen, hingegen konnte bei 44 % keine Verbesserung und bei 17 % sogar eine Verschlechterung gemessen werden (Cavazzana et al., 2018). Parosmien oder Phantosmien korrelierten nicht mit SDI-Summenwerten (Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013, 2016; Reden, Mueller, et al., 2006).

Eine toxische Genese einer Riechstörung ist oft schwer zu diagnostizieren, da die meisten Menschen einer Vielzahl von äußeren Einflüssen und Noxen ausgesetzt sind. Die vermutete Noxe sollte gemieden oder reduziert werden, um eine Erholung der Riechfunktion zu ermöglichen. (Hummel & Welge-Lüssen, 2009, Kapitel 1)

### Allgemeine Therapieoptionen

Wenn man sich für eine Intervention entscheidet, werden unabhängig von ihrer Ursache am häufigsten topische und systemische Steroide, systemische Antibiotika, Zink, Vitamin B,  $\alpha$ -Liponsäure oder Vitamin A eingesetzt.

Bei der Behandlung von sinunasalen Riechstörungen werden vor allem Steroide und Antibiotika eingesetzt, ein RT wurde nur in zehn Prozent der Fälle empfohlen (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Patientinnen und Patienten, die eine postinfektiöse Riechstörung beschrieben, wurden überwiegend mit Steroiden (45 %), aber auch mit Vitamin B (18 %),  $\alpha$ -Liponsäure (12 %), Zink (10 %), Vitamin A (7 %) oder antiviralen Medikamenten (8 %) behandelt, insgesamt 23 % wurde ein RT angeboten. Die systemische Gabe (Reden et al., 2012) sowie die nasale Applikation (Hopkins et al., 2021) von Vitamin-A-Präparaten konnte keinen signifikanten Effekt auf das RV erzielen. Die Kombination einer topischen Gabe von Vitamin-A-Nasenöl mit einem RT hat positive Effekte auf die Regeneration der Riechfunktion (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017). Posttraumatische Riechstörungen wurden mit systemischen oder topischen Steroiden (23 bzw. 18 %), Vitamin B (8 %) oder einem RT (20 %) behandelt. Insgesamt kann der Einsatz von Steroiden bei sinusal bedingten Riechstörungen als evidenzbasiert angesehen werden, wobei hier auch Biologika eine vielversprechende Option zu sein scheinen. Ebenfalls evidenzbasiert ist der Einsatz eines RT bei postinfektiösen und posttraumatischen Riechstörungen. Die Wirksamkeit von Antibiotika erwies sich als gering (Damm et al., 2019). Bei Personen mit sinunasalen und anatomischen Ursachen der Riechstörung wie Nasenseptumdeviation, Polypen oder einer intrakranielle Raumforderungen kann auch eine chirurgische Therapie erwogen werden (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017).

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven und der gemessenen Verbesserung der Riechfunktion. An- und hyposmische Personen, die ihre Riechfunktion als verbessert einschätzten, erzielten in einem zweiten Test mit den Sniffin' Sticks bessere Werte.

Mehr als 60 % der Personen mit einer SDI-Verbesserung von mindestens 5,5 Punkten berichteten über eine Verbesserung ihres RV (Gudziol et al., 2006).

### Riechtraining (RT)

Ein RT ist eine risikoarme Intervention bei Riechstörungen (Jafari et al., 2021). Im Jahr 2009 wurde erstmals der Nutzen von RT in der Therapie beschrieben: Bei etwa 30 % der trainierenden VP verbesserte sich die Riechfunktion klinisch signifikant (Hummel et al., 2009). Spätere Studien zeigten, dass Personen, die ein RT durchführten, signifikant bessere Ergebnisse im „Sniffin' Sticks“-Test erreichten als Kontrollpersonen (Pekala et al., 2016). Nach einer 12-wöchigen Trainingsphase konnten ca. 30 % der Personen mit postviralem, posttraumatischem oder idiopathischem Riechverlust geringere Konzentrationen der Duftstoffe wahrnehmen (Hummel et al., 2009; Kollindorfer et al., 2015), was in einer nachfolgenden Metaanalyse nicht bestätigt wurde (Pekala et al., 2016). Eine Verlängerung der Trainingszeit kann zu einer besseren Leistung im „Sniffin Sticks“-Test führen (Jafari et al., 2021; Sorokowska et al., 2017). Das Austauschen oder Hinzufügen anderer und neuer Düfte kann weitere positive Effekte haben (Altundag et al., 2015; Jafari et al., 2021). Weiterhin zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Dauer des Riechverlustes und der Verbesserung der Riechfunktion: Je kürzer die Beschwerden bestanden, je schlechter die Ausgangsfunktion war und je früher die Therapie mit RT begonnen wurde, desto größer war der Erfolg (Damm et al., 2014; Fleiner et al., 2012; Jafari et al., 2021; Liu et al., 2021). Die subjektive Bewertung des eigenen RV korrelierte mit deren Leistung im „Sniffin Sticks“-Test (Konstantinidis et al., 2013). Die Kombination des RT mit der Anwendung eines topischen Kortikosteroids führt zu einer Verbesserung des RV, wobei zu bedenken gilt, dass Patientinnen und Patienten mit sinusal bedingten Riechstörungen am meisten profitieren (DGHNO KHC et al., 2016; Fleiner et al., 2012; Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Bei einem RT mit einer Dauer von nur einem Monat werden keine klinisch signifikanten Verbesserungen beobachtet (Oleszkiewicz et al., 2018). Personen mit posttraumatischer Riechstörung konnten ihre Riechfunktion durch ein RT signifikant verbessern. Zudem wurden Düfte angenehmer und intensiver wahrgenommen, es gab keinen Einfluss auf die Hedonik (Fleiner et al., 2012; Pellegrino et al., 2019). Auch Parkinson-Erkrankte (Haehner et al., 2013) und ältere Menschen (Schriever et al., 2014) könnten von einem RT profitieren.

Die Wirksamkeit eines olfaktorischen Trainings bei normosmischen Personen ist unklar. Dies kann daran liegen, dass klinische Tests auf die Diagnose von Riechstörungen ausgelegt sind und daher feine Abstufungen im Bereich einer normalen Riechfunktion weniger gut erfassen können. Außerdem haben normosmische Personen keinen subjektiven Leidensdruck, so dass sie Verbesserungen ihrer Riechfunktion weniger stark wahrnehmen (Pieniak et al., 2022). Es konnte gezeigt werden, dass durch ein RT bei gesunden Menschen eine signifikante Verbesserung der Geruchsschwelle messbar ist (Oleszkiewicz et al., 2022).

### Riechtraining bei postviralen Riechstörungen

Speziell für die Therapie der postviralen Riechstörung konnten Geißler et al. sowie Altundag et al. die bisherigen Ergebnisse bestätigen und zeigen, dass durch einen Austausch der Riechproben nach vier Wochen (Geißler et al., 2014) bzw. drei Monaten (Altundag et al., 2015) eine stärkere Verbesserung der Riechfunktion erreicht werden kann. Spätestens nach 36 Wochen ist der klinische Unterschied jedoch so gering, dass ein klassisches RT als einfachere und weniger aufwendige Therapiemethode ausreichend erscheint. Eine kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten mit spätem Ansprechen auf das RT kann von einer Therapieverlängerung auf bis zu 56 Wochen profitieren, wobei allgemein die größten Effekte in den ersten 16 Wochen der Trainingsperiode beobachtet wurden (Konstantinidis et al., 2016). Selbst wenn die Konzentration der Proben reduziert ist, kann ein Effekt beobachtet werden, der stärker ist als bei einer Spontanremission (Altundag et al., 2015; Damm et al., 2014; Geißler et al., 2014; Konstantinidis et al., 2016). Eine Infektion der oberen Atemwege während des Trainingszeitraumes kann vorübergehend die Riechfunktion beeinträchtigen (Damm et al., 2014). Nach Abschluss der Therapie konnten die VP ihr RV auf einem stabilen Niveau halten (Konstantinidis et al., 2016). Durch die zusätzliche topische Anwendung eines Vitamin-A-Präparats konnte eine signifikant größere Verbesserung der Riechleistung gemessen werden, es fehlt jedoch die Placebo-kontrollierte Evidenz (Hummel, Whitcroft, Rueter, et al., 2017).

Das klinische Vorhandensein einer Parosmie ist mit einer stärkeren Verbesserung der Riechfunktion nach Durchführung eines Riechtrainings assoziiert (Liu et al., 2021). Ältere Personen profitieren auch bei altersbedingten Riechminderungen. Es konnte eine allgemeine Verbesserung der Riechleistung, insbesondere der Geruchsschwelle gemessen werden. Zudem verbesserten sich die kognitiven Funktionen, das subjektive Wohlbefinden und die depressiven Symptome. (Schriever et al., 2014; Wegener et al., 2018)

### Wirkmechanismus des Riechtrainings

Der dem RT zugrundeliegende Mechanismus ist beim Menschen noch nicht vollständig geklärt. Es konnte bereits gezeigt werden, dass ein RT zu einer signifikant höheren Anzahl von Antworten im Elektroolfaktogramm führt (Hummel et al., 2018). Nach einer Woche intensiven olfaktorischen Trainings wurden Düfte signifikant weniger intensiv bewertet, wobei die frontal gemessenen Elektroolfaktogramm-Amplituden größer waren als bei Kontrollen (Livermore, 2004). Im Mausmodell war das RT wirksamer als eine abwartende Therapie oder die systemische Gabe von Steroiden (B. Kim et al., 2019; 2020). Es wird vermutet, dass wiederholte und intensive Duftexposition die ORN des Riechepithels stimuliert und dadurch empfindlicher macht (Hummel et al., 2009; Altundag et al., 2015; Croy et al., 2015).

Wiederholte olfaktorische Stimulation hat nachweislich positive Auswirkungen auf die Hirnstruktur: Gellrich et al. fanden heraus, dass ein RT zu einer messbaren und signifikanten Zunahme der grauen Substanz im Thalamus, Hippocampus und Cerebellum führt. Bei Personen



mit einer SDI-Zunahme von mehr als 5,5 Punkten wurde dies zusätzlich im linken anterioren und orbitofrontalen Kortex beobachtet. Es konnte keine Volumenzunahme bei Personen mit Langzeitriechstörungen gemessen werden (Al Aïn et al., 2019; Gellrich et al., 2018). Es gibt Hinweise darauf, dass sich funktionale Netzwerke reorganisieren: Nach einer Periode des RT konnten bei initial anosmischen VP erhöhte Signale im olfaktorischen und somatosensorischen Netzwerk, sowie eine verstärkte Konnektivität im olfaktorischen, somatosensorischen und integrativen Netzwerk erfasst werden. Bei den Kontrollen wurden neue Verbindungen zum anterioren entorhinalen, inferioren präfrontalen und primär somatosensorischem Kortex festgestellt (Kollndorfer et al., 2015). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach einem RT Düfte mit weniger Fehlern identifiziert werden können (Al Aïn et al., 2019; Nachnani et al., 2005). Youngentob und Kent haben Ratten auf die Duftidentifizierung trainiert und die Auswirkungen auf das Aktivitätsmuster der Riechschleimhaut untersucht. Dabei haben sie beobachtet, dass trainierte Tiere im Durchschnitt eine signifikant stärkere Antwort auf einen Stimulus zeigten als untrainierte Versuchstiere. Weiterhin konnte man in der septalen Schleimhaut unverwechselbare Hotspots in den Antworten für bestimmte Duftstoffe erkennen (Youngentob & Kent, 1995). Versuche mit Mäusen zeigten, dass ein RT die olfaktorische Regeneration beschleunigen kann. Durch eine initiale Stimulation der olfaktorischen Rezeptoren kommt es zur Neurogenese. Basierend auf Veränderungen der mRNA-, Proteinexpression und Ergebnissen von Genanalysen, scheinen dabei die Mantelzellen der olfaktorischen Neurone eine wichtige Rolle zu spielen. (B.-Y. Kim et al., 2020)

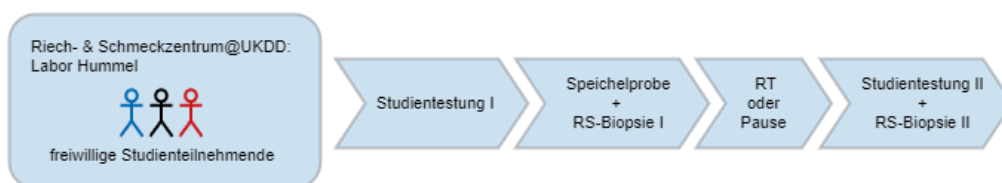
In ihrer Studie untersuchten Joshi und Kollegen die zentrale Verarbeitung von Wörtern mit olfaktorischer Bedeutung bei gesunden Personen mit idiopathischer oder kongenitaler Anosmie. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Verarbeitung dieser Wörter bei den genannten Personengruppen unterscheidet. Personen mit idiopathischer Anosmie zeigten starke Aktivierungen in den primären Riechzentren (posteriorer orbitofrontaler Kortex) und der Inselrinde, wenn sie mit diesen Wörtern konfrontiert wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Erinnerung an diese Wörter abgerufen wird. Bei der Lektüre von olfaktorischen Wörtern zeigen Kontrollgruppen eine stärkere Aktivierung der primären Riechzentren (posteriorer orbitofrontaler Kortex), der Inselrinde und des Okzipitalkortex im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten. Das bedeutet, dass die Verarbeitung von olfaktorisch assoziierten Wörtern ähnliche Areale aktiviert wie die tatsächlichen Riechwahrnehmung. Bei Patientinnen und Patienten werden jedoch die höheren integrativen Zentren stärker aktiviert, was auf eine Kompensation der fehlenden olfaktorischen Stimuli hindeutet (Joshi et al., 2020).

### 3. Material und Methoden

Die klinischen Untersuchungen sowie die Probenentnahme fanden am Interdisziplinären Zentrum für Riechen und Schmecken der Universitäts-HNO-Klinik Dresden unter der Leitung von Prof. Dr. Thomas Hummel statt. Die Analyse der Proben wurde von Frau Ronja Hopf unter der Leitung von PD Dr. Dietmar Krautwurst vom Leibniz-Institut für Lebensmittelbiologie der Technischen Universität München durchgeführt

#### 3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und den allgemein anerkannten Richtlinien für die „Gute klinische Praxis“ durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität Dresden genehmigt (EK-Nr.: 289062019). Es handelte sich um eine nicht verblindete, prospektive, klinisch-interventionelle Studie. Das Studiendesign ist in Abbildung 4 dargestellt.



**Abbildung 4: Studiendesign**

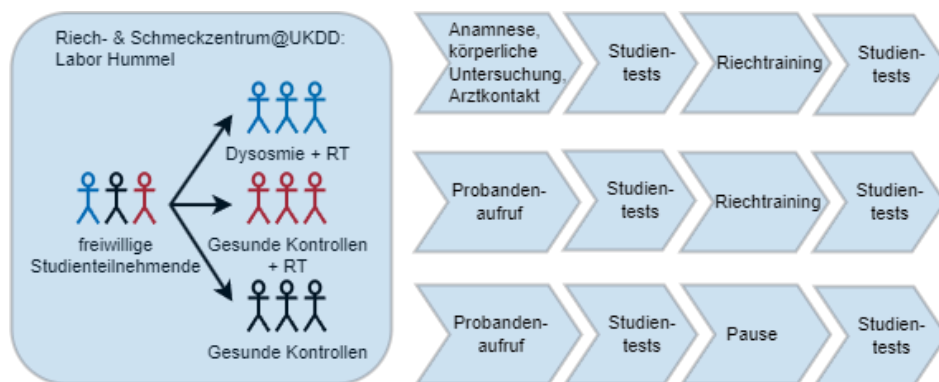
*Die klinische Testung erfolgt im Interdisziplinären Riech- und Schmeckzentrum an der Universitätsklinik Carl Gustav Carus Dresden (Leitung Prof. Dr. Thomas Hummel). Die gewonnenen Proben (RS = Riechschleimhaut) werden in einem Folgeprojekt analysiert. Das Ziel ist der Vergleich der Effektivität von Riechtraining (RT) anhand von Riechtests und kognitiven Tests.*

Die Studienteilnehmer wurden über das Ziel, den Inhalt und den Versuchsablauf der Studie sowie die Möglichkeit eines jederzeitigen Abbruchs der Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen mündlich und schriftlich informiert und haben eine Einverständniserklärung (siehe Anhang A) unterzeichnet. Die Teilnehmenden mit Riechstörungen wurden aus der Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken an der Universitäts-HNO-Klinik Dresden rekrutiert. Sie stellten sich entweder eigenständig vor oder wurden von anderen Ärzten überwiesen. Die Einschlussperiode für VP erstreckte sich zwischen März und November 2021. Zu diesem Zeitpunkt waren die SARS-CoV-2-Varianten Alpha und Delta für eine Vielzahl neurologischer Symptome verantwortlich, darunter Kopfschmerzen, Schwindel, Anosmie, Depressionen und Verwirrtheit (Canas et al., 2023).

Zu Beginn wurden die VP anhand von Ein- und Ausschlusskriterien befragt, um ihre Eignung für die Studie festzustellen. Die VP waren volljährig und litten an einer postviralen Riechstörung, während die Kontrollgruppe gesund war. Es wurde ermittelt, ob eine Nasenoperation durchgeführt wurde, ob chronische Nasenprobleme oder Krankheiten bekannt sind, ob dauerhaft Medikamente eingenommen oder Alkohol konsumiert wird. Der regelmäßige Konsum von

Nikotin mit mehr als fünf Zigaretten pro Woche oder starker Alkoholgenuss führten zum Ausschluss. Es wurden keine systemischen Steroide, Zytostatika oder Chemotherapeutika eingenommen. Zudem wurde die genaue Patientenhistorie erhoben, um die Riechstörung exakt zu dokumentieren und zu diagnostizieren (Frasnelli et al., 2004; Hopkins et al., 2009). Personen mit Erkrankungen, die das RV beeinflussen können wie Tumoren, neurodegenerative Erkrankungen, Nasenpolypen, chronischen Sinusitiden oder dekompensierten Stoffwechselerkrankungen wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Schwangere aufgrund der unklaren Erkenntnislage zum veränderten Geruchssinn während der Schwangerschaft nicht in die Studie aufgenommen (vgl. Kapitel 2.2.4 sowie Cameron, 2014).

Der allgemeine Studienablauf ist in Abbildung 5 dargestellt. Nach der Unterzeichnung der Einwilligung und der Anamnese konnten die Untersuchungen beginnen.



**Abbildung 5: Schma des allgemeinen Studienablaufs**

Nachdem die Patientinnen und Patienten aus dem Riech- und Schmeckzentrum Dresden bzw. die Freiwilligen rekrutiert wurden, fanden die Erstsitzungen statt. Nach einem Trainingszeitraum von mindestens drei Monaten wurde die Abschlussitzung durchgeführt, bei der die Eingangsuntersuchungen wiederholt wurden. Abkürzungen: UKDD = Uniklinik Dresden, RT = Riechtraining.

### 3.2 Untersuchungsablauf

Zunächst wurde der SDI-Summenwert mithilfe des „Sniffin‘ Sticks“-Test erhoben. Patientinnen und Patienten aus der Riech- und Schmecksprechstunde wurden weiteren Untersuchungen zum retronasalen Riechvermögen, Schmeckvermögen und der Empfindlichkeit des Nervus trigeminus (V. Hirnnerv) unterzogen (siehe Tabelle 5, nicht Gegenstand der Arbeit). Nach dem Arztgespräch und der klinischen Untersuchung wurden die studienspezifischen Untersuchungen durchgeführt. Dafür wurden die Wahrnehmungsschwellen für die Duftstoffe L-Carvon (*Minze*),  $\beta$ -Damascenone (*Brat-/Apfel*) und Salicylsäurebenzylester (*Balsam*) erhoben. Außerdem wurden der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test und der d2R-Test durchgeführt. Abschließend gaben die VP eine Speichelprobe ab und es wurde ein Abstrich von der Riechschleimhaut gewonnen (nicht Gegenstand der Arbeit). Die Tests aus der Eingangssitzung wurden, mit Ausnahme der Speichelprobe, drei bis vier Monaten erneut durchgeführt und die

Ergebnisse verglichen. Zunächst wurden bei den VP alle vier Schwellen erhoben und anschließend die überschwelligen Tests durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, eine Pause zwischen den Testungen einzulegen, um die Sensibilität nicht zu beeinflussen (Walliczek-Dworschak et al., 2016). Die Untersuchungen dauerten durchschnittlich 1,5 Stunden pro Sitzung.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die ein RT absolvieren sollten, wurden zufällig in die Versuchsgruppen (VG) „Gesund, Riechtraining“ (GR), „Gesund, erweitertes Riechtraining“ (GER) oder „Patientin/Patient, Riechtraining“ (PR) und „Patientin/Patient, erweitertes Riechtraining“ (PER) zugeordnet. Freiwillige Probandinnen und Probanden mit subjektiv normalem Riechvermögen wurden als „gesund“ klassifiziert, sofern die Ergebnisse der Riechtests nicht stark auffällig waren. Angehörige der GER- und PER-Kohorten trainierten zusätzlich zu den vier Düften Phenylethylalkohol (PEA, *Rose*), Citronellal (*Zitrone*), Eugenol (*Gewürznelke*), Eukalyptol (*Eukalyptus*) der GR- und PR- Kohorten zusätzlich mit Carvon (*Minze*),  $\beta$ -Damasconone (*Apfel*) und SSBE (*Balsam*). Die VP der GK-Gruppe wurden nicht quasi-randomisiert, da die Rekrutierung zuletzt erfolgte, und haben daher kein Training durchgeführt. In der statistischen Betrachtung wurden die VG später zu Trainingsgruppen (TG) zusammengefasst. Es entstanden die TG Gesund ohne RT (entspricht GK), Gesund mit RT (G + RT, entspricht GR + GER) und Patientinnen und Patienten mit RT (Dysosmie + RT, entspricht PR + PER).

#### **Tabelle 5: Überblick über die Tests, sortiert nach Gruppen.**

Die Tabelle zeigt die durchgeführten Test pro Sitzung aufgeschlüsselt nach den Gruppen. Eine Ausnahme bildet hier die Speichelprobe, die nur beim Ersttermin gewonnen wurde. Abkürzungen: P = Patientin/ Patient, G = Gesund, RS = Riechschleimhaut, RT = Riechtraining, ERT = erweitertes Riechtraining.

VG	Sniffin' Sticks Test	Retronasales Riechen, Schmecktests	Spezielle Schwellen, MoCA, d2R	Speichelprobe, RS-Abstrich	RT (4 Düfte)	ERT (7 Düfte)
PR	X	X	X	X	X	
PER	X	X	X	X		X
GR	X		X	X	X	
GER	X		X	X		X
GK	X		X	X		

### **3.3 Physophysische Riechtestung**

#### **3.3.1 Sniffin' Sticks**

Zu Beginn und Ende des Teilnahmezeitraums wurde der SDI-Summenwert mithilfe der „Sniffin' Sticks“ erhoben (Firma Burkhardt Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland; LA-13-00002). Er wurde 1996 von Kobal und Kollegen entwickelt und in den folgenden Jahren weiter modifiziert. Die „Sniffin' Sticks“ sind wiederverwendbare Filzstift-ähnliche Behälter, die anstelle

von Farbstoffen mit 4 ml reinem oder in Propylenglykol gelöstem Duftstoff gefüllt sind (siehe Abbildung 6). Der Aufbau der Stifte ermöglicht eine platzsparende Lagerung und lange Haltbarkeit. Die Benutzerfreundlichkeit ist dabei gewährleistet. Die Stifte sind fest verschließbar, um eine Luftverschmutzung des Raumes, eine Kontamination oder das Austrocknen der Stiftpitzen zu verhindern (Kobal et al., 1996). Um die Düfte zu präsentieren, wird die Kappe des Stiftes abgezogen und die Spitze für ca. zwei Sekunden nah unter die Nase der VP gehalten. Dabei wird sie langsam vom linken zum rechten Nasenloch und anschließend mittig unter beide Nasenlöcher geführt. Danach wird die Kappe wieder fest verschlossen. Die Präsentation einer Stifteinheit erfolgt einmalig und Wiederholungen sind nicht zulässig, außer beim Identifikationstest. Ein Set „Sniffin' Sticks“ wurde maximal bis zum vom Hersteller angegebenen Verfallsdatum mehrmals für verschiedene Studienteilnehmende genutzt. Die Test-Retest-Korrelationskoeffizienten betragen 0,73 für die Duftidentifikation, 0,61 für die Duftschwelle und 0,54 für die Duftdiskrimination (Hummel et al., 1997).

Der „Sniffin Sticks“-Test besteht aus drei Teilen: Duftschwelle (S), Duftdiskrimination (D) und Duftidentifikation (I). Die Teilpunktwerte werden addiert, um den SDI-Summenwert zu erhalten, der sich von einem bis 48 Punkten erstreckt. Nach jeder Duftpräsentation muss im forced-choice-Prinzip eine Antwort gegeben werden, um die Objektivität des Testverfahrens zu erhöhen und den Response-Bias zu verhindern (Doty, 2015b). Duftdiskrimination und Duftidentifikation sind überschwellige Tests. Die Konzentrationen der Duftstoffe ist so hoch, dass Personen mit normalem Geruchssinn die Düfte problemlos wahrnehmen können (Wolfensberger, 2000). Der Schwellen- und Diskriminationsteil werden zudem verblindet durchgeführt, um eine visuelle Irritation und Hinweisgebung zu vermeiden (Hummel et al., 2007). Während der Testung trägt der Untersucher geruchslose Handschuhe, gleichzeitig wird auf eine ruhige, geruchsarme und gut belüftete Umgebung geachtet (Kobal et al., 1996; Pellegrino et al., 2017; Walliczek-Dworschak et al., 2016). Die Untersuchung ist nichtinvasiv und kann von Person ohne spezielle Ausbildung nach vorheriger Anleitung selbstständig durchgeführt und ausgewertet werden (Hummel et al., 1997; Wolfensberger, 2000; Mackay-Sim et al., 2006).



**Abbildung 6:** „Sniffin' Sticks“ Testbatterie.

Abgebildet ist die vollständige Testbatterie der ODOFIN™ „Sniffin' Sticks“, hergestellt von der Firma Burhardt Messtechnik GmbH. Die Stifte für den Schwellentest sind rot (mitte), die Stifte für den

*Diskriminationstest grün (links) und die Stifte für den Identifikaitonstest schwarz (rechts) bedruckt. (Burghart Messtechnik GmbH, 2021)*

In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Teile des „Sniffin‘ Sticks“-Tests weiter beschrieben.

### Duftschwelle

Bei der Untersuchung der Wahrnehmungsschwelle für PEA werden jeweils drei Stifte zu einer Triplet-Einheit kombiniert. Insgesamt gibt es 16 verschiedene Verdünnungsstufen mit unterschiedlichen Duftstoffkonzentrationen (insgesamt  $16 \times 3 = 48$  Stifte). Die Verdünnungsstufen umfassen Konzentrationen von 4 % bis 0,00012207 %, wie in Tabelle 14 dargestellt. Ein Triplet, bestehend aus zwei geruchlosen Stiften und einem mit PEA befüllten Stift, wird der VP in zufälliger Reihenfolge nach oben beschriebem Verfahren dargeboten. Dabei entnimmt die untersuchende Person immer das Triplet der aktuell zu testenden Verdünnungsstufe. Die VP muss sich nach dem 3-AFC-Prinzip entscheiden, welcher der Stifte für sie nach Rose riecht. Die untersuchende Person erkennt den mit Duftstoff gefüllten Stift an der roten Kappe. Um die Ergebnisse nicht zu beeinflussen, wurde auf Feedback verzichtet (Walliczek-Dworschak et al., 2016). Es wurde mit einer hohen Verdünnungsstufe begonnen und nach dem Stufenmodell vorgegangen (Croy et al., 2009): Sobald die Antwort auch nach Wiederholung korrekt war (++), wurde die erste überschwellige Stimulation und somit der erste Umkehrpunkt erreicht. Das Prinzip wurde nun in absteigender Konzentration wiederholt, bis der Duft für die VP ungeschwellig wurde und sie infolgedessen falsch antwortete (- oder +-). Diese Stufe bildete den zweiten Wendepunkt. Die Konzentration wurde schrittweise erhöht, bis die Duftwahrnehmung wieder zweimal richtig war (++). Das Verfahren wurde bis zum siebten Wendepunkt durchgeführt. Der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte wurde als Wahrnehmungsschwelle festgelegt. Folglich können die Werte zwischen eins (wenn die stärkste Konzentration nicht wahrgenommen wurde) und 16 (wenn die geringste Konzentration mehrfach in Folge erkannt wurde) liegen. Ein exemplarisches Schwellenprotokoll ist in

Tabelle 6 dargestellt.

#### **Tabelle 6: Protokoll einer Schwellenuntersuchung.**

*Die Testung begann mit einer hohen Verdünnungsstufe. Bei falschen Antworten (-) wurde die Konzentration erhöht. Sobald die Versuchsperson zweimal den korrekten Stift identifiziert hatte (++), wurde mit einer höheren Verdünnung fortgefahren, bis eine falsche Antwort (- oder +-) gegeben wurde. Die letzten vier Wendepunkte wurden gemittelt und ergaben die Wahrnehmungsschwelle für den getesteten Duft, hier  $S = \frac{8+6+9+8}{4} = 7,75$  Punkte. (nach Croy et al., 2009)*

Verdünnungsstufe	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1							
2							

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

Duftdiskrimination

Mithilfe des Diskriminationstests wurde die Fähigkeit der VP untersucht, sich Düfte zu merken und zu unterscheiden. In einem Triplet „Sniffin’ Sticks“ hob sich einer der drei Stifte in Intensität oder Duft von den anderen ab. Dieser muss nach dem 3-AFC-Prinzip diskriminiert werden (Hummel et al., 2007). Die untersuchende Person erkennt den korrekten Stift an der grünen Kappe. Die Anzahl der richtigen Antworten (+) wurde addiert und in einem Protokoll festgehalten (siehe Tabelle 7), sodass ein Punktwert zwischen null (kein Triplet richtig diskriminiert) und 16 (alle Triplets richtig diskriminiert) erreicht werden konnte (Hummel et al., 1997).

**Tabelle 7: Protokoll eines Diskriminationstests.**

Es wird ein exemplarisches Protokoll eines Diskriminationstests der „Sniffin’ Sticks“ dargestellt. Die Antworten der Versuchsperson werden protokolliert (+). Die korrekten Antworten (grüner Stift) werden addiert und ergeben die Punktzahl. Das Ergebnis lautet D = 10 Punkte.

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

Duftidentifikation

Beim Identifikationstest wurden den VP unverblendet für maximal drei Sekunden einzelne Stifte mit überschwelligem Duft präsentiert. Wiederholungen waren erlaubt. Die Probanden

mussten den wahrgenommenen Duft identifizieren. Dazu standen ihnen vier Auswahlmöglichkeiten in Bild- und Textform zur Verfügung, um das Benennen zu erleichtern (Menzel et al., 2019; Olofsson & Gottfried, 2015). Es wurde darauf geachtet, nach jedem Duft eine Pause von 20 bis 30 Sekunden einzuhalten. Der Identifikationswert ergibt sich aus der Summe der korrekten Antworten und kann zwischen null und 16 Punkten liegen. In Tabelle 8 ist ein exemplarisches Protokoll eines Identifikationstests dargestellt. Wenn sich die VP an die Düfte erinnert hat, wurde in Einzelfällen der alternative Identifikationstest (mit lila Kappen und anderen Düften) verwendet.

**Tabelle 8: Protokoll des Identifikationstests.**

*Zu sehen sind die Auswahlmöglichkeiten und fett hervorgehoben die Lösungen des (blauen) Identifikationstests als Teil der „Sniffin‘ Sticks“ Testbatterie. Der Identifikationswert ergibt sich aus der Summe der korrekten Antworten.*

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

#### Bewertung der Ergebnisse

Das Ergebnis des „Sniffin‘ Sticks“-Tests wurde in einem Protokoll festgehalten (siehe Anhang B). Die Riechleistung wird anhand des SDI-Summenwerts klassifiziert. Dieser ergibt sich aus der Summe der Schwellen-, Identifikations- und Diskriminationswerte (DGHNO KHC et al., 2016). Der maximal erreichbare SDI-Wert beträgt 48 Punkte, da in jedem Subtest maximal 16 Punkte erreicht werden können. Die ersten Normwerte wurden im Jahr 2000 von Kobal et al. publiziert und Normosmie als SDI-Werte über der zehnten Perzentile definiert. Personen mit einem Wert über der 90. Perzentile werden als Hyperosmiker oder auch Superriecher bezeichnet. Es ist jedoch wichtig, diese Grenzwerte im Zusammenhang mit dem Alter zu



interpretieren, da das Riechvermögen mit zunehmendem Alter natürlicherweise abnimmt (Kobal et al., 2000). Die aktualisierte Klassifikation von 2019 basiert auf einer Validierungsstudie mit 9139 gesunden Probandinnen und Probanden abgeleitet, die in neun Altersgruppen eingeteilt wurden (Oleszkiewicz et al., 2019). Die Ergebnisse für die Grenzwerte des SDI-Werts haben sich durch die neuen Altersgruppeneinteilung nur geringfügig verschoben. Personen im Alter von 21 bis 30 Jahren gelten mit einem SDI von  $\geq 30,75$  als normosmisch. Eine Hyposmie liegt vor, wenn der SDI-Summenwert  $\geq 16$  und  $< 30,75$  Punkte beträgt. Ab einem SDI von  $\geq 41,5$  Punkten spricht man von Hyperosmie. (Oleszkiewicz et al., 2019)

**Tabelle 9: Bewertung des SDI-Summenwerts.**

*Der „Sniffin‘ Sticks“-Summenwert aus Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationswert (SDI) lässt eine Einteilung des Riechvermögens in funktionelle Anosmie, Hyposmie, Normosmie und Hyperosmie zu. Die Ergebnisse sollten im speziellen Fall altersspezifisch interpretiert werden. Punktwerte unterhalb der 10. Perzentile werden als hyposmisch interpretiert (nach Oleszkiewicz et al., 2019).*

<b>Altersgruppe</b>	A	B	C	D	E	F	G	H	I
<b>Alter (Jahre)</b>	5 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	> 81
<b>Normosmie &gt; 10. Perzentile SDI-Wert</b>	>19.4	>28.5	>30.75	>30.5	>28.15	>27.25	>24.88	>19.2	>13

Die Referenzgruppe (21- bis 30-Jährige, Altersgruppe C) zeigte sich ein Grenzwert von 30,5 Punkten für Hyposmie. Die größte Veränderung der zehnten Perzentile des SDI-Werts wurde zwischen den jüngsten und den ältesten Altersgruppen festgestellt. Bei den 5- bis 10-jährigen wird dies eher darauf zurückgeführt, dass sie die Aufgabenstellung nicht verstanden haben, als dass ihre Riechfunktion gering ist. Das zeigt die Wichtigkeit altersadaptierter Tests, um die Validität der Ergebnisse zu erhöhen. Die Herabsetzung der Grenzwerte mit zunehmendem Alter kann im Gegensatz dazu vor allem auf eine verminderte Duftschwelle zurückgeführt werden. Die Diskrimination und Identifikation sind überschwellige Geruchstests. Das bedeutet, dass die Intensität des Geruchs für gesunde Personen leicht wahrnehmbar ist. Die Herabsetzung der Duftschwelle mit zunehmendem Alter scheint ein Ausdruck der zunehmenden Schädigung der peripheren Strukturen des Riechvorgangs zu sein. Allgemein konnte man sehen, dass Frauen bessere SDI-Werte mit durchschnittlich 1,3 Punkten mehr als Männer erreichten (Oleszkiewicz et al., 2019).

Die Diagnose der funktionellen Anosmie orientiert sich an der Referenzgruppe junger Erwachsener und setzt den Grenzwert bei einem SDI von weniger als 16,0 Punkten. Wenn eine funktionelle Anosmie vorliegt, haben Betroffene ein stark vermindertes RV und sind im Alltag stark eingeschränkt. Sie zeigen Unsicherheiten beim Kochen, bei der Körperhygiene sowie in interpersonellen Beziehungen. Eine funktionelle Anosmie kann zu Gefahrensituationen führen,

wenn Signalgerüche wie Feuer, Rauch oder verdorbene Lebensmittel nicht wahrgenommen werden können. Laut Boesveldt et al. haben bereits 25 – 50 % der Betroffenen verdorbene Lebensmittel konsumiert (Kobal et al., 2000; Hummel et al., 2007; Boesveldt et al., 2017; Oleszkiewicz et al., 2019).

### 3.3.2 Spezielle Duftschwellenuntersuchungen

Es wurden spezifische Wahrnehmungsschwellen für die Duftstoffe (R)-(-)-Carvon (*Minze*),  $\beta$ -Damascenone (*Brat-/ Apfel*) sowie SSBE (*Balsam*) bestimmt. Den VP wurden jeweils 9 – 10 ml Flüssigkeit in einem 50 ml-Braungläschen mit Schraubdeckel präsentiert (siehe Abbildung 7), um visuelle Ablenkungen zu vermeiden und die Verflüchtigung in die Raumluft bei Nichtbenutzung zu unterbinden. Die Verdünnungsstufen wurden selbst hergestellt. Die höchste Konzentration befand sich in Stufe 1. Hierfür wurde 9,9 ml Propylenglykol (auch 1,2-Propandiol) mit 0,1 ml Duftstoff gemischt, um eine einprozentige Lösung zu erhalten. Für die nachfolgenden Stufen wurde jeweils 1,0 ml der höheren Verdünnung in ein neues Glas mit 9,0 ml Lösungsmittel überführt, sodass Mischungen im Verhältnis 1:10 entstanden. Die Duftstoffkonzentrationen sind in Tabelle 14 dargestellt. Die Negativproben wurden mit 10,0 ml Propylenglykol befüllt, um die hintergründige Duftbeimengung durch das Lösungsmittel konstant zu halten. Die Gläschen wurden nummeriert und mit Farben markiert. Nach vier Monaten wurden die Mischungen ausgetauscht.



**Abbildung 7: Spezifische Duftschwellen.**

*Die Lösungen wurden in Eigenproduktion in Braungläschen mit Schraubverschluss gefüllt. Die verschiedenen Verdünnungsstufen wurden von 1 bis 8 beschriftet. Die Farbe der Gläschen zeigt je nach Duftreihe die korrekte Lösung an: Bei Carvon grün, bei Damascenone rot und bei Balsam blau.*

Das Testprinzip entspricht dem des Schwellentests mit PEA: Drei Gläschen bilden eine Einheit. Zwei Gläschen sind mit dem geruchlosen Propylenglykol und eines mit einer Verdünnung des Duftstoffes befüllt. Der Untersucher hält das geöffnete Gefäß etwa zwei Zentimeter mittig unter beide Nasenlöcher der VP und lässt es für zwei Sekunden offen. Anschließend muss die VP nach dem 3-AFC-Prinzip die Probe mit dem Duftstoff identifizieren. Der Test beginnt ebenfalls mit einer niedrigen Konzentration. Für die Carvon-Schwellenreihe waren die grünen Gläschen, für die Damascenone-Schwellenreihe die roten Gläschen und für die SSBE-

Reihe die blauen Gläschen richtig. Es wurde mit acht Verdünnungsstufen gearbeitet und lediglich vier Wendepunkte erfasst. Die Duftschwelle wurde als Mittelwert der letzten vier Wendepunkte festgelegt (siehe Anhang D).

### 3.3.3 Klinische Verbesserung der Riechfunktion

Zur objektiveren Bewertung der klinischen Verbesserung der Riechfunktion wurde der „minimal klinisch relevante Unterschied“ (MCID, engl. „minimal clinically important difference“) verwendet (Gudziol et al., 2006). Ein MCID wurde definiert als ein Anstieg des zusammengesetzten SDI um mindestens 5,5 Punkte oder im Schwellenwert-Subtest um mindestens 2,5 Punkte. Dementsprechend für  $\beta$ -Damascenone, Carvon und SSBE aufgrund des höheren Verdünnungsverhältnisses von 1:10 eine Änderung des MCID um mindestens einen Punkt angenommen.

## 3.4 Kognitive Testung

### 3.4.1 Montreal Cognitive Assessment

Der Montreal Cognitive Assessment (MoCA) ist ein Screening-Test zur Beurteilung der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit. Er wurde für den klinischen Gebrauch entwickelt und basiert auf Beobachtungen von Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz. Der Test ist für die untersuchende Person einfach zu erlernen und in etwa zehn Minuten schnell und unkompliziert durchführbar. Die Testvorlage im A4-Format kann der Test von der VP sowie dem Versuchsleiter bearbeitet und bewertet werden. Sie ist unter <https://mocacognition.com/paper/> verfügbar. Die kognitiven Kategorien werden mittels verschiedener Aufgaben untersucht (siehe Tabelle 10). VP mit weniger als zwölf Jahren Bildung erhalten einen Zusatzpunkt. Der MoCA korreliert stark mit dem Mini Mental Status Examination (MMSE) und ist ein praktisches und zuverlässiges Untersuchungswerkzeug für den klinischen Alltag. Personen mit mindestens 26 Punkten im MoCA haben eine geringe Wahrscheinlichkeit, auch bei weiteren neuropsychologischen Tests die Kriterien für eine leichte kognitive Beeinträchtigung oder (beginnende) Alzheimer-Demenz zu erfüllen (Nasreddine et al., 2005). Spätere Metaanalysen haben gezeigt, dass der optimalere Cut-off-Wert bei 23 - 25 Punkten liegt. Bei einem Cut-off von 24 Punkten wird eine Sensitivität von 81 % bei einer Spezifität von 73 % erzielt (Ciesielska et al., 2016). Bei einem Cut-off von 23 Punkten beträgt die Sensitivität 83 % und die Spezifität 88 % (Carson et al., 2018).

#### **Tabelle 10: Aufgaben mit Punkteverteilung im Montreal Cognitive Assessment (MoCA).**

*Die Tabelle soll einen Überblick über die Punkteverteilung der verschiedenen Aufgaben und Kategorien geben. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden (Nasreddine et al., 2005).*

Kognitive Funktion	Aufgabe	Punkte
Kurzzeitgedächtnis	5 Begriffe für 5 Minuten memorieren	5

<i>Räumlich-visuell</i>	Eine Uhr zeichnen	3
	3-dimensionalen Würfel abzeichnen	1
<i>Exekutiv</i>	Trail Marking Test	1
	Wortflüssigkeitsübung	1
	Je 2 Items abstrahieren	2
<i>Aufmerksamkeit Konzentration, Arbeitsgedächtnis</i>	Serien-Subtraktion	3
	Zielerkennung mittels Klopfen	1
	Ziffernreihe wiederholen	2
<i>Sprache</i>	Benennen von Tieren	3
	Wiederholung syntaktisch komplizierter Sätze	2
	Wortflüssigkeitsübung	1

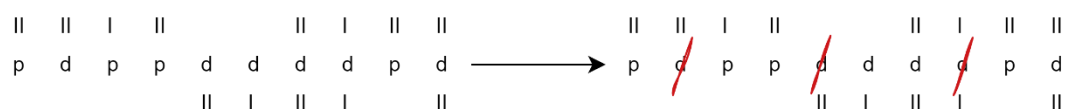
Zur Überprüfung der Sprache wurde zusätzlich ein Wortflüssigkeitstest für die Buchstaben „F“ und „B“ durchgeführt. Die Teilnehmenden sollten in einer Minute so viele Wörter wie möglich aufzählen, die mit dem gleichen, vorgegeben Buchstaben beginnen. In der Anleitung wurde darauf hingewiesen, dass keine Namen, Orte, Städte oder Wörter mit gleichem Wortstamm gezählt werden dürfen (Ruff et al., 1996).

Auffällige Ergebnisse können ein Indikator für eine Erkrankung mit Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit sein und sollten weiter untersucht werden. Viele Studien haben dies für Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (Freitas et al., 2012; Lam et al., 2013; Nasreddine et al., 2005), psychiatrischen Erkrankungen (Gierus et al., 2015; Jacobson et al., 2011), Alzheimer-Demenz (Freitas et al., 2012; Lam et al., 2013; Nasreddine et al., 2005), Morbus Huntington (Bezdicek et al., 2013), Morbus Parkinson bzw. Lewy-Body-Demenz (Biundo et al., 2016; Chou et al., 2014; Hoops et al., 2009), kardiovaskulären Erkrankungen (Hawkins et al., 2014; McLennan et al., 2011; Salvadori et al., 2021), HIV (Bourgeois et al., 2020; Janssen et al., 2015; Mukherjee et al., 2018), traumatischen Hirnverletzungen, dem Korsakoff-Syndrom und COVID-19-assoziierten Erkrankungen bestätigt (Del Brutto et al., 2021; Oudman et al., 2014; Pirker-Kees et al., 2021; Wester et al., 2013).

### 3.4.2 d2-R

Der d2-R (d2-Revision) ist die neueste Version des allgemeinen Leistungstests d2, der im Jahr 1962 entwickelt wurde und zu den Durchstreichtests zählt. Er kann schnell und effizient die kognitive Leistungsfähigkeit einer VP zwischen neun und 60 Jahren in verschiedenen Bereichen objektiv messen. Aussagen zur Konzentrations-, Aufmerksamkeits-, Wahrnehmungsfähigkeit sowie Bearbeitungsgeschwindigkeit können im Vergleich zu Normdaten oder im zeitlichen Verlauf des Individuums getroffen werden. Die Aufgabe besteht darin, bestimmte Ziele unter visuell ähnlichen Objekten zu identifizieren, indem sie durchgestrichen werden. Dabei gilt das Durchstreichen als Äquivalent zum Erkennen des Ziels. Der Testbogen besteht aus einer A4-Seite mit 14 Zeilen zu je 57 in einer Reihe angeordneten Zeichen bzw. Objekten.

Insgesamt gibt es 13 verschiedene Objekte: Die Buchstaben „d“ und „p“ mit jeweils mindestens einem und maximal vier Strichen (je zwei oben und unten). Dabei bilden „d“ mit insgesamt zwei Strichen die Zielobjekte, die markiert werden müssen, sodass alle anderen Zeichen Distraktoren darstellen, die nicht markiert werden dürfen (siehe Abbildung 8). Dies wird auf dem Anleitungsbogen kurz geübt. Im Test soll die VP die Zeilen von links nach rechts so schnell und gründlich wie möglich durcharbeiten. Nach 20 Sekunden erhält sie die Anweisung, sofort in die nächste Zeile zu wechseln und ohne Pause weiterzumachen. Dies erzeugt einen Zeitdruck, der die VP einer Belastung während der Durchführung aussetzt. Die einzigen Voraussetzungen zur Durchführung des d2-R sind, dass die Person die visuellen Reize verstehen und diskriminieren kann, dass sie die Anweisungen hinreichend versteht, dass sie eine motorisch intakte Schreibhand zur Verfügung hat sowie eine angemessene Sehfähigkeit, was ggf. durch eine Sehhilfe zu erreichen ist. Im deutschsprachigen Raum ist dies ab der zweiten Grundschulklasse annehmbar. (Brickenkamp et al., 2010)



**Abbildung 8: Beispiel einiger Zeichen im d2-Test.**

*In der Abbildung sind beispielhaft einige Symbole und Zeichen des d2-Tests zu sehen. Die Testperson soll alle „d“ mit insgesamt zwei Strichen markieren, wie rechts demonstriert (mod. nach „Test d2“, 2021).*

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die ausgewerteten Kennwerte und deren Definition. Die Konzentrationsleistung (KL) zeigt die Konzentrationsfähigkeit an und ist weitgehend unabhängig vom Arbeitsstil der VP. Die Anzahl der bearbeiteten Zielobjekte (BZO) ist ein Maß für das Arbeitstempo. Die BZO hängt davon ab, wie konzentriert und schnell die VP arbeiten kann und ob sie sich strategisch dazu entscheidet, eher schnell als korrekt zu arbeiten. Gleiches gilt auch für die Fehlerquote (F%), die die Genauigkeit der Testbearbeitung anzeigt. Daher sollten die F% und die BZO stets im Zusammenhang beurteilt werden.

**Tabelle 11: Kennwerte des d2-R.**

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Kennwerte des d2-R (nach Brickenkamp et al., 2010).

Kennwert (Abkürzung)	Merkmal, Definition	Berechnung	Norm (M, SD)
Konzentrations- leistung (KL)	Konzentrationsfähigkeit	Anzahl durchgestrichener Zielobjekte minus Anzahl der Verwechslungsfehler	134,4 ± 34,1
Bearbeitete Zielobjekte (BZO)	Schnelligkeit bei der Testbearbeitung, Arbeitstempo	Anzahl bearbeiteter Zielobjekte	149,8 ± 35,9
Fehlerquote (F%)	Genauigkeit bei der Testbearbeitung	Anzahl der Fehler bezogen auf die Anzahl bearbeiteter Zielobjekte	10,1 ± 8,7

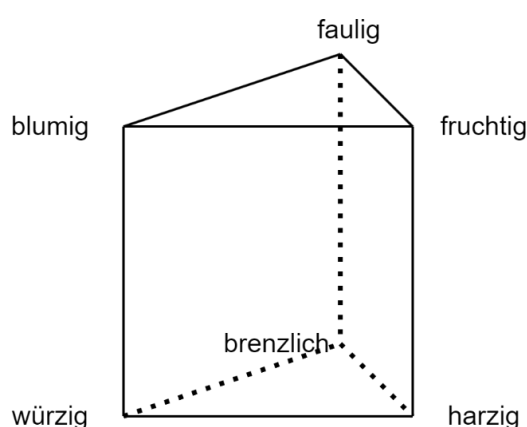
Der d2-R kann in verschiedenen Bereichen Anwendung finden. Im medizinischen Kontext kann er objektiv Defizite in Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit sowie daraus resultierende Leistungsdefizite aufzeigen. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgt in Referenz zu einer Eichstichprobe und nach Altersgruppen (Brickenkamp et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit soll er primär zum Vergleich der kognitiven Leistung zu Beginn und Ende der Teilnahme an der Studie dienen. Deshalb werden die Ergebnisse nicht altersbezogen anhand der in Tabelle 11 aufgeführten Normwerte ausgewertet.

### 3.5 Riechtraining

Das RT wurde von den VP über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen durchgeführt. Dabei exponierten sie sich täglich zweimal, morgens und abends, für jeweils etwa 20 Sekunden vier (für das „klassische“ RT nach Hummel et al.) oder sieben (erweitertes Riechtraining) Riechproben. Zusätzlich sollten sie einmal wöchentlich die subjektiv wahrgenommene Intensität von null bis zehn in einem Riechtagebuch vermerken, um die Compliance zu erhöhen (Daten nicht analysiert). Die Kontrollpersonen der GK-Gruppe führten kein RT durch. (Hummel et al., 2009)

Die verwendeten Riechproben wurden in Eigenproduktion hergestellt. Dazu wurden Braungläschen mit einem Volumen von 50 ml eingesetzt, die mit einem Schraubdeckel verschließbar waren. In jedes Glas wurden 2 ml unverdünnter Duftstoff gegeben: Phenylethanol (PEA, Rose), Citronellal (Zitrone), Eugenol (Nelke), Eukalyptol (Eukalyptus),  $\beta$ -Damascenone (Bratapfel), R-(-)-Carvon (Minze) oder SSBE (Balsam). Die Lösungen wurden unverdünnt genutzt, um den RT-Effekt zu maximieren (Damm et al., 2014). Anschließend wurde in jedes Gläschen ein Mulltupfer eingeworfen, um die Oberfläche zu vergrößern und somit die Geruchsausbreitung zu verbessern. Abschließend die Gläschen beschriftet und farblich markiert.

Die Düfte PEA, Citronellal, Eugenol und Eukalyptol wurden anhand des von Henning entwickelten Geruchsprismas ausgewählt, welches in Abbildung 9 dargestellt ist. Henning versuchte, die Empfindungen beim Wahrnehmen von Düften zu kategorisieren und in einer geometrischen Form anzuordnen. Dabei fand er heraus, dass es sechs Grundempfindungen gibt: Würzig, blumig, fruchtig, harzig, faulig und brenzlich. Diese stellen die Grundqualitäten der Geruchsempfindung dar. Die Duftqualitäten sind in einem Prisma angeordnet und befinden sich an dessen Ecken, die gleichzeitig die Umkehrpunkte der Empfindung darstellen. Die Kanten symbolisieren fließende Übergänge. An den Oberflächen befinden sich die einfachen Gerüche und im Inneren die Mischgerüche. Demzufolge liegt die Empfindung von PEA zwischen blumig und fruchtig, von Citronellal zwischen harzig und fruchtig, von Eugenol zwischen würzig und blumig und von Eukalyptol zwischen harzig und würzig. (Henning, 1916, Kapitel 9)



**Abbildung 9: Geruchsprisma nach Henning.**

An den Ecken befinden sich die sechs Grundempfindungen blumig, faulig, fruchtig, würzig, harzig und brenzlich. Die Kanten symbolisieren die Übergänge der Empfindungen. Auf den Oberflächen liegen die einfachen Gerüche und im Inneren des Prismas befinden sich Mischgerüche (mod. n. Henning, 1916, Kapitel 9).

Die anderen Trainingsdüfte Damascenone, Carvon und SSBE wurden speziell für diese Studie für das RT den VP vorbereitet, um die Auswirkungen eines speziellen RT auf die geruchsspezifischen Rezeptoren zu untersuchen. Die Herstellung erfolgte wie bereits oben beschrieben.

### 3.6 Compliance und Fragebögen

Bei der Vorstellung in der Riech- und Schmecksprechstunde füllten die Patientinnen und Patienten einen Anamnesebogen aus (siehe Anhang B). Das Ziel ist dabei herauszufinden, welche Riechstörung vorliegt, welche Auslöser beschrieben werden können, wie lange die Veränderungen schon wahrgenommen werden und wie stark sie sich davon eingeschränkt fühlen. Diese Informationen dienen als Grundlage für die Diagnosestellung im Arztgespräch. Nach Abschluss des RT und einer erneuten Vorstellung füllten die Teilnehmenden erneut einen Fragebogen aus, um festzustellen, ob sich ihre Wahrnehmung von Düften und Aromen

verändert hat und ob sich ihre Beschwerden bezüglich des Riech- und Schmeckvermögens im Vergleich zum ersten Termin verbessert haben. Hierbei wurde unter anderem ein modifizierter Fragebogen nach Morisky (Morisky et al., 1986, 2008; Saatci et al., 2020; Tosin et al., 2022) verwendet. Die Skala erfragte die konsequente Durchführung des RT, die Nachlässigkeit bei der Durchführung und eine Pausierung des RT (siehe Anhang E). Für jede Zustimmung zu den Aussagen wurde ein Punkt vergeben. Bei unvollständig ausgefülltem Riechtagebuch wurde ein Zusatzpunkt vergeben. Somit ist es möglich, in der modifizierten Morisky's Skala maximal vier Punkte zu erreichen. Es wurde ein Cut off-Wert  $\geq 2$  Punkten festgelegt. Somit wurden 0 - 1 Punkte als gute Compliance und 2 - 4 Punkte als mäßige bis sehr geringe Compliance interpretiert.

**Tabelle 12: Interpretation der modifizierten Morisky Skala .**

*Geringe Punktwerte sprechen für eine hohe Compliance, hohe Werte für Nachlässigkeit in der Durchführung des Riechtrainings (mod. n. Morisky et al., 1986).*

Wert	Interpretation
0	Sehr hohe Compliance
1	Hohe Compliance
2	Mäßige Compliance
3	Geringe Compliance
4	Sehr geringe Compliance

### 3.7 Statistische Auswertung

Die Dokumentation der Daten und das Verfassen der vorliegenden Arbeit wurde mit der Software Microsoft Office 365 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) durchgeführt. Die Literaturverwaltung erfolgte mit Zotero 6.0.36 (Roy Rosenzweig Center for History and New Media der George Mason University, Virginia, USA). Die Grafiken wurden mit Graphpad Prism für Windows (Version 8.4.3; Boston, USA) erstellt. Sofern nicht anders vermerkt, wurden der Median  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Zur besseren Veranschaulichung wurden die signifikanten Werte zwischen den VG und TG in den Abbildungen nicht angezeigt. Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 27, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Die Normalverteilung wurde mittels Shapiro-Wilk-Test, grafischer Betrachtung der Histogramme und Q-Q-Plots untersucht. Die Varianzhomogenität wurde durch den Lavene-Test geprüft. Der nachfolgende Vergleich normalverteilter Daten mit  $n = 2$  wurde mit dem  $t$ -Test durchgeführt, bei  $n > 2$  erfolgte er durch Varianzanalysen mit Messwiederholungen (engl. Analysis of Variance, ANOVA). Für signifikante Interaktionen wurde ein post-hoc Analyseverfahren mittels Dunn-Bonferroni für multiple Vergleiche durchgeführt. Bei nicht-normalverteilten Stichproben mit  $n = 2$  wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei Stichproben mit  $n > 2$  wurde der



Kruskal-Wallis-Test sowie anschließend der Dunn-Bonferroni-Test verwendet. Die Effektstärke wurde nach Cohen angegeben ( $d_z = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$  bzw.  $r = \left| \frac{z}{\sqrt{n}} \right|$ ) (Cohen, 1988). Die Korrelationsanalyse wurde unter Verwendung der Normalverteilung nach Pearson  $r_P$  oder nach Spearman  $r_S$  durchgeführt. Dabei deuten Pearsons  $r$  bzw. Cohen's  $d \geq .10$  auf einen schwachen,  $r$  bzw.  $d \geq .30$  auf einen mittleren und  $r$  bzw.  $d \geq .50$  auf einen starken Effekt hin (Cohen, 1988). Der Vergleich binärer Merkmale zwischen Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat- ( $X^2$ ) Test untersucht. Die Effektstärke wurde mit dem Phi-Koeffizienten  $\phi$  bzw. mit Cramer's  $V$  angegeben. Wenn die erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner als fünf waren, wurde der exakte Test nach Fischer verwendet.

Das Signifikanzniveau (Alphaniveau) wurde auf  $p = .05 = 5\%$  festgelegt. Werte mit  $* p \leq .05$ ,  $** p \leq .01$  und  $*** p \leq .001$  wurden als statistisch signifikant und Werte mit  $.05 < p \leq .10$  als Trend interpretiert.

Die Darstellung der Pearson Korrelationen der genannten Variablen wurde in R Studio (RStudio 2022.07.1+554) erstellt. Die Farbgebung zeigt eine starke positive Korrelation in rot (1.00 - .70), stark negative Korrelationen in blau (-.70 - -1.00) oder schwächere Korrelationen (über .40 oder unter -.40) in entsprechend helleren Farben an (Akoglu, 2018). Dargestellt sind außerdem die  $p$ -Werte (\*, \*\* oder \*\*\*), sofern sich signifikante Ergebnisse zwischen zwei Variablen gezeigt haben.

#### 4. Ergebnisse

Für die Teilnahme an der Studie meldeten sich 101 Probanden, von denen eine Person anamnestisch ausgeschlossen werden musste. Somit konnten die Daten von 100 Personen ausgewertet werden, die quasi-randomisiert auf fünf Gruppen verteilt wurden. Demnach nahmen 40 Personen mit Riechstörungen und 60 gesunde Personen an der Studie teil, davon insgesamt 70 Frauen und 30 Männer im Alter von 19 bis 75 Jahren. Acht von ihnen gaben an, zu rauchen, 67 konsumierten gelegentlich Alkohol. Die häufigsten bekannten Diagnosen waren Allergien ( $n = 16$ ), arterielle Hypertonie ( $n = 15$ ), eingestellte Hypothyreose ( $n = 7$ ), eingestellter Diabetes mellitus sowie Myokardinfarkt (je  $n = 2$ ). 16 Personen schieden vor der zweiten Befragung aus. Weitere Charakteristika sind in Tabelle 13 dargestellt.

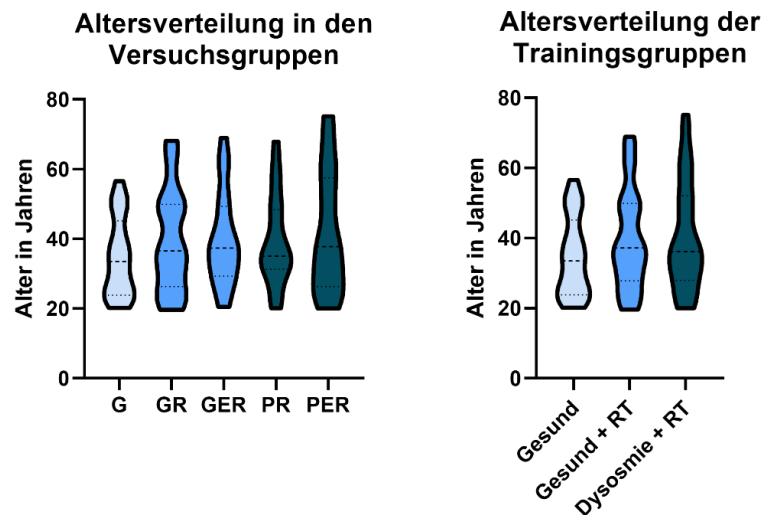
**Tabelle 13: Übersicht über die Teilnehmenden.**

In der Tabelle sind die Merkmale der Teilnehmenden in den einzelnen Gruppen zusammengefasst.

	Summe [n]	Versuchsgruppe [Anzahl n/ relativer Anteil in %]									
		GK	GR	GER	PR	PER					
<i>Gesamt</i>	100	20	100	20	100	20	100	20	100	20	100
<i>Männlich</i>	30	5	25	6	30	7	35	7	35	5	25
<i>Weiblich</i>	70	15	75	14	70	13	65	13	65	15	75
<i>Dropped out</i>	16	2	10	2	10	5	25	4	20	3	15
<i>Raucher</i>	8	1	5	-	-	1	5	2	10	4	20
<i>Gelegentlicher Alkoholkonsum</i>	67	15	75	13	65	16	80	12	60	11	55
<i>Anamnese: Vorerkrankungen</i>											
<i>Hypertonie</i>	15	2	10	3	15	2	10	2	10	6	30
<i>Diabetes mellitus</i>	2	-	-	-	-	-	-	1	5	1	5
<i>Allergie</i>	16	1	5	2	10	2	10	6	30	5	25
<i>Hypothyreose</i>	7	2	10	-	-	2	10	-	-	3	15
<i>Myokardinfarkt</i>	2	-	-	-	-	-	-	1	5	1	5
<i>Anamnese: Medikamenteneinnahme</i>											
<i>Allgemein</i>	36	6	30	7	35	8	40	4	20	11	55
<i>Antihypertensiva</i>	13	2	10	3	15	2	10	1	5	5	25
<i>Antithrombotika</i>	2	-	-	-	-	-	-	1	5	1	5
<i>Kontrazeption (Pille)</i>	9	2	10	3	15	3	15	-	-	1	5
<i>L-Thyroxin</i>	7	1	5	-	-	2	10	1	5	3	15
<i>Vitamin-A-Nasenöl</i>	22	1	5	-	-	-	-	10	50	11	55
<i>Omega-3 oral</i>	2	-	-	-	-	-	-	1	5	1	5
<i>Mometason-Nasenspray</i>	4	-	-	-	-	-	-	1	5	3	15

Die Altersverteilung in den Versuchs- und Trainingsgruppen wurde untersucht und ist in Abbildung 10 dargestellt. Es konnten keine Ausreißer in den VG identifiziert werden. Die Daten waren normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test,  $p > .05$ , siehe

Tabelle 15) und die Varianzhomogenität war gegeben (Levene-Test,  $F(4, 95) = 1.47$ ,  $p = .22$ ). In der einfaktoriellen ANOVA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter der VG ( $F(4, 95) = .66$ ,  $p = .62$ ). Eine Untersuchung des Alters von gesunden Personen mit Normosmie, sowohl mit als auch ohne RT, sowie von Patientinnen und Patienten mit RT führte zu einer Verletzung der Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test  $p < .05$ ). Im Kruskal-Wallis-Test wurden ähnliche mittlere Ränge wie in den VG sowie eine gleichmäßige Altersverteilung festgestellt ( $H(2) = 1.68$ ,  $p = .43$ ).



**Abbildung 10: Violinenplot der Altersverteilung.**

Dieser Violinenplot zeigt die Altersverteilung in den Versuchsgruppen. Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gesunde, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining, RT = Riechtraining.

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt, um die Gleichheit der Verteilung von Geschlecht und Medikamenteneinnahme zu untersuchen. Alle erwarteten Zellhäufigkeiten waren größer als fünf. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und VG ( $\chi^2(4) = 0.95$ ,  $p = .95$ ,  $V = .1$ ) oder den TG ( $\chi^2(2) = 0.36$ ,  $p = .89$ ,  $V = .06$ ) festgestellt werden. Die Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den VG ( $\chi^2(4) = 5.82$ ,  $p = .25$ ,  $V = .24$ ) oder den TG ( $\chi^2(2) = 0.39$ ,  $p = .89$ ,  $V = .06$ ). Es wurde diesbezüglich auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Personen festgestellt, die ein RT durchgeführt haben und denen, die kein RT durchgeführt haben ( $\chi^2(1) = 0.39$ ,  $p = .53$ ,  $V = .06$ ). Die Betrachtung der Dropouts wurde mit dem exakten Test nach Fischer durchgeführt. Sie unterschieden sich nicht signifikant zwischen den VG ( $\chi^2(4) = 2.46$ ,  $p = .75$ ,  $V = .16$ ) oder den TG ( $\chi^2(2) = 0.6$ ,  $p = .83$ ,  $V = .08$ ). Die VP zeigten eine homogene Verteilung auf die VG.

Alle Patientinnen und Patienten stellten sich aufgrund von subjektiven Riecheinschränkungen oder -veränderungen vor. Bei fünf Personen in Versuchsgruppe PR (25 %) bzw. sieben in PER (35 %) war die virale Infektion, die anamnestisch oder labordiagnostisch mit der

Riechstörung in Verbindung gebracht wurde, die mit dem Sars-CoV-2 Virus. Die Dauer der Riechveränderungen variierte stark: Im Durchschnitt traten die Beschwerden im Mittel vor  $14,34 \pm 35,54$  Monaten auf ( $MIN = 1,32$ ,  $MAX = 231,79$ ). In der Gruppe PR begann der Riechverlust im Durchschnitt vor  $19,43 \pm 50,38$  Monaten ( $MIN = 1,32$ ,  $MAX = 231,79$ ), in der Gruppe PER vor  $9,60 \pm 8,19$  Monaten ( $MIN = 3,12$ ,  $MAX = 40,36$ ). Es wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Dauer des Riechverlustes und dem subjektiven Riechvermögen bei Erstvorstellung ( $r_P = .05$ ,  $r_S = .21$ ) oder dem SDI-Wert ( $r_P = .3$ ,  $r_S = .87$ ) festgestellt.

#### 4.1 Subjektives Riechvermögen

Im Rahmen eines standardisierten medizinischen Interviews wurde das Riechempfinden der Probandinnen und Probanden erfasst. Hierzu wurde ein Fragebogen verwendet, mit dem die VP ihr Riechvermögen einschätzen konnten (siehe Abbildung 11). Zu Beginn (A) gaben fünf Personen an, gar kein RV zu besitzen, zehn bewerteten es als „sehr schlecht“ und 22 als „schlecht“ an. 24 Personen schätzten ihr RV als „normal“, 31 als „gut“ und acht als „sehr gut“ ein. Keine gesunde Person beschrieb subjektive Riecheinschränkungen oder qualitative Riechstörungen. Unter den Teilnehmenden mit qualitativen Riechstörungen wurden 25 Parosmien und neun Phantosmien beschrieben (siehe Tabelle 16). Im Kruskal-Wallis-Test zeigte sich, dass die VG signifikant unterschiedliche Verteilungen der subjektiven Riecheinschätzung aufwiesen ( $H(4) = 69.08$ ,  $p < .001$ ). Zu Studienbeginn wiesen gesunde Personen im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten ein besseres subjektives Riechvermögen auf ( $U = 59.00$ ,  $p < .001$ ,  $r = .83$ ).

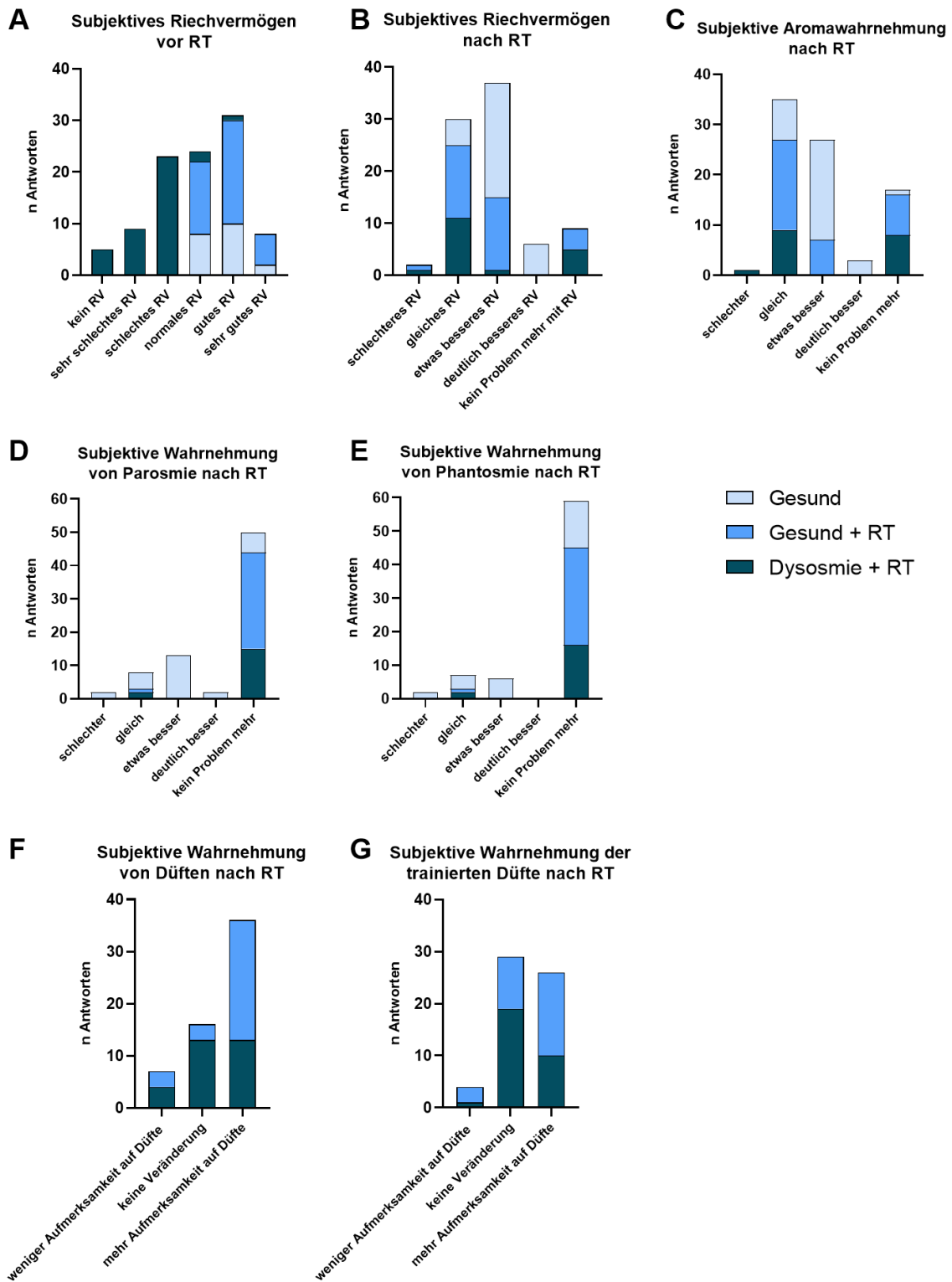
##### Zusammenhang des subjektiven und gemessenen Riechvermögens

Das subjektiv bewertete Riechvermögen wurde im Zusammenhang mit den psychophysiologischen Testergebnissen betrachtet. Es zeigte sich, dass das subjektive Riechvermögen stark positiv mit dem SDI-Summenwert ( $r = .68$ ,  $p < .001$ ) korreliert. Statistisch signifikante Zusammenhänge zum Schwellentest für PEA ( $r = .65$ ,  $p < .001$ ), zum Diskriminationstest ( $r = .57$ ,  $p < .001$ ) und zum Identifikationstest ( $r = .59$ ,  $p < .001$ ) wurden beobachtet. Es konnten auch positive signifikante Korrelationen zwischen der subjektiven Riecheinschätzung und den Schwellenergebnissen für Damascenone ( $r = .32$ ,  $p < .001$ ), Carvon ( $r = .34$ ,  $p < .001$ ) und SSBE ( $r = .3$ ,  $p < .05$ ) beobachtet werden.

### Veränderung des subjektiven Riechvermögens nach RT

Die subjektiv bewertete Geruchsfunktion verbesserte sich im Vergleich zum Ersttermin (Abbildung 11), insbesondere in der Patientengruppe (A). Nach dem RT berichteten 22 von 34 Patienten von einer leichten Zunahme des Geruchsvermögens (B), verbunden mit einer leichten Verbesserung der Aromaerkennung (C), der Parosmie (D) und der Phantosmie (E). Das RT bei Patientinnen und Patienten führte zu einer gesteigerten Wahrnehmung von Gerüchen (F) sowie den explizit trainierten Gerüchen PEA, Citronellal, Eugenol, Eukalyptol,  $\beta$ -Damascenone, Carvon und SSBE (G). Die Verbesserung der bewerteten Geruchsfunktion nach RT war bei Personen mit Dysosmie im Vergleich zu Personen mit Normosmie stärker ausgeprägt ( $p < .001$ ) (siehe Tabelle 17). Es konnte jedoch kein signifikanter Gruppeneffekt für die Wahrnehmung von Parosmie und Phantosmie festgestellt werden. Es stellte sich heraus, dass die Teilnehmenden nach dem RT ihre Parosmie und Phantosmie als besser einschätzten (Parosmie:  $n = 21 = 75\%$  Verbesserung, Phantosmie:  $n = 20 = 77\%$  Verbesserung). Alle Phantosmien wurden nach dem RT als Grad 0 klassifiziert, was einer deutlichen Besserung für Betroffene entspricht.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass zu Beginn der Studie Patientinnen und Patienten ihr Riechvermögen als subjektiv schlecht bis nicht vorhanden klassifizierten, während Gesunde mindestens ein normales Riechvermögen beschrieben. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem subjektiven Riechvermögen und der durch die „Sniffin‘ Sticks“ gemessenen Riechleistung. Diese Assoziation zeigte sich auch bei den studienspezifischen Duftschwellenuntersuchungen für Damascenone, Caron und SSBE. Vor allem die Patientinnen und Patienten profitierten von einem RT. Sie bewerteten ihre Geruchsfunktion positiver, nahmen Düfte intensiver wahr und beschrieben weniger Parosmie- und Phantosmie-Symptome.



**Abbildung 11: Subjektive Bewertungen des Riechvermögens.**

A: Bewertung des subjektiven Riechvermögens (RV) vor Riechtraining (RT). Nach dem RT wurden die subjektive Geruchsverbesserung (B), die Aromaerkennung (C), die Wahrnehmung von Parosmie (D) und Phantosmie (E), die Wahrnehmung von Gerüchen nach dem RT (F) und den trainierten Gerüchen (G) für die Trainingsgruppen erhoben.

## 4.2 Physophysische Riechtests

Anhand des SDI-Summenwerts kann eine klinische Einteilung des RV erfolgen (siehe Tabelle 18). Bei den Patientinnen und Patienten wurden häufig eine Hyposmie und eine Anosmie beobachtet, wobei das RV von fünf Personen als normosmisch kategorisiert wurde. In der Versuchsgruppe PR waren fünf Personen normosmisch, 13 hyposmisch und zwei anosmisch. In der Gruppe PER waren vier Personen normosmisch, neun hyposmisch und sieben anosmisch. Mit Ausnahme von sechs Personen, die als hyposmisch kategorisiert wurden, erreichten die gesunden Personen normosmische Werte im „Sniffin‘ Sticks“-Test.

### Gemessene Riechfunktion bei Erstsitzung

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der erreichten Punktzahlen im „Sniffin‘ Sticks“-Test bei der Erstsitzung sind in Tabelle 19 dargestellt. Es wurde eine ähnliche Verteilung der Ergebnisse von gesunden und dysosmischen VP in den jeweiligen Gruppen beobachtet. Da einige Ergebnisse die Normalverteilung verletzten (siehe Tabelle 20), wurde für die Varianzanalyse der Kruskal-Wallis-Test genutzt. Es gab einen signifikanten Unterschied in den zentralen Tendenzen der Ränge ( $H_S(4) = 36.98$ ,  $H_D(4) = 35.32$ ,  $H_I(4) = 34.04$ ,  $H_{SD}(4) = 46.91$ ,  $p < .001$ ). Dies wurde auch bei der Betrachtung nach TG deutlich ( $H_S(2) = 34.86$ ,  $H_D(2) = 32.82$ ,  $H_I(2) = 33.72$ ,  $H_{SD}(2) = 45.12$ ,  $p < .001$ ). Im post-hoc durchgeführten Dunn-Bonferroni-Test (siehe Tabelle 21) konnte gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit starken Effekten signifikant schlechter abschnitten als gesunde Kontrollen: Für den Schwellenwert von PEA, den Identifikationstest und den SDI-Wert zeigten sich starke Effekte und für den Diskriminationstest mittlere bis starke Effekte.

Im Vergleich der VG und ihrer Ergebnisse in den speziellen Schwellenuntersuchungen zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede für Carvon (Shapiro-Wilk  $< .05$ ,  $H_{Damascenone}(4) = 7.0$  mit  $p = .14$ ,  $H_{Carvon}(4) = 11.42$  mit  $p = .02$ ,  $H_{SSBE}(4) = 7.14$  mit  $p = .13$ ). Diese ließen sich im Dunn-Bonferroni-Test nicht auf Unterschiede zwischen einzelnen VG zurückführen ( $p > .05$ ). Die TG unterschieden sich ebenfalls nur signifikant in den Schwellenwerten für Carvon (Shapiro-Wilk  $< .05$ ,  $H_{Carvon}(2) = 11.2$  mit  $p < .01$ ). Hier zeigten sich post-hoc signifikante Unterschiede mit mittlerem und starkem Effekt zwischen den gesunden Kontrollen und den Personen mit Dysosmie ( $z = 3.16$ ,  $p < .01$ , siehe Tabelle 22). Für Damascenone und SSBE waren Tendenzen zum Unterschied erkennbar (Shapiro-Wilk  $< .05$ ,  $H_{Damascenone}(2) = 5.7$  mit  $p = .06$ ,  $H_{SSBE}(2) = 4.68$  mit  $p = .1$ ).

Zusammenfassend stellten sich die Ausgangsleistungen der VG und der TG in den physophysischen Riechtests mit signifikanten Unterschieden zwischen Patientinnen und Patienten sowie gesunden Kontrollen dar. Die Verteilung der gesunden Personen und der Personen mit Dysosmien auf die entsprechenden Untergruppen zeigte sich jedoch homogen.

### Entwicklung des Riechvermögens

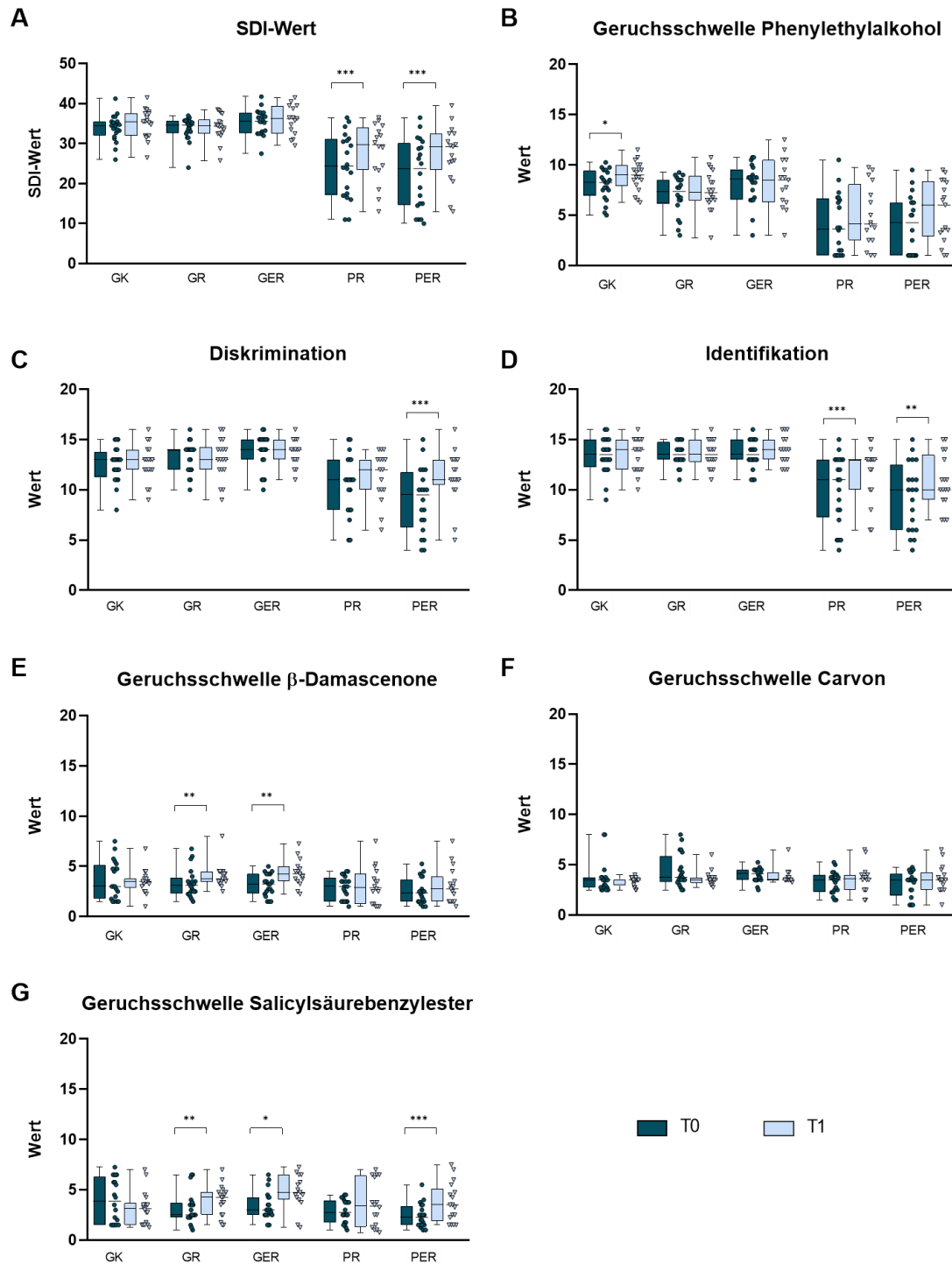
Um die Entwicklung der Riechleistung zu bewerten, wurde die Differenz ( $\Delta$ ) zwischen den Werten des Zweitermins und des Ersttermins berechnet. Positive Werte zeigten eine Verbesserung und negative Werte eine Verschlechterung zum Zweitermin im Vergleich zum Ersttermin an. Nach Überprüfung der Differenzen auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ) zeigte sich, trotz Berücksichtigung der nicht-trainierenden VP im Wilcoxon-Test, im Allgemeinen eine signifikante Änderung des SDI-Summenwerts um einen Punkt von 32,63 auf 33,25 Punkte ( $z = -3.42, p < .001, r = .37$ , siehe Tabelle 23). Dies lässt sich vor allem durch eine Verbesserung um fast einen Punkt im Schwellen- ( $z = -3.25, p < .001, r = .36$ ) und im Identifikationstest ( $z = -2.92, p < .01, r = .32$ ) erklären.

### Veränderung des Riechvermögens in den Versuchsgruppen

Die Ergebnisse in den VG sind in Abbildung 12 (A - D) und Tabelle 24 aufgeführt. Es zeigte sich im Wilcoxon-Test, dass die Gruppen PR und PER nach einem dreimonatigen RT signifikante Verbesserungen im „Sniffin‘ Sticks“-Test erreichen. Die gesunde Kontrollgruppe verbesserte sich mit einem leichten Effekt in der Riechschwelle ( $z = -1.97, p = .047, r = .22$ ). Die Gruppe PR verbesserte mit leichtem Effekt ihren Identifikations- ( $z = -2.58, p = .01, r = .28$ ) und SDI-Wert ( $z = -2.42, p = .01, r = .26$ ). Die Gruppe PER zeigte signifikante Verbesserungen mit leichtem Effekt in Riechschwellen- ( $z = -2.06, p = .04, r = .23$ ) und mit mittlerem Effekt in Diskriminations- ( $z = -2.85, p < .01, r = .31$ ) und SDI-Werten ( $z = -3.01, p < .001, r = .33$ ). Es konnte kein Unterschied im mittleren SDI-Wert zwischen den VG-Gruppen festgestellt werden ( $p > .05$ ).

Abbildung 12 (E - G) und Tabelle 25 zeigen, dass sich die spezifischen Riechschwellen für Damascenone ( $z = -2.82, p < .01, r = .31$ ) und SSBE ( $z = -2.66, p < .01, r = .29$ ) der Gruppe GR mit tendenziell mittlerem Effekt verbesserten. Auch in der Gruppe GER konnte eine signifikante Verbesserung für die Schwellen für Damascenone ( $z = -2.67, p < .01, r = .29$ ) und SSBE ( $z = -2.28, p = .02, r = .25$ ) mit Tendenz zum mittlerem Effekt festgestellt werden. Bei den Personen mit Dysosmie verbesserte sich nur die erweiterte Gruppe PER für SSBE leicht ( $z = -1.99, p = .046, r = .22$ ). Im Kruskal-Wallis-Test zeigten sich für Damascenone und SSBE keine statistisch signifikanten Unterschiede ( $H_{\text{Damascenone}}(4) = 6.99$  mit  $p = .14$ ,  $H_{\text{SSBE}}(4) = 7.14$  mit  $p = .13$ ). Die Werte für Carvon waren statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den VG ( $H_{\text{Carvon}}(4) = 11.42$  mit  $p = .02$ ) jedoch post-hoc nicht nachweisbar ( $p > .05$ , siehe Tabelle 26).





**Abbildung 12: Ergebnisse der Riechtests in den Versuchsgruppen.**

Ein dreimonatiges Riechtraining (RT) führte zu einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens mit  $*p < .05$ ,  $**p < .01$ ,  $***p < .001$ . Die Ergebnisse sind geordnet nach Versuchsgruppen. Abkürzungen: G = gesunde Kontrollen, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining, Zeitpunkt T0 = Erstsitzung, T1 = Zweitsitzung.

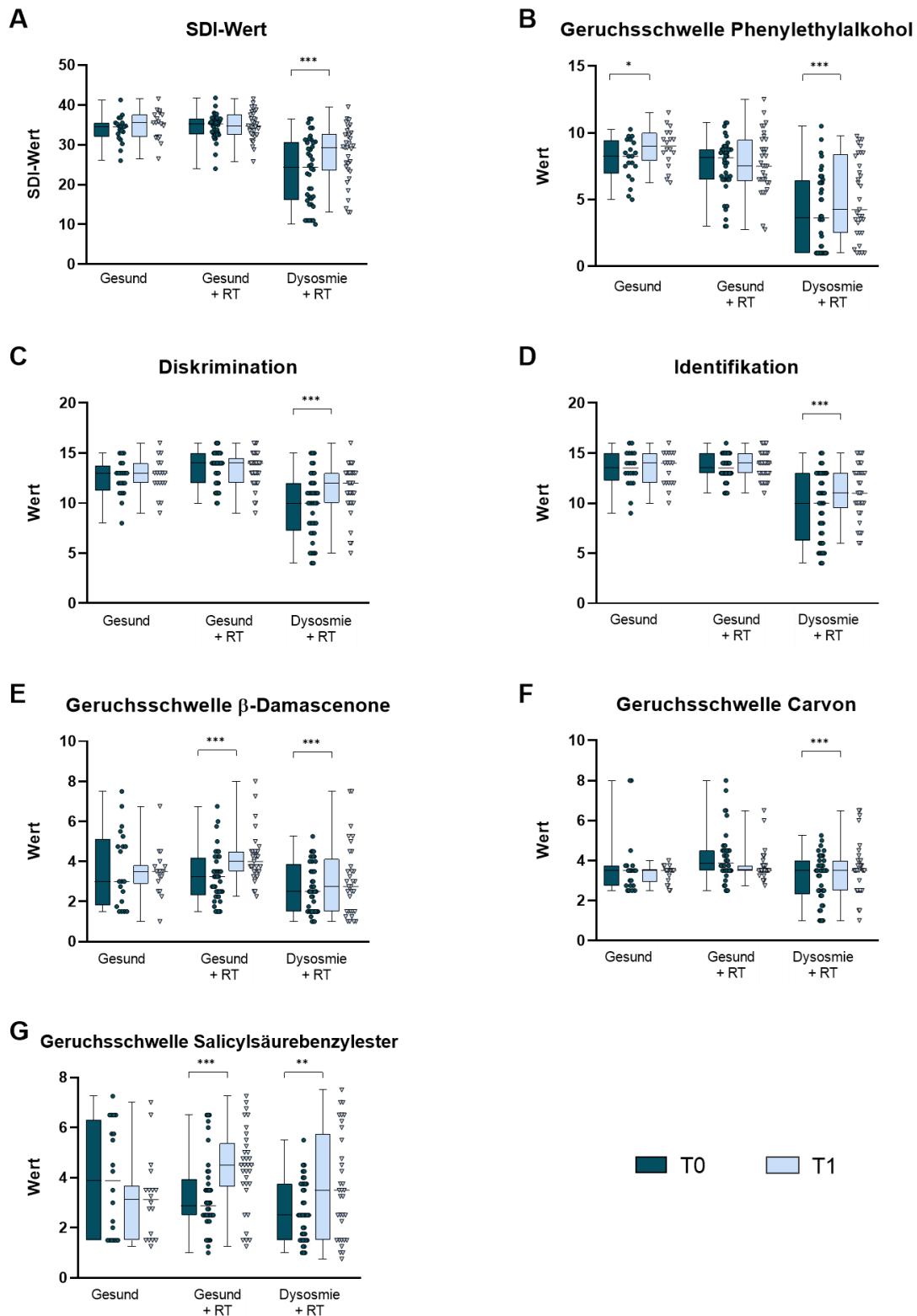
Da keine signifikanten SDI-Unterschiede und keine eindeutigen Unterschiede für die spezifischen Schwellendüfte zwischen den verschiedenen VG gezeigt werden konnten,

werden im Folgenden die Ergebnisse zusätzlich in kombinierten Trainingsgruppen (TG) dargestellt, um den Effekt des RT hervorzuheben. Die VG werden wie folgt zusammengefasst: GK entspricht der gesunden Kontrollgruppe ohne RT ( $n = 18$ ), GR und GER werden zu Gesund + RT ( $n = 33$ ) sowie die Gruppen PR und PER zu Dysosmie + RT ( $n = 33$ ) zusammengefasst.

#### Veränderung des Riechvermögens in den Trainingsgruppen

Die Tabelle 24 zeigt die Änderungen im „Sniffin' Sticks“-Test nach TG. Abbildung 13 (A - D) stellt die Ergebnisse für den „Sniffin' Sticks“-Test und seine Subtests grafisch dar. Weder gesunde Kontrollpersonen noch gesunde Probandinnen und Probanden, die ein RT durchführten, erzielten signifikante Änderungen im SDI-Summenwert. Im Gegensatz dazu konnten die Patientinnen und Patienten ihre Ergebnisse signifikant verbessern: Beim Zweittermin erzielten sie in allen Teilen des Tests bessere Ergebnisse mit überwiegend starkem Effekt. Der Schwellenwert für PEA erhöhte sich mit Tendenz zum starken Effekt um 0,5 auf 4,25 Punkte ( $z = -2,67, p < .01, r = .47$ ), die Duftdiskrimination verbesserte sich mit starkem Effekt um zwei auf 12 Punkte ( $z = -2,95, p < .01, r = .51$ ), der Identifikationswert erhöhte sich ebenfalls mit starkem Effekt um einen auf 11 Punkte ( $z = -3,10, p < .01, r = .54$ ), und der SDI-Summenwert stieg mit sehr starkem Effekt nach dem RT im Mittel um 2,5 auf 29,25 Punkte an ( $z = -3,92, p < .001, r = .68$ ).

Die Ergebnisse der Entwicklung für die spezifischen Schwellenuntersuchungen sind in Tabelle 25 sowie Abbildung 13 (E - G) aufgeführt. Es wurde festgestellt, dass gesunde Teilnehmende nach einem RT eine signifikant höhere Empfindlichkeit mit starkem Effekt gegenüber  $\beta$ -Damascenone ( $z = -3.9, p < .001, r = .68$ ) aufwiesen. Sie erreichten weiterhin nach dem RT bessere Ergebnisse mit starkem Effekt in der Duftschwelle für SSBE ( $z = -3.41, p < .001, r = .59$ ). Die Personen mit Dysosmie konnten nur für SSBE ihre Sensibilität signifikant mit mittlerem Effekt verbessern ( $z = -2.35, p = .02, r = .41$ ). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein RT per se eine positive Wirkung auf die spezifische Anosmie gegenüber  $\beta$ -Damascenone und SSBE hat, wobei hier eine stärkere Verbesserung bei gesunden trainierenden VP zu beobachten ist.



**Abbildung 13: Ergebnisse der Riechtests in den Trainingsgruppen.**

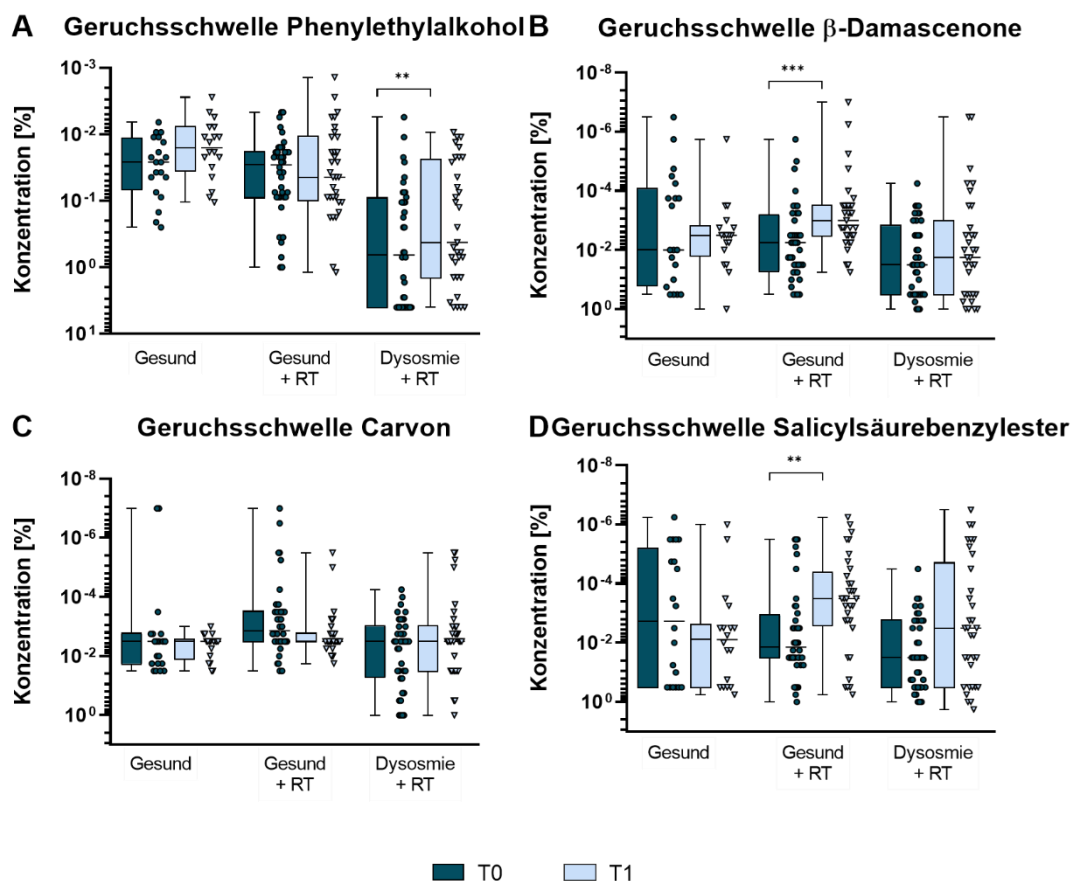
Ein dreimonatiges Riechtraining (RT) führte zu einer messbar signifikanten Verbesserung des Riechvermögens mit  $*p < .05$ ,  $**p < .01$ ,  $***p < .001$ . Die Ergebnisse sind geordnet nach Trainingsgruppen. Abkürzungen: Zeitpunkt T0 = Erstsitzung, T1 = Zweitsitzung.

Außerdem wurde die Entwicklung des RV für die Schwellenuntersuchungen im Hinblick auf die wahrgenommenen Konzentrationen betrachtet (siehe Tabelle 27). Die Ergebnisse der

Konzentrationsuntersuchungen waren nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk  $p < .05$ , siehe Tabelle 28), sodass die statistische Betrachtung mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Dunn-Bonferroni-Test erfolgte. Die wahrgenommene Konzentration PEA beim Ersttermin unterschied sich signifikant zwischen den TG ( $X^2(2) = 34.86, p < .001$ ), vor allem zwischen den gesunden Kontrollen und der TG Dysosmie + RT mit großem Effekt ( $z = -4.76, p < .001, r = .83$ ) und zwischen den zwei RT-Gruppen mit großem Effekt ( $z = -5.14, p < .001, r = .90$ ). Dies unterstreicht die schlechtere Duftwahrnehmung von Personen mit Dysosmie im Vergleich zu gesunden VP. Für die analysierten Werte des Zweitermins zeigte sich ebenfalls, dass sich die Unterschiede ( $X^2(2) = 21.25, p < .001$ ) mit großem Effekt auf die TG Gesund und Dysosmie + RT ( $z = -4.36, p < .001, r = .76$ ) sowie Gesund + RT und Dysosmie + RT ( $z = -3.18, p < .001, r = .55$ ) zurückführen lassen. Die untersuchten Konzentrationsschwellen für Damascenone waren zum Ersttermin nicht signifikant unterschiedlich zwischen den TG ( $X^2(2) = 5.56, p = .06$ ). Die Ergebnisse vom Zweitermin jedoch zeigten signifikante Unterschiede ( $X^2(2) = 11.96, p < .01$ ) mit starkem Effekt zwischen den beiden RT-Gruppen ( $z = -3.43, p < .01, r = .6$ ). Die Konzentrationsschwelle für Carvon bei Ersttermin unterschied sich signifikant ( $X^2(2) = 11.2, p < .01$ ) starkem Effekt ( $z = -3.16, p < .01, r = .55$ ) zwischen den trainierenden Gruppen mit. Interessanterweise war dieses Phänomen nicht mehr bei den Zweitmessungen sichtbar ( $X^2(2) = 2.28, p = .32$ ). Die Konzentrationsschwelle für SSBE beim Ersttermin unterschied sich nicht zwischen den TG ( $X^2(2) = 4.46, p = .11$ ), jedoch konnte nach dem RT zwischen den gesunden Kontrollen ein mittlerer Effekt gezeigt werden ( $X^2(2) = 6.55, p = .04, z = 2.4, p = .02, r = .42$ ).

Die Betrachtung hinsichtlich der Entwicklung der Geruchsschwellenkonzentration von Damascenone, Carvon und SSBE ergab die in

Tabelle 29 und in Abbildung 14 dargestellten Ergebnisse. Es konnte keine signifikante Verbesserung für die gesunde Kontrollgruppe, die kein RT durchführte, ermittelt werden ( $p > .05$ ). Die gesunden VP konnten durch ein RT ihre Geruchsschwelle für den Duft Damascenone mit großem Effekt ( $z = -3.88$ ,  $p < .001$ ,  $r = .68$ ) und für den Duft SSBE mit mittlerem Effekt ( $z = -2.58$ ,  $p < .01$ ,  $r = .45$ ) verbessern. Die Personen mit Dysosmie wiesen nur für PEA nach einem RT eine Verbesserung mit starkem Effekt auf ( $z = -2.96$ ,  $p < .01$ ,  $r = .51$ ).



**Abbildung 14: Duftkonzentrationsschwellen der Trainingsgruppen.**

Die Ergebnisse für die Geruchsschwellenkonzentration von  $\beta$ -Damascenone, Carvon und Salicylsäurebenzylester sind als Geruchskonzentration in % dargestellt. Signifikanzen sind mit  $**p < .05$ ,  $**p < .01$ ,  $***p < .001$  gekennzeichnet. Abkürzungen: RT = Riechtraining, T0 = Erstsitzung, T1 = Zweitsitzung.

Zusammenfassend zeigte sich, dass ein RT bei Patientinnen und Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des SDI-Summenwerts führt. Nach einem RT waren Teilnehmende empfindlicher für Damascenone, Carvon und SSBE als nicht trainierende VP, auch wenn sie nicht speziell diese Düfte trainierten. Nicht trainierende Kontrollen zeigten keine Änderung der Empfindlichkeit für die wahrgenommenen Duftstoffkonzentrationen. Gesunde VP hatten zu allen Messzeitpunkten eine bessere Duftempfindlichkeit als die Patientinnen und Patienten.

### Entwicklung des MCID

Die Ergebnisse wurden durch die Anzahl der gesunden und dysosmischen Versuchspersonen unterstrichen, die sich im MCID verbesserten (siehe Tabelle 30). Die meisten Personen, die den MCID im Sniffin' Sticks Test erreicht haben, fanden sich in der Gruppe der Teilnehmenden mit Dysosmie ( $n = 12$ ). Jeweils zwei gesunde Teilnehmende mit und ohne das Absolvieren eines RT konnten den MCID ebenfalls erreichen. Die Gruppe der Personen mit Normosmie nach RT wies die höchste Anzahl von VP auf, die sich im MCID im Schwellentest für  $\beta$ -Damascenone verbesserten ( $n = 21$ ), gefolgt von SSBE ( $n = 15$ ), Carvon und n-Butanol (je  $n = 4$ ). Die größte Anzahl von Personen mit Dysosmie, die einen MCID aufwiesen, wurde für SSBE ( $n = 14$ ) gefunden, gefolgt von Carvon ( $n = 10$ ),  $\beta$ -Damascenone ( $n = 9$ ) und PEA ( $n = 5$ ). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das RT bei etwa einem Drittel der Personen mit Dysosmie zu einer Verbesserung des SDI-Werts führte.

### Veränderung im Zusammenhang mit subjektivem Riechvermögen

Eine allgemeine Korrelationsanalyse nach Pearson ergab signifikante Zusammenhänge mit kleinen bis großen Effekten zwischen den gemessenen Riechleistungen und den subjektiven Angaben der VP, wie in Abbildung 15 dargestellt. Die Veränderung des SDI-Summenwerts korrelierte naturgemäß stark mit dem Erreichen des MCID ( $r = 1.00, p < .001$ ). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Ergebnisse in den kognitiven Tests und den Riechtests ( $p > .05$ ). Die Verbesserung des SDI-Wertes sowie die Veränderung der vier Schwellenwerte nach dem RT korrelierten mit den subjektiv bewerteten RV. So zeigte ein leichter Zusammenhang zwischen dem Schwellenwert für SSBE und der subjektiv bewerteten Verbesserung der Riechfunktion ( $r = .23, p < .05$ ). Interessanterweise korrelierte das Erreichen des MCID, nicht aber der SDI-Wert an sich, mit starkem Effekt positiv mit der Wahrnehmung von Parosmie ( $r = .62, p < .01$ ). Dies war hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass sechs von zehn Patientinnen und Patienten nach dem RT eine deutliche Verbesserung ihrer Parosmie-Symptomatik bemerkten.



**Abbildung 15: Korrelationsmatrix.**

Die Abbildung zeigt die Pearson-Korrelationskoeffizienten  $r$  mit farblicher Kodierung. Die Signifikanzen sind mit \*  $p < .05$ ,  $p < .01$ ,  $p < .001$  gekennzeichnet. Abkürzungen: Subj. = subjektiv, Δ = Änderung zwischen zweitem und erstem Termin, SDI = SDI-Summenwert des „Sniffin‘ Sticks“-Tests, PEA = Phenylethylalkohol, SSBE = Salicylsäurebenzylester, MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patientinnen und Patienten deutlich schlechtere Ergebnisse in den Riechtests erreichten als gesunde Kontrollpersonen. Ein RT führte allgemein zu einer Besserung der Riechfunktion. Die eingeschätzte Verbesserung der Riechfunktion korrelierte mit der Veränderung des gemessenen RV. Eine Linderung der Parosmiesymptomatik ist mit dem MCID des SDI-Summenwerts assoziiert.

### 4.3 Kognitive Tests

#### Subjektives Riechvermögen und kognitive Tests

Zunächst wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen dem subjektiven Riechvermögen und den Ergebnissen der kognitiven Tests besteht (siehe Tabelle 31). Bei einer Stichprobengröße von  $n > 50$  wurde von einer Normalverteilung ausgegangen. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen Zusammenhang zwischen einem guten subjektiven RV und guten Ergebnissen in den Wortflüssigkeitstests ( $r_{RV-F} = .20$ ,  $p_{RV-F} = .045$ ;  $r_{RV-B} = .20$ ,  $p_{RV-B} = .04$ ). Es zeigten sich mittlere Zusammenhänge zwischen dem MoCA-Wert und dem Wortflüssigkeitstest für den Buchstaben „F“ ( $r = .33$ ,  $p < .001$ ) und für den Buchstaben „B“ ( $r = .42$ ,  $p < .001$ ). Ein hoher Punktwert im MoCA korrelierte positiv mit mittlerem Effekt mit der KL ( $r = .41$ ,  $p < .001$ ) und der BZO ( $r = .37$ ,  $p < .001$ ). Eine niedrige Fehlerquote korrelierte mit mittlerem Effekt signifikant mit einem guten Abschneiden im MoCA ( $r = -.28$ ,  $p < .01$ ) und mit Tendenz zu einem starken Effekt mit der KL ( $r = -.48$ ,  $p < .001$ ).

#### Allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit

Die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit der Studienteilnehmenden ist in Tabelle 32 aufgeführt. Die Gesamtheit der VP hatte mit 28 Punkten im MoCA und mit 12 bzw. 14 Wörtern im Wortflüssigkeitstest ein normales Ergebnis. Die Ergebnisse im d2R waren höher als die Eichstichprobe (Brickenkamp et al., 2010): Die VP erreichten im Median 164,00 Zeichen in der BZO (Norm  $MW = 149,8 \pm 35,9$ ), in der KL im Median 149,00 Punkte (Norm  $MW = 134,4 \pm 34,1$ ) und in der Fehlerquote 5,85 % (Norm  $MW = 10,1 \pm 8,7$ ).

Die allgemeinen Entwicklungen für die kognitiven Tests sowie die Untersuchung der Differenzen auf Normalverteilung sind in Tabelle 32 aufgeführt. Die Normalverteilung war für den Wortflüssigkeitstest für „B“ sowie für die KL gegeben (Shapiro-Wilk  $p > .05$ ). Beim Zweittermin erzielten die VP bessere kognitive Leistungen: Sie schnitten mit einem tendenziell starken Effekt signifikant besser im Wortflüssigkeitstest für „F“ ab ( $z = -4.42$ ,  $p < .001$ ,  $r = .49$ ). Im Zweittermin wurden im MoCA signifikant bessere Ergebnisse mit mittlerem Effekt erzielt ( $z = -3.01$ ,  $p < .01$ ,  $r = .34$ ). Im d2R-Test verbesserten sich die KL ( $t(83) = -5.86$ ,  $p < .001$ ,  $d_z = .64$ ) sowie die BZO mit starkem Effekt ( $z = -4.69$ ,  $p < .001$ ,  $r = .51$ ).

Dies zeigt einerseits, dass das Studienkollektiv zu Studienbeginn bessere kognitive Leistungen in im d2R erzielten als die Eichstichprobe nach Brickenkamp und Kollegen (2011). Weiterhin konnten die Teilnehmenden ihre kognitiven Ergebnisse besonders im Wortflüssigkeitstest für den Buchstaben „F“ sowie im MoCA und in Teilbereichen des d2R verbessern.

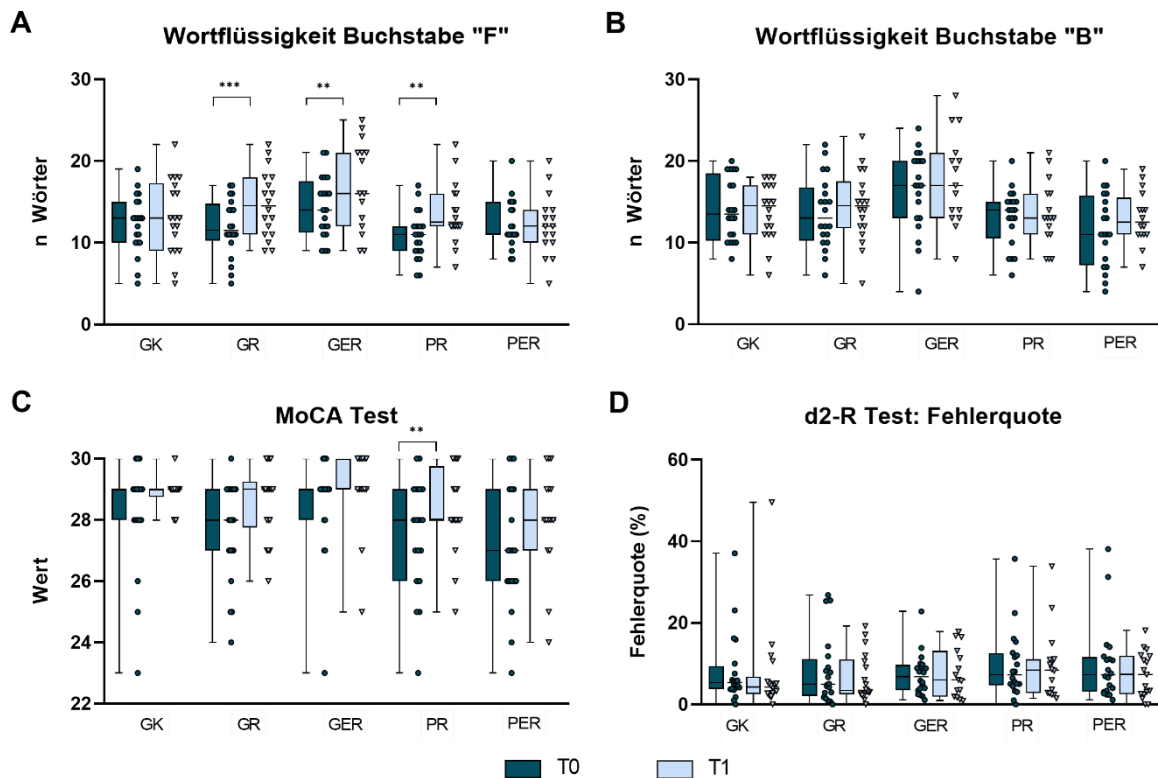
#### Kognitive Leistungsfähigkeit in den VG

Zunächst wurden in Tabelle 33 die Ergebnisse der kognitiven Tests der VG bei der Erstsitzung betrachtet. Die Untersuchung der Normalverteilung ist in Tabelle 34 aufgeführt. In der



statistischen Analyse (siehe Tabelle 35) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den VG bezüglich der durchschnittlichen Ausbildungsjahre festgestellt werden (Shapiro-Wilk,  $p < .05$ ,  $H(4) = 4.68$ ,  $p = .32$ ). Bei gegebener Varianzgleichheit nach dem Lavene-Test, ( $p_{F,B} > .05$ ) sowie gegebener Normalverteilung ( $p > .05$ ) unterschieden sich die Leistungen in den Wortflüssigkeitstests signifikant zwischen den Gruppen ( $F_F(4, 95) = 2.57$ ,  $p_F = .04$ ,  $F_B(4, 95) = 3.40$ ,  $p_B = .01$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen GER und PR in Bezug auf den Wortflüssigkeitstest für „F“ um 3,45 Wörter (95 %-CI [0.19; 6.71],  $p = .03$ ) sowie zwischen GER und PER in Bezug auf den Wortflüssigkeitstest für „B“ um 4.85 Wörter (95 %-CI [0.95; 8.74],  $p < .01$ ). Die Werte der anderen kognitiven Tests wiesen keine Normalverteilung auf (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ). Die erreichte Punktzahl im MoCA unterschied sich statistisch signifikant ( $H(4) = 11.38$ ,  $p = .02$ ) nur zwischen den Gruppen PER und GER mit mittlerem Effekt ( $z = 2.83$ ,  $p = .047$ ,  $r = .05$ ). Die erbrachten Leistungen im D2R-Test unterschieden sich im Mittel nicht signifikant zwischen den Gruppen (Kruskal-Wallis-Test,  $p > .05$ ).

Die Entwicklung in den kognitiven Tests nach VG sowie die Überprüfung der Differenzen auf Normalverteilung sind in Tabelle 37 aufgeführt und in Abbildung 16 dargestellt. Nur die Wortflüssigkeitstests für „F“ und „B“ sowie die KL im d2R-Test waren für die Differenzen zwischen Erst- und Zweitermin normalverteilt (Shapiro-Wilk,  $p > .05$ ). Die differenzierte Betrachtung zeigte, dass sich die Wortflüssigkeitstest für „F“ in der VG GR ( $t(17) = -3.82$ ,  $p < .001$ ,  $d_z = .90$ ), GER ( $t(14) = -2.44$ ,  $p = .03$ ,  $d_z = .63$ ) und PR ( $t(15) = -2.60$ ,  $p = .02$ ,  $d_z = .65$ ) mit starkem Effekt verbessern konnten. Die Gruppe PR erzielte relevant bessere Werte im MoCA ( $z = -2.47$ ,  $p = .01$ ,  $r = .28$ ). Die KL verbesserte sich mit starkem Effekt in den gesunden Kontrollgruppen GR ( $t(17) = -3.18$ ,  $p < .01$ ,  $d_z = .75$ ) und GER ( $t(14) = -2.25$ ,  $p = .02$ ,  $d_z = .25$ ) sowie in der Gruppe PER ( $t(15) = -3.28$ ,  $p < .01$ ,  $d_z = .80$ ). Die BZO verbesserte sich statistisch signifikant mit mittlerem Effekt in den gesunden Kontrollen GR ( $z = -2.25$ ,  $p = .02$ ,  $r = .25$ ) und GER ( $z = -2.59$ ,  $p < .01$ ,  $r = .28$ ) sowie der Gruppe PER ( $z = -2.36$ ,  $p = .02$ ,  $r = .26$ ).



**Abbildung 16: Vergleich der kognitiven Tests in den Versuchsgruppen.**

Dargestellt sind die Ergebnisse der kognitiven Tests in den Versuchsgruppen zum Erst- (T0) und Zweitermin (T1). Signifikanzen sind mit  $**p < .05$ ,  $*p < .01$ ,  $***p < .001$  gekennzeichnet. Abkürzungen: MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, G = gesunde Kontrollen, P = Patientinnen und Patienten, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining.

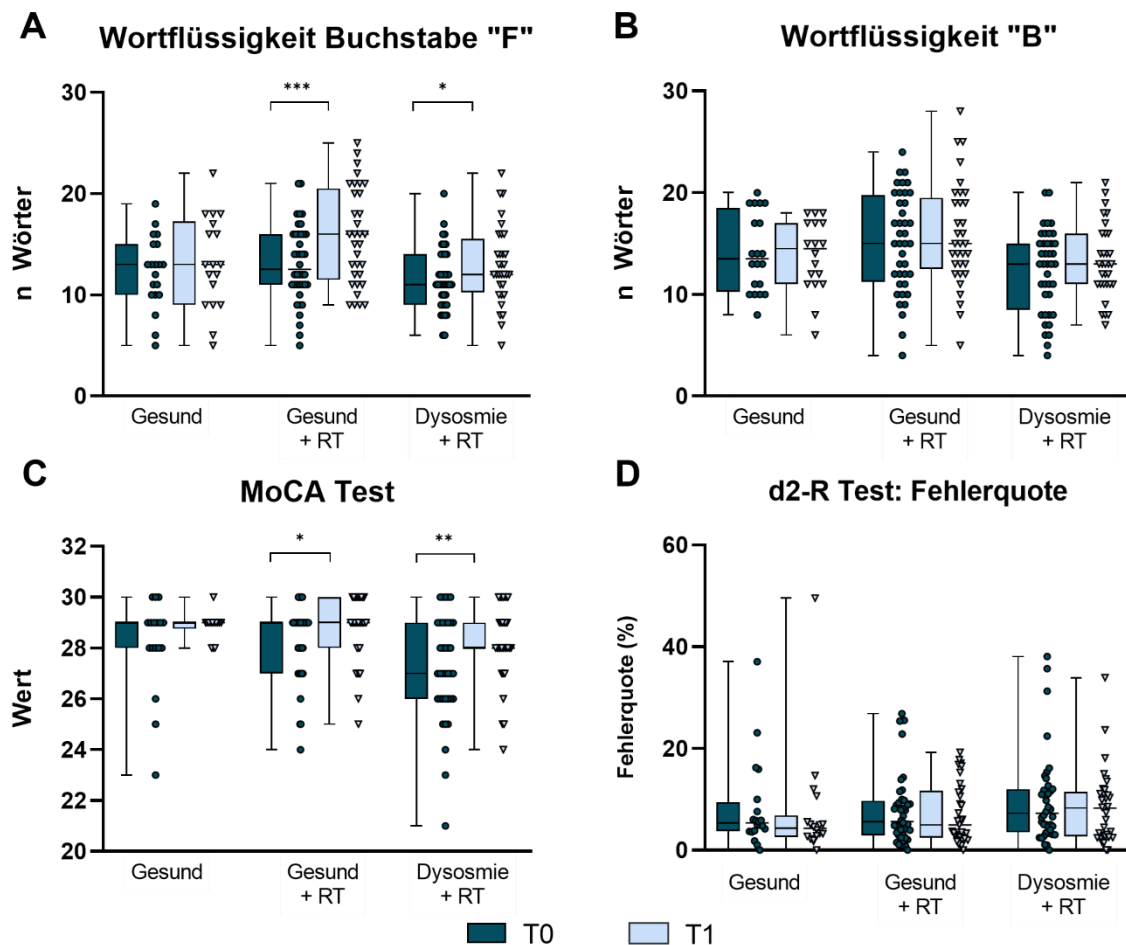
#### Kognitive Leistungsfähigkeit in den Trainingsgruppen

Weiterhin wurden die kognitiven Tests für die TG betrachtet. Die Ergebnisse der Erstsitzung sind in Tabelle 33 aufgeführt. Die Normalverteilungsanalyse ist in Tabelle 34 dargestellt, während die statistische Analyse der Entwicklung in Tabelle 36 und Abbildung 17 zu finden ist. Es gab keine Unterschiede in Bezug auf die Ausbildungsjahre zwischen den TG (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ,  $H(2) = 4.25$ ,  $p = .12$ ). Bei gegebener Normalverteilung (Shapiro-Wilk  $p > .05$ ) sowie Varianzhomogenität (Lavene-Test,  $p > .05$ ) unterschieden sich signifikant die Leistungen im Wortflüssigkeitstest für den Buchstaben „B“ ( $F(2, 97) = 3.97$ ,  $p = .02$ ) sowie für die KL ( $F(2, 97) = 3.64$ ,  $p = .03$ ). Post-hoc konnte dies auf einen Unterschied um 2,73 Wörter im Wortflüssigkeitstest für „B“ zwischen den TG Gesund + RT und Dysosmie + RT zurückgeführt werden (95 %-CI [.36; 5.09],  $p = .02$ ). Die BZO sowie die Fehlerquote unterschieden sich nicht signifikant. Bei Betrachtung der Ergebnisse im MoCA (siehe Abbildung 17C) schnitten Patientinnen und Patienten signifikant schlechter ab als Gesunde (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ,  $H(2) = 7.61$ ,  $p = .02$ ): Der Dunn-Bonferroni-Test zeigte einen signifikanten Unterschied mit mittlerem Effekt zwischen den TG, die ein RT durchführten ( $z = 2.49$ ,  $p = .04$ ,  $r = .28$ ). Außerdem zeigte sich,

dass mehr Personen mit einer COVID-19-induzierten Dysosmie den Schwellenwert (cutt-off) im MoCA von weniger als 26 Punkten ( $n_{COVID-19} = 6$ ,  $n_{viral} = 3$ ) bzw. weniger als 24 Punkten ( $n_{COVID-19} = 3$ ,  $n_{viral} = 2$ ) unterschritten.

Die Ergebnisse der Entwicklung in den kognitiven Tests nach TG sowie die Überprüfung der Differenzen auf Normalverteilung sind in Tabelle 37 dargestellt. Die Differenzen der KL, der BZO und der Fehlerquote verletzen die Normalverteilung (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ). Es wurden signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistung bei den Gesunden festgestellt, die ein RT durchführten: Sie verbesserten sich mit starkem Effekt in dem Wortflüssigkeitstest für „F“ von 12,5 auf 16,0 Punkte ( $t(33) = -4.33$ ,  $p < .001$ ,  $d_z = .75$ ). Im d2R stieg die KL um 16,0 auf 166,0 Punkte ( $z = -3.53$ ,  $p < .001$ ,  $r = .61$ ) sowie die BZO um ebenfalls 16,0 auf 178,0 Zeichen ( $z = 3.32$ ,  $p < .001$ ,  $r = .58$ ) mit starkem Effekt. Weiterhin zeigte sich ein mittlerer Effekt im MoCA ( $t(32) = -1.78$ ,  $p = .04$ ,  $d_z = .32$ ). Die Personen mit Dysosmie erreichten ebenfalls eine Verbesserung mit mittlerem Effekt im Wortflüssigkeitstest für „F“ um eins auf 12 Wörter ( $t(33) = -2.10$ ,  $p = .04$ ,  $d_z = .37$ ), in der KL mit starkem Effekt um neun auf 152,0 Punkte ( $z = -3.2$ ,  $p < .001$ ,  $r = .58$ ), in der BZO mit mittlerem Effekt um neun auf 166,0 Objekte ( $z = -2.56$ ,  $p < .01$ ,  $r = .45$ ) sowie im MoCA um einen auf 28,0 Punkte ( $t(32) = -2.76$ ,  $p < .01$ ,  $d_z = .50$ ). Die Fehlerquoten veränderten sich nicht signifikant, die TG verbesserten sich um maximal 0,9 %.

Zusammenfassend zeigte sich anfänglich vor allem im MoCA eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit bei den Patientinnen und Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen. Ein RT führte bei gesunden Kontrollen und Personen mit Dysosmie zu einer Verbesserung der Ergebnisse in den Wortflüssigkeitstest, im d2R und im MoCA. Gesunde Kontrollen, die kein RT durchführten, zeigten keine Änderung.



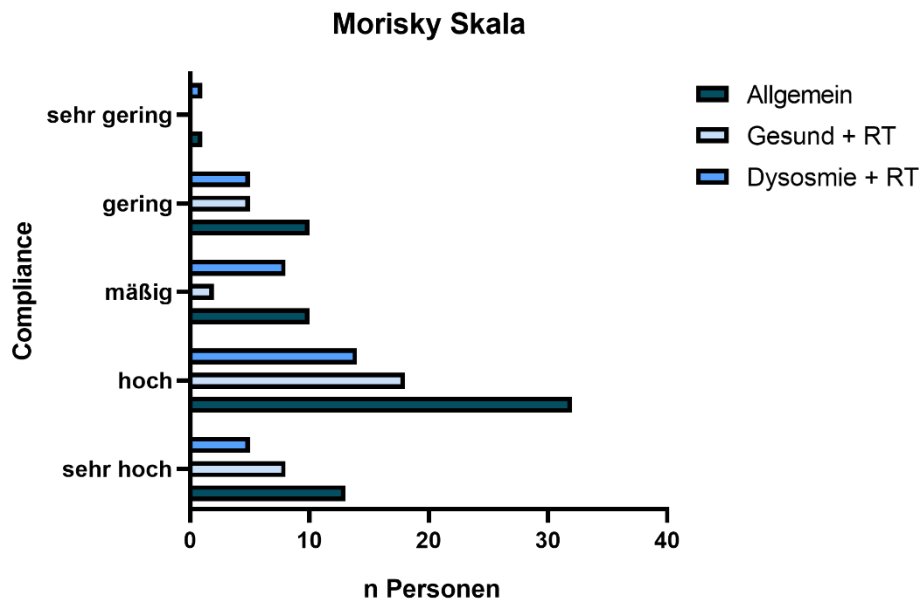
**Abbildung 17: Vergleich der kognitiven Tests in den Trainingsgruppen.**

Ein Riechtraining (RT) führte zu einer signifikanten Verbesserung der Wortflüssigkeit für den Buchstaben „F“ (A) und zu einer signifikanten Verbesserung im Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (C) in den Trainingsgruppen. Signifikanzen sind mit  $**p < .05$ ,  $**p < .01$ ,  $***p < .001$  gekennzeichnet. Abkürzungen: MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test, RT = Riechtraining, T0 = Ersttermin, T1 = Zweittermin.

#### 4.4 Adhärenz an das Riechtraining

##### Morisky Skala

Bei 66 trainierenden Personen wurde die modifizierte Morisky Skala erhoben (Morisky et al., 1986) und die Ergebnisse in Abbildung 18 dargestellt. Die Teilnehmenden erzielten im Durchschnitt 1,3 Punkte ( $SD = 1.01$ ) auf einer Skala von null (sehr hohe Compliance) bis vier (sehr geringe Compliance). Von den Teilnehmenden zeigten 13 (15,5 %) eine sehr hohe, 32 (38,1 %) eine hohe Compliance sowie je zehn (11,9 %) eine mäßige und eine geringe Compliance. Nur eine Person (1,2 %) hatte eine sehr geringe Compliance. Die gesunden VP zeigten im Durchschnitt eine sehr gute Compliance ( $MW = 1.12$ ,  $SD = 0.96$ ) und die Personen mit Dysosmie eine gute Compliance ( $MW = 1.48$ ,  $SD = 1.03$ ). Die Daten wiesen keine Normalverteilung auf (Shapiro-Wilk  $p < .05$ ). Eine Korrelationsanalyse mit den Ergebnissen der Riechtests, die in Tabelle 39 dargestellt sind, ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $p > .05$ ).



**Abbildung 18: Allgemeine Morisky Skala (mod. n. Morisky et al., 1986).**

Die Summe der positiven Antworten ergibt den Wert der modifizierten Morisky Skala und indiziert 0 = sehr gute, 1 = gute, 2 = mäßige, 3 = geringe, 4 = sehr geringe Compliance. RT = Riechtraining.

#### Zusammenhänge mit der Morisky Skala

Anschließend wurden die einzelnen Werte der modifizierten Morisky Skala im Chi-Quadrat-Test analysiert. Im Falle von erwarteten Zelhäufigkeiten kleiner als fünf wurde der exakte Test nach Fischer angewendet. Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den VG und dem Vergessen des RT ( $X^2(3) = 4.41$ ,  $p = .23$ ) oder dem Unterbrechen ( $X^2(3) = 2.44$ ,  $p = .45$ ) des RT. Die Morisky Skala und eine ausreichende Compliance zeigte den Trend zu einem statistischen Zusammenhang ( $X^2(12) = 19.70$ ,  $p = .051$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit mittlerem Effekt zwischen den VG und der Nachlässigkeit bei der Durchführung des RT ( $X^2(3) = 10.83$ ,  $p = .01$ ) sowie dem Ausfüllen des Riechtagebuchs ( $X^2(3) = 8.23$ ,  $p = .04$ ). Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den TG und dem Vergessen ( $X^2(1) = 1.32$ ,  $p = .2$ ) oder dem Unterbrechen ( $X^2(1) = 1.07$ ,  $p = .31$ ) des RT, sowie dem Ausfüllen des Riechtagebuchs ( $X^2(1) = 0.78$ ,  $p = .28$ ) oder der Compliance ( $X^2(4) = 5.79$ ,  $p = .20$ ) festgestellt. Lediglich bei der Nachlässigkeit der Durchführung des RT konnte ein leichter signifikanter Zusammenhang gezeigt werden ( $X^2(3) = 10.83$ ,  $p = .01$ ,  $V = .41$ ). Die Analyse nach den TG zeigte keine signifikanten Ergebnisse: Es bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen ihnen und dem Vergessen ( $X^2(1) = 1.32$ ,  $p = .39$ ), der Nachlässigkeit in der Durchführung ( $X^2(1) = 3.88$ ,  $p = .09$ ), dem Unterbrechen ( $X^2(1) = 1.07$ ,  $p = .61$ ) des RT oder dem ausgefüllten Riechtagebuch ( $X^2(1) = 1.78$ ,  $p = .56$ ) sowie der Compliance ( $X^2(4) = 5.8$ ,  $p = .2$ ).

Des Weiteren wurde die modifizierte Morisky Skala im Vergleich des klassischen mit dem erweiterten RT analysiert. Hierbei zeigte sich keine Signifikanz bezüglich des Vergessens ( $X^2(1) = 2.51$ ,  $p = .15$ ) oder dem Unterbrechen ( $X^2(1) = 1.2$ ,  $p = .27$ ) des RT. Es wurde jedoch

ein mittlerer Zusammenhang zwischen dem Umfang des RT und der Nachlässigkeit in der Durchführung festgestellt ( $\chi^2(1) = 7.18, p = .01, V = .33$ ). Ebenso wurde ein Zusammenhang mit mittlerem Effekt zwischen der Nachlässigkeit beim Ausfüllen des Riechtagebuchs ( $\chi^2(1) = 7.2, p = .01, V = .33$ ) sowie der Compliance ( $\chi^2(4) = 13.20, p < .01, V = .45$ ) festgestellt.

Zusammenfassend zeigte sich im Durchschnitt eine gute Compliance der VP an das RT. Die Compliance war nicht mit den Ergebnissen in den Riechtests assoziiert. Ein aufwändigeres RT stand im statistischen Zusammenhang mit einem unvollständigen Riechtagebuch und einer geringeren Compliance.

#### 4.5 Fazit

Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem subjektiven Riechvermögen und der gemessenen Riechleistung vor dem RT. Vor allem die Patientinnen und Patienten profitierten subjektiv von einem RT. Symptome quantitativer Riechstörungen wurden deutlich gelindert. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiven und der gemessenen Veränderung des RV (siehe Abbildung 11).

Es konnten keine signifikanten und eindeutig vorteilhafte Effekte eines erweiterten RT mit spezifischen Düften im Vergleich zu einem normalen RT in den VG gezeigt werden ( $p > .05$ , siehe Abbildung 12).

Ein RT führte, vor allem bei Personen mit Dysosmie, zu signifikanten Verbesserungen des SDI-Summenwerts sowie einer erhöhten Empfindlichkeit auch für nicht trainierte Düfte ( $p < .01$ , siehe Abbildung 13).

Eine Verbesserung des SDI-Wertes um  $\geq 5,5$  Punkte (MCID) hängt stark positiv mit einem subjektiv verbesserten RV ( $p < .01$ ) sowie geringeren Symptomen einer qualitativen Riechstörung zusammen ( $p < .05$ ).

Die kognitive Leistungsfähigkeit bei Personen von Dysosmie war im Vergleich mit gesunden Kontrollen reduziert ( $p < .05$ ). Ein RT hatte einen positiven Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Personen mit Dysosmie ( $p < .01$ ) und gesunden Kontrollen ( $p < .05$ ). Personen, die kein RT durchführten, zeigten keine Änderung (siehe Abbildung 16).

Die Compliance der Teilnehmenden war nicht mit den Ergebnissen in den Riechtests assoziiert ( $p > .05$ ). Sie war geringer, je mehr Düfte das RT beinhaltete ( $p < .01$ ; siehe Abbildung 18).

## 5. Diskussion

RT ist eine wissenschaftlich empfohlene Therapie für Dysosmie unterschiedlicher Ätiologie (Hummel, Whitcroft, Andrews, et al., 2017). Patienten mit postinfektiöser Riechstörung profitierten vom Riechtraining und zeigen Verbesserungen in bis zu 68 % der Fälle (Konstantinidis et al., 2013; Pieniak et al., 2022). Es wird diskutiert, ob ein RT mit einer größeren Anzahl von Gerüchen den Nutzen für die Patienten erhöhen würde (Genetzaki et al., 2024; Pieniak et al., 2022). Daher wurde diese Studie darauf ausgerichtet, das RT mit vier Gerüchen mit einer intensivierten RT-Version mit sieben Gerüchen zu vergleichen.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein RT den SDI-Summenwert bei den VP mit Riechstörungen aufgrund einer Infektion der oberen Atemwege verbessert. Eine Ausweitung des RT auf sieben Düfte hat jedoch keine zusätzlichen positiven Auswirkungen auf die Verbesserung der Geruchsfunktion. Bei VP mit Riechstörung besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Riechschwelle für PEA und einer Verbesserung des SDI-Wert-bezogenen MCID ( $\geq 5,5$  Punkte) und dem auf SSBE bezogenen MCID ( $\geq 1$  Punkt). Darüber hinaus verbessert das RT die kognitiven Funktionen der VP, wie aus dem MoCA abgeleitet werden kann, sowie das subjektive Empfinden des Riechens und die Wahrnehmung von Parosmie.

### Untersuchtes Personenkollektiv

Postinfektiöse Riechstörungen sind häufig (Doty, 2019; Hummel et al., 2007). Die Patientinnen und Patienten für diese Studie wurden aus der Sprechstunde des Interdisziplinären Zentrums für Riechen und Schmecken an der Uniklinik Dresden rekrutiert. Es ist anzunehmen, dass die beobachteten Prävalenzen keine Rückschlüsse auf die Allgemeinbevölkerung zulassen. Es muss beachtet werden, dass sich die Kontrollpersonen freiwillig und gegen eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme an dieser Studie gemeldet haben. Daher besteht die Möglichkeit, dass ein Selektionsbias vorliegt: Personen mit besonderem medizinischen Interesse oder sehr großem individuellen Leidensdruck sind zugänglicher für die Teilnahme an klinischen Studien als gesunde oder nur geringfügig belastete Personen, die kein Krankheitsbewusstsein haben. Eine ausgeprägte Krankheitssymptomatik führt zu einer höheren Compliance im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit einer geringen Einschränkung. Dies ist insbesondere bei aufwändigeren Therapien wie dem Riechtraining relevant, die diese eine konsequente Mitarbeit erfordern. Charakteristisch für derartige Studien mit freiwilligen VP ist, dass die genannten Einflüsse zur Über- oder Unterschätzung der wahren Prävalenz von Erkrankungen in der Bevölkerung führen kann.

### Kontrollgruppe für Personen mit postinfektiöser Dysosmie

Um die in der vorliegenden Studie zum RT gewonnenen Daten und gezogenen Schlussfolgerungen zu validieren, wäre es nach methodischen Standards wünschenswert, eine Gruppe von Personen mit postinfektiöser Dysosmie zu untersuchen, die kein RT durchführt. Gemäß

den Richtlinien der Deklaration von Helsinki sollten neue Interventionen wie das hier verwendete erweiterte RT mit sieben Düften gegen die „beste derzeit bewährte“ Therapie getestet werden (World Medical Association, 2001). In dem aktualisierten Positionspapier von Hummel et al. (Whitcroft et al., 2023) wird das RT als die empfohlene Behandlungsoption für Patienten mit Geruchsverlust verschiedener Ätiologien dargelegt. Unter Berücksichtigung ethischer Aspekte wurde demzufolge auf die Einbeziehung einer randomisierten Kontrollgruppe, bestehend aus nicht trainierenden Personen mit postinfektiöser Dysosmie, verzichtet.

### **5.1 Wissenschaftliche Einordnung der Studienergebnisse**

Es wurde gezeigt, dass das subjektiv wahrgenommene Riechvermögen stark mit der gemessenen Riechfunktion im „Sniffin‘ Sticks“-Test sowie mit den studienspezifischen Schwellenuntersuchungen korreliert. Ein Riechtraining konnte die subjektive Riechfunktion ( $p < .001$ , siehe Tabelle 17) sowie die Wahrnehmung der trainierten Düfte im Allgemeinen verbessern. Insbesondere Patientinnen und Patienten profitieren von einem RT, jedoch bemerkten auch gesunde Kontrollpersonen positive Veränderungen. Folglich scheint ein RT die Aufmerksamkeit auf das Riechen allgemein zu schulen. Weiterhin waren die Symptome von qualitativen Riechstörungen rückläufig. Mit diesen Ergebnissen können bisherige Forschungsergebnisse bestätigt werden (Gudziol et al., 2006; Konstantinidis et al., 2013): Gudziol und Kollegen untersuchten die Verbindung der subjektiven Riecheinschätzung mit den „Sniffin‘ Sticks“ bei hyp- und anosmischen Personen. Dabei konnten sie feststellen, dass Teilnehmende mit einer subjektiven Verbesserung ihres Riechvermögens bessere SDI-Summenwerte erzielten als Teilnehmende, die keine Veränderung bemerkten. Konstantinidis et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis, indem sie die subjektive Riechfunktion und die „Sniffin‘ Sticks“ Testergebnisse vor sowie nach einem 16-wöchigen RT verglichen.

Das subjektive RV war in der vorliegenden Studie für VP, die bisher keine besonderen Berührungspunkte mit einem RT hatten, schwer einzuschätzen. Um diesen Subjektivitätsfaktor zu eliminieren, könnte die subjektive Bewertung der Riechfunktion durch ein Trainingsprogramm objektiver gestaltet werden (Nachnani et al., 2005). Der Nutzen dieses Trainingsprogramms ist jedoch fraglich, da auch ohne spezielles Training eine Korrelation zwischen subjektiver und objektiver Riecheinschätzung besteht. Ein Infekt der oberen Atemwege kann einen vorübergehenden negativen Effekt auf die Riechfunktion haben (Damm et al., 2014), was problematisch in der Umsetzung klinischer Studien mit RT ist. Es ist unklar, wie dieser Störfaktor eliminiert werden kann. Eine Möglichkeit wäre, den Zeitraum für Riechtests nach einer Infektion der oberen Atemwege bis zur subjektiven klinischen Verbesserung zu verlängern. Hierfür gibt es noch keine Evidenz.

Eine voranzustellende Frage ist die Relevanz der spontanen Erholung des Geruchssinnes. Die Rate der Spontanremissionen erstreckt sich in der Literatur von sechs bis 50 % (Gerkin et al., 2020b; Hummel et al., 2009; Konstantinidis et al., 2013, 2016; Reden et al., 2011). Leider



sind diese Studien nur bedingt vergleichbar, da verschiedene methodische Unterschiede vorliegen: Reden et al. untersuchten Riechstörungen multipler Genese, Konstantinidis et al. nur postvirale Riechstörungen, Gerkin und Kollegen nur COVID-19-assoziierte Dysosmien und jede Studie einen anderen Zeitraum. In der hier vorliegenden Untersuchung wurden Betroffene mit Riechstörungen seit im Mittel  $14,34 \pm 35,54$  Monaten untersucht, davon waren nur 12 Personen sicher mit dem Sars-CoV-2 infiziert. Es liegt nahe, dass die Rate der Spontanremissionen bei Personen mit langanhaltenden postviralen Riechstörungen deutlich geringer zu schätzen ist. Da die Leitlinie empfiehlt, *zeitnah* ein strukturiertes RT durchzuführen (DGHNO KHC et al., 2016), sind nicht-therapierte Personen mit Riechstörungen nur schwer in Studiendesigns aufzunehmen.

Zu Beginn der Studie zeigten Patientinnen und Patienten in den Riechtests signifikant schlechtere Ergebnisse als die gesunden Kontrollen. Auch bei den Schwellenuntersuchungen für die nicht etablierten Düfte wurden Tendenzen zu Unterschieden zwischen dysosmischen und gesunden VP festgestellt. Dies unterstreicht, dass das Riechvermögen für Düfte bei postviralem Riechverlust im Allgemeinen beeinträchtigt ist. Allerdings gewährleisteten die standardisierten „Sniffin‘ Sticks“ eine sicherere Diagnostik und Klassifizierung der Riechstörungen (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996). Die in diesem Test verwendeten Düfte wurden in einer Studie mit 104 Teilnehmenden nach den Kriterien Bekanntheit, Hedonik und subjektiv wahrgenommener Intensität ausgewählt. Für die finale Testreihe wurden nur diejenigen Düfte verwendet, die von mindestens 75 % der gesunden Personen korrekt diskriminiert und von mindestens 80 % der gesunden Personen korrekt identifiziert wurden (Hummel et al., 1997). Die in der vorliegenden Studie zusätzlich verwendeten Düfte Bratapfel, Minze und Balsam waren nur wenigen Versuchspersonen vertraut und könnten daher die Erkennungsschwelle für diese Düfte negativ beeinflussen. Gleichzeitig könnte schon durch die nur zweimalige Testung ein Trainingseffekt für diese Düfte eintreten, der die signifikant bessere Empfindlichkeit bei Kontrollen für den Duft  $\beta$ -Damascenone erklärt, die für Carvon und SSBE nicht gezeigt werden konnte. Qiao und Kollegen hingegen verglichen den Effekt eines RT mit unterschiedlichen Gerüchen zwischen zwei Gruppen. Es zeigte sich, dass sowohl die mit den Düften Rose, Minze, Zitrone und Nelke trainierende, als auch die mit Balsam, Essig, Alkohol und Rosenparfüm trainierende Gruppe eine signifikante Verbesserung ihrer Riechleistung nach drei und sechs Monaten erreichte. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen bestimmt werden (Qiao et al., 2020). Dies könnte darauf hindeuten, dass ein strukturiertes und konsequentes RT sowie dessen Dauer relevanter für den Effekt auf das RV sind als die verwendeten Düfte.

Ein RT ist bei qualitativen Riechstörungen hilfreich. Hier zeigte sich, dass nach einem RT die Parosmie- und Phantosmie-Symptome als vermindert eingeschätzt wurden. Damit werden bisherige Erkenntnisse von Altundag et al. gestützt: Sie konnten zeigen, dass die

Teilnehmenden nach neun Monaten RT überwiegend eine Verbesserung der Parosmie-Symptome bis Grad 1 erreichten (Altundag et al., 2022). Dem gegenüber ist zu beachten, dass nach 12 Monaten bei 29 % der Patientinnen und Patienten eine spontane Besserung der Parosmie-Symptomatik beobachtet werden konnte (Reden, Maroldt, et al., 2006). Zusammenfassend scheint ein RT zu einer beschleunigten Erholung der qualitativen Riechstörung beizutragen.

### **Hat ein erweitertes Riechtraining einen zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu dem klassischen Riechtraining?**

Eine Hypothese für die Verwendung eines RT mit sieben Gerüchen war, dass die Stimulation von mehr ORN durch mehr Düfte die Wirkung des RT verstärken würde (Kajiya et al., 2001). Es wurde auch angenommen, dass das erweiterte Training in der Therapie von Dysosmien vorteilhafter wäre. Eine frühere Studie erzielte ähnliche Ergebnisse bei Patienten mit persistierender, durch COVID-19 verursachter Riechstörung (Pires et al., 2022). Pires et al. verglichen eine Gruppe von hyp- und anosmischen Personen, die mit Zitrone, Rose, Eukalyptus und Nelken trainierte, mit einer erweiterten Gruppe, die sich zusätzlich noch den Düften Citronella, Minze, Vanille und Zedernholz exponierte. Nach einem vierwöchigen RT mit dem erweiterten Geruchsset zeigte sich im UPSIT-Identifikationstest im Vergleich zu dem klassischen RT mit vier Düften keine signifikante Verbesserung der Riechfunktion. Dieses Studienergebnis stimmt mit der vorliegenden Untersuchung überein, da kein signifikanter Unterschied in der Entwicklung des SDI-Summenwerts oder der spezifischen Schwellenwerten im Vergleich eines klassischen mit einem erweiterten RT festgestellt werden konnte. Ein weiterer Ansatz zur Verbesserung der Wirksamkeit von RT ist ein häufigeres Training (Oleszkiewicz et al., 2022). Es wurde jedoch bereits gezeigt, dass ein intensives RT-Programm, das viermal täglich durchgeführt wird, im Vergleich zu einem regulären RT-Programm, das zweimal täglich durchgeführt wird, nicht zu einer Verbesserung der Geruchsfunktion führt. Dieses Ergebnis unterstützt die hier vorliegenden Ergebnisse, wonach ein RT mit vier intensiven Düften zweimal täglich per se ausreichend zu sein scheint, um die Regeneration des Riechvermögens zu unterstützen.

Altundag et al. haben eine modifizierte Version des RT entwickelt, um die Wirksamkeit bei der Behandlung von Parosmie zu erhöhen (Altundag et al., 2022). Die Dauer des RT wurde auf neun Monate verlängert und währenddessen die Gerüche dreimal gewechselt, sodass insgesamt 12 Düfte verwendet wurden (Altundag, 2023). Personen mit Parosmie, die alle drei Monate die Gerüche wechselten, erzielten signifikant bessere Ergebnisse bei der Geruchsidentifizierung und -diskriminierung als Personen mit Parosmie, die neun Monate lang mit denselben Gerüchen trainierten. In dem hier untersuchten Personenkollektiv konnte mit dem erweiterten RT kein ähnlicher Effekt festgestellt werden. Dabei ist zu beachten, dass ein erheblicher Unterschied in Bezug auf die Dauer der Therapie besteht: In dieser Studie wurde das RT über einen Zeitraum von drei Monaten durchgeführt; in den zuvor genannten

Veröffentlichungen variierte die Dauer des Trainings zwischen vier Wochen (Pires et al., 2022) und neun Monaten (Altundag et al., 2015). Eine naheliegende Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte also der Studienzeitraum darstellen. Möglicherweise hätte sich ein zusätzlicher Effekt des erweiterten RT ergeben, wenn es auf vier, sechs oder neun Monate ausgedehnt worden wäre. Diese Hypothese wurde auch von Fleiner und Kollegen aufgestellt, die die Auswirkung eines achtmonatigen RT auf Riechstörungen unterschiedlicher Genese untersuchten. Ihre Ergebnisse zeigten aber, dass ein RT über acht Monate nicht wirksamer ist als ein RT über vier Monate (Fleiner et al., 2012). Es ist auch möglich, dass die Anzahl der Geruchsstoffe, die für das Training verwendet werden, einen geringeren Einfluss auf das Ergebnis des OT hat als die Dauer. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse zeigen keine klaren Ergebnisse und es bedarf ausführlicherer und umfangreicherer Studien, um diese Hypothese abschließend bewerten zu können.

Der Effekt eines erweiterten RT auf die Therapieadhärenz wurde mithilfe einer modifizierten Morisky-Skala ermittelt (Morisky et al., 1986). Ursprünglich wurde die Skala zur Evaluation der Therapieadhärenz in der Hypertonie-Behandlung entwickelt, kann jedoch in veränderter Form für verschiedene therapeutische Interventionen verwendet werden. In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass eine höhere Anzahl von Düften im Rahmen des RT zu einer geringeren Therapieadhärenz führt. Die gute Compliance war bei dem klassischen RT etwa doppelt so groß wie bei dem erweiterten RT. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Erkenntnissen von Genetzaki et al., die zeigen konnten, dass die Patientenadhärenz bei acht Riechproben besser ist als bei vier Riechproben. In ihrer Studie untersuchten sie den Effekt eines klassischen RT mit vier Düften im Vergleich zu einem erweiterten RT mit acht Düften auf das Bulbusvolumen im kraniellen MRT (Genetzaki et al., 2024). Zur Verbesserung der Compliance könnte statt der Erhöhung der Zahl der Riechproben die von Saatci und Kollegen entwickelte Methode genutzt werden. In ihrer Studie haben sie festgestellt, dass die Therapieadhärenz mit einem Riechtrainingsball höher ist als mit den konventionellen Duftgläschen (Saatci et al., 2020).

### **Ist der Effekt eines dreimonatigen Riechtrainings für gesunde Kontrollpersonen vergleichbar mit dem Effekt für Patientinnen und Patienten?**

Zur Analyse der Wirksamkeit von RT werden gesunde Kontrollpersonen in klinische Studien eingeschlossen. Al Aïn et al. untersuchten die Auswirkungen eines intensiven, täglichen, 20-minütigen und sechswöchigen RT auf gesunde Kontrollen. Auch bei gesunden Kontrollpersonen verbesserte sich vor allem die freie Identifikation und generell die olfaktorische Leistung nach Abschluss des RT (Al Aïn et al., 2019). Diese Hypothese wird auch von einer Studie gestützt, die professionelle Weinverkoster untersuchte (Marino-Sanchez et al., 2010). Es stellte sich heraus, dass professionelle Weinverkoster signifikant besser in der Identifikation von Düften waren und signifikant mehr Düfte intensiv wahrnehmen konnten als gesunde VP.

Diese Ergebnisse stimmen mit der vorliegenden Studie überein, die gezeigt hat, dass gesunde im Vergleich zu dysosmischen Teilnehmenden signifikant niedrigere Konzentrationen von  $\beta$ -Damascenone und SSBE nach einem RT erkennen konnten.

Der MCID ist eine Methode zur Bewertung der klinisch relevanten Verbesserung der Riechfunktion. Gudziol und Kollegen befragten Personen mit Hyp- und Anosmie vor und nach RT, ob sie eine subjektive Verbesserung ihres Riechvermögens bemerkt haben. Dabei stellten sie fest, dass mehr als 60 % der Teilnehmenden eine Verbesserung bemerkten, wenn sich der gemessene SDI-Wert um mindestens 5,5 Punkte erhöhte (Gudziol et al., 2006). Diese Methode ist nicht empirisch validiert, wird jedoch in Ermangelung anderer Methoden zur Messung der klinisch relevanten Verbesserung verwendet (Pieniak et al., 2022). In der vorliegenden Studie konnte bestätigt werden, dass ein RT positive Auswirkungen auf den MCID hatte. Insbesondere Personen mit Riechstörungen verbesserten sich deutlich. Diese Ergebnisse stimmen mit der Literatur überein (Hummel et al., 2018; Mahmut et al., 2020). Interessanterweise wurde in der vorliegenden Arbeit auch bei einigen nicht trainierenden VP das Erreichen des MCID festgestellt. Dies könnte auf einen gewissen Trainingseffekt durch die wiederholte Messung mit den Sniffin' Sticks zurückzuführen sein. Allerdings ist die Personenanzahl in dieser Gruppe zu gering, um daraus valide Ergebnisse abzuleiten. Hierfür sind umfangreichere und einheitliche Studien nötig.

### **Hat ein RT einen Effekt auf periphere und zentrale Prozesse?**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass ein RT zu einem signifikanten Anstieg der kognitiven Fähigkeiten führt. Diese wurden mithilfe eines Tests zur Messung der Wortflüssigkeit, einem Test zur Messung der Konzentration und des MoCA-Tests ermittelt. Besonders interessant ist die beobachtete signifikante Zunahme der Kognition in der Patientengruppe, die durch den MoCA-Test dargestellt wurde.

Derzeit ist unklar, welche konkreten Veränderungen das RT mit sich bringt (Olofsson et al., 2021). Aktuelle Forschung weist auf zentrale kognitive Veränderungen hin. Es wird berichtet, dass das RT zu einer verbesserten Riechfunktion führt, die mit einer verbesserten Kognition und Veränderungen in neurologischen Strukturen und Verbindungen einhergeht (Kollndorfer et al., 2015; Vance et al., 2023; Wegener et al., 2018). In der Übersichtsarbeit von Vance und Kollegen wurde zusammengefasst, dass zu den Veränderungen die Abschwächung des kognitiven Verfalls, das subjektive Wohlbefinden und die Verbesserung der verbalen Funktion gehören. Kollndorfer et al. konnten ebenfalls zeigen, dass ein RT zu funktionellen neurologischen Veränderungen führt. In ihrer Studie führten anosmische und gesunde Teilnehmende zwölf Wochen lang ein RT durch. Am Ende der Trainingsperiode wurde eine verstärkte Konnektivität zwischen den olfaktorischen und sensorischen Netzwerken nachgewiesen (Kollndorfer et al., 2015). Auch Olofsson et al. konnten eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit nach einem RT feststellen. Sie haben gezeigt, dass ein RT zu einer Verbesserung der Leistung in visuellen

Tests führt, jedoch keine Transferwirkung auf olfaktorische Aufgaben erzielt wird (Olofsson et al., 2020). Al Ain und Kollegen belegten neuronale Veränderungen bei Gesunden nach intensivem sechswöchigem RT. Es wurde eine generelle Verbesserung der olfaktorischen Performance und eine erhöhte kortikale Dicke im rechten Gyrus inferior, beidseits im fusiformen Gyrus und im rechten entorhinalen Kortex beobachtet (Al Ain et al., 2019). Möglicherweise wirkt sich die Prozessierung von Riecheindrücken im Gehirn direkt auf die Regionen aus, die das Gedächtnis kodieren. Dies könnte zu einer größeren Überlappung mit den neuronalen Netzwerken führen, die an der Gedächtniskodierung beteiligt sind, und dadurch Übertragungseffekte erleichtern (Olofsson & Gottfried, 2015).

Andere Studien haben ebenfalls einen Effekt des RT auf den Riechkolben nachgewiesen. Zum Beispiel hat sich das Volumen des Riechkolbens nach viermonatigem RT bei gesunden Erwachsenen (Negoias et al., 2017) und nach sechsmonatigem RT bei Patienten mit idiopathischem Riechverlust (Mahmut et al., 2020) vergrößert. Filiz et al. konnten diese Hypothesen bestätigen, indem sie die Auswirkungen des Sommelier-Studiums als Äquivalent eines RT auf Studierende nach eineinhalb Jahren im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersuchten. Das Volumens des Bulbus olfactorius und die Dicke des rechten entorhinalen Kortex nahm bei den Sommelier-Studierenden signifikant zu (Filiz et al., 2022). Im Gegensatz dazu wurde in einer anderen Studie keine signifikante Volumenveränderung des Riechkolbens sowie der Reichleistung nach einem RT festgestellt (Genetzaki et al., 2024). Daraus lässt sich folgern, dass ein RT einen Einfluss auf das Gedächtnis haben und somit einen neuen therapeutischen Einsatz des RT bei Gedächtnisstörungen erschließen könnte. Ein Zusammenhang mit der tatsächlichen Verbesserung des Riechvermögens sollte weiter untersucht werden.

Die Effektivität des RT hängt nicht nur von der Veränderung der Gedächtnisleistung ab: Kim et al. zeigten, dass es nach dem RT zu einer Stimulation der Geruchsrezeptorexpression im Neuroepithel von Mäusen kommt (Kim et al., 2019). Ein Jahr später beschrieben sie, dass ein früher Anstieg der ORN-Expression mit der olfaktorischen Regeneration beim Mäusen einhergeht (Kim et al., 2020). Der Nachweis, dass das RT Veränderungen auf der Ebene der Riechschleimhaut bewirkt, wird auch durch eine frühere Arbeit am Menschen unterstützt (Hummel et al., 2018). Personen mit einer Riechstörung führten vier bis sechs Monate lang ein RT durch. Es wurden Elektroolfaktogramm-Aufzeichnungen vor und nach dem Trainingszeitraum von der Riechschleimhaut abgeleitet. Da Personen mit Hyp- oder Anosmie eine reduzierte Anzahl von ORN aufweisen (Moran et al., 1992), wurde bei ihnen zu Beginn eine signifikant geringere Anzahl von Elektroolfaktogramm-Antworten aufgezeichnet als bei den gesunden Kontrollen. Ein RT führte bei Personen mit Riechstörung zu einem Anstieg der elektrischen Aktivität auf der Ebene des Riechepithels (Hummel et al., 2018). Es wurde angenommen, dass die gleichzeitige Zunahme der Elektroolfaktogramm-Antworten und die Durchführung eines RT zu einer Zunahme der Expression von Riechrezeptoren oder einer erhöhten Anzahl von ORN führt

(Hummel et al., 2018). Weitere Forschung ist erforderlich, um Einblicke in die Auswirkungen von RT zu gewinnen und um diese Studie zu kontextualisieren. Die vorliegende Arbeit legt jedoch nahe, dass das RT einen Einfluss auf die kognitiven Prozesse hat. Dies wird durch den signifikanten Anstieg um einen Punkt im MoCA-Test nach dreimonatigem RT für gesunde sowie für dysosmische Personen belegt.

## **5.2 Limitationen der Studie**

Die Studie hat einige Einschränkungen. Zunächst stellt die Anzahl der Teilnehmenden mit jeweils 20 pro VG eine zu kleine Stichprobe dar, um die Auswirkungen der Zugabe zusätzlicher Düfte zum RT zu verallgemeinernd zu bewerten. Da jedoch alle VG die gleiche Gruppengröße hatten und in Geschlecht, Alter und Bildung gleich verteilt waren, lassen die Ergebnisse eine valide Interpretation zu. Die vorliegende Studie verfügt im Gegensatz zu früheren Arbeiten über eine gesunde Kontrollgruppe. Trotz der kleinen Gruppengröße stellt dies einen erheblichen Mehrwert für die Studie dar. Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss beachtet werden, dass trotz idealer Testbedingungen ein Trainingseffekt für die Düfte auch bei nur zweimaliger Testdurchführung nicht ausgeschlossen werden kann. Aufgrund ethischer Vorgaben fehlt eine nicht trainierende Gruppe von Personen mit Riechstörungen. Dies ist ein Mangel, der durch die Berücksichtigung ethischer Vorgaben bedingt ist. Eine solche Kontrollgruppe wäre jedoch wünschenswert, um die Ergebnisse validieren zu können. Um die Stichprobengröße der Patientengruppen zu erhöhen, wurden außerdem hyposmische und anosmische Patienten zusammengefasst. Dies führte zu heterogenen Gruppen mit unterschiedlichen SDI-Ausgangswerten, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen könnte. Es muss weiterhin beachtet werden, dass die Patientinnen und Patienten aus der Spezialsprechstunde einer Universitätsklinik rekrutiert wurden, was zu einem Selektionsbias aufgrund der starken Spezialisierung führen kann. Ein weiteres Problem bei Studien, die zu Hause durchgeführt werden, ist die Therapietreue. Um diese zu erfassen wurde eine modifizierte Morisky-Skala sowie das Ausfüllen eines Geruchstagebuchs ausgewertet.

## **5.3 Fazit und Ausblick**

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie gezeigt, dass ein RT über einen Zeitraum von drei Monaten mit vier oder sieben Gerüchen bei Personen mit Geruchsstörungen zu einer Verbesserung der Riechleistung und einer Reduktion der subjektiven Riecheinschränkung führt. Die Hinzunahme weiterer Gerüche in das Trainingsprogramm scheint jedoch nur einen geringen oder keinen zusätzlichen Nutzen zu haben. Die präsentierten Resultate stützen die Annahme, dass ein RT mit einer Optimierung der kognitiven Funktionen einhergeht. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass ein umfangreicheres RT offenbar einen negativen Einfluss auf die Therapietreue ausübt.

Um die Ergebnisse der aktuellen Arbeit zu validieren, wäre eine weitere Studie mit einer nicht trainierenden Kontrollgruppe aus Personen mit Riechstörungen wünschenswert. Auf diese Weise könnten die Spontanremissionen genauer untersucht werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch aufgrund der bereits dargelegten ethischen Beschränkungen nur schwer realisierbar. In weiteren Forschungsarbeiten könnten die hier aufgeführten Aspekte in größeren Gruppen untersucht werden, um die Validität zu erhöhen. Von großem Interesse ist außerdem die Betrachtung der kognitiven Entwicklung bei RT, speziell bei Personen mit Riecheinschränkungen nach COVID-19. Im Anschluss an die vorliegende Studie sollten die Biopsien der Riechschleimhaut und die Speichelproben untersucht werden, um die Auswirkungen eines klassischen RT und eines spezialisierten RT auf die entsprechenden olfaktorischen Rezeptoren und deren Neuronen zu erforschen.

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Riechstörungen sind weit verbreitete Phänomene in der Bevölkerung. Die Ursachen sind häufig sinunasale Erkrankungen, Virusinfektionen, Traumata oder idiopathisch. Ein Riechtraining (RT) stellt eine etablierte Therapie zur Behandlung von Riechstörungen dar. Allerdings besteht weiterhin eine Kontroverse darüber, welches RT-Schema in Bezug auf Duftauswahl, Intensität und Dauer am wirksamsten ist. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich das RT positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie auf periphere Prozesse wie das allgemeine und spezielle Riechvermögen auswirkt.

### Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen eines klassischen RT mit den vier Düften Phenylethylalkohol (PEA) - *Rose*, Citronellal - *Zitrone*, Eukalyptol - *Eukalyptus* und Eugenol - *Gewürznelke* mit dem erweiterten RT, das zusätzlich die Düfte  $\beta$ -Damascenone - *Bratapfel*, Salicylsäurebenzylester (SSBE) - *Balsam* und Carvon - *Minze* beinhaltete, über einen Zeitraum von drei Monaten verglichen. Es wurde untersucht, ob ein erweitertes RT mit sieben Düften zusätzliche Effekte zeigt. Zudem wurden die Auswirkungen eines RT auf die kognitive Leistungsfähigkeit betrachtet. Für weitere Analysen wurden Abstriche der Riechschleimhaut und Speichelproben gewonnen.

### Material und Methoden

Die klinische Studie umfasste 40 Patientinnen und Patienten mit Riechstörungen, die entweder ein RT mit vier oder sieben Düften absolvierten, sowie um 60 geschlechts- und altersgleiche gesunde Personen, die quasi-randomisiert entweder kein RT, das klassische RT oder ein erweitertes RT mit sieben Düften durchführten. Die trainierenden Personen exponierten sich zweimal täglich für jeweils ca. fünf Minuten täglich morgens und abends den Riechproben. Vor und nach dem RT wurden die Geruchsschwelle für PEA, die Geruchsdiskriminierung und die Geruchsidentifikation (SDI-Wert) mit den „Sniffin‘ Sticks“ gemessen. Zusätzlich wurden die Schwellenwerte für Carvon,  $\beta$ -Damascenone und SSBE ermittelt. Die subjektive Geruchsfunktion sowie der Grad der Phantosmie und Parosmie wurden mittels Fragebogen erfasst. Die kognitiven Funktionen wurden mit dem Montreal Cognitive Assessment (MoCA) und dem d2R-Test untersucht. Die Therapietreue wurde mit einem modifizierten Fragebogen nach Morisky evaluiert. Abschließend wurden vor und nach dem RT Abstriche von der Riechschleimhaut und Speichelproben für eine anschließende Studie entnommen. Insgesamt nahmen 84 Personen an der Studie teil, wobei die Daten von 51 gesunden Kontrollpersonen und 32 Patientinnen und Patienten analysiert wurden.



### Ergebnisse

Das RT führte zu einer Verbesserung der Bewertung des Riechvermögens, insbesondere bei Personen mit Dysosmie ( $p < .001$ ). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten bewertete nach dem RT ihre Parosmie (75 %) und ihre Phantosmie (77 %) besser. Zudem ging das RT unabhängig von der Anzahl der verwendeten Gerüche in den Patientengruppen mit einem Anstieg des SDI-Werts einher ( $p < .05$ ). Des Weiteren konnte eine signifikante Korrelation zwischen einem klinisch bedeutsamen Anstieg des SDI-Werts um 5,5 Punkte und der Veränderung der Bewertungen der Parosmie ( $p < .01$ ,  $r = .62$ ) sowie der olfaktorischen Dysfunktion ( $p < .05$ ,  $r = .51$ ) festgestellt werden. Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass lediglich in der Patientengruppe, die das klassische Schema absolvierte, nach drei Monaten RT eine signifikante Verbesserung der kognitiven Testergebnisse festgestellt werden konnte ( $p < .001$ ). Die Compliance an das RT war durchschnittlich hoch. Sie korrelierte nicht statistisch signifikant mit den Ergebnissen in den Riechtests vor und nach RT ( $p > .05$ ). Das umfangreich 7-Düfte RT stand in Zusammenhang mit einem unvollständigen Riechtagebuch ( $X^2(1) = 7.180$ ,  $p = .011$ ,  $V = .330$ ) und einer schlechteren Compliance ( $X^2(4) = 13.200$ ,  $p = .005$ ,  $V = .447$ ).

### Schlussfolgerungen

Ein dreimonatiges RT führt zu einer signifikanten Verbesserung des Riechvermögens von Patientinnen und Patienten ( $p < .001$ ). Des Weiteren lassen sich Auswirkungen des RT auf zentrale kognitive Prozesse beobachten. Ein RT über einen Zeitraum von drei Monaten mit vier oder sieben Düften führt zu ähnlichen Ergebnissen. Die Therapietreue an das RT war bei sieben Trainingsdüften geringer als bei vier Gerüchen. In künftigen Studien sollte der Einfluss eines RT auf strukturelle Veränderungen der Riechschleimhaut sowie deren Zusammenhang mit der Riechfunktion untersucht werden. Des Weiteren sollte der Einfluss genetischer Variationen der Geruchsrezeptoren auf die klinischen Erfolge des RT untersucht werden.

## Summary

### Background

Olfactory dysfunction is a common phenomena in the general population. The causes are often sinonasal diseases, viral infections, trauma or idiopathic. Olfactory training (OT) is an established therapy for the treatment of olfactory dysfunction. However, there is an ongoing controversy as to which OT regimen is most effective in terms of odour selection, intensity and duration. It has been shown that RT has a positive effect on cognitive performance as well as on peripheral processes such as general and specialised olfaction.

### Objective

In the present study, the effects of a classic OT with the four fragrances phenylethyl alcohol (PEA) - *rose*, citronellal - *lemon*, eucalyptol - *eucalyptus* and eugenol - *clove* were compared with an extended OT, which additionally contained the fragrances  $\beta$ -damascenone - *baked apple*, salicylic acid benzyl ester (SABE) - *balm* and carvone - *mint*, over a period of three months. It was investigated whether an extended OT with seven scents would have additional effects. The effects of OT on cognitive performance were also analysed. Furthermore, swabs of the olfactory mucosa and saliva samples were obtained for further analyses.

### Materials and methods

The clinical study included 40 patients with olfactory disorders who completed either an OT with four or seven scents, as well as 60 sex- and age-matched healthy individuals who underwent either no OT, the classic OT or an extended seven-scent OT on a quasi-randomised basis. The subjects were exposed to the odour samples twice a day for approximately five minutes each morning and evening. Before and after the OT, the odour threshold for PEA, odour discrimination and odour identification (composite TDI score) were measured using "Sniffin' Sticks". In addition, the thresholds were determined for carvone,  $\beta$ -damascenone and SSBE. The subjective olfactory function as well as the degree of phantosmia and parosmia were recorded using questionnaires. Cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the d2R test. Treatment adherence was evaluated using a modified Morisky questionnaire. Finally, nasal swabs of the olfactory epithelium and saliva samples were taken before and after OT for a subsequent study. A total of 84 people took part in the study, meaning that data from 51 healthy controls and 32 patients was analysed.

## Results

OT led to an improvement in the assessment of olfaction, particularly in people with dysosmia ( $p < .001$ ). The majority of patients rated their parosmia (75 %) and phantosmia (77 %) better after OT. In addition, OT was associated with an increase in the TDI score in the patient groups, regardless of the number of odours used in the patient groups ( $p < .05$ ). Furthermore, a significant correlation was found between a clinically significant increase in the composite TDI score of 5,5 points and the change in the ratings of parosmia ( $p < .01$ ,  $r = .62$ ) and olfactory dysfunction ( $p < .05$ ,  $r = .51$ ). It should be noted at this point that a significant improvement in cognitive test results was only observed after three months of OT in the group of patients who completed the classic regimen ( $p < .001$ ). Compliance with OT was high on average. There was no statistically significant correlation between compliance and the results of the olfactory tests before and after RT ( $p > .05$ ). The extensive 7-scent OT was associated with an incomplete olfactory diary ( $X^2(1) = 7.180$ ,  $p = .011$ ,  $V = .330$ ) and poorer compliance ( $X^2(4) = 13.200$ ,  $p = .005$ ,  $V = .447$ ).

## Conclusion

A significant improvement in patients' olfactory ability was observed following a three-month course of treatment ( $p < .001$ ). The effects of OT on central cognitive processes can be observed. Over a period of three months, OT with four or seven scents leads to similar results. However, treatment adherence to OT was lower with seven training scents than with four. It would be beneficial for future studies to investigate the influence of OT on structural changes in the olfactory mucosa and their relationship to olfactory function. Furthermore, it would be advantageous to investigate the influence of genetic variations in olfactory receptors on the clinical success of OT.

## Literaturverzeichnis

- Ajmani, G., Suh, H., Wroblewski, K., & Pinto, J. (2017). Smoking and Olfactory Dysfunction: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *The Laryngoscope*, *127*(8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1002/lary.26558>
- Akoglu, H. (2018). User's guide to correlation coefficients. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, *18*(3), 91–93. <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.08.001>
- 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>
- Alfaro, R., Crowder, S., Sarma, K., Arthur, A., & Pepino, M. (2021). Taste and Smell Function in Head and Neck Cancer Survivors. *Chemical Senses*, *46*, bjab026. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab026>
- Altundag, A. (2023). Parosmia and Phantosmia: Managing Quality Disorders. *Current Otorhinolaryngology Reports*, *11*(1), 19–26. <https://doi.org/10.1007/s40136-023-00441-w>
- 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>
- Altundag, A., Yilmaz, E., & Kesimli, M. C. (2022). Modified Olfactory Training Is an Effective Treatment Method for COVID-19 Induced Parosmia. *The Laryngoscope*, *132*(7), 1433–1438. <https://doi.org/10.1002/lary.30101>
- Auffarth, B. (2013). Understanding smell—The olfactory stimulus problem. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1667–1679. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.009>
- Auffarth, B., Kaplan, B., & Lansner, A. (2011). Map Formation in the Olfactory Bulb by Axon Guidance of Olfactory Neurons. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*, 84. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00084>
- Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurler, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., ... National Eye Institute, N. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), Article 7571. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
- Belluscio, L., Gold, G. H., Nemes, A., & Axel, R. (1998). Mice Deficient in Golf Are Anosmic. *Neuron*, *20*(1), 69–81. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80435-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80435-3)

- Bezdicek, O., Majerova, V., Novak, M., Nikolai, T., Ruzicka, E., & Roth, J. (2013). Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the Detection of Cognitive Dysfunction in Huntington's Disease. *Applied Neuropsychology: Adult*, 20(1), 33–40. <https://doi.org/10.1080/09084282.2012.670158>
- Bitter, T., Siegert, F., Gudziol, H., Burmeister, H., Mentzel, H.-J., Hummel, T., Gaser, C., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience*, 177, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.016>
- Biundo, R., Weis, L., Bostantjopoulou, S., Stefanova, E., Falup-Pecurariu, C., Kramberger, M., Geurtsen, G., Antonini, A., Weintraub, D., & Aarsland, D. (2016). MMSE and MoCA in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: A multicenter 1-year follow-up study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 123(4), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1517-6>
- Boeninghaus, H.-G., & Lenarz, T. (2000). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für Studierende der Medizin* (11. Aufl.). Springer Berlin Heidelberg; SLUB Dresden.
- Boesveldt, S., Postma, E., Boak, D., Welge-Luessen, A., Schöpf, V., Mainland, J., Martens, J., Ngai, J., & Duffy, V. (2017). Anosmia—A Clinical Review. *Chemical Senses*, 42(7), 513–523. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx025>
- Bogdan, M. S., Slavic, D. O., Babovic, S. S., Zvezdin, B. S., Kolarov, V. P., & Kljajic, V. L. (2021). Olfactory Perception and Different Decongestive Response of the Nasal Mucosa During Menstrual Cycle. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 35(5), 693–699. <https://doi.org/10.1177/1945892421990308>
- Bourgeois, J., John, M., Zepf, R., Greene, M., Frankel, s, & Hessel, N. (2020). Functional deficits and other psychiatric associations with abnormal scores on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older HIV-infected patients. *International psychogeriatrics*, 32(1), 105–118. <https://doi.org/10.1017/S1041610219000413>
- Brickenkamp, R., Schmidt-Atzert, L., & Liepmann, D. (2010). *Test d2-R: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstest, revidierte Form*. Hogrefe.
- Brunet, L. J., Gold, G. H., & Ngai, J. (1996). General Anosmia Caused by a Targeted Disruption of the Mouse Olfactory Cyclic Nucleotide–Gated Cation Channel. *Neuron*, 17(4), 681–693. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80200-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80200-7)
- Bryche, B., St Albin, A., Murri, S., Lacôte, S., Pulido, C., Ar Gouilh, M., Lesellier, S., Servat, A., Wasniewski, M., Picard-Meyer, E., Monchatre-Leroy, E., Volmer, R., Rampin, O., Le Goffic, R., Marianneau, P., & Meunier, N. (2020). Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian

hamsters. *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, 579–586.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.032>

Burghart Messtechnik GmbH. (2021). *ODOFIN™ Online-Shop*. [https://www.burghart-mt.de/bilder/585\\_extended\\_test\\_n-butanol\\_im\\_halter\\_x50\\_y50\\_490x300.png](https://www.burghart-mt.de/bilder/585_extended_test_n-butanol_im_halter_x50_y50_490x300.png)

Bushdid, C., Magnasco, M., Vasshall, L., & Keller, A. (2014). *Humans Can Discriminate More than 1 Trillion Olfactory Stimuli*. *343(6177)*, 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>

Butowt, R., Bilinska, K., & von Bartheld, C. S. (2023). Olfactory dysfunction in COVID-19: New insights into the underlying mechanisms. *Trends in Neurosciences*, 46(1), 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>

Cameron, E. (2014). Pregnancy and olfaction: A review. *Frontiers in psychology*, 5, 67. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00067>

Canas, L. S., Molteni, E., Deng, J., Sudre, C. H., Murray, B., Kerfoot, E., Antonelli, M., Rjoob, K., Pujol, J. C., Polidori, L., May, A., Österdahl, M. F., Whiston, R., Cheetham, N. J., Bowyer, V., Spector, T. D., Hammers, A., Duncan, E. L., Ourselin, S., ... Modat, M. (2023). Profiling post-COVID-19 condition across different variants of SARS-CoV-2: A prospective longitudinal study in unvaccinated wild-type, unvaccinated alpha-variant, and vaccinated delta-variant populations. *The Lancet Digital Health*, 5(7), e421–e434. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(23\)00056-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(23)00056-0)

Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(2), 379–388. <https://doi.org/10.1002/gps.4756>

Cavazzana, A., Larsson, M., Münch, M., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *The Laryngoscope*, 128(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/lary.26606>

Chen, B., Benzien, C., Faria, V., Ning, Y., Cuevas, M., Linke, J., Croy, I., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Symptoms of Depression in Patients with Chemosensory Disorders. *ORL*, 83(3), 135–143. <https://doi.org/10.1159/000513751>

Chen, S., & Wang, S. (2023). The immune mechanism of the nasal epithelium in COVID-19–related olfactory dysfunction. *Frontiers in Immunology*, 14, 1045009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1045009>

Chou, K. L., Lenhart, A., Koeppe, R. A., & Bohnen, N. I. (2014). Abnormal MoCA and Normal Range MMSE scores in Parkinson disease without dementia: Cognitive and Neurochemical

- Correlates. *Parkinsonism & related disorders*, 20(10), 1076–1080. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.008>
- Ciesielska, N., Sokołowski, R., Mazur, E., Podhorecka, M., Polak-Szabela, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatria Polska*, 50(5), 1039–1052. <https://doi.org/10.12740/PP/45368>
- Coelho, D. H., Reiter, E. R., Budd, S. G., Shin, Y., Kons, Z. A., & Costanzo, R. M. (2021). Quality of life and safety impact of COVID-19 associated smell and taste disturbances. *American Journal of Otolaryngology*, 42(4), 103001. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103001>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*.
- Croy, I., Lange, K., Krone, F., Negoias, S., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2009). Comparison between Odor Thresholds for Phenyl Ethyl Alcohol and Butanol. *Chemical Senses*, 34(6), 523–527. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp029>
- Croy, I., Olgun, S., Mueller, L., Schmidt, A., Muench, M., Hummel, C., Gisselmann, G., Hatt, H., & Hummel, T. (2015). Peripheral adaptive filtering in human olfaction? Three studies on prevalence and effects of olfactory training in specific anosmia in more than 1600 participants. *Cortex*, 73, 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.08.018>
- Croy, I., Yarina, S., & Hummel, T. (2013). Enhanced parosmia and phantosmia in patients with severe depression. *Psychological Medicine*, 43(11), 2460–2464. <https://doi.org/10.1017/S0033291713001773>
- Da Ré, A., Gurgel, L., Buffon, G., Moura, W., Vidor, D., & Maahs, M. (2018). Tobacco Influence on Taste and Smell: Systematic Review of the Literature. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 22(1), 81–87. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597921>
- Damm, M., Pikart, L., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Damm, M., Schmitl, L., Müller, C. A., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). Diagnostik und Therapie von Riechstörungen. *HNO*, 67(4), 274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>
- Davis, R. L. (2004). Olfactory Learning. *Neuron*, 44 (1), 31–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.008>

- Del Brutto, O., Wu, S., Mera, R., Costa, A., Recalde, B., & Issa, N. (2021). Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *European Journal of Neurology*, 10.1111/ene.14775. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J.-P. (2013). *Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions*. 68, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- Derntl, B., Schöpf, V., Kollndorfer, K., & Lanzenberger, R. (2013). Menstrual Cycle Phase and Duration of Oral Contraception Intake Affect Olfactory Perception. *Chemical Senses*, 38(1), 67–75. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs084>
- DGHNO KHC, DGAUM, DGKJ, & DGN. (2016). *S2k-Leitlinie: Riech- und Schmeckstörungen. AWMF Leitlinie 017/050*, 59. AWMF online. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-050l\\_S2k\\_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen\\_2021-04-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2021-04-abgelaufen.pdf)
- Doty, R. L. (1991). Olfactory Capacities in Aging and Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 640(1), 20–27. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb00185.x>
- Doty, R. L. (2015a). Clinical Disorders of Olfaction. In *Handbook of Olfaction and Gustation* (S. 375–402). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118971758.ch17>
- Doty, R. L. (2015b). *Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic*. 1, 28–33.
- Doty, R. L. (2019). Chapter 1—Epidemiology of smell and taste dysfunction. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 3–13). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00001-0>; (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444638557000010>)
- Doty, R. L., Snyder, P. J., Huggins, G. R., & Lowry, L. D. (1981). Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 95(1), 45–60. <https://doi.org/10.1037/h0077755>
- 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>
- Fleiner, F., Lau, L., & Göktas, Ö. (2012). Active Olfactory Training for the treatment of Smelling Disorders. *Ear, Nose & Throat Journal*, 91(5), 198–215. <https://doi.org/10.1177/014556131209100508>



- Fontana, L., Albayay, J., Fernández-Prieto, I., & Zampini, M. (2022). Olfactory habituation to food and nonfood odours. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 76(6), 1209–1219. <https://doi.org/10.1177/17470218221115046>
- Fontana, L., Albayay, J., Vlachou, I., & Zampini, M. (2023). The effect of perceived odour edibility induced via conditioning on olfactory habituation. *Food Quality and Preference*, 108(104879), 10. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2023.104876>
- Frasnelli, J., Landis, B., Heilmann, S., Hauswald, B., Hüttenbrink, K., Lacroix, J., Leopold, D., & Hummel, T. (2004). Clinical presentation of qualitative olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 261(7). <https://doi.org/10.1007/s00405-003-0703-y>
- Freitas, S., Simões, M., Marôco, J., Alves, L., & Santana, I. (2012). Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(2), 242–250. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001573>
- Geißler, K., Reimann, H., Gudziol, H., Bitter, T., & Guntinas-Lichius, O. (2014). Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- Geithe, C., Protze, J., Kreuchwig, F., Krause, G., & Krautwurst, D. (2017). Structural determinants of a conserved enantiomer-selective carvone binding pocket in the human odorant receptor OR1A1. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 74(22), 4209–4229. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2576-z>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- 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*, 281(1), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08283-4>
- Gerkin, R. C., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Joseph, P. V., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Steele, K. E., Farruggia, M. C., Pellegrino, R., Pepino, M. Y., Bouysset, C., Soler, G. M., Pereda-Loth, V., Dibattista, M., Cooper, K. W., Croijmans, I., Di Pizio, A., Ozdener, M. H., Fjaeldstad, A. W., ... Parma, V. (2020a). Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms. *Chemical Senses*, 46, bjaa081. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa081>
- Gerkin, R. C., Ohla, K., Veldhuizen, M. G., Joseph, P. V., Kelly, C. E., Bakke, A. J., Steele, K. E., Farruggia, M. C., Pellegrino, R., Pepino, M. Y., Bouysset, C., Soler, G. M., Pereda-Loth, V., Dibattista, M., Cooper, K. W., Croijmans, I., Di Pizio, A., Ozdener, M. H., Fjaeldstad, A.

- W., ... Parma, V. (2020b). Recent Smell Loss Is the Best Predictor of COVID-19 Among Individuals With Recent Respiratory Symptoms. *Chemical Senses*, *46*, bjaa081. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa081>
- Gierus, J., Mosiolek, A., Koweszko, T., Wnukiewicz, P., Kozyra, O., & Szulc, A. (2015). The Montreal Cognitive Assessment as a preliminary assessment tool in general psychiatry. *General Hospital Psychiatry*, *37*(5), 476–480. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.05.011>
- Gilbert, C. D., Sigman, M., & Crist, R. E. (2001). The Neural Basis of Perceptual Learning. *Neuron*, *31*(5), 681–697. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00424-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00424-X)
- Glusman, G., Yanai, I., Rubin, I., & Lancet, D. (2001). The Complete Human Olfactory Subgenome. *Genome Research*, *11*(5), 685–702. <https://doi.org/10.1101/gr.171001>
- Grabe, V., & Sachse, S. (2018). Fundamental principles of the olfactory code. *Bio Systems*, *164*, 94–101. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2017.10.010>
- Graves, A., Bowen, J., Rajaram, L., McCormick, W., McCurry, S., Schellenberg, G., & Larson, E. (1999). Impaired olfaction as a marker for cognitive decline: Interaction with apolipoprotein E 4 status. *Neurology*, *53*(7), 1480–1480. <https://doi.org/10.1212/WNL.53.7.1480>
- Graziadei, P., & Monti Graziadei, G. (1979). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. I. Morphological aspects of differentiation and structural organization of the olfactory sensory neurons. *Journal of Neurocytology*, *8*(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/BF01206454>
- Graziadei, P., & Monti Graziadei, G. (1980). Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. III. Deafferentation and reinnervation of the olfactory bulb following section of the fila olfactoria in rat. *Journal of Neurocytology*, *9*(2), 145–162. <https://doi.org/10.1007/BF01205155>
- Gudziol, V., Lötsch, J., Hähner, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). Clinical Significance of Results from Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, *116*(10), 1858–1863. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000234915.51189.cb>
- Haag, F., Ahmed, L., Reiss, K., Block, E., Batista, V. S., & Krautwurst, D. (2020). Copper-mediated thiol potentiation and mutagenesis-guided modeling suggest a highly conserved copper-binding motif in human OR2M3. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *77*(11), 2157–2179. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03279-y>
- Haehner, A., Henkel, S., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Reuner, U., Reichmann, H., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with and without temporal lobe resection. *Epilepsy & Behavior*, *25*(4), 477–480. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.011>

- Haehner, A., & Hummel, T. (2020). Letter to the Editor: Parosmia as an Early Symptom of Acute SARS-CoV-2 Infection. *Deutsches Aerzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0328>
- Haehner, A., Tosch, C., Wolz, M., Klingelhoef, L., Fauser, M., Storch, A., Reichmann, H., & Hummel, T. (2013). Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 8(4), e61680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061680>
- Hasin, Y., Olender, T., Khen, M., Gonzaga-Jauregui, C., Kim, P. M., Urban, A. E., Snyder, M., Gerstein, M. B., Lancet, D., & Korbel, J. O. (2008). High-Resolution Copy-Number Variation Map Reflects Human Olfactory Receptor Diversity and Evolution. *PLOS Genetics*, 4(11), e1000249. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000249>
- Hatt, H. (2006). Geruch. In R. Schmidt & H.-G. Schaible (Hrsg.), *Neuro- und Sinnesphysiologie* (5., neu bearbeitete Auflage). Springer-Verlag.
- Hawkins, M., Gathright, E., Gunstad, J., Dolansky, M., Redle, J., Josephson, R., Moore, S., & Hughes, J. (2014). The MoCA and MMSE as Screeners for Cognitive Impairment in a Heart Failure Population: A Study with Comprehensive Neuropsychological Testing. *Heart & Lung: the journal of critical care*, 43(5), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.05.011>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G., & Hummel, T. (2010). Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(10), 1062–1067. <https://doi.org/10.1080/13803391003683070>
- Henning, H. (1916). *Der Geruch*. Internet Archive. <http://archive.org/details/HansHenning1916>
- Hick, C., & Hick, A. (Hrsg.). (2013a). Funktionsprinzipien des Nervensystems. In *Mediscript Kurzlehrbuch Physiologie* (7. Aufl., S. 291–312). Elsevier GmbH.
- Hick, C., & Hick, A. (Hrsg.). (2013b). Geschmack und Geruch. In *Mediscript Kurzlehrbuch Physiologie* (7. Aufl., S. 435–442). Elsevier GmbH.
- Holbrook, E., Leopold, D., & Schwob, J. (2005). Abnormalities of Axon Growth in Human Olfactory Mucosa. *The Laryngoscope*, 115(12), 2144–2154. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000181493.83661.CE>
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738–1745. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34b47>
- Hopkins, C., Alanin, M., Philpott, C., Harries, P., Whitcroft, K., Qureishi, A., Anari, S., Ramakrishnan, Y., Sama, A., Davies, E., Stew, B., Gane, S., Carrie, S., Hathorn, I., Bhalla, R., Kelly, C., Hill, N., Boak, D., & Nirmal Kumar, B. (2021). Management of new onset loss of

- sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clinical Otolaryngology*, 46(1), 16–22. <https://doi.org/10.1111/coa.13636>
- Hopkins, C., Gillett, S., Slack, R., Lund, V. j., & Browne, J. p. (2009). Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical Otolaryngology*, 34(5), 447–454. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x>
- Hörberg, T., Sekine, R., Overbeck, C., Hummel, T., & Olofsson, J. K. (2023). A parosmia severity index based on word-classification predicts olfactory abilities and impairment. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-07893-2>
- Hummel, T., Hähner, A., Witt, M., & Landis, B. (2007). Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO*, 55(10), 827–838. <https://doi.org/10.1007/s00106-007-1593-x>
- Hummel, T., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(2), 116–121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, T., Power Guerra, N., Gunder, N., Hähner, A., & Menzel, S. (2023). Olfactory Function and Olfactory Disorders. *Laryngo- Rhino- Otologie*, 102(Suppl 1), S67–S92. <https://doi.org/10.1055/a-1957-3267>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The 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., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology Journal*, 56(4). <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., & Welge-Lüssen, A. (2009). *Riech- und Schmeckstörungen* (1. Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Hummel, T., Whitcroft, K., Andrews, P., Altundag, A., Cinghi, C., Costanzo, R., Damm, M., Frasnelli, J., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Holbrook, E., Hong, S., Hornung, D., Huttenbrink, K., Kamel, R., Kobayashi, M., Konstantinidis, I., Landis, B., ... Welge-Luessen, A. (2017). Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology Journal*, 54(26), 1–30. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.248>

- Hummel, T., Whitcroft, K., Rueter, G., & Haehner, A. (2017). Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *274*(7), 2819–2825. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4576-x>
- Hüttenbrink, K.-B., Hummel, T., Berg, D., Gasser, T., & Hähner, A. (2013). Riechstörungen: Häufig im Alter und wichtiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt Online*, *110*(1–2), 1–7. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0001>
- Hwang, B. Y., Mampre, D., Penn, R., Anderson, W. S., Kang, J., & Kamath, V. (2020). Olfactory Testing in Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *20*(12), 65. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01083-x>
- Hwang, C.-S. (2006). *Olfactory Neuropathy in Severe Acute Respiratory Syndrome: Report of A Case*. *15*(1), 3.
- Izquierdo-Dominguez, A., Rojas-Lechuga, M., Mullol, J., & Alobid, I. (2020). Olfactory Dysfunction in the COVID-19 Outbreak. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *30*(5), 317–326. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0567>
- Jacobson, S., Blanchard, M., Connolly, C., Cannon, M., & Garavan, H. (2011). An fMRI investigation of a novel analogue to the Trail-Making Test. *Brain and Cognition*, *77*(1), 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.06.001>
- Jafari, A., Lehmann, A., & Metson, R. (2021). Is Olfactory Training Effective Treatment for Postinfectious Smell Loss? *The Laryngoscope*, *131*(6), 1198–1199. <https://doi.org/10.1002/lary.28902>
- Janssen, M., Bosch, M., Koopmans, P., & Kessels, R. (2015). Validity of the Montreal Cognitive Assessment and the HIV Dementia Scale in the assessment of cognitive impairment in HIV-1 infected patients. *Journal of Neurovirology*, *21*(4), 383–390. <https://doi.org/10.1007/s13365-015-0324-4>
- Jiang, Y., & Matsunami, H. (2015). Mammalian odorant receptors: Functional evolution and variation. *Current Opinion in Neurobiology*, *34*, 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.014>
- Joshi, A., Han, P., Faria, V., Larsson, M., & Hummel, T. (2020). Neural processing of olfactory-related words in subjects with congenital and acquired olfactory dysfunction. *Scientific Reports*, *10*, 14377. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71245-x>
- Junqueira, L., & Carneiro, J. (Hrsg.). (1996). *Histologie* (6. Aufl.). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-07780-1>
- Kajiya, K., Inaki, K., Tanaka, M., Haga, T., Kataoka, H., & Touhara, K. (2001). Molecular Bases of Odor Discrimination: Reconstitution of Olfactory Receptors that Recognize Overlapping

- Sets of Odorants. *The Journal of Neuroscience*, 21(16), 6018–6025.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-06018.2001>
- Kerr, D. S., Von Dannecker, L. E. C., Davalos, M., Michaloski, J. S., & Malnic, B. (2008). Ric-8B interacts with G $\alpha$ olf and G $\gamma$ 13 and co-localizes with G $\alpha$ olf, G $\beta$ 1 and G $\gamma$ 13 in the cilia of olfactory sensory neurons. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 38(3), 341–348.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.03.006>
- Keverne, E. B. (1995). Olfactory learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 5, 482–488.  
[https://doi.org/10.1016/0959-4388\(95\)80009-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(95)80009-3)
- Khan, M., Yoo, S.-J., Clijsters, M., Backaert, W., Vanstapel, A., Speleman, K., Lietaer, C., Choi, S., Hether, T. D., Marcelis, L., Nam, A., Pan, L., Reeves, J. W., Van Bulck, P., Zhou, H., Bourgeois, M., Debaveye, Y., De Munter, P., Gunst, J., ... Van Gerven, L. (2021). Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*, 184(24), 5932-5949.e15.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027>
- Kim, B., Park, J. Y., Kim, E. J., Kim, B. G., Kim, S. W., & Kim, S. W. (2019). The neuroplastic effect of olfactory training to the recovery of olfactory system in mouse model. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 9(7), 715–723. <https://doi.org/10.1002/alr.22320>
- Kim, B.-Y., Park, J., Kim, E., & Kim, B. (2020). Olfactory Ensheathing Cells Mediate Neuroplastic Mechanisms After Olfactory Training in Mouse Model. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 34(2), 217–229. <https://doi.org/10.1177/1945892419885036>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C., Trattng, S., & Schöpf, V. (2015). 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>
- Kondo, K., Kikuta, S., Ueha, R., Suzukawa, K., & Yamasoba, T. (2020). Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 208. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00208>

- Konstantinidis, I., Muelle, A., Frasnelli, J., Reden, J., Quante, G., Damm, M., & Hummel, T. (2006). Post-infectious olfactory dysfunction exhibits a seasonal pattern. *Rhinology*, *44*(2), 135–139.
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, *123*(12), E85–E90. <https://doi.org/10.1002/lary.24390>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., & Constantinidis, J. (2016). Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology Journal*, *54*(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>
- Kulaga, H. M., Leitch, C. C., Eichers, E. R., Badano, J. L., Lesemann, A., Hoskins, B. E., Lupski, J. R., Beales, P. L., Reed, R. R., & Katsanis, N. (2004). Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature Genetics*, *36*(9), Article 9. <https://doi.org/10.1038/ng1418>
- Lam, B., Middleton, L., Masellis, M., Stuss, D., Harry, R., Kiss, A., & Black, S. (2013). Criterion and Convergent Validity of the Montreal Cognitive Assessment with Screening and Standardized Neuropsychological Testing. *Journal of the American Geriatrics Society*, *61*(12), 2181–2185. <https://doi.org/10.1111/jgs.12541>
- Landis, B., Frasnelli, J., Croy, I., & Hummel, T. (2010). Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. *The Laryngoscope*, *120*(8), 1707–1713. <https://doi.org/10.1002/lary.20955>
- Li, F., Ponissery-Saidu, S., Yee, K. K., Wang, H., Chen, M.-L., Iguchi, N., Zhang, G., Jiang, P., Reisert, J., & Huang, L. (2013). Heterotrimeric G Protein Subunit Gy13 Is Critical to Olfaction. *Journal of Neuroscience*, *33*(18), 7975–7984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5563-12.2013>
- Lima, C., Escada, P., Pratas-Vital, J., Branco, C., Arcangeli, C., Lazzeri, G., Santana Maia, C., Capucho, C., Hasse-Ferreira, A., & Peduzzi, J. (2010). Olfactory Mucosal Autografts and Rehabilitation for Chronic Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *24*(1), 10–22. <https://doi.org/10.1177/1545968309347685>
- Liu, D., Sabha, M., Damm, M., Philpott, C., Oleszkiewicz, A., Hähner, A., & Hummel, T. (2021). Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training. *The Laryngoscope*, *131*(3), 618–623. <https://doi.org/10.1002/lary.29277>
- Livermore, A. (2004). The Influence of Training on Chemosensory Event-related Potentials and Interactions between the Olfactory and Trigeminal Systems. *Chemical Senses*, *29*(1), 41–51. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh013>

- Ilera, R., & Buzhardt, L. (2022). *How Dogs Use Smell to Perceive the World*. VCA Animal Hospitals. <https://vcahospitals.com/know-your-pet/how-dogs-use-smell-to-perceive-the-world>
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). Geruchsorgan. In R. Lüllmann-Rauch & E. Asan (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Histologie* (6., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Mackay-Sim, A., Johnston, A. N. B., Owen, C., & Burne, T. H. J. (2006). Olfactory Ability in the Healthy Population: Reassessing Presbyosmia. *Chemical Senses*, *31*(8), 763–771. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjl019>
- Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology Journal*, *0*(0), 0–0. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>
- Mainland, J. D., Keller, A., Li, Y. R., Zhou, T., Trimmer, C., Snyder, L. L., Moberly, A. H., Adipietro, K. A., Liu, W. L. L., Zhuang, H., Zhan, S., Lee, S. S., Lin, A., & Matsunami, H. (2014). The missense of smell: Functional variability in the human odorant receptor repertoire. *Nature Neuroscience*, *17*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/nn.3598>
- Manzini, I., Schild, D., & Di Natale, C. (2022). Principles of odor coding in vertebrates and artificial chemosensory systems. *Physiological Reviews*, *102*(1), 61–154. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2020>
- Marino-Sanchez, F. S., Alobid, I., Cantellas, S., Alberca, C., Guilemany, J. M., Canals, J. M., De Haro, J., & Mullo, J. (2010). Smell training increases cognitive smell skills of wine tasters compared to the general healthy population. The WINECAT Study. *Rhinology Journal*, *48*(3), 273–276. <https://doi.org/10.4193/Rhino09.206>
- Maßberg, D., & Hatt, H. (2018). Human Olfactory Receptors: Novel Cellular Functions Outside of the Nose. *Physiological Reviews*, *98*(3), 1739–1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2017>
- McLennan, S., Mathias, J., Brennan, L., & Stewart, S. (2011). Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Screening Test for Mild Cognitive Impairment (MCI) in a Cardiovascular Population. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *24*(1), 33–38. <https://doi.org/10.1177/0891988710390813>
- Meller, S., Al Khatri, M. S. A., Alhammedi, H. K., Álvarez, G., Alvergnat, G., Alves, L. C., Callewaert, C., Caraguel, C. G. B., Carancci, P., Chaber, A.-L., Charalambous, M., Desquilbet, L., Ebberts, H., Ebberts, J., Grandjean, D., Guest, C., Guyot, H., Hielm-Björkman, A., Hopkins, A., ... Volk, H. A. (2022). Expert considerations and consensus for using dogs to



- detect human SARS-CoV-2-infections. *Frontiers in Medicine*, 9, 1015620. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1015620>
- Menashe, I., Man, O., Lancet, D., & Gilad, Y. (2003). Different noses for different people. *Nature Genetics*, 34(2), 143–144. <https://doi.org/10.1038/ng1160>
- Mense, S. (2010). ZNS - funktionelle Systeme. In G. Aumüller (Hrsg.), *Duale Reihe Anatomie* (2., überarbeitete). Thieme.
- Menzel, S., Hummel, T., Schäfer, L., Hummel, C., & Croy, I. (2019). Olfactory change detection. *Biological Psychology*, 140, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.11.010>
- Mignot, C., Nahrath, P., Sinding, C., & Hummel, T. (2021). Older and Young Adults Experience Similar Long-Term Olfactory Habituation. *Chemical Senses*, 46, bjaa080. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa080>
- Moran, D. T., Jafek, B. W., Eller, P. M., & Rowley III, J. C. (1992). Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microscopy Research and Technique*, 23(2), 103–110. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230202>
- Moreno-Estrada, A., Casals, F., Ramirez-Soriano, A., Oliva, B., Calafell, F., Bertranpetit, J., & Bosch, E. (2007). Signatures of Selection in the Human Olfactory Receptor OR511 Gene. *Molecular Biology and Evolution*, 25(1), 144–154. <https://doi.org/10.1093/molbev/msm240>
- Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., & Ward, H. J. (2008). Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10(5), 348–354. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>
- Morisky, D. E., Green, L., & Levine, D. (1986). Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of medication Adherence. *Medical Care*, 24(1), 67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
- Morrison, E., & Costanzo, R. (1992). Morphology of olfactory epithelium in humans and other vertebrates. *Microscopy Research and Technique*, 23(1), 49–61. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230105>
- Mukherjee, T., Sakthivel, R., Fong, H., McStea, M., Chong, M., Omar, S., Chin, A., Kamaruzzaman, S., Kamarulzaman, A., Rajasuriar, R., & Cysique, L. (2018). Utility of Using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Screening Tool for HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HAND) In Multi-Ethnic Malaysia. *AIDS and behavior*, 22(10), 3226–3233. <https://doi.org/10.1007/s10461-018-2073-x>
- Murphy, C., Schubert, C., Cruickshanks, K., Klein, B., Klein, R., & Nondahl, D. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>

- Nachnani, S., Majerus, G., Lenton, P., Hodges, J., & Magallanes, E. (2005). Effects of training on odor judges scoring intensity. *Oral Diseases*, *11*(s1), 40–44. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01088.x>
- Nasreddine, Z., Phillips, N., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J., & 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>
- Nordin, S., Monsch, A., & Murphy, C. (1995). Unawareness of Smell Loss in Normal Aging and Alzheimer's Disease: Discrepancy between Self-Reported and Diagnosed Smell Sensitivity. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *50B*(4), P187–P192. <https://doi.org/10.1093/geronb/50B.4.P187>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022). Olfactory training with Aromastics: Olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *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., 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>
- Olofsson, J. K., Ekström, I., Larsson, M., & Nordin, S. (2021). Olfaction and Aging: A Review of the Current State of Research and Future Directions. *i-Perception*, *12*(3), 1–24. <https://doi.org/10.1177/20416695211020331>
- Olofsson, J. K., Ekström, I., Lindström, J., Syrjänen, E., Stigsdotter-Neely, A., Nyberg, L., Jons-son, S., & Larsson, M. (2020). Smell-Based Memory Training: Evidence of Olfactory Learning and Transfer to the Visual Domain. *Chemical Senses*, *45*(7), 593–600. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa049>
- Olofsson, J. K., & Gottfried, J. A. (2015). The muted sense: Neurocognitive limitations of olfactory language. *Trends in cognitive sciences*, *19*(6), 314–321. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.007>

- Oudman, E., Postma, A., Van der Stigchel, S., Appelhof, B., Wijnia, J., & Nijboer, T. (2014). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is Superior to the Mini Mental State Examination (MMSE) in Detection of Korsakoff's Syndrome. *The Clinical Neuropsychologist*, 28(7), 1123–1132. <https://doi.org/10.1080/13854046.2014.960005>
- Pekala, K., Chandra, R., & Turner, J. (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>
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, 129(8), 1737–1743. <https://doi.org/10.1002/lary.27832>
- Pellegrino, R., Sinding, C., De Wijk, R. A., & Hummel, T. (2017). Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiology & Behavior*, 177, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.04.006>
- Pevsner, J., Reed, R. R., Feinstein, P. G., & Snyder, S. H. (1988). Molecular Cloning of Odorant-Binding Protein: Member of a Ligand Carrier Family. *Science*, 241(4863), 336–339. <https://doi.org/10.1126/science.3388043>
- Pieniak, M., Oleszkiewicz, A., Avaro, V., Calegari, F., & Hummel, T. (2022). Olfactory training – Thirteen years of research reviewed. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 141, 104853. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104853>
- Pires, Í. de A. T., Steffens, S. T., Mocelin, A. G., Shibukawa, D. E., Leahy, L., Saito, F. L., Amadeu, N. T., Lopes, N. M. D., Garcia, E. C. D., Albanese, M. L., De Mari, L. F., Ferreira, I. M., Veiga, C. A., Jebahi, Y., Coifman, H., Fornazieri, M. A., & Hamerschmidt, R. (2022). Intensive Olfactory Training in Post-COVID-19 Patients: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 36(6), 780–787. <https://doi.org/10.1177/19458924221113124>
- Pirker-Kees, A., Platho-Elwischger, K., Hafner, S., Redlich, K., & Baumgartner, C. (2021). Hyposmia Is Associated with Reduced Cognitive Function in COVID-19: First Preliminary Results. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 50(1), 68–73. <https://doi.org/10.1159/000515575>
- Porter, D. B., Qu, L. P., Kahnt, T., & Gottfried, J. A. (2021). Aversive outcomes impact human olfactory discrimination learning and generalization. *Behavioral neuroscience*, 135(5), 642–653. <https://doi.org/10.1037/bne0000476>
- Qiao, X.-F., Bai, Y.-H., Wang, G.-P., Li, X., & Zheng, W. (2020). Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection

- during olfactory training. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 66, 18–24. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.18>
- Reden, J., Herting, B., Lill, K., Kern, R., & Hummel, T. (2011). Treatment of postinfectious olfactory disorders with minocycline: A double-blind, placebo-controlled study. *The Laryngoscope*, 121(3), 679–682. <https://doi.org/10.1002/lary.21401>
- Reden, J., Lill, K., Zahnert, T., Haehner, A., & Hummel, T. (2012). Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *The Laryngoscope*, 122(9), 1906–1909. <https://doi.org/10.1002/lary.23405>
- Reden, J., Maroldt, M., Fritz, A., Zahnert, T., & Hummel, T. (2006). A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. 139. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0157-0>
- Reden, J., Mueller, A., Mueller, C., Konstantinidis, I., Frasnelli, J., Landis, B. N., & Hummel, T. (2006). Recovery of Olfactory Function Following Closed Head Injury or Infections of the Upper Respiratory Tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 132, 265–269.
- Reinert, J. K., & Fukunaga, I. (2022). The facets of olfactory learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 76, 102623. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2022.102623>
- Robabeh, S., Mohammad, J. M., Reza, A., & Mahan, B. (2015). The Evaluation of Olfactory Function in Patients With Schizophrenia. *Global Journal of Health Science*, 7(6), 319–330. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n6p319>
- Ronnett, G. V., & Snyder, S. H. (1992). Molecular messengers of olfaction. *Trends in Neurosciences*, 15(12), 508–513. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90104-g](https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90104-g)
- Ruff, R. M., Light, R. H., Parker, S. B., & Levin, H. S. (1996). Benton Controlled Oral Word Association Test: Reliability and Updated Norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(4), 329–338. PMID: 14588937. [https://doi.org/10.1080/10887-6177/96\\$15.00+.00](https://doi.org/10.1080/10887-6177/96$15.00+.00)
- Saatci, O., Altundag, A., Duz, O. A., & Hummel, T. (2020). Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277(7), 2125–2132. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05939-3>
- Salvadori, E., Poggesi, A., Pracucci, G., Chiti, A., Ciolli, L., Del Bene, A., Di Donato, I., Marini, S., Nannucci, S., Orlandi, G., Pasi, M., Pescini, F., Valenti, R., Federico, A., Dotti, M., Bonuccelli, U., Inzitari, D., & Pantoni, L. (2021). Longitudinal changes in MoCA performances in patients with mild cognitive impairment and small vessel disease. Results from the VMCI-

- Tuscany Study. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior*, 2, 100008. <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2021.100008>
- Schriever, V., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing Olfactory Deterioration: Olfactory Training May Be of Help in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384–386. <https://doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Schwab, W. (2011). Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In R. Funk, G. Herrmann, J. Kirsch, D. Lorke, C. May, W. Schwab, & A. Winkelmann (Hrsg.), *Taschenlehrbuch Anatomie* (1. Aufl.). Thieme.
- Schwob, J. (2002). Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record*, 269(1), 33–49. <https://doi.org/10.1002/ar.10047>
- Schwob, J., Youngentob, S., Ring, G., Iwema, C., & Mezza, R. (1999). Reinnervation of the rat olfactory bulb after methyl bromide-induced lesion: Timing and extent of reinnervation. *Journal of Comparative Neurology*, 412(3), 439–457. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990927\)412:3<439::AID-CNE5>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990927)412:3<439::AID-CNE5>3.0.CO;2-H)
- Segal, N. L., Topolski, T. D., Wilson, S. M., Brown, K. W., & Araki, L. (1995). Twin analysis of odor identification and perception. *Physiology & Behavior*, 57(3), 605–609. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)00328-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)00328-3)
- Shirasu, M., Yoshikawa, K., Takai, Y., Nakashima, A., Takeuchi, H., Sakano, H., & Touhara, K. (2014). Olfactory Receptor and Neural Pathway Responsible for Highly Selective Sensing of Musk Odors. *Neuron*, 81(1), 165–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.021>
- Sinding, C., Valadier, F., Al-Hassani, V., Feron, G., Tromelin, A., Kontaris, I., & Hummel, T. (2017). New determinants of olfactory habituation. *Scientific Reports*, 7, 41047. <https://doi.org/10.1038/srep41047>
- Soler, Z., Patel, Z., Turner, J., & Holbrook, E. (2020). A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(7), 814–820. <https://doi.org/10.1002/alr.22578>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology Journal*, 55(1). <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Spehr, M., Gisselmann, G., Poplawski, A., Riffell, J. A., Wetzel, C. H., Zimmer, R. K., & Hatt, H. (2003). Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis. *Science*, 299(5615), 2054–2058. <https://doi.org/10.1126/science.1080376>
- Stevenson, R. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>

- Test d2. (2021). In *Wikipedia*. [https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Test\\_d2&oldid=209453514](https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Test_d2&oldid=209453514)
- Tosin, M. H. S., de Oliveira, B. G. R. B., Goetz, C. G., Morisky, D. E., McConvey, V., Skorvanek, M., Schrag, A., Martinez-Martin, P., Stebbins, G. T., & members of the International Parkinson and Movement Disorder Society Clinical Outcome Assessments (MDS-COA) Scientific Evaluation Committee. (2022). Rating Scales for Medication Adherence in Parkinson's Disease: A Systematic Review for Critique and Recommendations. *Movement Disorders Clinical Practice*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/mdc3.13586>
- Trepel, M. (2022). *Neuroanatomie. Struktur und Funktion* (8.). Elsevier GmbH.
- v. Brunn, A. (1892). *Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der menschlichen Nasenhöhle*. (39). *Archiv f. mikrosk. Anatomie*.
- 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. (2023). Does Olfactory Training Improve Brain Function and Cognition? A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 1–37. <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>
- Verbeurgt, C., Wilkin, F., Tarabichi, M., Gregoire, F., Dumont, J. E., & Chatelain, P. (2014). Profiling of Olfactory Receptor Gene Expression in Whole Human Olfactory Mucosa. *PLoS ONE*, 9(5), e96333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096333>
- von der Brelie, L., Becker, C., & von der Brelie, C. (2020). Parosmia as an Early Symptom of Acute SARS-CoV-2 Infection. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(18), 328. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0328>
- Walker, A., Hopkins, C., & Surda, P. (2020). Use of Google Trends to investigate loss-of-smell-related searches during the COVID-19 outbreak. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(7), 839–847. <https://doi.org/10.1002/alr.22580>
- Walliczek-Dworschak, U., Pellegrino, R., Lee, S., Hummel, C., Hähner, A., & Hummel, T. (2016). Olfactory Performance Can Be Influenced by the Presentation Order, Background Noise, and Positive Concurrent Feedback. *Chemical Senses*, 41(8), 697–701. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw079>
- Wegener, B., 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>

- Wester, A., Westhoff, J., Kessels, R., & Egger, J. (2013). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a measure of severity of amnesia in Patients with alcohol-related cognitive impairments and Korsakoff Syndrome. *Clinical Neuropsychiatry*, *10*, 134–141.
- Whissell-Buechy, D., & Amoore, J. E. (1973). Odour-Blindness to Musk: Simple Recessive Inheritance. *Nature*, *242*(5395), Article 5395. <https://doi.org/10.1038/242271a0>
- Whitcroft, K. L., Altundag, A., Balungwe, P., Boscolo-Rizzo, P., Douglas, R., Enecilla, M. L. B., Fjaeldstad, A. W., Fornazieri, M. A., Frasnelli, J., Gane, S., Gudziol, H., Gupta, N., Haehner, A., Hernandez, A. K., Holbrook, E. H., Hopkins, C., Hsieh, J. W., Huart, C., Husain, S., ... Hummel, T. (2023). Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*, *61*(33), 1–108. <https://doi.org/10.4193/Rhin22.483>
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2020). Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, *323*(24), 2512–2514. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
- Wilson, D. A., Fletcher, M. L., & Sullivan, R. M. (2004). Acetylcholine and Olfactory Perceptual Learning. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *11*(1), 28–34. <https://doi.org/10.1101/lm.66404>
- Wolfensberger, M. (2000). Sniffin'Sticks: A New Olfactory Test Battery. *Acta Oto-Laryngologica*, *120*(2), 303–306. <https://doi.org/10.1080/000164800750001134>
- Wong, S. T., Trinh, K., Hacker, B., Chan, G. C. K., Lowe, G., Gaggar, A., Xia, Z., Gold, G. H., & Storm, D. R. (2000). Disruption of the Type III Adenylyl Cyclase Gene Leads to Peripheral and Behavioral Anosmia in Transgenic Mice. *Neuron*, *27*(3), 487–497. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00060-X)
- World Medical Association. (2001). World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, *79*(4), 373–374.
- Xiao, W., Sun, Z., Yan, X., Gao, X., Lv, Q., & Wei, Y. (2021). Differences in olfactory habituation between orthonasal and retronasal pathways. *The Journal of Physiological Sciences*, *71*(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12576-021-00822-0>
- Young, J. M., Endicott, R. M., Parghi, S. S., Walker, M., Kidd, J. M., & Trask, B. J. (2008). Extensive Copy-Number Variation of the Human Olfactory Receptor Gene Family. *The American Journal of Human Genetics*, *83*(2), 228–242. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.07.005>
- Youngentob, S., & Kent, P. (1995). Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on an odorant identification task. *Brain Research*, *670*(1), 82–88. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01275-M](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01275-M)

Zhao, H., Ivic, L., Otaki, J. M., Hashimoto, M., Mikoshiba, K., & Firestein, S. (1998). Functional Expression of a Mammalian Odorant Receptor. *Science*, 279(5348), 237–242. <https://doi.org/10.1126/science.279.5348.237>



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der Nasenhöhle.....	6
Abbildung 2: Verschaltung olfaktorischer Sensorneurone.....	9
Abbildung 3: Ursachen von Riechstörungen in Deutschland (mod. n. Damm et al., 2019)....	21
Abbildung 4: Studiendesign.....	29
Abbildung 5: Schma des allgemeinen Studienablaufs.....	30
Abbildung 6: „Sniffin‘ Sticks“ Testbatterie.....	32
Abbildung 7: Spezifische Duftschwellen.....	37
Abbildung 8: Beispiel einiger Zeichen im d2-Test.....	40
Abbildung 9: Geruchsprisma nach Henning.....	42
Abbildung 10: Violinenplot der Altersverteilung.....	46
Abbildung 11: Subjektive Bewertungen des Riechvermögens.....	49
Abbildung 12: Ergebnisse der Riechtests in den Versuchsgruppen.....	52
Abbildung 13: Ergebnisse der Riechtests in den Trainingsgruppen.....	54
Abbildung 14: Duftkonzentrationsschwellen der Trainingsgruppen.....	56
Abbildung 15: Korrelationsmatrix.....	58
Abbildung 16: Vergleich der kognitiven Tests in den Versuchsgruppen.....	61
Abbildung 17: Vergleich der kognitiven Tests in den Trainingsgruppen.....	63
Abbildung 18: Allgemeine Morisky Skala (mod. n. Morisky et al., 1986).....	64

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zentrale Strukturen der Riechbahn und ihre Bedeutung.....	10
Tabelle 2: Häufigkeit spezifischer Anosmien beim Menschen.....	19
Tabelle 3: Überblick über die Terminologie des Riechvermögens.....	20
Tabelle 4: Symptome der Differentialdiagnose „postvirale Riechstörung“.....	22
Tabelle 5: Überblick über die Tests, sortiert nach Gruppen.....	31
Tabelle 6: Protokoll einer Schwellenuntersuchung.....	33
Tabelle 7: Protokoll eines Diskriminationstests.....	34
Tabelle 8: Protokoll des Identifikationstests.....	35
Tabelle 9: Bewertung des SDI-Summenwerts.....	36
Tabelle 10: Aufgaben mit Punkteverteilung im Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	38
Tabelle 11: Kennwerte des d2-R.....	41
Tabelle 12: Interpretation der modifizierten Morisky Skala.....	43
Tabelle 13: Übersicht über die Teilnehmenden.....	45
Tabelle 14: Verdünnungsstufen der Schwellentests.....	103
Tabelle 15: Normalverteilung des Alters.....	103
Tabelle 16: Qualitative Riechstörungen zum Ersttermin.....	104
Tabelle 17: Subjektive Bewertung des Riechvermögens nach Riechtraining.....	104
Tabelle 18: Klinisches Riechvermögen in den Versuchsgruppen.....	105
Tabelle 19: Ergebnisse der Riechtests nach Versuchsgruppen.....	105
Tabelle 20: Normalverteilung des „Sniffin‘ Sticks“-Tests bei Erstsitzung.....	105
Tabelle 21: Dunn-Bonferroni-Test für den „Sniffin‘ Sticks“-Tests bei Erstsitzung.....	107
Tabelle 22: Dunn-Bonferroni-Test für den Schwellentest von Carvon bei Erstsitzung.....	107
Tabelle 23: Allgemeine Entwicklung im „Sniffin‘ Sticks“-Test.....	108
Tabelle 24: Entwicklung im „Sniffin‘ Sticks“-Test.....	108
Tabelle 25: Entwicklung in den spezifischen Schwellentests nach Gruppen.....	109
Tabelle 26: Dunn-Bonferroni-Test für die Schwellenwerte von Carvon.....	110
Tabelle 27: Mediane der Schwellenkonzentrationen.....	110
Tabelle 28: Normalverteilungstest der Schwellenkonzentrationen.....	110
Tabelle 29: Wilcoxon-Tests für die Untersuchung der Wahrnehmungsschwellen.....	112
Tabelle 30: Versuchspersonen, die den MCID erreicht haben.....	112
Tabelle 31: Pearson-Korrelationen der kognitiven Tests bei Erstsitzung.....	113
Tabelle 32: Allgemeine Ergebnisse für die kognitiven Tests.....	113
Tabelle 33: Gruppierte Ergebnisse der kognitiven Tests bei Erstsitzung.....	114
Tabelle 34: Normalverteilung kognitiven Tests bei Erstsitzung.....	114
Tabelle 35: Ausgangsergebnisse der kognitiven Tests nach Versuchsgruppen.....	116
Tabelle 36: Ausgangsergebnisse der kognitiven Tests nach Trainingsgruppen.....	116

Tabelle 37: Gruppierte Ergebnisse der Entwicklung in den kognitiven Tests. ....	117
Tabelle 38: Adhärenz der Versuchspersonen an das Riechtraining. ....	118
Tabelle 39: Korrelation der modifizierten Morisky-Skala mit den Riechtests. ....	119

## Anhang

### A Tabellen

**Tabelle 14: Verdünnungsstufen der Schwellentests.**

Dargestellt sind die Verdünnungsstufen mit den enthaltenen Duftstoffkonzentrationen in Prozent (%). Die geringste Verdünnungsstufe enthält die höchste Konzentration Duftstoff und umgekehrt, die höchste Verdünnungsstufe enthält die geringste Konzentration Duftstoff. Für Phenylethylalkohol (PEA) wurde der Schwellentest der „Sniffin‘ Sticks“ verwendet (Kobal et al., 1996), die spezifischen Duftschwellen wurden selber hergestellt.

Verdünnungsstufe	PEA-Konzentration (%)	Verdünnungsstufe	Duftstoff-Konzentration (%) für spezifische Schwellentests
1	4	1	1
2	2	2	0,1
3	1	3	0,01
4	0,5	4	0,001
5	0,25	5	0,0001
6	0,125	6	0,00001
7	0,0625	7	0,000001
8	0,03125	8	0,0000001
9	0,015625		
10	0,0078125		
11	0,00390625		
12	0,00195313		
13	0,00097656		
14	0,00048828		
15	0,00024414		
16	0,00012207		

**Tabelle 15: Normalverteilung des Alters.**

Zu sehen sind das minimale, maximale und mittlere Alter in Jahren sowie die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für die Versuchsgruppen. P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe der Gesunden, R = klassisches, ER = erweitertes Riechtraining, RT = Riechtraining.

Gruppe	Alter			Shapiro-Wilk	df	p-Wert
	Min	Max	Median			
GK	20,17	56,66	33,48	0.92	20.00	0.107
GR	19,60	68,15	36,55	0.93	20.00	0.163
GER	20,51	68,94	37,38	0.94	20.00	0.257
PR	20,08	67,92	35,03	0.95	20.00	0.320
PER	20,06	75,24	37,80	0.92	20.00	0.110
Gesund + RT	19,60	68,94	37,21	0.940	40	.036

Dysosmie + RT	20,06	75,24	36,17	0.934	40	.021
---------------	-------	-------	-------	-------	----	------

**Tabelle 16: Qualitative Riechstörungen zum Ersttermin.**

Aufgeschlüsselt sind die Häufigkeiten von qualitativen Riechstörungen in den Patientengruppen nach Grad ihrer Ausprägung. Abkürzungen: P = Patientinnen und Patienten, G = Gruppe der Gesunden, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining.

Qualitative Riechstörung	Gesamt	PR		PER	
	[n]	[n; %]		[n; %]	
Parosmie Grad 0	1	-		1	5
Parosmie Grad 1	6	3	15	3	15
Parosmie Grad 2	16	8	40	8	40
Parosmie Grad 3	2	1	5	1	5
Phantosmie Grad 0	3	2	10	1	5
Phantosmie Grad 1	5	1	5	4	20
Phantosmie Grad 2	1	1	5	-	

**Tabelle 17: Subjektive Bewertung des Riechvermögens nach Riechtraining.**

Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests, Bonferroni-Test und Mann-Whitney-U-Test.

Abkürzungen: RV = Riechvermögen, RT = Riechtraining, ns = nicht signifikant.

	Kruskal-Wallis Test für unabhängige Stichproben		Bonferroni Test für multiple Vergleiche		
	F, df	p-Wert	Gesund vs. Gesund + RT	Gesund vs. Dysosmie + RT	Gesund + RT vs. Dysosmie + RT
Subjektives RV vor RT	42.76 2.00	<.001	>.05	<.001	<.001
Subjektives RV nach RT	28.54 2	<.001	>.05	<.001	<.001
Subjektives Aromaerkennung nach RT	18.26 2	<.001	>.05	<.001	<.001
Subjektive Parosmie nach RT	3.02 2.00	ns	-	-	-
Subjektive Phantosmie nach RT	1.46 2.00	ns	-	-	-
	Mann-Whitney U Test für unabhängige Stichproben. p-Wert				
Subjektives Dufterkennung nach RT		.045			
Subjektive Veränderung der Wahrnehmung der trainierten Düfte		ns	-	-	-

**Tabelle 18: Klinisches Riechvermögen in den Versuchsgruppen.**

Das klinische Riechvermögen wurde mit den „Sniffin‘ Sticks“ erhoben. Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gesunde, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining.

Klinisches Riechvermögen	Summe [n]	Gruppe [Anzahl n/ relativer Anteil in %]									
		GK	GR	GER	PR	PER					
Normosmie ( $SDI \geq 31$ )	63	17	85	18	90	19	95	5	25	4	20
Hyposmie ( $16 \leq SDI < 31$ )	28	3	15	2	10	1	5	13	65	9	45
Funktionelle Anosmie ( $SDI < 16$ )	9	-	-	-	-	-	-	2	10	7	35

**Tabelle 19: Ergebnisse der Riechtests nach Versuchsgruppen.**

Die Tabelle zeigt die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Ergebnisse der psychophysiologischen Riechtests zu Studienbeginn. Abkürzungen: SDI = Summenwert, zusammengesetzt aus S = Schwellen-, D = Diskriminations- und I = Identifikationstest, S... = Schwellenwerte für S<sub>D</sub> Damascenone, S<sub>C</sub> Carvon, und S<sub>SSBE</sub> Salicylsäurebenzylester, P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe der Gesunden, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining, RT = Riechtraining.

Teilttest	Versuchsgruppe					Trainingsgruppen	
	GK	GR	GER	PR	PER	G + RT	P + RT
S	M = 8,0	M = 6,99	M = 8,10	M = 4,02	M = 4,01	M = 7,54	M = 4,02
	SD = 1,53	SD = 1,90	SD = 2,02	SD = 3,01	SD = 2,92	SD = 2,02	SD = 2,93
D	M = 12,50	M = 13,20	M = 13,8	M = 10,50	M = 8,95	M = 13,5	M = 9,73
	SD = 1,76	SD = 1,54	SD = 1,77	SD = 2,95	SD = 3,22	SD = 1,66	SD = 3,15
I	M = 13,40	M = 13,55	M = 13,50	M = 10,05	M = 9,35	M = 13,53	M = 9,70
	SD = 1,82	SD = 1,15	SD = 1,47	SD = 3,44	SD = 3,33	SD = 1,30	SD = 3,36
SDI	M = 33,90	M = 33,74	M = 35,40	M = 24,58	M = 22,31	M = 34,57	M = 23,44
	SD = 3,33	SD = 2,93	SD = 3,22	SD = 8,00	SD = 8,74	SD = 3,15	SD = 8,35
S <sub>D</sub>	M = 3,68	M = 3,35	M = 3,15	M = 2,88	M = 2,5	M = 3,25	M = 2,69
	SD = 1,88	SD = 1,43	SD = 1,09	SD = 1,16	SD = 1,26	SD = 4,19	SD = 1,21
S <sub>C</sub>	M = 3,68	M = 4,39	M = 3,99	M = 3,26	M = 3,05	M = 4,19	M = 3,16
	SD = 1,58	SD = 1,66	SD = 0,69	SD = 1,10	SD = 1,27	SD = 1,27	SD = 1,18
S <sub>SSBE</sub>	M = 3,94	M = 3,18	M = 3,35	M = 2,91	M = 2,41	M = 3,26	M = 2,66
	SD = 2,18	SD = 1,61	SD = 1,43	SD = 1,18	SD = 1,17	SD = 1,50	SD = 1,19

**Tabelle 20: Normalverteilung des „Sniffin‘ Sticks“-Tests bei Erstsitzung.**

Dargestellt sind die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für die Teilttests des Sniffin‘ Sticks Test nach Versuchsgruppen sowie Trainingsgruppen bei Erstsitzung. Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und

Patienten, G = Gruppe der Gesunden, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining (RT).

<b>Teilttest</b>	<b>Gruppe</b>	<b>Shapiro-Wilk</b>	<b>df</b>	<b>p-Wert</b>
<i>S</i>	GK	.947	20	.318
	GR	.900	20	.041
	GER	.923	20	.113
	PR	.872	20	.013
	PER	.857	20	.007
	Gesund + RT	.933	40	.021
	Dysosmie + RT	.867	40	<.001
<i>D</i>	GK	.934	20	.187
	GR	.931	20	.162
	GER	.857	20	.007
	PR	.942	20	.260
	PER	.962	20	.583
	Gesund + RT	.908	40	.003
	Dysosmie + RT	.957	40	.134
<i>I</i>	GK	.929	20	.148
	GR	.901	20	.044
	GER	.918	20	.091
	PR	.909	20	.061
	PER	.946	20	.317
	Gesund + RT	.913	40	.005
	Dysosmie + RT	.929	40	.014
<i>SDI</i>	GK	.964	20	.629
	GR	.812	20	.001
	GER	.961	20	.567
	PR	.945	20	.295
	PER	.919	20	.095
	Gesund + RT	.939	40	.032
	Dysosmie + RT	.932	40	.019

**Tabelle 21: Dunn-Bonferroni-Test für den „Sniffin‘ Sticks“-Tests bei Erstsitzung.**

Die Versuchsgruppen unterschieden sich signifikant in ihrer zentralen Tendenz in den Ergebnissen des „Sniffin‘ Sticks“-Tests ( $H_S(4) = 36.98$ ,  $H_D(4) = 35.32$ ,  $H_I(4) = 34.04$ ,  $H_{SDI}(4) = 46.905$ ,  $p < .001$ ). Dies konnte auch für die Trainingsgruppen gezeigt werden ( $H_S(2) = 34.86$ ,  $H_D(2) = 32.82$ ,  $H_I(2) = 33.72$ ,  $H_{SDI}(2) = 45.122$ ,  $p < .001$ ). Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe der Gesunden, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining (RT).

Vergleichsgruppen	z-Wert	p-Wert	r	Vergleichsgruppen	z-Wert	p-Wert	r
<b>Schwellenwert</b>				<b>Diskriminationswert</b>			
PR – GK	4.026	.001	.475	PR – GK	1.978	.479	-
PR – GR	2.816	.049	.666	PR – GR	2.909	.036	.460
PR – GER	4.258	< .001	.703	PR – GER	3.860	.001	.610
PER – GK	4.214	< .001	.445	PER – GK	3.239	.012	.512
PER – GR	3.004	.027	.637	PER – GR	4.170	< .001	.659
PER – GER	4.446	< .001	.673	PER – GER	5.121	< .001	.810
G – G + RT	.564	.572		G – G + RT	1.624	.313	
G – P + RT	4.757	< .001	.614	G – P + RT	3.012	.008	.389
G + RT – P + RT	5.135	< .001	.574	G + RT – P + RT	5.678	< .001	.699
<b>Identifikationswert</b>				<b>SDI-Wert</b>			
PR – GK	3.386	.007	.535	PR – GK	3.582	.003	.566
PR – GR	3.530	.004	.558	PR – GR	3.626	.003	.573
PR – GER	3.480	.005	.550	PR – GER	4.817	< .001	.762
PER – GK	3.950	.001	.625	PER – GK	4.185	< .001	.662
PER – GR	4.093	< .001	.647	PER – GR	4.228	< .001	.669
PER – GER	4.044	.001	.639	PER – GER	5.420	< .001	.857
G – G + RT	.137	.891		G – G + RT	.738	.460	
G – P + RT	4.235	< .001	.637	G – P + RT	4.484	< .001	.579
G + RT – P + RT	5.355	< .001	.599	G + RT – P + RT	6.396	< .001	.715

**Tabelle 22: Dunn-Bonferroni-Test für den Schwellentest von Carvon bei Erstsitzung.**

Die Trainingsgruppen unterscheiden sich signifikant in ihrer zentralen Tendenz im Schwellentest für den Duftstoff Carvon (Shapiro-Wilk < .05,  $H_{Damascenon}(4) = 6.999$  mit  $p = .136$ ,  $H_{Carvon}(4) = 11.420$  mit  $p = .022$ ,  $H_{SSBE}(4) = 7.139$  mit  $p = .129$ ). Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe der Gesunden, RT = Riechtraining.

Vergleichsgruppen	z-Wert	p-Wert	r
<b>Carvon</b>			
G – G + RT	2.307	.063	.298
G – P + RT	.269	.788	
G + RT – P + RT	3.155	.005	.353



**Tabelle 23: Allgemeine Entwicklung im „Sniffin' Sticks“-Test.**

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die allgemeine Untersuchung der Veränderung im „Sniffin' Sticks“-Test. Abkürzungen:  $M_1$  = Median der Werte des Ersttermins,  $M_2$  = Median der Werte des Zweittermins,  $M_{Diff}$  = Median der Differenz (bei Positivität der Differenz verbesserten sich die Werte). Abkürzungen:  $SDI$  = Summenwert aus  $S$  = Schwellenwert,  $D$  = Diskriminationswert und  $I$  = Identifikationswert,  $SSBE$  = Salicylsäurebenzylester.

Variable	$M_1$	$M_2$	$M_{Diff}$	z-Wert	p-Wert	r
S	6,75	7,50	0,50	-3.252	<.001	.355
D	12,00	13,00	0,00	-1.616	.107	-
I	13,00	13,00	0,50	-2.915	.003	.318
SDI	32,63	33,25	1,00	-3.422	<.001	.373
Damascenone	2,88	3,50	0,50	-2.505	.012	.273
Carvon	3,50	3,50	0,00	-0.021	.985	
SSBE	2,63	3,75	0,38	-2.511	.012	.274

**Tabelle 24: Entwicklung im „Sniffin' Sticks“-Test.**

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die Untersuchung der Veränderung im „Sniffin Sticks“-Test in den Gruppen nach dem Riechtraining (RT). Abkürzungen:  $M_1$  = Median des Ersttermins,  $M_2$  = Median des Zweittermins,  $M_{Diff}$  = Median der Differenz. Ist der Median der Differenz positiv, dann verbesserten sich die Werte. Abkürzungen:  $S$  = Schwellen-,  $D$  = Diskriminations-,  $I$  = Identifikationstest,  $SDI$  = Summenwert.  $P$  = Gruppe Patientinnen und Patienten,  $G$  = Gesunde,  $RT$  = klassisches Riechtraining,  $ER$  = erweitertes Riechtraining.

Gruppe	Test	$M_1$	$M_2$	$M_{Diff}$	z-Wert	p-Wert	r
GK	S	8,25	9,00	0,88	-1.973	.047	.215
	D	13,00	13,00	-1,00	-0.290	.803	
	I	13,50	14,00	0,00	-0.037	1.00	
	SDI	34,50	35,50	0,00	-0.854	.411	
GR	S	7,38	7,25	0,50	-1.112	.278	
	D	14,00	13,00	-0,50	-0.247	.833	
	I	13,50	13,50	0,00	0.247	.873	
	SDI	34,63	34,38	0,00	-0.131	.907	
GER	S	8,63	8,50	-0,25	-0.070	.958	
	D	14,00	14,00	0,00	-0.540	.611	
	I	13,50	14,00	1,00	-1.459	.217	
	SDI	35,63	36,25	0,00	-0.629	.552	
PR	S	3,63	4,13	0,50	-1.635	.109	
	D	11,00	12,00	0,50	-1.328	.205	
	I	11,00	13,00	1,00	-2.582	.008	.282
	SDI	24,38	29,75	2,13	-2.416	.013	.264
PER	S	4,25	6,00	0,50	-2.064	.038	.225

	D	9,50	11,00	1,00	-2.847	.002	.311
	I	10,00	10,00	1,00	-1.858	.065	
	SDI	23,75	29,25	3,50	-3.007	.001	.328
<i>Gesund</i>	S	8,10	7,50	0,00	-.982	.326	
<i>+RT</i>	D	14,00	14,00	0,00	-.540	.589	
	I	13,50	14,00	0,00	-.740	.459	
	SDI	32,25	34,75	0,00	-.490	.624	
<i>Dysosmie</i>	S	3,63	4,25	0,50	-2.671	.008	.465
<i>+RT</i>	D	10,00	12,00	2,00	-2.951	.003	.514
	I	10,00	11,00	1,00	-3.103	.002	.540
	SDI	24,38	29,25	2,50	-3.919	<.001	.682

**Tabelle 25: Entwicklung in den spezifischen Schwellentests nach Gruppen.**

Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die spezifischen Schwellentests. Abkürzungen:  $M_1$  = Median der Werte des Ersttermins.  $M_2$  = Median der Werte des Zweittermins.  $M_{Diff}$  = Median der Differenz. Ist der Median der Differenz positiv, dann verbesserten sich die Werte. Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gesunde, R = klassisches Riechtraining (RT), ER = erweitertes Riechtraining, SSBE = Salicylsäurebenzylester.

Trainingsgruppen	Duftschwelle	$M_1$	$M_2$	$M_{Diff}$	z-Wert	p-Wert	r
GK	Damascenone	3,00	3,50	0,00	-0.349	.742	
	Carvon	3,50	3,50	0,00	-0.538	.624	
	SSBE	3,88	3,13	-0,75	-1.705	.091	
GR	Damascenone	3,13	3,75	1,00	-2.824	.003	.308
	Carvon	3,75	3,50	-0,25	-1.670	.098	
	SSBE	2,50	4,25	0,63	-2.663	.006	.291
GER	Damascenone	3,25	4,25	1,50	-2.670	.005	.291
	Carvon	4,13	3,50	-0,50	-0.737	.483	
	SSBE	3,00	4,75	1,75	-2.275	.021	.248
PR	Damascenone	3,00	2,88	-0,25	-0.031	1.00	
	Carvon	3,50	3,63	0,13	-1.460	.156	
	SSBE	2,75	3,78	0,00	-1.156	.263	
PER	Damascenone	2,38	2,75	0,00	-0.483	.649	
	Carvon	3,50	3,50	0,00	-1.122	.284	
	SSBE	2,25	3,50	0,75	-1.990	.046	.217
<i>Gesund</i> <i>+RT</i>	Damascenone	3,25	4,00	1,00	-3.899	<.001	.679
	Carvon	3,88	3,50	-0,25	-1.817	.069	
	SSBE	2,88	4,50	0,75	-3.408	<.001	.593
<i>Dysosmie</i> <i>+RT</i>	Damascenone	2,50	2,75	0,00	-.520	.603	
	Carvon	3,50	3,50	0,00	-1.783	.075	

SSBE	2,50	3,50	0,50	-2.350	.019	.409
------	------	------	------	--------	------	------

**Tabelle 26: Dunn-Bonferroni-Test für die Schwellenwerte von Carvon.**

Der post-hoc Dunn-Bonferroni-Test zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Abkürzungen: P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gesunde, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining.

Versuchsgruppe	z-Wert	p-Wert
PR – GK	0.082	1.0
PR – GR	1.900	.574
PR – GER	2.260	.238
PER – GK	.384	1.0
PER – GR	2.202	.277
PER – GER	2.562	.104

**Tabelle 27: Mediane der Schwellenkonzentrationen.**

Es sind die Mediane für die ermittelten Wahrnehmungsschwellen (angegeben in %) der Trainingsgruppen für die Düfte Phenylethylalkohol, Damascenone, Carvon und Salicylsäurebenzylester aufgeführt. Abkürzungen: c = Konzentration, Δ = Differenz, T0 = Erstsitzung, T1 = Zweitsitzung, RT = Riechtraining.

Trainingsgruppen	<i>c</i> <sub>Phenylethylalkohol</sub>			<i>c</i> <sub>Damascenon</sub>		
	T0	T1	ΔT	T0	T1	ΔT
Gesund	0,0263	0,0159	-0,0053	0,0100	0,0032	0,0000
Gesund + RT	0,0288	0,0442	0,0000	0,0056	0,0010	-0,0045
Dysosmie + RT	0,6509	0,4204	-0,0311	0,0316	0,0178	0,0000

Trainingsgruppen	<i>c</i> <sub>Carvon</sub>			<i>c</i> <sub>Salicylsäurebenzylester</sub>		
	T0	T1	ΔT	T0	T1	ΔT
Gesund	0,0032	0,0032	0,0000	0,0019	0,0078	0,0031
Gesund + RT	0,0014	0,0032	0,0010	0,0139	0,0003	-0,0027
Dysosmie + RT	0,0032	0,0032	0,0000	0,0316	0,0032	-0,0003

**Tabelle 28: Normalverteilungstest der Schwellenkonzentrationen.**

Aufgeführt sind die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für die Differenzen der Konzentrationsschwellen betrachtet nach Trainingsgruppen. Abkürzungen: c = Konzentration, c<sub>1</sub>=Zeitpunkt Erstsitzung, c<sub>2</sub>=Zeitpunkt Zweitsitzung, Δ = Differenz/ Änderung, RT = Riechtraining.

Trainingsgruppe		Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	p-Wert
Gesund	<i>c</i> <sub>1</sub> Phenylethylalkohol	.698	17	<.001
	<i>c</i> <sub>1</sub> Damascenon	.631	17	<.001

	<i>C</i> <sub>1</sub> Carvon	.816	17	.003
	<i>C</i> <sub>1</sub> Salicylsäurebenzylester	.653	17	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Phenylethylalkohol	.746	17	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Damascenon	.304	17	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Carvon	.685	17	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Salicylsäurebenzylester	.710	17	<.001
	$\Delta C$ Phenylethylalkohol	.892	17	.050
	$\Delta C$ Damascenon	.644	17	<.001
	$\Delta C$ Carvon	.896	17	.059
	$\Delta C$ Salicylsäurebenzylester	.687	17	<.001
<i>Gesund + RT</i>	<i>C</i> <sub>1</sub> Phenylethylalkohol	.563	28	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Damascenon	.550	28	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Carvon	.483	28	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Salicylsäurebenzylester	.540	28	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Phenylethylalkohol	.456	28	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Damascenon	.438	28	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Carvon	.740	28	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Salicylsäurebenzylester	.516	28	<.001
	$\Delta C$ Phenylethylalkohol	.707	28	<.001
	$\Delta C$ Damascenon	.643	28	<.001
	$\Delta C$ Carvon	.746	28	<.001
	$\Delta C$ Salicylsäurebenzylester	.611	28	<.001
<i>Dysosmie + RT</i>	<i>C</i> <sub>1</sub> Phenylethylalkohol	.693	26	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Damascenon	.636	26	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Carvon	.455	26	<.001
	<i>C</i> <sub>1</sub> Salicylsäurebenzylester	.565	26	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Phenylethylalkohol	.680	26	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Damascenon	.627	26	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Carvon	.240	26	<.001
	<i>C</i> <sub>2</sub> Salicylsäurebenzylester	.491	26	<.001
	$\Delta C$ Phenylethylalkohol	.649	26	<.001
	$\Delta C$ Damascenon	.828	26	<.001
	$\Delta C$ Carvon	.487	26	<.001
	$\Delta C$ Salicylsäurebenzylester	.791	26	<.001

**Tabelle 29: Wilcoxon-Tests für die Untersuchung der Wahrnehmungsschwellen.**

Aufgeführt sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für die Wahrnehmungsschwellen von Phenylethylalkohol,  $\beta$ -Damascenone, Carvon und Salicylsäurebenzylester (SSBE). Die Änderung der wahrgenommenen Konzentrationen sind mit  $\Delta c$  aufgeführt.

Es gilt  $n_{\text{Gesund}} = 18$  und  $n_{\text{Gesund}+RT} = n_{\text{Dysosmie}+RT} = 33$ .

Trainings- gruppe	Phenylethylalkohol			$\beta$ -Damascenone			Carvon		SSBE		
	z-Wert	p-Wert	r	z-Wert	p-Wert	r	z-Wert	p-Wert	z-Wert	p-Wert	r
Gesund	-1.917	.057		-1.111	.279		-1.257	.223	-1.136	.277	
Gesund + RT	-.529	.605		-3.881	<.001	.676	-1.286	.203	-2.581	.009	.449
Dysosmie + RT	-2.955	.002	.514	-.681	.505		-1.225	.228	-.956	.347	

**Tabelle 30: Versuchspersonen, die den MCID erreicht haben.**

Die Einteilung erfolgte in Trainingsgruppen. Der MCID ist definiert als SDI-Verbesserung um 5.5 Punkte bzw. Schwellenwertverbesserung um 2.5 Punkte. Abkürzungen: PEA = Phenylethylalkohol, SSBE = Salicylsäurebenzylester, RT = Riechtraining.

		Verbesserung des				SDI-Wertes $\geq 5,5$
		Schwellenwertes				
		$\geq 2,5$ PEA	$\geq 1$ Damascenone	Carvon	SSBE	
Normosmie (n = 18)	n	3	6	3	3	2
	in %	16,67	33,33	16,67	16,67	11,11
	Mittelwert	3,58	2,04	1,08	3,42	6,5
	SD	0,76	0,84	0,14	1,38	0,35
	Minimum	2,75	1	1	2,5	6,25
	Maximum	4,25	3	1,25	5	6,75
Normosmie + RT (n = 33)	n	4	21	4	15	2
	in %	12,12	63,64	12,12	45,45	6,06
	Mittelwert	4,19	1,83	1,56	2,53	6,38
	SD	1,95	0,953	0,43	1,04	0,53
	Minimum	2,75	1	1	1	6
	Maximum	7	4,75	2	5	6,75
Dysosmie + RT (n = 33)	n	5	9	10	14	12
	in %	15,15	27,27	30,30	42,42	36,36
	Mittelwert	3,3	2,92	1,88	3,07	8,02
	SD	1,12	1,26	0,91	1,21	2,83
	Minimum	2,5	1,5	1	1,25	5,5
	Maximum	5,25	5	3,75	5,5	12,75

**Tabelle 31: Pearson-Korrelationen der kognitiven Tests bei Erstsitzung.**

Aufgezeigt ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie der p-Wert für das subjektive Riechvermögen (RV) und die kognitiven Tests für  $n \geq 96$  zum Zeitpunkt der Erstsitzung.

Abkürzungen: F/B = Wortflüssigkeitstest für die Buchstaben „F“ oder „B“, MoCa = Montreal Cognitive Assessment, KL = Konzentrationsleistung, BZO = Bearbeitete Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test.

		RV	F	B	MoCA	KL	BZO	F%
F	r	.201						
	p-Wert	.045						
B	r	.202*	.617					
	p-Wert	.044	< .001					
MoCA	r	.214	.326	.416				
	p-Wert	.037	.001	< .001				
KL	r	.240	.250	.348	.405			
	p-Wert	.016	.012	< .001	< .001			
BZO	r	.239	.204	.328	.374	.932		
	p-Wert	.017	.041	.001	< .001	< .001		
F%	r	-.051	-.161	-.166	-.278	-.480	-.145	
	p-Wert	.616	.109	.098	.006	< .001	.151	

**Tabelle 32: Allgemeine Ergebnisse für die kognitiven Tests.**

Die statistische Berechnung für den Wortflüssigkeitstest für den Buchstaben „F“ und die Konzentrationsleistung wurde mit dem t-Test berechnet ( $t(83)$ ). Die anderen Werte wurden mit dem Wilcoxon-Test betrachtet. Abkürzungen: M = Median, MoCA = Montreal Cognitive Assessment; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test.

	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>Diff</sub>	Test auf Normalverteilung der Differenzen			t- Wert	z- Wert	p- Wert	d <sub>z</sub> /r- Wert
				Shapiro- Wilk-Test	df	p-Wert				
F	12,00	13,00	1,00	.967	77	.046		-4.417	<.001	.485
B	14,00	14,00	1,00	.978	77	.198	-1.055		.295	
MoCA	28,00	29,00	,00	.939	77	.001		-3.007	.002	.343
KL	149,00	163,00	11,00	.988	77	.688	-5.860		<.001	.639
BZO	164,00	174,00	12,00	.960	77	.015		-4.688	<.001	.512
F%	5,85	5,04	-0,30	.939	77	.001		-1.137	.258	

**Tabelle 33: Gruppierte Ergebnisse der kognitiven Tests bei Erstsitzung.**

Aufgeführt sind die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der kognitiven Tests bei Erstsitzung geordnet nach Versuchs- und Trainingsgruppen. Abkürzungen: G = gesunde Kontrollen, P = Patientinnen und Patienten, R = einfaches, ER = erweitertes Riechtraining; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test.

Teilttest	Versuchsgruppen						Trainingsgruppen	
		GK	GR	GER	PR	PER	G + RT	P + RT
Ausbildungs- jahre	M	17,15	16,47	17,68	16,14	15,53	17,00	15,92
	SD	3,83	2,74	4,02	4,22	2,91	3,48	3,59
Wortflüssigkeit Buchstabe „F“	M	12,3	11,9	14,3	1,85	11,7	13,16	11,61
	SD	3,57	3,54	3,74	2,94	4,0	3,96	3,67
Wortflüssigkeit Buchstabe „B“	M	14,05	13,7	16,45	13,1	11,6	15,35	12,45
	SD	3,80	4,38	5,03	3,52	4,48	4,39	4,09
MoCA	M	28,12	27,66	28,58	26,9	26,8	28,23	27,15
	SD	1,87	1,63	1,61	2,45	2,40	1,52	2,24
KL	M	163,8	156,3	168,2	141,5	141,7	160,52	145,15
	SD	39,59	43,88	33,74	34,79	4,63	37,55	33,42
BZO	M	179,1	169,5	18,6	155,3	158,2	172,77	161,03
	SD	41,61	4,03	33,49	31,91	43,61	35,75	35,81
F%	M	8,31	8,26	7,33	9,55	9,8	7,31	9,62
	SD	8,81	8,47	5,07	8,3	9,51	6,61	8,6

**Tabelle 34: Normalverteilung kognitiven Tests bei Erstsitzung.**

Dargestellt sind die Ergebnisse des Shapiro-Wilk-Tests für die kognitiven Tests nach Gruppen bei Erstsitzung. Abkürzungen: F/B = Wortflüssigkeitstests für „F“ bzw. „B“, MoCA = Montreal Cognitive Assessment; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote in d2r-Test; P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe gesunder Personen, K = kein Riechtraining, R = klassisches Riechtraining, ER = erweitertes Riechtraining.

Teilttest	Gruppe	Shapiro-Wilk	df	p-Wert
F	GK	.974	16	.896
	GR	.919	17	.141
	GER	.888	14	.077
	PR	.972	16	.871
	PER	.903	17	.077
	Gesund + RT	.971	31	.536
	Dysosmie + RT	.947	33	.111
B	GK	.873	16	.030
	GR	.931	17	.222
	GER	.965	14	.797
	PR	.943	16	.389

	PER	.971	17	.829
	Gesund + RT	.947	31	.128
	Dysosmie + RT	.967	33	.407
<i>MoCA</i>	GK	.755	16	.001
	GR	.872	17	.024
	GER	.854	14	.025
	PR	.884	16	.045
	PER	.929	17	.213
	Gesund + RT	.856	31	.001
	Dysosmie + RT	.920	33	.018
<i>KL</i>	GK	.914	16	.136
	GR	.891	17	.047
	GER	.882	14	.063
	PR	.939	16	.331
	PER	.905	17	.083
	Gesund + RT	.952	31	.174
	Dysosmie + RT	.957	33	.207
<i>BZO</i>	GK	.865	16	.023
	GR	.903	17	.076
	GER	.846	14	.020
	PR	.961	16	.677
	PER	.914	17	.117
	Gesund + RT	.971	31	.540
	Dysosmie + RT	.961	33	.280
<i>F%</i>	GK	.690	16	<.001
	GR	.763	17	.001
	GER	.826	14	.011
	PR	.811	16	.004
	PER	.697	17	<.001
	Gesund + RT	.800	31	<.001
	Dysosmie + RT	.766	33	<.001
<i>Ausbildungs- jahre</i>	GK	.902	16	.086
	GR	.940	17	.324
	GER	.886	14	.070
	PR	.809	16	.004
	PER	.945	17	.379
	Gesund + RT	.908	31	.011
	Dysosmie + RT	.826	33	<.001



**Tabelle 35: Ausgangsergebnisse der kognitiven Tests nach Versuchsgruppen.**

Dargestellt sind die Ergebnisse der kognitiven Tests in den Versuchsgruppen zum Ersttermin. Abkürzungen:  $\Delta M$  = Differenz des Mittelwerts, CI = Konfidenzintervall, F/ B = Wortflüssigkeitstests für „F“ bzw. „B“, MoCA = Montreal Cognitive Assessment; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test; P = Gruppe Patientinnen und Patienten, G = Gruppe gesunder Personen, K = kein, R = klassisches, ER = erweitertes Riechtraining.

	Lavene-Test		Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)		Bonferroni-Test für multiple Vergleiche			
	df1. df2	p-Wert	F-Wert	p-Wert	Gruppen	$\Delta M$	95%-CI	p-Wert
F	4	.809	2.565	.043	GER –	3.45	.19;	.030
	95				PR		6.71	
B	4	.500	3.398	.012	GER –	4.85	.95;	.005
	95				PER		8.74	
	Kruskal-Wallis-Test			Bonferroni-Test für multiple Vergleiche				
			H(4)-Wert	p-Wert	Gruppen	z-Wert	p-Wert	r
Ausbildungsjahre			4.683	.321				
MoCA			11.377	.023	PER – GER	2.828	.047	.447
KL			8.423	.077				
BZO			7.541	.110				
F%			1.610	.807				

**Tabelle 36: Ausgangsergebnisse der kognitiven Tests nach Trainingsgruppen.**

Einteilung nach Trainingsgruppen bei Erstsitzung. Abkürzungen:  $\Delta M$  = Differenz des Mittelwerts, CI = Konfidenzintervall, F/ B = Wortflüssigkeitstests für „F“ bzw. „B“, MoCA = Montreal Cognitive

Assessment Test; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test; RT = Riechtraining.

		Einfaktorielle Vari-							
		Lavene-Test		anzanalyse (ANOVA)		Bonferroni-Test für multiple Vergleiche			
		df1.	p-Wert	F-Wert	p-Wert	Gruppen	ΔM	95%-CI	p-Wert
		df2	Wert						
F		2	.506	2.524	.085				
		97							
B		2	.296	3.974	.022	Gesund + RT vs. Dysosmie + RT	2.725	.36; 5.09	.018
		97							
KL		2	.617	3.638	.030				
		97							

		Kruskall-Wallis-Test		Bonferroni-Test für multiple Vergleiche			
		H(2)-Wert	p-Wert	Gruppe	z-Wert	p-Wert	r
Ausbildungsjahre		4.253	.119				
MoCA		7.606	.022	Gesund + RT vs. Dysosmie + RT	2.485	.039	.278
BZO		5.434	.066				
F%		1.389	.499				

**Tabelle 37: Gruppierte Ergebnisse der Entwicklung in den kognitiven Tests.**

Normalverteilte Testergebnisse wurden mit dem t-Test berechnet, die anderen Werte mit dem Wilcoxon-Test. Abkürzungen: M = Median, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Test; KL = Konzentrationsleistung, BZO = Anzahl bearbeiteter Zielobjekte, F% = Fehlerquote im d2r-Test.

Gruppe	Test	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>Diff</sub>	Normalverteilung der Differenzen	t/ z-Wert	t(df)	p-Wert	d <sub>z</sub> /r-Wert		
					Shapiro-Wilk	df	p-Wert	df			
GK	F	13,00	13,00	-0,50	.942	14	.446	-0,814	17	.427	
	B	13,50	14,50	-0,50	.944	14	.471	-1,158	17	.263	
	MoCA	29,00	29,00	0,00	.800	14	.005	-0,707		.375	
	KL	153,00	176,00	6,00	.948	14	.528	-2,014	17	.060	
	BZO	163,00	193,00	1,00	.983	14	.987	-2,269	17	.021	.248
	F%	5,37	4,28	-0,70	.755	14	.001	-0,355		.747	

GR	F	11,50	14,50	3,00	.954	18	.485	-3.817	17	<.001	.900
	B	13,00	14,50	1,00	.948	18	.389	-.756	17	.460	
	MoCA	28,00	29,00	0,00	.940	18	.290	-1.633	17	.122	
	KL	14,00	163,00	18,00	.950	18	.423	-3.184	17	.005	.751
	BZO	164,00	17,00	18,00	.916	18	.111	-2.248	17	.022	.245
	F%	4,97	3,49	-0,14	.928	18	.175	-.828	17	.431	
GER	F	14,00	16,00	3,00	.923	14	.246	-2.443	14	.028	.631
	B	17,00	17,00	1,00	.910	14	.158	-.684	14	.503	
	MoCA	29,00	29,00	0,00	.924	14	.251	-.513	14	.789	
	KL	171,00	168,00	8,00	.971	14	.894	-2.764	14	.015	.714
	BZO	184,00	202,00	14,00	.863	14	.034	-2.587		.007	.282
	F%	6,85	6,00	-0,77	.939	14	.405	-.057	14	.978	
PR	F	11,00	12,50	1,50	.941	16	.356	-2.603	15	.020	.651
	B	14,00	13,00	1,00	.928	16	.225	-.868	15	.399	
	MoCA	27,50	28,00	1,00	.967	16	.795	-2.469	15	.012	.281
	KL	142,00	142,00	7,00	.905	16	.098	-1.689	15	.112	
	BZO	157,00	159,00	3,00	.873	16	.030	-1.053		.308	
	F%	7,25	8,41	-1,37	.961	16	.680	-.931	15	.369	
PER	F	11,00	12,00	-0,50	.936	15	.335	-.254	15	.803	
	B	11,00	12,50	1,00	.952	15	.560	-.950	15	.357	
	MoCA	27,00	28,00	1,00	.957	15	.648	-.885	15	.415	
	KL	143,00	158,00	16,00	.945	15	.454	-3.277	15	.005	.795
	BZO	157,00	166,00	14,00	.951	15	.544	-2.360	15	.015	.257
	F%	7,23	7,32	0,09	.791	15	.003	-.362		.744	
Gesund + RT	F	12,50	16,00	3,00	.960	32	.269	-4.332	33	<.001	.754
	B	15,00	15,00	1,00	.938	31	.072	-1.023	33	.156	
	MoCA	29,00	29,00	0,00	.964	32	.352	-1.781	32	.042	.315
	KL	164,00	166,00	16,00	.950	31	.155	-3.530		<.001	.614
	BZO	178,00	182,00	16,00	.929	32	.038	-3.317		<.001	.577
	F%	5,62	4,94	-,27	.964	31	.365	-.636		.536	
Dysos- mie + RT	F	11,00	12,00	1,00	.978	32	.743	-2.102	33	.044	.372
	B	13,00	13,00	1,00	.932	31	.050	-1.308	33	.100	
	MoCA	27,00	28,00	1,00	.948	32	.130	-2.761	32	.005	.496
	KL	143,00	152,00	9,00	.928	31	.039	-3.198		<.001	.557
	BZO	157,00	166,00	9,00	.964	32	.357	-2.563		.009	.446
	F%	7,26	8,25	-0,89	.905	31	.010	-.954		.347	

**Tabelle 38: Adhärenz der Versuchspersonen an das Riechtraining.**

Die Adhärenz der Versuchspersonen an das Riechtraining (RT) wurde mit einer modifizierten Morisky's Skala gemessen (Morisky et al., 1986). Gute Compliance wurde bei keiner bis einer mit „ja“

beantworteten Frage angenommen. Abkürzungen: n = absolute Anzahl, % = relativer Anteil in %, RT = Riechtraining, RTB = Riechtagebuch.

Tests	Allgemein		Gesund + RT		Dysosmie + RT		Klassisches RT		Erweitertes RT	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
RT vergessen (ja)	50	24,2	23	69,7	27	18,2	23	67,6	27	84,4
RT vernachlässigt (ja)	17	20,2	5	15,2	12	36,4	4	11,8	13	40,6
RT unterbrochen (ja)	4	4,8	3	9,1	1	3,0	1	2,9	3	9,4
RTB unvollständig (ja)	51	60,7	27	81,8	24	72,7	31	91,2	20	62,5
Gute Compliance	45	68,2	26	78,8	19	57,6	30	88,2	15	46,9

**Tabelle 39: Korrelation der modifizierten Morisky-Skala mit den Riechtests.**

Die Summe der positiven Antworten in der Morisky's Skala ergibt den Score und indiziert sehr gute (0), gute (1), mäßige (2), geringe (3), sehr geringe Compliance (4) (mod. n. Morisky et al.. 1986). Diese Werte wurden mit der Differenz der Ergebnisse aus den Riechtests korreliert.

Abkürzungen: RT = Riechtraining,  $\Delta$  = Änderung, S = Schwellen-, D = Diskriminations-, I = Identifikationstest, SDI = Summenwert des „Sniffin' Sticks“ Test; SSBE = Salicylsäurebenzylester.

Korrelation der modifizierten Morisky-Skala mit...	Allgemein		Normosmie + RT		Dysosmie + RT	
	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert	r
$\Delta S$	.615	.063	.745	.059	.972	-.006
$\Delta D$	.448	.095	.981	-.004	.809	.044
$\Delta I$	.874	.020	.647	.083	.549	-.108
$\Delta SDI$	.278	.135	.538	.111	.802	-.045
$\Delta$ Schwelle Damascenone	.788	-.034	.576	-.101	.588	.098
$\Delta$ Schwelle Carvon	.330	.122	.413	.147	.946	.012
$\Delta$ Schwelle SSBE	.411	.103	.712	.067	.272	.197

## B Anamnesebogen

Probanden-ID: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_



Womit haben Sie ein Problem? (Sie können mehrere Angaben machen)	<input type="checkbox"/> mit dem Riechen <input type="checkbox"/> mit dem feinen Geschmack beim Essen <input type="checkbox"/> mit dem Schmecken (süß, sauer, salzig, bitter)
Seit wann besteht dieses Problem?	<input type="checkbox"/> seit weniger als 3 Monaten <input type="checkbox"/> seit 3 bis 24 Monaten <input type="checkbox"/> seit mehr als 2 Jahren <input type="checkbox"/> immer schon/ seit ich mich erinnern kann <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie begann dieses Problem?	<input type="checkbox"/> allmählich <input type="checkbox"/> plötzlich <input type="checkbox"/> ich habe noch nie im Leben gerochen/ geschmeckt <input type="checkbox"/> weiß nicht
Wie hat sich Ihre Störung seitdem verändert?	<input type="checkbox"/> hat sich gebessert <input type="checkbox"/> unverändert <input type="checkbox"/> hat sich verschlechtert
Worauf führen Sie Ihr Problem zurück?	<input type="checkbox"/> Unfall <input type="checkbox"/> Infekt/ Erkältung <input type="checkbox"/> Medikamenteneinnahme <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Nasenatmung/ Polypen/ Nebenhöhlenentzündung <input type="checkbox"/> Mundtrockenheit <input type="checkbox"/> Zahnersatz <input type="checkbox"/> anderes (bitte angeben)
Haben Sie chronische Nasenprobleme?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: Nasenlaufen, verstopfte Nase, Niesen, Allergien, Polypen, Gesichtsschmerzen, .....
Ist Ihre Störung veränderlich oder konstant?	<input type="checkbox"/> veränderlich <input type="checkbox"/> konstant <input type="checkbox"/> weiß nicht <input type="checkbox"/> wird durch bestimmte Umstände verändert (bitte angeben)
Wie stark fühlen Sie sich durch Ihre Störung beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/> extrem stark <input type="checkbox"/> stark <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> mäßig <input type="checkbox"/> kaum <input type="checkbox"/> gar nicht
Wie würden Sie Ihre Nasendurchgängigkeit beschreiben?	<input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> schlecht <input type="checkbox"/> sehr schlecht <input type="checkbox"/> ich bekomme gar keine Luft durch die Nase
Bitte das Folgende bei Störungen des Schmeckvermögens ausfüllen:	
Die Schmeckstörung hat vor allem etwas zu tun mit der Wahrnehmung von...	<input type="checkbox"/> süß <input type="checkbox"/> sauer <input type="checkbox"/> salzig <input type="checkbox"/> bitter <input type="checkbox"/> scharf <input type="checkbox"/> keinem der genannten
Haben Sie ständig im Mund eine der folgenden Empfindungen?	Brennen: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Bitterer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Salziger Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Saurer Geschmack: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Mundtrockenheit: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Fremdkörpergefühl: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

<b>Vom Arzt auszufüllen</b>	
Gewichtsabnahme?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: ..... kg in ..... Monaten/ Jahren
Medikamenteneinnahme?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Chronische Krankheiten?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Bluthochdruck <input type="checkbox"/> Neoplasien <input type="checkbox"/> andere:
Operationen im Kopfbereich?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: <input type="checkbox"/> Nasennebenhöhlen <input type="checkbox"/> Nasenscheidewand <input type="checkbox"/> Nasenpolypen <input type="checkbox"/> Nasenmuscheln <input type="checkbox"/> Gaumenmandeln <input type="checkbox"/> Rachenmandeln <input type="checkbox"/> Mittelohr <input type="checkbox"/> Zahnoperationen <input type="checkbox"/> links <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> .....
Grippeimpfung?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – ggf. Datum: .....
Raucher?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – ggf. wieviel: .....
Alkohol?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja – ggf. wieviel: .....
Bildgebung vorhanden?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: <input type="checkbox"/> CT <input type="checkbox"/> rad.-NNH <input type="checkbox"/> MRT <input type="checkbox"/> ggf. Befunde: .....
Beruf?	Besondere Exposition von Stäuben, Gasen, Chemikalien? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: Welche: ..... Jahre: ..... Stunden/ Tag: .....
Bei Vd. Auf idiopathische Ursache	Parkinson in der Familie? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja: Alzheimer in der Familie? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja:
Parosmie: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Phantosmie: <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> rechts <input type="checkbox"/> links	<input type="checkbox"/> täglich <input type="checkbox"/> nicht täglich <input type="checkbox"/> sehr intensiv <input type="checkbox"/> weniger intensiv Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

**Testergebnisse**

„Sniffin Sticks“

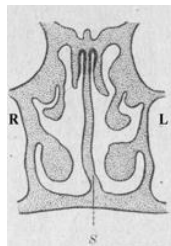
S:            D:            I:  
Taste Strips (von 32):  
Schmecken (von 4):  
Retronasal (von 20):

**Nasenbefund**

Septumdeviation  gerade  links  rechts  
Rieschspalte einsehbar  rechts  links  
Polypen links:  0  I  II  III  
rechts:  0  I  II  III

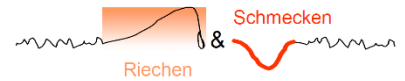
**Verdachtsdiagnose:**

- posttraumatisch  postinfektiös
- sinunasal  idiopathisch
- toxisch  kongenital
- neurodegenerativ
- andere:



Untersucher (Name oder Unterschrift)

### C Protokoll Sniffin' Sticks Test



Probanden-ID: \_\_\_\_\_ Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Rieschschwelle Ergebnis: .....

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

Diskrimination Ergebnis: .....

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

Identifikation Ergebnis: .....

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

SDI-Wert: .....

## D Protokoll Schwellenuntersuchungen

Probanden-ID.: .....

Datum: .....

### Bratapfel ( $\beta$ -Damascenone)

Riechschwelle Ergebnis: .....

Verd.	↑	↓	↑	↓	↑
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

### Minze (Carvon)

Riechschwelle Ergebnis: .....

Verd.	↑	↓	↑	↓	↑
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					

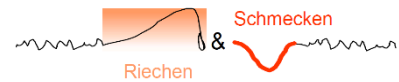
### Balsam (Salicylsäurebenzylester)

Riechschwelle Ergebnis: .....

Verd.	↑	↓	↑	↓	↑
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					



## E Wiedervorstellungsbogen



Probanden-ID:

Datum:

Wie würden Sie Ihre <b>Nasendurchgängigkeit</b> im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie würden Sie Ihr <b>Riechvermögen</b> im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie würden Sie Ihr Vermögen zur <b>Wahrnehmung von Aromen</b> im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie würden Sie Ihr <b>Schmeckvermögen (süß, sauer, salzig, bitter)</b> im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie würden Sie das <b>Mund-/Zungenbrennen</b> im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch beschreiben?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie hat sich die <b>Fehlwahrnehmung</b> (Parosmie) mancher Gerüche im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch geändert?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
Wie hat sich die <b>Geruchswahrnehmung in Abwesenheit einer entsprechenden Reizquelle</b> (Phantosmie) im Vergleich zu Ihrem letzten Besuch geändert?	<input type="checkbox"/> schlechter <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> ein wenig besser <input type="checkbox"/> deutlich besser <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> ich hatte nie ein Problem damit
<b>Riechtraining</b> (in Anlehnung an Morisky et al., 1986)	
Haben Sie einmal vergessen, das Riechtraining durchzuführen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Waren Sie in der Durchführung des Riechtrainings manchmal nachlässig?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hörten Sie manchmal mit dem Riechtraining auf, wenn Sie dachten, dass Ihr Riechvermögen schlechter wird?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Hat sich die Wahrnehmung der trainierten Düfte während der Übungen verändert?	<input type="checkbox"/> verbessert <input type="checkbox"/> gleich <input type="checkbox"/> verschlechtert <input type="checkbox"/> ich habe kein Problem mehr <input type="checkbox"/> nein
Hat sich Ihre Riechwahrnehmung insgesamt verändert?	<input type="checkbox"/> mehr auf Düfte geachtet <input type="checkbox"/> keine Änderung bemerkt <input type="checkbox"/> weniger auf Düfte geachtet