

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

**Auswirkungen von Riechtraining mit Aromatics auf das
Riechvermögen und kognitive Funktionen bei Patienten mit
Riechstörungen und gesunden Probanden**

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Laura Bottesi

aus Dresden

Dresden 2022

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Hummel

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

gez.: .

Vorsitzender der Promotionskommission

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1. Einleitung.....	1
2. Grundlagen.....	3
2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen	3
2.1.1. Der olfaktorische Sinn – Geruchssinn.....	3
2.1.2. Regio olfactoria (Riechschleimhaut)	4
2.1.3. Riechbahn.....	5
2.2. Adulte Neurogenese und Plastizität.....	6
2.3. Riechstörungen – Überblick	8
2.3.1. Prävalenz von Riechstörungen.....	9
2.3.2. Einteilung nach Ätiologie	11
2.3.3. Sinunasale Riechstörungen.....	12
2.3.5. Diagnostik und Therapiekonzepte	14
2.4. Riechtraining	16
2.5. Aromatic und Duftstoffe	17
2.6. Ziel der Arbeit.....	19
3. Material und Methoden	20
3.1. Studienteilnehmer	20
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	21
3.2. Allgemeines Studiendesign	22
3.3. Anamnese und HNO- ärztliche Untersuchung	24
3.4. „Sniffin‘ Sticks“-Test – orthonasales Riechvermögen.....	24
3.4.1. Schwellentest.....	25
3.4.2. Diskriminationstest	26
3.4.3. Identifikationstest	27
3.5. Schmeckpulver - retronasales Riechvermögen	28
3.6. Schmeckspray – gustatorische Funktion	29
3.7. Kognitive Tests.....	30
3.7.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	30
3.7.2. Controlled Oral Word Association Test (COWAT)	32
3.8. Psychometrische Fragebögen	33
3.8.1. Fragebogen zur individuellen Bedeutung von Geruch	33
3.8.2. Beck Depression Inventar – 2 - Fast Screen (BDI – 2 - FS).....	34
3.8.3. WHO-5 Wellbeing Index: Fragebogen zum Wohlbefinden.....	36
3.8.4. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS).....	36
3.8.5. Short Form-36 Health Survey (SF-36).....	38
3.8.6. Kognitives Alter	39
3.9. Übung der Trainingssituation.....	40
3.10. Trainingsablauf	40
3.11. Statistische Auswertung.....	43

4. Ergebnisse	44
4.1. Deskriptive Statistik.....	44
4.1.1. Studienteilnehmer.....	44
4.2. Explorative Auswertung.....	46
4.2.1. Auswertung des Sniffin' Sticks- Tests.....	46
4.2.2. Auswertung des retronasalen Riechvermögens.....	51
4.2.3. Auswertung der kognitiven Tests.....	52
4.2.4. Auswertung der psychometrischen Fragebögen.....	55
4.2.5. Korrelation der olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Kategorien.....	56
4.2.6. Auswertung der Riechtagebücher (Dokumentationsbögen).....	57
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	60
5. Diskussion	62
5.1. Rückblick auf den Hintergrund der Studie.....	62
5.2. Veränderungen des Riechvermögens.....	62
5.3. Veränderungen auf kognitiver und emotionaler Ebene.....	65
5.4. Diskussion ausgewählter Einflussfaktoren.....	67
5.4.1. Einfluss der Trainingsintensität.....	67
5.4.2. Betrachtungen zur Patienten- und Probandenpopulation.....	68
5.4.3. Einfluss der Ätiologie der Riechstörung.....	69
5.5. Diskussion der Effektivität des Aromastics.....	70
5.6. Limitierende Faktoren der Studie.....	71
5.7. Schlussfolgerungen und Ausblick.....	72
6. Zusammenfassung	74
7. Summary	76
8. Thesen zur Dissertation	77
Publikationsverzeichnis	78
Literaturverzeichnis	79
Anhang	88
Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Erklärung zur Eröffnung des Promotionsverfahrens	
Erklärung zur Einhaltung rechtlicher Vorschriften	

Abkürzungsverzeichnis

BO	Bulbus olfactorius
COVID-19	Coronavirus-Disease (Erkrankung)-2019
COWAT	Controlled Oral Word Association Test, Wortassoziationstest
CRS	chronische Rhinosinusitis
KG	Kontrollgruppe
MCI	Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
n	Stichprobengröße
ORN	olfaktorisches Rezeptorneuron
p	p-Wert, Signifikanzwert
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PG	Patientengruppe
PEA	Phenylethylalkohol
r	Korrelationskoeffizient
RT	Riechtraining
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI	Schwelle, Diskrimination, Identifikation
SEM	Standardfehler, Standard Error of the Mean
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
t	t-Wert des t-Tests
WHO-5	World Health Organization-5 Wellbeing Index
α	Signifikanzniveau

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Riechstörungen im deutschsprachigen Raum.....	10
Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Ursachen von Riechstörungen	11
Abbildung 3: Duftspender für das Riechtraining - Aromatic (Sony).....	17
Abbildung 4: Düfte der ersten Kartusche (Duftserie 1).....	18
Abbildung 5: Düfte der zweiten Kartusche (Duftserie 2).....	18
Abbildung 6: Schema zum Ablauf der Studienvsiste.....	23
Abbildung 7: Sniffin' Sticks Testbatterien der Firma Burghart Messtechnik GmbH mit Auswahlkärtchen zur Identifikation des Duftes.....	25
Abbildung 8: Sniffin' Sticks Schwellentest- Schema.....	26
Abbildung 9: Schmeckpulvertest bestehend aus 20 mit verschiedenen Pulvern gefüllten Gläsern, einem Glas Wasser und dem Mehrfach- Auswahlkärtchen des gesuchten Stoffes.	28
Abbildung 10: Fragebogen zum kognitiven Alter.....	39
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Trainingsablaufes von der ersten bis zur zweiten Studienvsiste.....	41
Abbildung 12: Fiktiver Auszug aus einem Riechtagebuch	41
Abbildung 13: Geschlechterverteilung der normosmischen Teilnehmer.....	44
Abbildung 14: Verteilung der Ursachen des Riechverlustes in der PG.....	45
Abbildung 15: Veränderungen der Riechschwelle (Mittelwerte, Standardfehler) vor und nach dem Training, getrennt für die beiden Gruppen (Standard, Intensiv).....	50
Abbildung 16: Veränderungen der verbalen semantischen Flüssigkeit (Mittelwerte, Standardfehler) vor und nach dem Training, getrennt für die beiden Gruppen (Standard, Intensiv).....	54
Abbildung 17: Mittelwerte und mittlerer marginaler Effekt der Duftserie 1	58
Abbildung 18: Mittelwerte und mittlerer marginaler Effekt der Duftserie 2.....	60

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Riechstörungen	9
Tabelle 2: Übersicht der Studienteilnehmer nach Trainingsgruppe (Standard vs. Intensiv) ...	20
Tabelle 3: Teilnahmekriterien der Patientengruppe	21
Tabelle 4: Zuordnung der SDI-Grenzwerte zwischen Normosmie und Hyposmie in Abhängigkeit vom Lebensalter	27
Tabelle 5: Übersicht der verwendeten Stoffe und Konzentrationen in den Schmecksprays..	29
Tabelle 6: Einordnung der Ergebnisse des BDI- II- FS nach Schweregrad der Depression..	35
Tabelle 7: Deskriptive Statistiken für Geschlecht, Alter und Dauer des Riechverlustes der Teilnehmer	46
Tabelle 8: Anteil der Patienten mit klinisch signifikanter Verbesserung in Bezug auf die Ursache der Riechstörung	48
Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA- Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Untersuchung der Auswirkungen des Riechtrainings auf die Riechschwelle.....	49
Tabelle 10: Post hoc – Analysewerte für signifikante Ergebnisse im Schwellentest.....	51
Tabelle 11: Ergebnisse gepaarter t-Tests; Vergleich der Ergebnisse der kognitiven Tests vor und nach der Trainingsperiode	53
Tabelle 12: Ergebnisse der ANOVA- Varianzanalyse mit Messwiederholung zur semantischen Wortflüssigkeit, der Gruppe und der Messung des Zeitpunkts mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen und des Alters der Probanden	53
Tabelle 13: Post hoc – Analysewerte für signifikante Ergebnisse im COWAT	54

1. Einleitung

„Like music, scents can directly move people's hearts“ (Sony) – Wie Musik, können Düfte direkt die Herzen der Menschen bewegen.

Duft ist allgegenwärtig und schenkt uns meist unterbewusst viel Lebensqualität. Der Geruchssinn galt eine lange Zeit als „verlorener Sinn“. Er übernimmt jedoch alltäglich grundlegende und nicht zu unterschätzende Aufgaben (Schmidt & Schaible, 2006). Eine wichtige Rolle spielt er beispielsweise bei der Nahrungsaufnahme durch Appetitregulierung oder Auslösung von Verdauungsreflexen, beim Stillen von Neugeborenen sowie der Identifizierung von Nahrung. Wichtig ist auch die Warnfunktion unserer Nase, die uns bei Gefahren, wie giftigen Dämpfen, Rauch und verdorbenen Speisen, alarmiert. Der Geruchssinn spielt außerdem eine große Rolle bei der sozialen Kommunikation und kann in diesem Zusammenhang sogar die Partnerwahl („Den kann ich nicht riechen.“) beeinflussen (Stevenson, 2010; Manzini et al., 2014). Bekannte Düfte haben die außergewöhnliche Fähigkeit, uns in Momente und Emotionen zurückzusetzen. Die Duftinformationen werden direkt in das Erinnerungs- und Emotionszentrum unseres Gehirns, das limbische System, weitergeleitet und dort meist lebenslang bewahrt (Brandes et al., 2019). Die Geruchswahrnehmung ist ein emotional und hedonisch geprägter Vorgang, der meist unterbewusst die Wahrnehmung der Welt um uns herum und unser Verhalten bestimmt. Durch die Bewertung als angenehm oder unangenehm, können Gerüche maßgeblichen Einfluss auf das Wohlbefinden haben (Behrends et al., 2021). Oft wird die Bedeutung von bestimmten Dingen erst bewusst, wenn sie fehlen – so verhält es sich auch mit dem Geruchssinn. Riechstörungen sind weit verbreitet und treten häufig nach viralen Infekten oder in Zusammenhang mit sinusalen Erkrankungen sowie Traumata auf (Croy et al., 2014). Seit der Erkenntnis, dass Geruchsverlust ein spezifisches Symptom von COVID-19 ist, erhielten olfaktorische Therapiemethoden vermehrt wissenschaftliche Aufmerksamkeit (Gane et al., 2020; Moein et al., 2020; Yan et al., 2020).

Das olfaktorische System scheint durch ein hohes Maß an Plastizität gut auf Training anzusprechen. Diese Erkenntnis eröffnet in Hinblick auf die Therapie von Riechstörungen weitere Möglichkeiten. Eine innovative und nicht-invasive Maßnahme zur Rehabilitation von Riechstörungen ist das Riechtraining (RT). Es beschreibt die regelmäßige, intermittierende Stimulation des Geruchssinns durch tägliche und bewusste Exposition gegenüber verschiedenen Gerüchen. Aktuelle Studien berichten von neuronalen Veränderungen des olfaktorischen Systems auf peripherer (Hummel et al., 2018) und zentraler Ebene (Al Ain et al., 2019) infolge eines RTs.

Frühere Studien zeigten bereits, dass man die Regeneration des Riechsystems erfolgreich durch ein strukturiertes RT unterstützen kann, aber auch, dass die Erfolge eines RTs, beispielsweise je nach Ursache der Riechstörung, variieren (Konstantinidis et al., 2016; Sorokowska et al., 2017; Hummel et al., 2018). Ein RT scheint den Regenerationsprozess zu beschleunigen und auch bei gesunden Menschen die Riechleistung zu verbessern. Es hat außerdem eine vorbeugende Wirkung gegen den natürlichen Rückgang des Geruchssinns im Alter (Wegener et al., 2018). Die positiven Auswirkungen des RTs scheinen laut jüngsten Entdeckungen über den Geruchssinn hinauszugehen und sich auf spezifische kognitive Leistungen und emotionale Funktionen zu erstrecken (Croy & Hummel, 2017). Die genaue Durchführung eines RTs betreffend, gibt es jedoch eine große Variabilität, da noch kein optimales Trainingsprotokoll existiert (Kattar et al., 2021). Es besteht die Notwendigkeit, nach einem optimalen Trainingsregime zu suchen, das standardisiert eingesetzt werden kann.

Unsere prospektive Studie knüpfte an positive Effekte eines RTs als Therapiemethode an und untersuchte die Wirkung von etwa viermonatigem Training mit einem speziellen Duftspendergerät (Aromatic; Sony, Tokyo, Japan) bei Patienten mit diagnostizierter Riechstörung und normosmischen Probanden. Wir untersuchten, ob eine intensivere Durchführung des RTs zu besseren Ergebnissen auf olfaktorischer (Hummel et al., 2009a), kognitiver (Wegener et al., 2018) und emotionaler (Croy & Hummel, 2017) Ebene im Vergleich zum Standard-Protokoll führen würde.

2. Grundlagen

2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

2.1.1. Der olfaktorische Sinn – Geruchssinn

Der olfaktorische Sinn (Geruchssinn) gehört zu den chemischen Sinnen – den entwicklungsgeschichtlich ältesten sensorischen Systemen des Menschen. Duftstoffe sind ein Gemisch niedermolekularer Substanzen und haben meist lipophile und leicht flüchtige Eigenschaften. Die Wahrnehmung wird über spezielle Chemorezeptoren gesteuert, die sich in der Riechschleimhaut befinden und durch Duftstoffe aktiviert werden. Der Mensch ist in der Lage, mehrere Milliarden verschiedener Düfte zu unterscheiden (Behrends et al., 2021). Sein außerordentliches Riechvermögen ist bei manchen Gerüchen sogar dem von Nagetieren und Hunden an Sensibilität überlegen (McGann, 2017). Neben reinen Duftstoffen (wie Rosenduft, Citronellal und Vanille), die ausschließlich den Nervus olfactorius (I. Hirnnerv) reizen, unterscheidet man solche mit trigeminaler Komponente. Der Nervus trigeminus (V. Hirnnerv) durchzieht mit seinen freien Nervenendigungen die gesamte Nasenhöhle. Er hat vor allem eine nozizeptive Funktion, indem er die Wahrnehmung scharfer und beißender Gerüche vermittelt. Nerven des trigeminalen und olfaktorischen Systems besitzen überlappende Innervationsareale in der Nasenhöhle. Die meisten Duftstoffe sind bimodal und sprechen beide Nerven an (Hummel & Livermore, 2002). Die trigeminale Reizschwelle liegt dabei jedoch meist 100- bis 1000-fach höher als die olfaktorische und ist damit weniger empfindlich (Behrends et al., 2021). Es gibt spezielle Trigeminalreizstoffe mit niedriger Schwelle, zu denen beispielsweise Menthol, Formalin, Essigsäure und Eucalyptol zählen (Probst et al., 2008).

Duftstoffe gelangen entweder durch die Nase (orthonasal) oder während der Nahrungsaufnahme über den Pharynx (retronasal) zu den Sinneszellen der Riechschleimhaut, die sich anatomisch im Dach der Nasenhöhle befindet. Der retronasale Geruchssinn ist wesentlich für den Geschmack und die Wahrnehmung der speziellen Aromen verantwortlich. Das komplexe Geschmackserlebnis basiert auf der Interaktion zwischen dem orthonasalen und retronasalen Geruchssinn, ebenso dem Geschmackssinn und der trigeminalen Empfindung, wie Schmerz und Temperatur (Bojanowski & Hummel, 2012).

Wenn dieser Zustand der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung durch verschiedenste Ursachen (postinfektiös, posttraumatisch, idiopathisch, aufgrund einer sinunasalen oder neurodegenerativen Erkrankung) gestört wird, dann sind zusätzlich zu einem Verlust an Lebensqualität und Einschränkungen im Alltag auch Auswirkungen auf die mentale Gesundheit und das Sozialverhalten zu verzeichnen (Beecher et al., 2018; Heimes & Witt, 2020).

Bis zu einem Drittel der Patienten mit erworbener Riechstörung zeigen eine depressive Symptomatik (Croy et al., 2014b). Dies betrifft insbesondere Patienten mit Parosmie – dem Vorliegen qualitativ veränderter, meist unangenehmer Duftwahrnehmungen (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

Nicht zu vernachlässigen ist auch die Schutzfunktion unserer Nase, die uns vor Gefahren, wie giftigen Dämpfen, Bränden und verdorbenen Speisen warnt (Beecher et al., 2018).

Die Geruchswahrnehmung hat also wichtige Funktionen in vielen Bereichen unseres Lebens, begonnen bei der Nahrungsaufnahme im Sinne des Genusses, zur Warnung vor mikrobiellen Risiken, bis hin zum Sozialverhalten bei der Partnerwahl (Manzini et al., 2014).

2.1.2. Regio olfactoria (Riechschleimhaut)

Die Nasenhöhle ist größtenteils mit respiratorischem Epithel ausgekleidet. Die Riechschleimhaut, als Regio olfactoria bezeichnet, befindet sich lediglich in den oberen Conchen, einem Teil des Septum nasi und der Nasenkuppel (Aumüller, 2014). Die Riechschleimhaut besteht aus dem olfaktorischen Epithel und einer bindegewebigen Lamina propria (Heimes & Witt, 2020). Sie misst ein bei Erwachsenen beidseits etwa 5 cm² großes Areal. Hinsichtlich des zellulären Aufbaus ist die Riechschleimhaut inhomogen und von respiratorischer Nasenschleimhaut sowie altersbedingten Metaplasien durchbrochen (Reiß, 2009; Legrum, 2015; Fitzek et al., 2022). Das Epithel des Riechsystems besteht aus drei verschiedenen Zelltypen. In der Riechschleimhaut befinden sich neben bipolaren primären Sinneszellen (=olfaktorische Rezeptorneurone, ORN) auch Stützzellen („supporting cells“) für die Gewebestabilität. Den dritten Typ stellen Basalzellen dar, die für die Zellregeneration verantwortlich sind. Die Anzahl an Riechsinneszellen wird auf bis zu 30 Millionen geschätzt (Probst & Brauer, 2004; Lenarz & Boenninghaus, 2012).

Die ORN gehören zum zentralen Nervensystem und unterliegen einer ständigen Regeneration aus den horizontalen Basalzellen (Hatt, 2004; Heimes & Witt, 2020). Dieser Zelltyp stellt teilungsfähige, adulte Stammzellen dar, die sich asymmetrisch teilen und eine kontinuierliche und lebenslange Regeneration des Epithels und Differenzierung der ORN ermöglichen. Die Basalzellen entwickeln sich entweder zu einem Riechepithel aus einer neuralen Reihe mit ORN und oberflächenvergrößernden Microvilli oder einer Epithelreihe, den Stützzellen. Letztere halten auch das für die Wahrnehmung wichtige Ionengleichgewicht der extrazellulären Matrix durch Kanäle aufrecht (Heimes & Witt, 2020).

In der bindegewebigen Lamina propria sind Neuriten der Sinneszellen angeordnet. In der Lamina finden sich auch zahlreiche seröse, schleimsezernierende Bowman-Drüsen (Glandulae olfactoriae), deren Sekret Einfluss auf die Geruchsempfindung haben soll.

Im Sekretfilm auf dem Epithel ist ein hochaffines Protein für viele Geruchsstoffe enthalten, das die Bindung vermittelt oder begünstigt (Probst & Brauer, 2004; Aumüller, 2014).

Wasser- und lipidlösliche Substanzen gelangen erst nach Diffusion durch die proteinhaltige Mukosa zum mehrreihigem Riechepithel (Brandes et al., 2019). Die ORN tragen auf ihren Kinozilien die Duftstoffrezeptoren. Der Mensch besitzt etwa 380 dieser funktionellen Geruchsrezeptoren (Reiß, 2009; Heimes & Witt, 2020). Jede Geruchssinneszelle besitzt nur einen speziellen Rezeptortyp. Eine Zelle kann aber mehrere Rezeptoren des gleichen Typs tragen (Hummel et al., 2009b). Die Rezeptoren sind nach Bindung des Duftstoffes in der Lage, ein Rezeptorpotential zu bilden und eigenständig Aktionspotentiale auszulösen. Somit kommt es zu einer Transformation der Duftstoffe in ein elektrisches Potential. Die individuelle Ausstattung mit Geruchsrezeptoren macht den olfaktorischen Sinn eines jeden Menschen so einzigartig wie seinen Fingerabdruck (Albrecht & Wiesmann, 2006).

Durch die Bindung eines aus der Atemluft diffundierten Duftstoffmoleküls an einen spezifischen G-Protein gekoppelten Rezeptor (G_{olf}) auf den Zilien der ORN, wird eine Signalkaskade ausgelöst. Die Sinneszelle depolarisiert schließlich, was bei Überschreiten eines Schwellenwertes ein Aktionspotential (Transformation) auslöst, welches über die Riechbahn weitergeleitet wird (Hummel et al., 2009b).

2.1.3. Riechbahn

Die Riechbahn beschreibt die Gesamtheit der Neurone, die den Sinneseindruck von Rezeptorebene bis hin zu den verarbeitenden Hirnarealen, wie dem piriformen Kortex, Corpus amygdaloideum, neokortikalen Hirnregionen und entorhinalen Kortex weiterleiten. Sie ist eine Zusammensetzung aus peripheren sinunasalen und zentralen sensorineuralen Komponenten (Lie et al., 2021; Behrends et al., 2021). Die marklosen Axone der Riechzellen, als Fila olfactoria bezeichnet, bilden in ihrer Gesamtheit den Nervus olfactorius (I. Hirnnerv). Als Teil des primären Rindenzentrums wird er nicht als klassischer Nerv, sondern als vorgelagerter Hirnteil betrachtet (Brandes et al., 2019). Die Fila olfactoria bündeln sich in der Submukosa und leiten das Signal durch die Lamina cribrosa des Siebbeins zum Bulbus olfactorius (BO, „Riechkolben“) weiter. Der BO ist in Schichten geordnet und stellt die erste zentrale Umschaltstation dar (Behrends et al., 2021).

ORN mit Rezeptoren für dieselben Stimuli, projizieren im BO auf gemeinsame Glomeruli, die erste Schaltstelle (2. Neuron) der Riechbahn. Diese sind symmetrisch angeordnet und bilden Synapsen mit Mitralzellen (sekundäre Projektionsneurone) und hemmenden Interneuronen. Die Geruchsinformationen konvergieren in einem Verhältnis von etwa 1000:1 auf die Glomeruli, was durch Kontrastverstärkung eine bessere Differenzierung zwischen den Duftstoffen ermöglicht (Schmidt & Schaible, 2006; Albrecht & Wiesmann, 2006).

Die olfaktorische Information wird vom BO weiter ins limbische System und zu Bereichen des Neokortex (wie orbitofrontaler Kortex, Inselrinde) weitergeleitet. Einige Fasern ziehen nach Umschaltung im Nucleus olfactorius anterior über die Commissura anterior zur kontralateralen Riechrinde. Nachfolgende Projektionen gehen vom sekundären olfaktorischen Kortex, also den bezeichneten Regionen, die direkte Afferenzen aus dem BO erhalten, zum Hippocampus, Hypothalamus und anderen Strukturen des limbischen Systems (Silbernagl et al., 2018). Eine Besonderheit des olfaktorischen Systems ist die teilweise Umgehung des Thalamus und die ungekreuzte Projektion der überwiegenden Nervenfasern auf ipsilaterale Hirnareale. Sie ist die einzige afferente Bahn, die ohne Zwischenschaltung direkt zur Großhirnrinde projiziert. Die direkte Verbindung zum limbischen System (Amygdala, Hippocampus) erklärt die starke emotionale Komponente von Gerüchen und deren Gedächtnisinhalten sowie den Einfluss auf das Sozialverhalten (Schmidt & Schaible, 2006; Reiß, 2009). Nach erster Verarbeitung und Wahrnehmung gelangt die olfaktorische Information zum Thalamus und in weitere, tertiäre Hirnareale, unter anderem in das ventrale Striatum, den Hippocampus und orbitofrontalen Kortex. Dort erfolgt die Geruchsidentifikation, Diskrimination und Wiedererkennung (Heimes & Witt, 2020). Im olfaktorischen Kortex wird durch die Kombination und Überlappung afferenter Geruchsinformationen und der Rückkopplung mit peripheren Verbindungen ein einzigartiger Geruch generiert. Nahrungsmittel enthalten beispielsweise unzählige Duftnoten, die erst zentral zu einem Bild zusammengefügt werden (Hummel et al., 2009b). Dieses Gesamtobjekt setzt sich aus dem chemischen Aufbau, aber auch Gedächtnisinhalten, subjektiven Bewertungen und Gefühlen, gekoppelt mit einer Erwartungshaltung an den Reiz zusammen. Synaptische Plastizität und Erfahrung spielen in diesem Zusammenhang eine große Rolle (Wilson et al., 2006).

2.2. Adulte Neurogenese und Plastizität

Eine Besonderheit des Geruchssinns ist die Fähigkeit, sich lebenslang zu regenerieren. Die durchschnittliche Lebensdauer der Riechsinneszellen beträgt beim Menschen etwa 90 Tage (Mackay-Sim & Kittel, 1991; Silbernagl et al., 2018). Es findet eine ständige Erneuerung durch regelmäßige mitotische Teilung aus Vorläuferzellen, den Globose Basal Cells (GBC), statt (Hummel et al., 2009b). Es ist davon auszugehen dass der Umsatz mit steigendem Lebensalter abnimmt und die ORN älter werden. Mitose und Differenzierung aus Basalzellen, auch im adulten Nervensystem, sind die Grundlage dafür, dass sich die Riechfunktion nach einem Trauma oder viralen Infekt erholen kann. Möglicherweise regenerieren sich auch die mit dem olfaktorischen System verbundenen Neurone des ZNS (Hummel et al., 2009b). Ein spezieller Migrationsweg (Rostral Migratory Stream), der die stetige Einwanderung von Zellen der subventrikulären Zone in den BO und deren Differenzierung zu Interneuronen beschreibt,

spielt dabei eine entscheidende Rolle (Curtis et al., 2007).

Eine weitere Grundlage für die mögliche Regeneration und Veränderung des Riechvermögens ist ein großes Maß an Plastizität. Sie ist Basis für Therapien, die auf der gezielten Stimulation des Riechsystems beruhen (Karnath & Thier, 2006). Olfaktorisches Lernen ist eine Form des perzeptuellen Lernens und ist rein sensorischer Art. Periphere und zentrale Plastizität spielen bei diesem Prozess eine Rolle. Nach Geruchsexposition wurden in Studien zentrale morphologischen Veränderungen, wie die Zunahme des Volumens des BO sowie der grauen Substanz in olfaktorisch relevanten Hirnregionen bei gesunden und hyposmischen Probanden festgestellt (Negoiias et al., 2017; Al Aïn et al., 2019). Veränderungen im Volumen der grauen Substanz zeigten sich speziell im Hypothalamus- und Thalamus-Bereich. Das Volumen in diesen Hirnregionen war bei Patienten mit Hyposmie vor RT deutlich reduziert. Diese Veränderungen deuten möglicherweise auf ein höheres Maß an Aufmerksamkeit gegenüber Geruchsreizen und deren Assoziation von Erinnerungen hin (Gellrich et al., 2018). Das Prinzip der Langzeitpotenzierung (LTP) könnte in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein und beschreibt die Verstärkung synaptischer Verbindungen nach wiederholter gleichzeitiger Aktivierung von synaptischen Verbindungen. Die Zusammenhänge auf zellulärer und kognitiver Ebene sind noch unzureichend bekannt, eine stimulierende Umgebung hat jedoch Einfluss auf den Lernprozess (Silbernagl et al., 2018).

Außerdem fanden Studien neben zentralen auch periphere morphologische Effekte nach olfaktorischem Training. Eine Untersuchung von Hummel und Kollegen zeigte schließlich beim Menschen eine Zunahme der EOG-Reaktionen in Verbindung mit RT durch Phenylethylalkohol (PEA, Rosenduft)- und H₂S-Stimulation, was auf eine periphere Plastizität auf Ebene des Riechepithels hindeutet (Hummel et al., 2018). Der Mechanismus, durch den ein RT die Regeneration des Riechsystems beschleunigt, versuchen aktuelle Studien auf Grundlage von beobachteten Veränderungen der mRNA und Proteinexpression zu erklären. Diese deuten auf den Zusammenhang zwischen der Stimulation von ORN gefolgt von Neurogenese sowie verstärkter Synaptogenese bei olfaktorischen Hüllzellen bei Mäusen hin (Kim et al., 2020).

2.3. Riechstörungen – Überblick

Der Begriff Riechstörung („Dysosmie“) ist ein Überbegriff für die qualitativ oder quantitativ veränderte Riechfunktion. Grundsätzlich ist bei jeder Form einer Riechstörung der Weg des Duftmoleküls oder dessen Informationsweiterleitung gestört. Ein normaler, physiologischer Geruchssinn wird als Normosmie bezeichnet. Quantitative Riechstörungen treten in verschiedenen Ausprägungen auf, beispielsweise durch ein herabgesetztes Riechvermögen (Hyposmie) oder den kompletten Verlust der Riechfunktion (Anosmie). Die Form der quantitativen Riechstörungen ist durch eine verminderte oder auch verstärkte Geruchswahrnehmung gekennzeichnet. Veränderte Duftwahrnehmungen, meist unangenehme Duftwahrnehmungen (Parosmie, häufig postinfektiöse Dysosmie) oder die Halluzination eines Duftes (Phantosmie) in Abwesenheit einer Quelle, werden als qualitative Riechstörungen zusammengefasst. Die übersteigerte subjektive Duftwahrnehmung bei normaler, oder sogar verminderter Riechfunktion, wird als olfaktorische Intoleranz bezeichnet (siehe Tabelle 1; (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Ein Patient kann gleichzeitig von quantitativen und qualitativen Riechstörungen betroffen sein, so zeigten Knecht et al. einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Hyposmie und dem Auftreten einer Parosmie (Knecht et al., 1999). Die Ausprägung der Symptomatik kann temporär, intermittierend (Zugang zum Neuroepithel zeitweilig verzögert) und permanent (dauerhaft, Verletzung der Rezeptoren, zentraler Ort oder Destruktion des Epithels) sein. Wenn trotz ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung keine Ursache für den olfaktorischen Verlust gefunden werden kann, dann gilt die Riechstörung als idiopathisch im Sinne einer Ausschlussdiagnose (Hummel et al., 2009b; Rombaux et al., 2010).

Etwa 5% der Allgemeinbevölkerung sind von einer ausgeprägten Riechstörung in Form einer funktionellen Anosmie betroffen (Landis et al., 2004). Eine Prävalenz von etwa 2-5% zeigt, dass die Einschränkung des Riechvermögens bei unter 65-jährigen, nicht-klinischen Probanden häufig auftritt. Etwa die Hälfte der Bevölkerung leidet ab einem Alter von 65 Jahren unter Dysosmien (Doty et al., 1984). Die Prävalenz der olfaktorischen Beeinträchtigung nimmt mit dem Alter deutlich zu und lag in einer Studie von Murphy bei 62,5% der 80- bis 97- jährigen Patienten (Murphy, 2002). In einer bevölkerungsbasierten Studie stellten Vennemann und Kollegen außerdem einen großen Einfluss des Rauchens auf die Riechfunktion fest. 18% der untersuchten Raucher hatten eine Riechstörung und ein Anteil von 3,6% war funktionell anosmisch. Rauchen scheint neben vielen gesundheitsschädlichen Auswirkungen auch das Risiko für eine Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion deutlich zu erhöhen (Vennemann et al., 2008).

Tabelle 1: Klassifikation von Riechstörungen (in Anlehnung an: Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016)

Quantitative Riechstörungen		Riechvermögen
	Normosmie	Normal
	Hyposmie	Vermindert
	Anosmie	Vollständiger Verlust, keine Restwahrnehmung
	Funktionelle Anosmie	Deutlich eingeschränkt, funktionell vergleichbar mit „kompletter Anosmie“, bei zum Teil geringer Restwahrnehmung
	Hyperosmie	Übernormal (sehr selten)
Qualitative Riechstörungen		Duftwahrnehmung
	Parosmie	Qualitativ verändert, falsche Wahrnehmung, meist unangenehm
	Phantosmie	in Abwesenheit einer Duftquelle
	Olfaktorische Intoleranz	Subjektiv übersteigert, bei normaler oder auch verminderter olfaktorischer Sensitivität

2.3.1. Prävalenz von Riechstörungen

Am häufigsten gehen Riechstörungen mit sinunasalen Krankheitsbildern einher. Etwa 67% der Riechstörungen im deutschsprachigen Raum (siehe Abbildung 1) sind auf sinunasale Ursachen zurückzuführen. Meist treten diese infolge entzündlicher oder allergisch bedingter Schwellungen der Nasenschleimhaut, Entzündungen der NNH, einer Schädigung im Bereich der Regio olfactoria sowie respiratorischer Störungen auf. Eine traumatische Ursache, wie eine durch Schädelbasisfraktur bedingte Läsion der Fila olfactoria, ist zu ca. 6% ursächlich. Ein hochgradiger Riechverlust ist ein häufiges Frühsymptom neurologischer, insbesondere neurodegenerativer Krankheiten (ca. 1%), speziell des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS), der Alzheimer-Demenz oder der Lewy-Body- Demenz und tritt meist Jahre vor den

motorischen Symptomen auf (Hähner et al., 2009; Hummel et al., 2009b; Hähner et al., 2014; Marin et al., 2018). Häufig entwickeln Patienten auch partielle Anosmien (Geruchsblindheit), also die Unfähigkeit, einzelne Gerüche wahrzunehmen. Mit zunehmendem Alter (d.h. >60 Jahre) ist die Prävalenz für ein vermindertes Riechvermögen höher, was an einer höheren Apoptoserate und geringerer Regenerationsfähigkeit des Riechepithels liegen könnte (Conley et al., 2003; Welge-Lüssen, 2009). Andere Ursachen für Dysosmien sind vergleichsweise selten und beschreiben Riechstörungen, die durch eine toxische Schädigung des olfaktorischen Epithels oder iatrogen, zum Beispiel postoperativ bedingt sind (Damm et al., 2019). Selten sind Anosmien auch angeboren, z.B. bei Kindern mit Kallmann-Syndrom (Abolmaali et al., 2002).

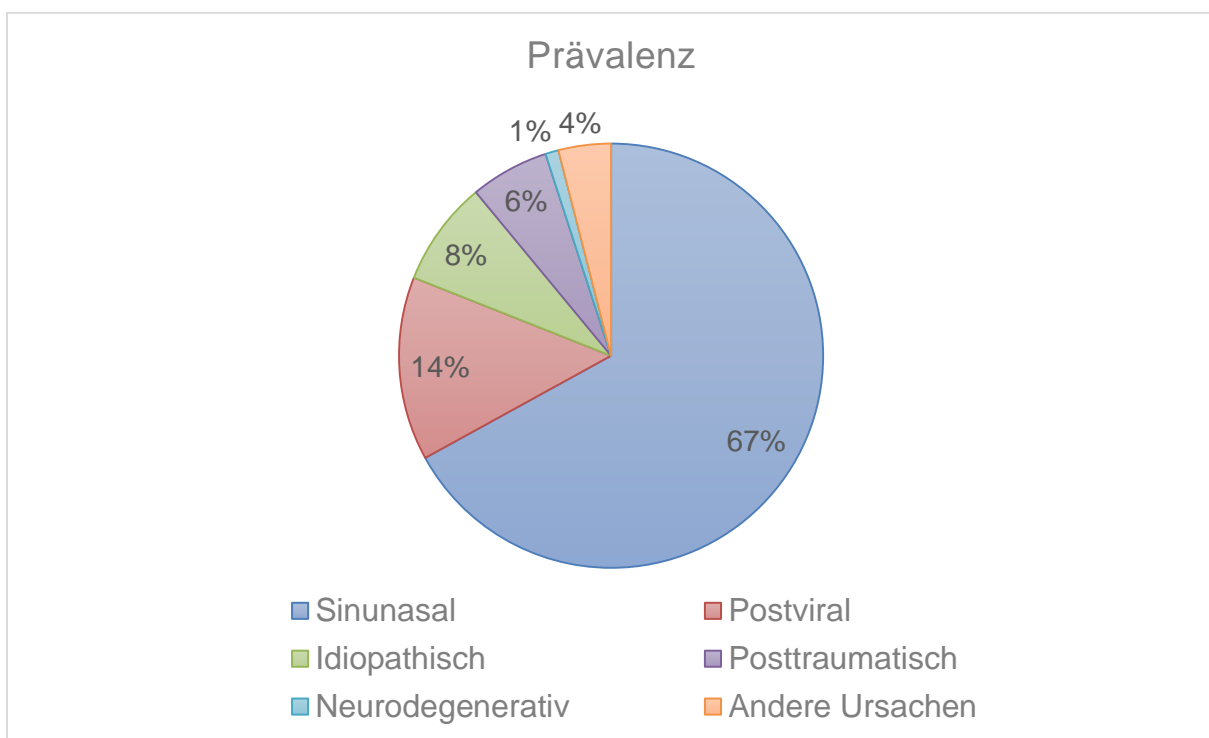


Abbildung 1: Prävalenz von Riechstörungen im deutschsprachigen Raum (in Anlehnung an Damm et al., 2019); andere Ursachen: angeboren (kongenital), toxisch, iatrogen

Auch einige Medikamente können das Riech- und Schmeckvermögen beeinträchtigen (R. L. Doty & Bromley, 2004). Verschiedene internistische Erkrankungen wie Niereninsuffizienz (Frasnelli et al., 2002; Koseoglu et al., 2017), Leberzirrhose (Temmel et al., 2005) und Diabetes mellitus Typ 2 (Yazla et al., 2018) sind mit einer Riechstörung assoziiert.

2.3.2. Einteilung nach Ätiologie

Prinzipiell unterscheidet man Riechstörungen sinunasaler und nicht-sinunasaler Genese (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Sinunasale Riechstörungen können entzündliche (verschiedene Formen der Rhinitis und Rhinosinusitis) oder nicht-entzündliche Ursachen (anatomisch und nicht-anatomisch) haben. Wesentliche Ursachen nicht-sinunasaler Riechstörungen sind posttraumatischer, postinfektiöser sowie altersbedingter Genese. Riechverlust kann außerdem angeboren oder durch toxische Substanzen und bestimmte Medikamente verursacht sein. Eine Übersicht über die verschiedenen Ätiologien von Riechstörungen ist Abbildung 2 zu entnehmen.

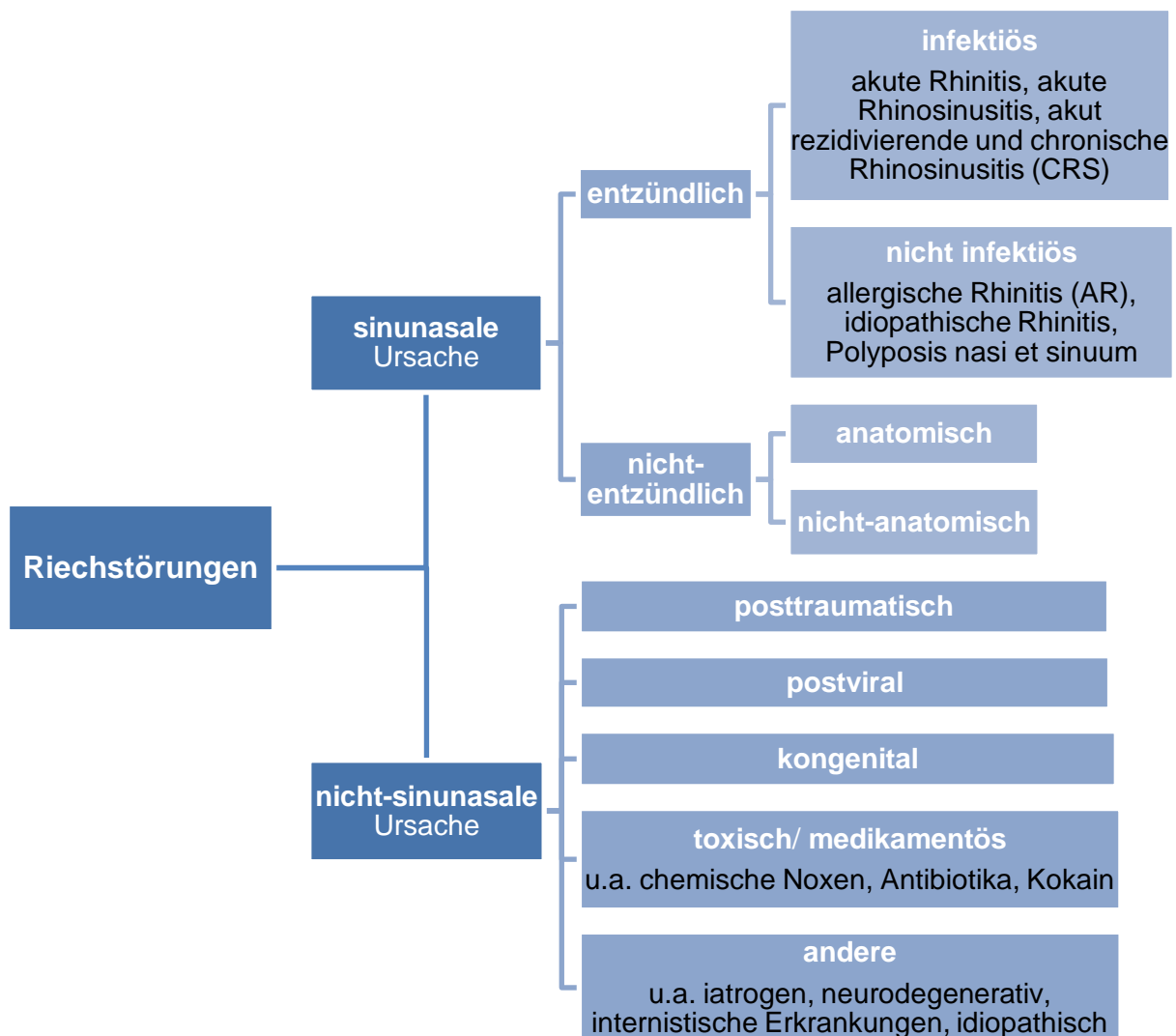


Abbildung 2: Übersicht über die verschiedenen Ursachen von Riechstörungen (eigene Darstellung in Anlehnung an Hummel et al., 2009b, S. 21)

2.3.3. Sinunasale Riechstörungen

Akute oder chronische Entzündungen der Nase oder Nasennebenhöhlen (NNH) sind häufig mit einer Einschränkung des Riechvermögens verbunden. Die größte Bedeutung für Riechstörungen besitzen die chronische Rhinosinusitis (CRS) und die Polyposis nasi. Etwa 60% der Patienten leiden aufgrund einer CRS an Riechstörungen (Damm et al., 2002). Ursachen sind einerseits die Entzündung der Nasenschleimhaut, als auch die Obstruktion der Nase und dadurch verminderte Ventilation der Riechspalte. Vor allem korreliert das Ausmaß der Riechstörung aber mit der Stärke der entzündlichen Infiltration der Schleimhaut (Hähner et al., 2014).

In selteneren Fällen treten Dysosmien auch bei der allergischen Rhinitis und der idiopathischen Form der Rhinitis auf (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Auslöser sind meist Bakterien oder über eine Tröpfcheninfektion übertragene Rhino-, Korona-, Influenza- und Adenoviren (Probst & Brauer, 2004). Die NNH können begleitend betroffen sein, dann spricht man von einer (Rhino-)Sinusitis. Eine akute Sinusitis ist meist Folge einer Rhinitis (rhinogene Sinusitiden) oder selten auch dentogen, durch beispielsweise Wurzelspitzenentzündungen oder Komplikationen nach Zahnextraktionen verursacht (Probst & Brauer, 2004). Die verschiedenen Formen der Rhinitis und (Rhino-)Sinusitis sind nicht immer eindeutig abgrenzbar. Sinunasale Dysosmien treten zeitlich verzögert zu ihrer Ursache auf (Hähner et al., 2014). Eine eingeschränkte Nasenatmung kann je nach Ausmaß der reduzierten nasalen Ventilation zu einer meist reversiblen Riechstörung führen. Beispielsweise zeigten Untersuchungen nach Septumplastik-OP eine Verbesserung der Riechschwelle und des Riechvermögens auf der vorher obstruierten Seite (Pfaar et al., 2004; Pade & Hummel, 2008). Es ist jedoch anzumerken, dass eine Riechstörung durch rein strukturelle Obstruktion eine vergleichsweise seltene Problematik ist (Hähner et al., 2014).

2.3.4. Nicht-sinunasale Riechstörungen

Postinfektiöse Riechstörung

Ein postinfektiöser Riechverlust steht in zeitlichem Zusammenhang mit einer viralen Infektion der oberen Atemwege (Hähner et al., 2014). Die Bezeichnung postviral bezieht sich auf den Aspekt, dass die Riechstörung die Erkältungssymptomatik überdauert. Der genaue Auslöser und pathophysiologische Mechanismus ist bisher unklar, aber wahrscheinlich stehen unter anderem das Rhinovirus, Influenzaviren, Adenoviren und Koronaviren mit der Schädigung in Zusammenhang (Hummel et al., 2009b; Rocke et al., 2020). Die Ursache der Riechstörung ist höchstwahrscheinlich eine Schädigung auf Rezeptorebene (Yamagishi et al., 1994).

Die virale Veränderung der Riechschleimhaut führt zu einer fehlerhaften Entwicklung der ORN und zu Metaplasien des Epithels. Das Riechepithel wird zum Teil durch respiratorisches Epithel ersetzt, wodurch die Anzahl der ORN vermindert wird (Welge-Lüssen & Wolfensberger, 2006). Die Inzidenz ist bei einem Lebensalter über 60 Jahren und weiblichen Patienten am höchsten (Hummel et al., 2009b). Hormonelle Unterschiede könnten dafür eine Erklärung sein (Fark & Hummel, 2013). Viral ausgelöste Riechstörungen gehen außerdem sehr häufig mit einer Parosmie einher (Hähner et al., 2014). Die Wahrscheinlichkeit für eine Spontanremission ist bei postinfektiösen Riechstörungen vergleichsweise hoch. Etwa 60% der Patienten zeigen nach Jahren eine deutliche Verbesserung des Riechvermögens. Bestimmte Faktoren, wie ein hohes Restriechvermögen, initiale Parosmie, die Größe des BO, oder Seitengleichheit der Riechfunktion begünstigen den Verlauf. Junge Patienten, Frauen und Nichtraucher haben ebenfalls eine bessere Prognose, was die Erholung des Riechvermögens betrifft (Reden et al., 2006; Hähner et al., 2014). Auch die zeitliche Dauer der Riechstörung hat eine Bedeutung. Bei postinfektiösen Riechstörungen ist die Wahrscheinlichkeit der Erholung der Riechfunktion in den ersten zwei Jahren nach Auftreten der Riechstörung am höchsten. Mit zunehmender Erkrankungsdauer und höherem Lebensalter der betroffenen Patienten sinkt jedoch die Chance einer Heilung (Hummel et al., 2009b).

Posttraumatische Riechstörung

Der posttraumatische olfaktorische Verlust ist die dritthäufigste Ätiologie für Riechstörungen und betrifft mit höchster Inzidenz ältere Menschen und männliche Patienten unter 20 Jahren (Harris et al., 2006). Eine posttraumatische Riechstörung steht in Zusammenhang mit einem Trauma der Nase, des Mittelgesichtes oder eines Schädel-Hirn-Traumas (SHT), wobei die Schwere des SHTs meist mit der Stärke des Riechverlustes einher geht (Hummel et al., 2009b). Zu den Mechanismen, die zu posttraumatischen olfaktorischen Störungen führen, gehören die Schädigungen des Geruchsnerve und Läsionen der zerebralen Riechzentren, wie des orbitofrontalen Kortexes. Die Ursache der Riechstörung ist wahrscheinlich eine Läsion, möglicherweise auch ein Abriss der Fila olfactoria am Os ethmoidale infolge eines Kopftraumas (Delank & Fechner, 1996). Es kommt außerdem zu einer Degeneration des olfaktorischen Epithels. Die Riechstörung tritt in einem engen zeitlichen Abstand zum Unfall und häufig in Begleitung von Parosmien auf. Bei hyposmischen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit der Rückbildung höher als bei einem kompletten Riechverlust im Sinne einer Anosmie (Hummel et al., 2009b). Bei beiden Krankheitsverläufen kann das Riechvermögen in seltenen Fällen auch nach Jahren, im Sinne einer Spontanregeneration, zurückkommen. Die Prognose für eine partielle Besserung ist im Vergleich zu postinfektiösen Riechstörungen ungünstiger. Posttraumatische Riechverluste erholen sich in etwa 10 – 20 % der Fälle über mehrere Jahre (Hähner et al., 2014).

2.3.5. Diagnostik und Therapiekonzepte

Für die Untersuchung von Patienten mit Riechstörungen wurde ein strukturierter diagnostischer Ablauf etabliert. Zur Diagnosestellung ist grundsätzlich eine ausführliche Anamnese bedeutend, um spezifische Informationen über die mögliche Ursache, Ausprägung, Begleitsymptome und zeitliche Entwicklung der Riechstörung zu erlangen (Schriever et al., 2014; Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016). Jeder Patient, der sich mit einer Riechstörung vorstellt, sollte gründlich HNO-ärztlich untersucht werden. Als Basisuntersuchung gehört die Nasenendoskopie zum Klinikalltag und gibt Aufschluss über geringste Schleimhautveränderungen. Die Endoskopie sollte ein fester Bestandteil jeder HNO-ärztlichen Untersuchung sein. So können beispielsweise eine bakterielle Rhinitis, CRS oder Polypen erkannt werden.

Olfaktometrie

Die Olfaktometrie ist ein Verfahren zur Messung des Riechvermögens mithilfe subjektiver und objektiver Verfahren. Die subjektive Riechtestung ist ein psychophysisches Testverfahren. Diese Art der Testung ist für die Einstufung des Ausmaßes der Riechstörung in eine funktionelle Anosmie, Hyposmie oder Normosmie von Bedeutung. Weltweite Anwendung, vor allem in den USA, findet speziell der „University of Pennsylvania Smell Identification Test“ (UPSIT). Eine kürzere Variante des UPSIT ist der „12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test“ (CC-SIT) (Doty et al., 1984; 1996). Ein standardisierter diagnostischer Test, der vor allem in Europa bei Riechstörungen eingesetzt wird, ist der „Sniffin‘-Sticks“-Test. Dem Patienten wird dabei eine Art Filzstift, der statt Farbe einen Geruch abgibt, entweder beidseitig (bilateral) oder einseitig unter der Nase präsentiert. Auf diese Weise können auch unilaterale Riechstörungen erkannt werden (Welge-Lüssen, 2010). Diese Art der orthonasalen Riechtestung setzt sich aus 3 Subtests zusammen: der Erfassung der Riechschwelle (S), der Diskriminationsfähigkeit (D) und der Identifikation (I) zwischen Düften. Subjektive Riechtests sind prinzipiell auf die Kooperation des Patienten angewiesen (Schriever et al., 2014). Der dafür verwendete SDI-Wert wird aus der Summe aller erreichten Punkte der 3 Einzeltests berechnet, um eine Gesamtbewertung der olfaktorischen Funktion zu erhalten. Die Maximalpunktzahl liegt bei 48 Punkten. Ein Ergebnis von >30,5 Punkten gibt eine Normosmie an. Bei Werten von 16,5 bis 30,5 Punkten liegt eine Hyposmie vor. Ein SDI-Wert unter 16 Punkten spricht für eine funktionelle Anosmie (Hummel et al., 2007). Diese Abstufung der SDI-Werte verschiebt sich jedoch mit dem Alter der Patienten, da die Abnahme der Riechleistung im Alter physiologisch ist (Oleszkiewicz et al., 2019).

Ergänzend zum orthonasalen Riechtest kann die retronasale Riechfunktion mit dem „Schmeckpulver“-Test beurteilt werden. Alternativ steht auch der „candy smell test“ als ebenso validiertes Verfahren zur Verfügung (Heilmann et al., 2002; Croy et al., 2014a). Diese Art der Testung ist sinnvoll, da es bei manchen Patienten zum Verlust der orthonasalen Riechfunktion bei noch vorhandenem retronasalem Riechvermögen also zu einer isolierten Beeinträchtigung kommt (Landis et al., 2010).

Objektivierbare Messmethoden bieten die Möglichkeit, eventuelle Probleme subjektiver Verfahren auszuschließen. Zur objektivierenden, von der Kooperation und den Angaben des Patienten unabhängigen Olfaktometrie, gehört als einziges valides und in der Klinik routinemäßig angewendetes Verfahren die Ableitung olfaktorisch evozierter Potenziale (OEP). (Schriever et al., 2014). Zusätzlich können chemosomatosensorisch ereigniskorrelierte Potenziale (CSSEP), sogenannte „trigeminaler Potenziale“ abgeleitet werden, um die Funktionsfähigkeit des trigeminalen Systems zu überprüfen. Als Stimulus wird in diesem Fall geruchsloses CO₂ verwendet.

Die Interpretation sowohl orthonasaler als auch retronasaler psychophysischer olfaktorischer Tests sollte durch die Aufzeichnung von OEPs in der Klinik für spezielle Fragestellungen unterstützt werden. (Rombaux et al., 2007). Die bildgebende Diagnostik spielt ebenso eine Rolle bei der allgemeinen Abklärung von Dysosmien (Schriever et al., 2014).

Therapiekonzepte

Leider gibt es bis dato kein „Allheilmittel“ für RS, sondern je nach Ätiologie unterschiedliche Therapieansätze. Häufigste Therapieoption, unabhängig von der Ursache der RS, stellen topische und systemische Steroide dar. Zur Behandlung bakterieller Superinfektionen kommen als dritthäufigstes auch Antibiotika zur Anwendung (Damm et al., 2019). Die Therapie mit topischen und systemischen Steroiden konnte bei chronischer Rhinosinusitis und Polyposis nasi signifikant positive Effekte erzielen (Banglawala et al., 2014). In Deutschland wurde außerdem häufig mit der Gabe von Zink, Vit. A, Vit. B (z.B. in Form von Coldastop Nasentropfen) und α -Liponsäure therapiert. Andere Verfahren, wie beispielsweise Vit. E und Folsäure sind nicht evidenzbasiert und kommen kaum noch zum Einsatz (<5%) (Damm et al., 2004; 2019);. Es gibt bisher verschiedene therapeutische Ansätze, die Regeneration des Riechepithels anzuregen. Klinische Studien zeigten, dass ein strukturiertes RT die olfaktorische Sensitivität verbessern kann (Pellegrino et al., 2019). Laut S2k- Leitlinie ist ein RT daher bei postviralen und posttraumatischen RS eine empfohlene unterstützende Therapieoption, aber auch bei anderen Ursachen ist das RT fester Bestandteil des Therapiekonzeptes (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

2.4. Riechtraining

Grundlage für das mögliche Lernen und „Training“ des olfaktorischen Systems ist die synaptische neuronale Plastizität des Riechsystems (Heimes & Witt, 2020). Die Therapieoption eines RTs zielt auf die Stimulation des olfaktorischen Systems ab. Ein RT beschreibt die strukturierte, regelmäßige (2-mal tägliche) und bewusste kurzzeitige Exposition gegenüber Düften. Patienten sollten normalerweise morgens und abends für je 20 Sekunden pro Duft an etwa 5 verschiedenen Düften aus Glasfläschchen schnüffeln. Ein RT sollte mindestens über einen Zeitraum von 12 Wochen durchgeführt werden (Hummel et al., 2009a). Man geht von zwei Phasen der Regeneration des Riechsystems aus – einer schnellen 16-wöchigen Anfangsphase und einer langsameren zweiten Phase, in der es wahrscheinlich eher zu neuronalen Umbauprozessen kommt (Konstantinidis et al., 2016).

Frühere Studien zeigten, dass ein strukturiertes RT durch Modulation des Riechsystems die Geruchssensitivität bei gesunden Teilnehmern und Patienten mit Riechstörung verbessern kann (Konstantinidis et al., 2013; Sorokowska et al., 2017). Besonders bei postinfektiösen und posttraumatischen Dysosmien ist das RT nachgewiesen wirksam (Oleszkiewicz et al., 2018; Damm et al., 2019). Bei etwa 25% der Patienten mit posttraumatischen und postinfektiösen Ursachen wurde nach einem vier- bis sechsmonatigem RT eine Verbesserung festgestellt, ohne Training stellte sich hingegen nur in 7% der Fälle eine Besserung ein (Hähner et al., 2014). Die positiven Effekte eines RTs auf die Riechfunktion scheinen nachhaltig zu sein. Konstantinidis und Kollegen zeigten, dass die Verbesserung mindestens über einen Untersuchungszeitraum von 56 Wochen anhielt (Konstantinidis et al., 2016). Die Auswertung der Ergebnisse einer Metaanalyse aus dem Jahr 2017 zeigte eine signifikante Steigerung der olfaktorischen Fähigkeiten durch ein RT. Einen deutlichen positiven Effekt hatte das RT speziell auf die Identifikations- und Diskriminationsfähigkeit. Im Schwellentest zeigten sich geringere positive Auswirkungen. Die Ursache der Geruchsstörung und Dauer des RTs schien ebenfalls einen Einfluss auf das Therapieergebnis zu haben (Sorokowska et al., 2017). Laut einer Studie von Yan und Kollegen verspricht ein Behandlungszeitraum von mindestens 16 Wochen höhere Erfolgchancen als kürzere Behandlungszeiten (Yan et al., 2018). Konstantinidis et al. stellten außerdem fest, dass ein Langzeittraining von 56 Wochen noch bessere Ergebnisse zu erzielen scheint als die kürzere Durchführungszeit von 16 Wochen, die lediglich die schnelle Erholungsphase einschließt (Konstantinidis et al., 2016). Ein RT scheint laut einer Studie von Wegener et al. auch hilfreich zu sein, um den altersbedingten Rückgang des Geruchsinns aufzuhalten. Die Ergebnisse dieser Studie deuten außerdem darauf hin, dass die positiven Effekte des RTs auch über den Geruchssinn hinausgehen. Wegener und Kollegen stellten bei älteren Patienten eine Verbesserung spezifischer kognitiver Leistungen fest. Außerdem scheint ein RT auch Effekte auf emotionaler Ebene, etwa durch Minderung

depressiver Symptome, zu haben (Croy & Hummel, 2017; Wegener et al., 2018). Zugrundeliegende Mechanismen eines RTs auf zentraler und peripherer Ebene sind noch nicht abschließend geklärt. Wiederholte kurzzeitige Exposition gegenüber Geruchsreizen führt vermutlich zu einer gesteigerten Proliferation der ORN. Außerdem scheint es die Expressionsrate der Rezeptoren zu erhöhen (Hummel et al., 2009a; 2018). Wenn man die Effekte des RTs auf Genebene betrachtet, konnte die olfaktorische Funktion verbessert und deren Regeneration beschleunigt werden. Es könnte mit einer initialen Stimulation der Riechrezeptoren und anschließender Neurogenese zusammenhängen. In einer aktuellen Studie untersuchten Kim und Kollegen das olfaktorische Neuroepithel von Nagern genauer. Speziell olfaktorische „Ensheathing Cells“ scheinen eine große Rolle bei der Regeneration infolge eines RTs zu spielen. Die Neurogenese Marker waren im Neuroepithelium der RT-Gruppe deutlich höher als in der Kontrollgruppe (KG) ohne RT (Kim et al., 2020). RT wurde auch mit Veränderungen des in der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Volumens in olfaktorisch relevanten Hirnarealen, wie dem Thalamus und Hippocampus in Verbindung gebracht. Dieser Vorgang basiert wahrscheinlich auf einem höheren Grad an Aufmerksamkeit gegenüber Gerüchen und der Assoziation von Erinnerungen mit olfaktorischem Input (Gellrich et al., 2018).

2.5. Aromatic und Duftstoffe

Für das RT der vorliegenden Studie wurden die Teilnehmer mit dem Aromatic, einem elektrischen Duftspender der Firma Sony (Tokio, Japan) ausgestattet. Er hat eine zylindrische Form, ist 8 cm hoch und hat einen Durchmesser von 2,3 cm (Abbildung 3).



Abbildung 3: Duftspender für das Riechtraining - Aromatic (Sony)

In einer kleinen Duftkartusche befanden sich jeweils 5 verschiedene ätherische Duft-Öle. Die verschiedenen Gerüche konnten manuell durch Drehen eines Rädchens auf der Oberseite des Aromastics ausgewählt werden. Durch Drücken eines Knopfes wurden ca. 4 ml odorisierte Luft des gewählten Geruchs über einen Zeitraum von ca. 1 Sekunde mittels einer geräuschlosen Luftpumpe auf Piezo-Basis und durch ein Trockenluftverfahren freigesetzt. Im Gegensatz zu anderen Aromadiffusoren werden die Düfte nicht über Wärme im Raum verteilt, sondern nur im direkten Umfeld des Benutzers verbreitet. Der Knopf sollte von den Teilnehmern jeweils für einen Zeitraum von 20 Sekunden pro Duft intermittierend gedrückt werden. Die Technologie von Sony verspricht ein Umschalten, ohne Vermischung der Düfte des tragbaren Diffusors. Für den Zeitraum des RTs wurden zwei verschiedene Duftserien verwendet, da man sich durch einen Wechsel der Duftsets einen zusätzlichen positiven Effekt erhoffte. In einer früheren Studie von Altundag und Kollegen führte ein Wechsel im Verlauf des RTs nach der 12. und 24. Woche zu besseren Ergebnissen, als bei Verwendung der gleichen Gerüche während des gesamten Studienverlaufs (Altundag et al., 2015). Die Auswahl der Gerüche der vorliegenden Studie wurde von Anregungen aus früheren Studien (Konstantinidis et al., 2016; Oleszkiewicz et al., 2018), verschiedenen Geruchskategorien und dem Vorhandensein einer leichten trigeminalen Aktivierung bei einigen Gerüchen (wie Pfefferminze) geleitet. Die erste Duftserie wurde auch in der vorliegenden Studie für 12 Wochen benutzt. Die erste Kartusche enthielt Grapefruit, Lavendel, Zitronengras, Ylang-Ylang und Pfefferminze (Abbildung 4).

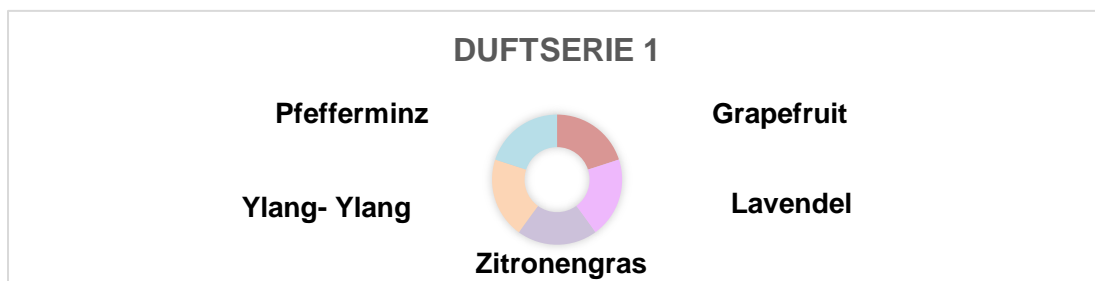


Abbildung 4: Düfte der ersten Kartusche (Duftserie 1)

Den Studienteilnehmer sollten ab der 12. RT-Woche bis zum Ende der Trainingsperiode die zweite Kartusche verwenden. Duftserie 2 enthielt Menthol, Thymian, Mandarine, Grüner Tee und Bergamotte (Abbildung 5).

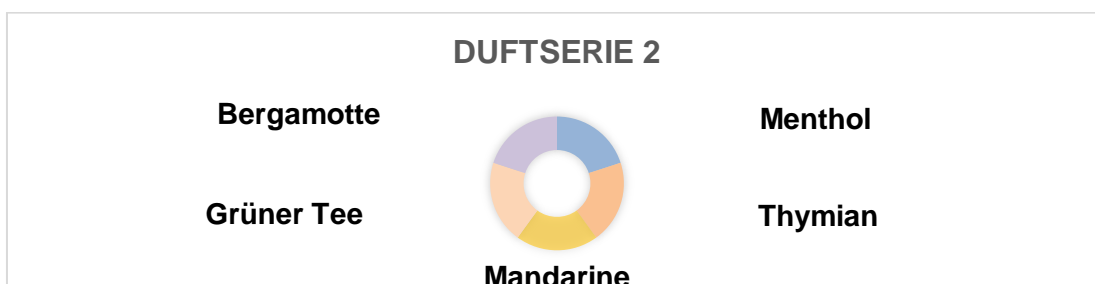


Abbildung 5: Düfte der zweiten Kartusche (Duftserie 2)

2.6. Ziel der Arbeit

Die vorliegende Studie knüpft an die positiven Effekte des RTs als Therapiemethode an und setzt einen Schwerpunkt auf die Untersuchung der Auswirkungen verschiedener Durchführungsstrategien. Eine Hauptaufgabe dieser Studie war es, die Annahme zu untersuchen, dass eine häufigere Durchführung des RTs (4-mal pro Tag), zu stärkeren Effekten führt als die Standard-Intensität (2-mal pro Tag). Aktuelle Fortschritte in Studien zum RT deuten außerdem darauf hin, dass die positiven Effekte über den Geruchssinn hinausgehen und sich auf spezifische kognitive Leistungen erstrecken. Diese Arbeit untersuchte die Annahme, dass eine häufigere olfaktorische Stimulation mit einer Verbesserung der olfaktorischen (Hummel et al., 2009a), kognitiven (Wegener et al., 2018) und emotionalen (Croy & Hummel, 2017) Funktionen bei den Studienteilnehmern verbunden sein würde.

Zusammenfassend lassen sich folgende Hauptfragestellungen formulieren:

- (1) Ist ein Geruchstraining, das auf der Anwendung des einfach zu bedienenden Aromastics und verschiedenen Geruchsqualitäten basiert, im Hinblick auf die Verbesserung der olfaktorischen Funktion hilfreich?
- (2) Ist eine Verbesserung der Riechfunktion durch die Häufigkeit der Geruchsexposition mit dem Aromatic zu verzeichnen?
- (3) Ist ein RT hilfreich in Bezug auf die kognitiven Funktionen (z.B. Symptome einer Demenz), so dass die Verbesserung des Geruchssinns mit einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten korreliert?

3. Material und Methoden

3.1. Studienteilnehmer

Es wurden insgesamt 65 freiwillige Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Die Patientengruppe (PG) wurde von Allgemeinärzten und HNO-Fachärzten an das Universitätsklinikum überwiesen, während die KG vor allem durch persönlichen Kontakt rekrutiert wurde. Aus verschiedenen Gründen schlossen nicht alle Studienteilnehmer alle Tests ab. Am Ende der Studie konnten die Daten von insgesamt 55 Teilnehmern ausgewertet werden. Dabei umfasste die PG 26 Teilnehmer mit anamnestischer Riechstörung und die KG 29 gesunde Probanden. Die gesamte Stichprobe umfasste insgesamt 28 Frauen und 27 Männer im Alter zwischen 32 und 85 Jahren ($M=58,2 \pm 11,3$ Jahre). Die Studienteilnehmer wurden durch den Untersuchenden verschiedenen Trainingsgruppen zugeordnet. Die Verteilung der Patienten und gesunden Probanden erfolgte pseudorandomisiert. Bei der Auswahl der KG strebte man eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung wie in der PG an. 12 Patienten und 11 gesunde Probanden trainierten 4-mal über den Tag verteilt mit den Düften. Der anderen Untergruppe wurden 14 Patienten und 18 gesunde Probanden zugeordnet. Sie führten das RT nur morgens und abends durch (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der Studienteilnehmer nach Trainingsgruppe (Standard vs. Intensiv)

n = 55	Patienten	Weiblich	Gesund	Weiblich
Standard	14	7	18	9
Intensiv	12	7	11	5
Total	26	14	29	14

Den Trainingsgruppen wurden Patienten mit Riechstörungen unterschiedlicher Genese (postinfektiös, posttraumatisch, idiopathisch) zugeordnet. Die mittlere Dauer des Riechverlustes betrug insgesamt 29,2 Monate ($SD= 25,5$). Einige Patienten verwendeten unterstützend das vitaminhaltige Rhinologikum Coldastop® Nasen-Öl. Es enthält Vitamin A (Retinol) und Vitamin E (Tocopherol) zur Förderung der Nasenschleimhautregeneration.

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Studienteilnahme berechtigt waren volljährige Patienten, mit Riechstörungen postinfektiöser, posttraumatischer oder idiopathischer Genese. Ein weiteres Einschlusskriterium für die Patienten war eine Dysosmie (SDI-Wert <30,75 Punkten; Oleszkiewicz et al., 2019). Voraussetzung zur Aufnahme in die Probandengruppe war dementsprechend ein SDI-Wert $\geq 30,75$ Punkten (Normosmie). Jeder Teilnehmer gab außerdem eine unbehinderte Nasenatmung zum Zeitpunkt der Testung an.

Als Ausschlusskriterien galten regelmäßiges Rauchen, Schwangerschaft sowie akute oder chronische Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, Polyposis nasi und andere Erkrankungen, die den Geruchssinn beeinträchtigen können (Tabelle 3).

Tabelle 3: Teilnahmekriterien der Patientengruppe

Einschlusskriterien:	Ausschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none">- Alter ≥ 18 Jahre- freiwillige Teilnahme- Funktionelle Anosmie/ Hyposmie- Postvirale Riechstörung- Posttraumatische Riechstörung- Idiopathische Riechstörung	<ul style="list-style-type: none">- Alter < 18- Schwangerschaft und Stillzeit- Rauchen- wesentliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die mit Störungen der olfaktorischen Funktion einhergehen können (z.B. Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, neurodegenerative Erkrankungen)- sinunasale Erkrankung- Polyposis nasi

Verschiedene Umstände oder Erkrankungen haben als Begleiterscheinung Einfluss auf den Geruchssinn und stellen deshalb eine Kontraindikation zur Studienteilnahme dar. Raucher zeigen evidenzbasiert eine geringere Leistung im „Sniffin‘ Sticks“-Test, was an einer erhöhten Riechschwelle deutlich wird (Katotomichelakis et al., 2007). Außerdem haben Raucher auch häufig eine verminderte Schmeckwahrnehmung (Khan, 2016). Der starke Konsum von 20 oder mehr Zigaretten pro Tag birgt ein signifikantes Risiko für eine Einschränkung beider Sinnesmodalitäten (Vennemann et al., 2008). Auch in der Schwangerschaft kommt es häufig zu veränderten Riech- und Geschmacksfunktionen, weshalb diese ebenfalls als Ausschlusskriterium zählte (Choo & Dando, 2017).

Patienten mit chronischen Entzündungen der Nase, wie der CRS waren ebenfalls ausgeschlossen, weil die CRS ein häufiger Grund für Dysosmie ist (Kohli et al., 2017). Ein typisches Anzeichen der allergischen Rhinitis (AR) stellt ebenfalls die Riechminderung dar (Stuck & Hummel, 2015). Eingeschränkte olfaktorische Funktionen treten außerdem häufig als Begleitsymptom bei verschiedenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie Niereninsuffizienz (Frasnelli et al., 2002; Koseoglu et al., 2017), Leberzirrhose (Temmel et al., 2005) und Diabetes mellitus Typ 2 auf (Yazla et al., 2018). Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer stellen Riechstörungen häufig ein Frühsymptom dar und treten nicht selten Jahre vor den motorischen oder kognitiven Symptomen auf (Marin et al., 2018).

3.2. Allgemeines Studiendesign

Nach zustimmender Bewertung der Ethikkommission (GVOEK) an der medizinischen Fakultät der TU Dresden (EK 234072018) wurde die vorliegende Studie im Zeitraum von Oktober 2018 bis Januar 2020 durchgeführt. Die Untersuchung wurde mit der Unterstützung durch Sony Europe Limited (Zweigniederlassung Deutschland, Stuttgart Technology Center) durchgeführt. Die Patienten stellten sich in der Sprechstunde des „Interdisziplinären Riech- und Schmeckzentrums“ in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikums Dresden vor. Sie erhielten eine eingehende ärztliche Untersuchung und eine Aufklärung zur unterstützenden Therapiemöglichkeit eines RTs. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien vorlag, konnte der Teilnehmer in die Studie aufgenommen werden. Die Studie und ein RT waren weitgehend risikofrei. Die freiwillige Teilnahme wurde mittels Einverständniserklärung schriftlich dokumentiert.

Die Probanden wurden einzeln in einem gut belüfteten Raum getestet. Die Patienten wurden gebeten, eine Stunde vor der Untersuchung nicht zu rauchen und am Tag der Untersuchung kein starkes Parfüm zu tragen. Vor und nach der Trainingsperiode wurden verschiedene Tests durchgeführt, die das Riech- und Schmeckvermögen („*Sniffin' Sticks*“-Test, *Schmeckpulver*, *Schmeckspray*) sowie kognitive Funktionen (MoCA, COWAT) der Teilnehmer erfassten. Außerdem wurden den Teilnehmern verschiedene Fragebögen zur Ermittlung der *individuellen Bedeutung von Geruch*, des psychischen (*BDI-2-FS*, *WHO-5*, *PANAS*, *kognitives Alter*) sowie allgemein gesundheitlichen Zustands (*SF-36*) ausgehändigt, die zur Eingangs- und Abschlussuntersuchung auszufüllen waren. Nach einem etwa 16-wöchigen RT mit dem Aromatic, das mit zwei verschiedenen Duftserien durchgeführt wurde, erfolgte die Abschlussuntersuchung. Der gesamte Versuchsablauf ist in Abbildung 6 dargestellt.

Eingangsuntersuchung

Anamnese, HNO- ärztliche Untersuchung, Aufklärung

1.SDI – Test (Sniffin' Sticks)

2.Schmeckpulver

3.Schmecksprays

4.Kognitive Screeningtests:

5.MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

6.COWA- Test (Wortfindung)

7.Fragebögen:

8.Bedeutung von Gerüchen

9.BDI - II- Fast Screen (Beck Depression Inventar)

10.WHO- 5 Wellbeing Index- Fragebogen zum Wohlbefinden

11.PANAS

12.SF- 36 Gesundheitsfragebogen

13.Kognitives Alter

14.Übung der Trainingssituation



Riechtraining (min. 16 Wochen)



Abschlussuntersuchung

Wiederholung der psychophysischen Tests, Kognitionstests und Fragebögen
(siehe Eingangsuntersuchung)

Abbildung 6: Schema zum Ablauf der Studienvsiste

Eingangsuntersuchung

3.3. Anamnese und HNO- ärztliche Untersuchung

Zum Ausschluss sinunasaler Erkrankungen, wie beispielsweise Polyposis nasi, wurde eine Untersuchung des HNO-Bereichs mittels starrer Endoskopie durchgeführt. Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Anamnese zur Abklärung von Nebenerkrankungen sowie das Riechen und Schmecken betreffender Aspekte. Zunächst wurden in einem standardisierten Anamnesebogen demographische Daten wie Geschlecht, Alter, bisherige Erkrankungen und die Krankheitsdauer erfasst. Außerdem wurden akute vorangegangene Infekte, bisherige Nasenoperationen, Polypen, SHT und Asthma bronchiale abgeklärt. Zusätzlich erfolgte eine Familienanamnese speziell in Hinblick auf M. Alzheimer und M. Parkinson, da Riechstörungen ein mögliches Frühsymptom darstellen (Doty & Hawkes, 2019). Das Konsumverhalten der Teilnehmer, in Bezug auf Rauchen, Alkohol und Drogen wurde außerdem erfragt.

Die Teilnehmer unterzogen sich den folgenden Untersuchungen vor und nach der Trainingsperiode.

3.4. „Sniffin‘ Sticks“-Test – orthonasales Riechvermögen

Das orthonasale Riechvermögen der Teilnehmer wurde mit dem standardisierten „Sniffin‘ Sticks“-Tests bestimmt. Dieser setzt sich aus 3 Subtests in der Reihenfolge Schwellentestung (S) für PEA, Unterscheidung (Diskrimination D) und Identifikation (I) von Gerüchen zusammen.

Die Testung wurde mit Riechstiften, sogenannten „Sniffin‘ Sticks“ der Burghart Messtechnik GmbH (Wedel) durchgeführt. Dabei handelt es sich um ca. 14 cm lange Filzstifte (siehe Abbildung 7), die statt Farbe einen flüssigen Duftstoff enthalten. Der Sniffin‘ Sticks Test ist ein valides und reliables Verfahren der subjektiven Olfaktometrie (Hummel et al., 1997). Die Punktwerte der drei Subtests werden zum SDI-Wert aufsummiert, der ein Maß für das orthonasale Riechvermögen darstellt. Für die Teiltests sowie deren Summe existieren Normwerte. Somit wurde die Wirksamkeit des RTs an 3 verschiedenen olfaktorischen Fähigkeiten untersucht. Das Ergebnis des Sniffin‘ Sticks Tests diente der Einordnung der quantitativen Riechstörung und zum Vergleich des Riechvermögens zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und nach Abschluss des RTs. Die Untersuchung sollte in einer möglichst geruchsarmen und ruhigen Umgebung stattfinden. Den Patienten und Probanden wurde zusätzlich eine Augenmaske aufgesetzt, um die Konzentration auf das Riechen zu fokussieren und die optische Orientierung an den Riechstiften zu vermeiden.

Der Untersucher sollte zudem stets geruchlose Einmalhandschuhe tragen. Bei allen Teilnehmern wurde eine bilaterale Testung durchgeführt, indem die Stifte mittig und mit etwa 2 cm Abstand vor beide Nasenlöcher gehalten und geschwenkt wurden.



Abbildung 7: Sniffin' Sticks Testbatterien der Firma Burghart Messtechnik GmbH mit Auswahlkärtchen zur Identifikation des Duftes, Schwellentest=S, Diskriminationstest=D und Identifikationstest=I (von links nach rechts), die insgesamt den SDI- Wert ergeben

Die Testung basiert auf dem „Forced-Choice-Prinzip“ (Hummel et al., 1996), was bedeutet, dass sich der Patient auch bei Unsicherheit oder Anosmie für einen Stift entscheiden muss, sonst ist der Test nicht auswertbar. Dieses Verfahren ist notwendig, um die Antwortmöglichkeit „nichts gerochen“ auszuschließen. Somit ist der Teilnehmer gezwungen, sich intensiv mit dem dargebotenen Duft auseinanderzusetzen und letztlich nicht selten auch in der Lage, diesen wahrzunehmen (Hummel et al., 2009b). Der Untersucher soll keine Hinweise auf die Korrektheit der Aussagen geben.

3.4.1. Schwellentest

Dieser Subtest zeigt, ab welcher Konzentration der Riechstoff PEA (Rosenduft) gerade noch wahrgenommen werden kann. Zu Beginn der Testung wird dem Probanden der Target-Geruch (Rosenduft) mit der höchsten Konzentration präsentiert. Die Testperson wird dabei mit einer Augenbinde verblindet.

Die verwendete 1:2 Verdünnungsreihe besteht aus 16 Sniffin' Sticks mit Duftstoff und die Untersuchung beginnt mit der höchsten Konzentration (Stick Nummer 1) von 4% PEA in Propylenglykol verdünnt. Der Stick mit der letzten und höchsten Verdünnungsstufe enthält lediglich eine Konzentration von 0,00012 % PEA (Stick Nummer 16). Im Folgenden werden 3 Stifte (=Triplett) im Abstand von ca. 5 Sekunden dargeboten. Nur einer der Stifte riecht

tatsächlich nach Rose (Target), während die anderen beiden Proben nur Verdünnungsstoff und keinen Duft enthalten (Blanks). Nach Bestimmung der Startkonzentration wird die Target-Verdünnungsstufe festgestellt, bei der der Patient gerade noch das Target von den Blanks unterscheiden kann. Die wiederholte Präsentation der Stifte ist nicht möglich. Die Ermittlung der Riechschwelle erfolgt im sogenannten „Staircase-Verfahren“ (siehe Abbildung 8).

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

Abbildung 8: Sniffin' Sticks Schwellentest- Schema; (+) = Duft erkannt; (-) = Duft nicht erkannt; der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte bestimmt das Ergebnis dieses Subtests (Beispiel hier: $\frac{9+8+9+8}{4} = 8,5$)

Dabei werden die Triplets in zunehmender Duftkonzentration angeboten, bis der Patient ein Triplet zweimal richtig erkannt hat, um zufällig korrekte Aussagen nochmals zu sichern. Anschließend wird die nächsthöhere Verdünnungsstufe gewählt, solange bis die Testperson die falsche Entscheidung trifft. Tritt dies ein, wird die nächsthöhere Konzentration, also die niedrigere Verdünnungsstufe gewählt. Die Schwellentestung ist nach 7 Wendepunkten beendet. Der Mittelwert der letzten 4 Verdünnungsstufen ergibt den S-Wert. Betrachtet man die Normwerte, dann wird ein Verdünnungswert von unter 7 als Hyposmie eingestuft. Für Anosmie wurde der Grenzwert 1 festgelegt (Hummel et al., 2007)

3.4.2. Diskriminationstest

Der zweite Test ist ein bezüglich des Riechvorgangs überschwelliger, nonverbaler Test und prüft die Fähigkeit, Gerüche voneinander zu unterscheiden. In diesem Subtest werden die Teilnehmer ebenfalls verblindet. Dem Patienten werden 16 Triplets präsentiert. Zwei Stifte enthalten den gleichen Duftstoff (Non-Target), einer riecht anders, im Folgenden Target genannt. Die Diskrimination basiert auf dem Vergleich der Düfte eines Triplets.

Aufgabe ist es, den anders riechenden Target Sniffin' Stick zu erkennen. Die Reihenfolge der Target- und Non-Target- Stifte wird vom Untersucher verändert. Die Summe der korrekt erkannten Triplets ergibt den D-Wert.

3.4.3. Identifikationstest

Im dritten Subtest gilt es, 16 verschiedene Alltagsgerüche (zum Beispiel: Orange, Knoblauch, Kaffee) zu identifizieren. Dieser Test ist überschwellig und fordert eine verbale Duftbeschreibung. Dem Probanden wird ein Kärtchen mit einer Mehrfach-Auswahl mit jeweils vier Begriffen und zugehörigen Bildern vorgelegt, was die Zuordnung erleichtern soll. Jeweils ein Begriff auf der Vorlage stimmt mit dem zu identifizierenden Duft überein. Nur in diesem Teilttest können die Sniffin' Sticks erneut präsentiert werden. Trotzdem gilt das „Forced-Choice-Prinzip“ und der Proband muss entscheiden, welcher Antwortmöglichkeit der Duft am ehesten entspricht. Die Summe der korrekt identifizierten Stifte bildet den I-Wert.

Das Ergebnis des gesamten Riechtests wird aus den Summen der Ergebnisse der drei Subtests gebildet. Man erhält als Gesamtwert den SDI-Wert mit einer maximal möglichen Punktzahl von 48. Nach Abschluss der kompletten Testung wird dem Probanden sein Ergebnis mitgeteilt.

Als „Supersmeller“ werden Probanden eingeordnet, die mindestens 41,5 Punkte (entspricht der 90. Perzentile der jungen Erwachsenen im Alter von 21-30 Jahren) erreichen. Die Einteilung zwischen Hyp- und Normosmie hängt vom Alter der Testperson ab und liegt bei Punktzahlen zwischen 16,25 und 30,5 Punkten. Als Orientierung zur Einordnung der olfaktorischen Fähigkeiten der Probanden wurde die 10. Perzentile des SDI-Wertes für jede Altersgruppe berechnet. Diese von Oleszkiewicz und Kollegen festgelegten Grenzwerte sind in Tabelle 4 aufgeführt. Als Referenz zur endgültigen Diagnose einer Hyposmie wurde der Cut-off-Wert der jungen Erwachsenen von 30,75 Punkten gewählt. Als Grenzwert zwischen einer Hyposmie und einer funktionellen Anosmie gilt für alle Altersklassen ein SDI- Wert von 16. (Oleszkiewicz et al., 2019).

Tabelle 4: Zuordnung der SDI-Grenzwerte zwischen Normosmie und Hyposmie in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Anlehnung an Oleszkiewicz et al., 2019)

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

3.5. Schmeckpulver - retronasales Riechvermögen

Dieser standardisierte psychophysische Test prüft isoliert das retronasale Riechvermögen. Er ist Teil der subjektiven Olfaktometrie (Heilmann et al., 2002). Da der retronasale Riechvorgang die Mundhöhle einbezieht, werden zu dessen Erfassung sogenannte Schmeckpulver auf die Zunge appliziert. Dem Patienten werden je eine Messerspitze von insgesamt 20 unterschiedlichen Pulvern aus Lebensmitteln und Gewürzen (z.B. Kaffeepulver, Gewürze oder Vanillezucker) in den Mund gegeben. Diese setzen beim Schmecken Düfte frei und sollen vom Patienten mit offener Nase identifiziert werden. Diese Art der Testung ist sinnvoll, da es bei manchen Patienten zum Verlust der orthonasalen Riechfunktion, jedoch noch vorhandenem retronasalem Riechvermögen, bzw. einer isolierten Beeinträchtigung kommt (Landis et al., 2010; Schriever et al., 2014). Die verschiedenen Pulver identifiziert der Patient aus einer Mehrfach-Auswahlliste von 4 Begriffen (Abbildung 9).

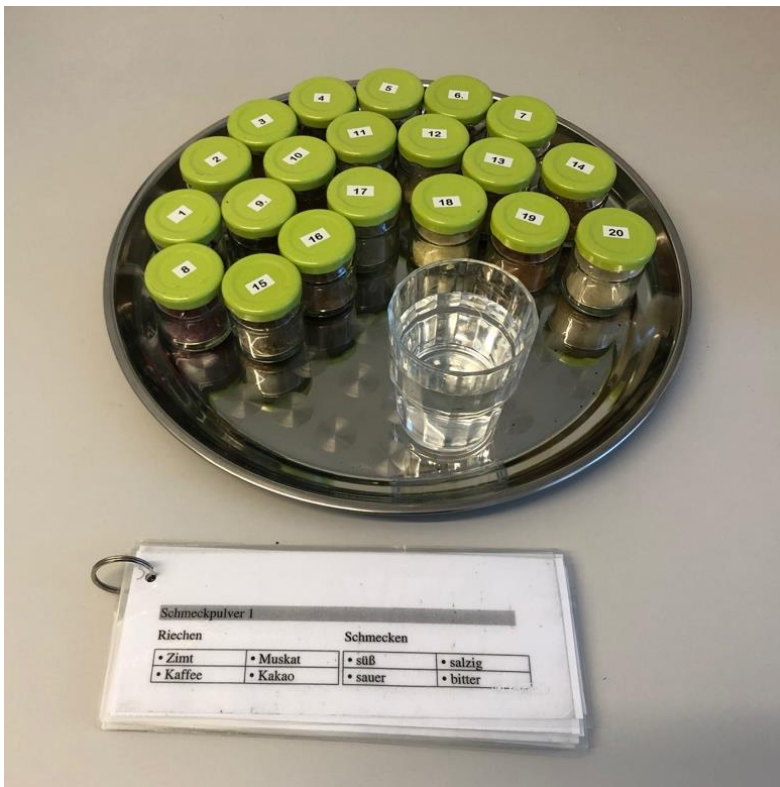


Abbildung 9: Schmeckpulvertest bestehend aus 20 mit verschiedenen Pulvern gefüllten Gläsern, einem Glas Wasser und dem Mehrfach-Auswahlkärtchen des gesuchten Stoffes

Nach jedem Pulver wird mit einem Schluck Leitungswasser der Mund gespült. Die Anzahl korrekt erkannter Reize liefert den Punktwert (Hummel et al., 2009b). Der Schmeckpulvertest erlaubt eine Objektivierung der Aussage mancher Patienten bezüglich deren Riech- und Schmeckbeeinträchtigung (Heilmann & Hummel, 2004; Landis et al., 2005a).

3.6. Schmeckspray – gustatorische Funktion

Um isoliert die gustatorische Leistung zu überprüfen, wurde ein Screeningtest mittels Schmecksprays (Herstellung in der Klinik-Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Dresden) durchgeführt. Der Schmeckspray-Test ist Teil der subjektiven Gustometrie. Dieser Gesamtmundschmecktest prüft die grundsätzliche Wahrnehmung der fünf primären Geschmacksempfindungen süß, sauer, salzig, bitter und umami. Der fünfte Grundgeschmack umami bedeutet aus dem Japanischen übersetzt „Köstlichkeit“ und schmeckt „würzig“ oder „herzhaft“. Der umami-Geschmack wird vor allem durch Glutamat ausgelöst, genauer durch diverse Salze und das Anion der L-Glutaminsäure. Er beruht auf der Rezeptorkombination T1R1 und T1R3 (L-Aminosäurerezeptoren) in der Membran der Sinneszellen (Brandes et al., 2019). Als Screeningtest ermöglicht er schnell und einfach die Untersuchung der Schmeckleistung des Patienten und wird als Routinediagnostik in der S2k-Leitlinie 017/050: Riech- und Schmeckstörungen empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016).

Die überschwelligeren Schmecklösungen befinden sich in Glasfläschchen mit einem Sprühkopfaufsatz. Dem Patienten wird jeweils ein Geschmacksstoff per Sprühstoß (ca. 60 µl) auf die Mitte der Zunge appliziert. Die dargebotene Geschmackslösung wird für einige Sekunden im Mund hin und her bewegt und identifiziert. Im Anschluss trinkt der Patient einen Schluck Wasser, bevor er das nächste Spray erkennen soll. Die korrekt identifizierten Geschmacksqualitäten werden addiert. Der Maximalwert liegt bei 5 Punkten. Ein Ergebnis von 3 Punkten und weniger wird als pathologisch eingestuft (Welge-Lüssen & Hummel, 2014).

In der folgenden Tabelle 5 sind die verwendeten Substanzen und deren Konzentration (in g/10 ml destilliertem Wasser) aufgeführt.

Tabelle 5: Übersicht der verwendeten Stoffe und Konzentrationen in den Schmecksprays (Welge-Lüssen & Hummel, 2014)

Geschmack	Stoff	Konzentration (in g/100 ml Aqua dest.)
Süß	Saccharose	10
Sauer	Citrat	5
Salzig	Natriumchlorid	7,5
Bitter	Chininhydrochlorid	0,025
Umami	Natrium- Glutamat	4

3.7. Kognitive Tests

Ein Ziel der Arbeit war es, kognitive Einflüsse eines RTs nachvollziehen zu können. Die Tests und Fragebögen dienen der Erfassung von kognitiven Leistungen und Persönlichkeitsmerkmalen. Im Einzelnen wurden erfasst:

- die Bedeutung des Geruchssinns
- geringfügige kognitive Einschränkungen
- Wortflüssigkeit
- Kurzzeitgedächtnis
- depressive Symptome
- Wohlbefinden
- eigene Alterseinschätzung
- affektive Intensität
- Lebensqualität

Man erhoffte sich durch ein RT neben der Verbesserung der Riechfunktion auch einen positiven kognitiven Einfluss.

3.7.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der im Jahr 1996 in Montreal (Quebec) entwickelte „Montreal Cognitive Assessment“ (MoCA)-Test dient als Screening der Fähigkeiten unterschiedlicher kognitiver Bereiche. Er ist neben dem Mini-Mental-Status-Test ein valides Instrument, um leichte kognitive Einschränkungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) einer Vorstufe von Demenz festzustellen (Nasreddine et al., 2005). Zusammenfassend werden innerhalb von etwa 10 Minuten Aufmerksamkeit, Orientierung und Konzentration sowie Exekutivfunktionen und Gedächtnis überprüft. Ein Teil des MoCA konzentriert sich auf Sprache, konzeptuelles Denken und visuokonstruktive Fähigkeiten.

Im ersten Teil werden Exekutivfunktion und das räumlich-visuelle Denken überprüft. Zunächst hat der Patient die Aufgabe, Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden (1 Punkt). Die Fähigkeit der Visuokonstruktion wird mit dem Uhrentest nach Shulmann (1993) erfasst. Der Patient hat die Aufgabe, eine Uhr mit vollständigem Ziffernblatt und korrekten Zeigern auf einer vorgegebenen Uhrzeit (11:10 Uhr) zu zeichnen. Anschließend wird die Uhr auf Vollständigkeit überprüft. Es werden für die korrekte Kontur, Ziffernzahl und Proportion der Zeiger maximal 3 Punkte vergeben. Eine weitere Aufgabe testet ebenfalls das

räumlich-visuelle Denken, indem der Patient die Kopie eines dreidimensionalen Würfels zeichnen soll (1 Punkt). Störungen würden auf eine Alzheimer-Demenz hinweisen.

Im zweiten Teil wird die Wortfindung untersucht. Es sollen die dargestellten Tiere Löwe, Nashorn/Rhinozeros und Kamel/Dromedar erkannt und benannt werden (3 Punkte).

In Teil drei wird das Gedächtnis des Patienten auf die Probe gestellt. Die fünf Begriffe „Gesicht“, „Samt“, „Kirche“, „Tulpe“, „Rot“ werden vom Untersucher vorgelesen und von der Testperson wiederholt. Nach 5 Minuten werden die Begriffe erneut erfragt. Für die korrekte Wiederholung der Begriffe ohne Hinweis auf Kategorien werden 5 Punkte vergeben. Verminderte Gedächtnisfähigkeiten können auf Krankheiten wie M. Parkinson, Demenz und Depressionen hinweisen.

Der vierte Teil befasst sich mit Aufmerksamkeit und prüft das Arbeitsgedächtnis der Testperson. Zunächst sollen Zahlenreihen wiederholt werden (Beispiel: „21854“). In einer weiteren Teilaufgabe soll der Patient auf den Tisch klopfen, wenn der Buchstabe A aus einer Buchstabenreihe durch den Untersucher vorgelesen wird. Diese Prüfung fällt Alzheimer-Patienten besonders schwer. Außerdem ist eine Rechenaufgabe enthalten, die das fortlaufende Abziehen von 7, begonnen bei 100 verlangt.

Im fünften Teilabschnitt wird die Sprachfähigkeit der Testperson untersucht. Der Patient hat die Aufgabe, zwei komplexe Sätze korrekt zu wiederholen (2 Punkte). Um die Wortflüssigkeit zu prüfen, soll der Patient innerhalb 60 Sekunden so viele Wörter wie möglich nennen, die mit dem Anfangsbuchstaben „F“ beginnen. Die Aufgabe gilt mit einer Mindestanzahl von 11 Wörtern als bestanden.

Teil sechs prüft durch die sinnvolle Verbindung von Wortpaaren (zum Beispiel: Banane und Apfelsine = Früchte) die Abstraktionsfähigkeit des Patienten (2 Punkte).

Im letzten Teilabschnitt wird die allgemeine zeitliche und örtliche Orientierung der Testperson eingeschätzt (6 Punkte). Der Proband kann maximal eine Punktzahl von 30 erreichen. Der Test berücksichtigt auch das Bildungsniveau, indem unter 12 Jahren Berufsausbildung ein Extrapunkt vergeben wird. Sensorische Störungen, wie Fehlsichtigkeit oder auditive Störungen sind in der Auswertung ebenfalls zu beachten. Der Normalbereich liegt im Durchschnitt bei 27,4 Punkten. Darunter liegt eine leichte kognitive Beeinträchtigung vor (Durchschnitt 22,1 Punkte). Als Cut-off Wert für MCI gelten 26 Punkte (Nasreddine et al., 2005).

3.7.2. Controlled Oral Word Association Test (COWAT)

Ein weiterer kognitiver Test, der in die Studie einbezogen wurde, war eine ausführlichere Fortsetzung der Wortflüssigkeitsuntersuchung, die Teil des MoCA-Tests war. Der "Controlled Oral Word Association Test" (COWAT) ist ein Subtest der „Multilingual Aphasia Examination“ (Benton, 1994). Diese neuropsychologische Beurteilung spielt eine wichtige Rolle bei der Erkennung zerebraler Degenerationen und Dysfunktionen.

Der COWA-Test prüft ein Set aus den drei Anfangsbuchstaben „B, F und L“ auf phonetische Wortflüssigkeit. Außerdem werden semantisch-kategoriale Kriterien durch die Zuordnung von Wörtern einer Kategorie, hier Supermarkt, getestet. Der Teilnehmer hat jeweils eine Minute Zeit, um sich möglichst viele Wörter mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu überlegen. Es können Begriffe jeder Wortart genannt werden. Namen, Wiederholungen, oder Wörter mit gleichem Wortstamm zählen jedoch nicht. Der Versuchsleiter macht sich währenddessen Notizen, um Fehler und Perseverationen auswerten zu können. Die Zeit von 60 Sekunden wird mit einer Stoppuhr gemessen. Wenn die Zeit vorüber ist, beginnt der Teilnehmer mit dem nächsten Anfangsbuchstaben.

Die Summe aus der Anzahl der Wörter der Anfangsbuchstaben B, F und L bildet den Punktwert. Die Gesamtanzahl an Begriffen der Kategorie Supermarkt wird einzeln gewertet. Als Maximalwert sind jeweils 25 Wörter für 60 Sekunden festgelegt. In Summe der Anfangsbuchstaben werden dementsprechend maximal 75 Wörter gewertet (Patterson, 2011).

Besonders bei Alzheimer Demenz (AD) hat die semantisch kategoriale Wortflüssigkeit eine hohe Sensitivität, da AD Patienten schon im frühen Stadium schlechtere Ergebnisse erzielen als gesunde Personen. Auch steigendes Alter hat Einfluss auf die Reproduktion von Wörtern einer bestimmten Kategorie (Ruff et al., 1996; Carew et al., 1997).

3.8. Psychometrische Fragebögen

Der Effekt von Riechstörungen auf die Psyche und Lebensqualität von Betroffenen ist nicht zu unterschätzen. Wissenschaftliche Studien zeigten einen deutlichen Einfluss von Riechstörungen auf das alltägliche Leben und Wohlbefinden der Patienten (Croy et al., 2014b). Viele Betroffene gehen gut mit der Einschränkung des Geruchssinns um, einige berichteten jedoch von erheblichen Problemen im Alltag. Die meisten Patienten (69%) klagten über den fehlenden Genuss von Speisen. Nach längerer Zeit, speziell wenn die Dysosmie mehr als drei Jahre andauerte, spielte der herabgesetzte Genuss von Essen nicht mehr so eine zentrale Rolle (Ferris & Duffy, 1989). Einige Patienten klagten über Schwierigkeiten beim Kochen oder allgemeine Appetitlosigkeit, was unter anderem folglich zu Gewichtsverlust führte. Das Risiko, gefährliche Gase, Rauch oder verdorbene Speisen nicht zu riechen, belastete über 50 % der Patienten. Auch Beeinträchtigungen in Sozialleben, Beruf oder Partnerschaft spielten eine Rolle (Croy et al., 2014b). Patienten mit Parosmie und zusätzlich quantitativen Riechstörungen (Anosmie, Hyposmie) klagten über stärkere Beeinträchtigungen im Alltag als Personen mit ausschließlich qualitativer Dysosmie (Phantosmie, Parosmie). Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass Riechstörungen meist Begleiterscheinungen einer Grunderkrankung sind, die ebenfalls Einfluss auf den Gesundheitszustand hat (Frasnelli & Hummel, 2005; Croy et al., 2014b).

In dieser Studie wurden psychologische Aspekte des Riechens durch verschiedene Fragebögen genauer beleuchtet:

3.8.1. Fragebogen zur individuellen Bedeutung von Geruch

Der Funktion des Geruchssinns wird individuell eine unterschiedliche Bedeutung beigemessen. Patienten die von Riechstörungen betroffen sind, leiden nachweislich unter diesem Zustand und geben einen Verlust an Lebensqualität an (Miwa et al., 2001). Um subjektive Einschätzungen des Riechempfindens zu bewerten, wurde der Fragebogen zur „Bedeutung der Geruchswahrnehmung“ ausgehändigt (Croy et al., 2010)

Der Fragebogen besteht aus 22 Fragen und gliedert sich in 3 Subkategorien (Assoziationsskala, Anwendungsskala und Konsequenzskala) mit je 6 Items. Die Aussagen der Assoziationsskala reflektieren Gefühle und Erinnerungen, die durch olfaktorische Reize ausgelöst werden (Beispiel: „Bestimmte Gerüche lösen bei mir starke Gefühle aus“). Durch die enge Verbindung zum limbischen System sind dies schnelle und unbewusste Vorgänge (Landis et al., 2005b; Lledo et al., 2005; Willander und Larsson, 2007). Die Anwendungsskala evaluiert, wie viel der Geruchssinn im Alltag genutzt wird (Beispiel: „Ich rieche an meiner Kleidung, um festzustellen, ob sie gewaschen werden muss“).

Aussagen der Konsequenzskala betreffen Entscheidungen aufgrund olfaktorischer Eindrücke und evaluieren die Bedeutsamkeit von Gerüchen in alltäglichen Entscheidungen (Beispiel: „Wenn der Geruch eines Shampoos mir nicht gefällt, kaufe ich es nicht“).

Zwei Fragen sind der Lügenskala zugeordnet und dienen dazu, übersteigerte Aussagen aufgrund verminderten Riechvermögens herauszufiltern. Probanden, die die Bedeutung des Geruchssinns zu extrem einschätzen, würden hohe Punktwerte angeben (Beispiel: „Ohne Geruchssinn wäre mein Leben nicht mehr lebenswert“). Werte über 4 Punkten auf der Lügenskala führen zum Ausschluss. Dies war bei keinem Probanden zutreffend und es konnten alle Fragebögen ausgewertet werden.

Der Teilnehmer gibt an, wie sehr er der Aussage zustimmt. Von „Trifft überhaupt nicht zu“ (0 Punkte) bis „Trifft vollkommen zu“ (3 Punkte). Der Maximalwert der Summe pro Skala (je 6 Items) liegt bei 18 Punkten, was einer möglichen Gesamtpunktzahl von 54 entspricht (Croy et al., 2010).

3.8.2. Beck Depression Inventar – 2 - Fast Screen (BDI – 2 - FS)

Das Beck Depression Inventar - Fast Screen (BDI-FS), früher als BDI – Primary Care bezeichnet, ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen zur Detektion einer depressiven Stimmungslage. Das Depressionsinventar von Beck wird weltweit am häufigsten genutzt. Der nur 7 Aussagen umfassende BDI-II FS Fragebogen erfasst ausschließlich affektive, kognitive, nicht- somatische Symptome für die Diagnose einer Major Depression nach DSM-4 und DSM-5 (Beck et al., 2011).

Es besteht aus 7 Items und ist eine Modifizierung und Kurzfassung des ursprünglich 21 Aussagen umfassenden BDI-II. Dieser zählt zu den weltweit am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Detektion depressiver Störungen (Pietsch et al., 2012). Patienten mit vermindertem Riechvermögen zeigen oft eine depressive Symptomatik, die mit Stärke des Riechverlustes zuzunehmen scheint (Kohli et al., 2016). Außerdem zeigten Jung und Kollegen, dass bei vielen Patienten mit postinfektiösem Riechverlust die Stimmungslage noch schlechter ist als bei Patienten mit CRS (Jung et al., 2014)

Die Durchführungs- und Bearbeitungszeit nimmt unter 5 Minuten in Anspruch und wurde auf Grundlage des BDI-II als zeitsparendes und geeignetes Screeninginstrument entwickelt.

Die Aussagengruppen sind von hoher klinischer Relevanz und nehmen Bezug auf folgende depressive Symptome (Pietsch et al., 2012):

- Traurigkeit
- Pessimismus
- Versagensgefühle
- Verlust von Lebensfreude
- Selbstablehnung
- Selbstkritik
- Suizidgedanken

Das BDI-FS Selbstbeurteilungsverfahren kann bei Jugendlichen und Erwachsenen eingesetzt werden. Somatische Symptome, wie Insomnie und Gewichtsverlust, wurden bewusst nicht im BDI – FS erfasst (Beck et al., 1997). Diese Form des Depressionsscreenings wurde auch bei Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen, wie der Multiplen Sklerose (MS), HIV – Infektion, chronischen Schmerzen, als auch im pädiatrischen Kontext durchgeführt und validiert (Benedict et al., 2003; Krefetz et al., 2004; Poole et al., 2009). Jedes Item besteht aus einem vierstufigen Antwortformat und beschreibt die Selbsteinschätzung der Stimmung in den letzten zwei Wochen (einschließlich des Untersuchungstermins).

Die Intensität der Antwortmöglichkeiten nimmt in negative Richtung zu. Je negativer die Aussage, desto höher der Punktwert (0-3). Es ist wichtig, das Gesamtbild der depressiven Symptome und den Schweregrad der Erkrankung zu erfassen (Tabelle 6). Die Summe der Punkte bildet den Gesamtwert. Es können maximal 21 Punkte erreicht werden. Bei Mehrfachauswahl zählt die negativere Aussage, also das Item mit dem höheren Punktwert. Als kritischer Schwellenwert für das Vorliegen einer depressiven Episode gilt ein Ergebnis von 4 Punkten (Beck et al., 1997; 2011).

Tabelle 6: Einordnung der Ergebnisse des BDI- II- FS nach Schweregrad der Depression (Beck et al., 2011)

Gesamtpunktzahl	Schweregrad der Depression
0 – 3	Minimal
4 – 8	Mild
9 – 12	Moderat
13 – 21	Schwer

3.8.3. WHO-5 Wellbeing Index: Fragebogen zum Wohlbefinden

Der WHO-5 Wellbeing Index (Version 1998) ist aufgrund seines geringen Umfangs ein simples Screening Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens der Teilnehmer. Er besteht aus 5 Items und erfragt die Stimmungslage in den letzten zwei Wochen. Der WHO-5 Fragebogen ist der am meisten verbreitete und global genutzte Fragebogen zur Selbsteinschätzung des Wohlbefindens. Er ist in über 30 Sprachen übersetzt und frei verfügbar (Topp et al., 2015). Screenings wie der WHO-5 Index, oder die „Allgemeine Depressionsskala“ (ADS) liefern Hinweise auf das Vorliegen einer möglichen Depression. Er wird laut S3-Leitlinie für unipolare Depression als valides Screeninginstrument empfohlen (Nervenheilkunde (DGPPN) & Ärztliches Zentrum Für Qualität In Der Medizin (ÄZQ), 2015).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelte diesen Fragebogen ursprünglich zur Messung des Wohlbefindens von Diabetes mellitus- Patienten. Die erste Fassung war deutlich umfangreicher und bestand aus insgesamt 28 Fragen. Der WHO – 5 ist die aktuelle Version und beinhaltet ausschließlich positiv formulierte Aussagen wie beispielsweise „... war ich froh und guter Laune“ (World Health Organization: Regional Office for Europe, 1998). Der Patient gibt an, wie oft er sich so gefühlt hat, von „die ganze Zeit“ (5 Punkte) bis „zu keinem Zeitpunkt“ (0 Punkte). Es kann eine Maximalpunktzahl von 25 erreicht werden, wobei ein höherer Punktwert einer besseren Stimmungslage entspricht. Ein Summenwert von weniger als 13 Punkten deutet auf eine mögliche depressive Stimmungslage hin (Borcsa & Broda, 2012).

Mehrere wissenschaftliche Studien zeigten, dass der WHO-5 Index ein valides Instrument zur Detektion einer möglichen Depression ist (Awata et al., 2007; Schneider et al., 2010; Rauwerda et al., 2018).

3.8.4. Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Der deutschsprachige „Positive and Negative Affect Schedule“ (PANAS)-Fragebogen (GESIS Panel, 2014) ist dem Original von Watson, Clark und Tellegen aus dem Jahr 1988 angepasst. Er ist ein valides Instrument, um emotionale Empfindungen zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 20 Items mit Adjektiven, die je 10 positive und 10 negative Affekte beschreiben. Die Gefühle und Empfindungen können je nach Untersuchungszweck für verschiedene Zeitspannen erfragt werden. In dieser Studie war von Interesse, wie sich der Patient „im Allgemeinen“ und zum Zeitpunkt der Untersuchung fühlt. Als positiv werden wache und enthusiastische Zustände, in Korrelation mit Zufriedenheit und Aktivität eingeschätzt.

Negative Gemütszustände stehen in Zusammenhang mit Stress und gesundheitlichen Problemen (Watson et al., 1988; Tran, 2013). Man kann durch die Affekte auch auf Persönlichkeitsmerkmale schließen, speziell Extraversion (positiv) und Neurotizismus (negativ) (Marrero & Abella, 2011). Als positive Affekte sind beispielsweise die Adjektive „interessiert“, „freudig erregt“ und „aktiv“ aufgelistet. Als negative Affekte muss unter anderem die Stärke der Empfindungen „verärgert“, „gereizt“ und „nervös“ von der Testperson eingeschätzt werden. Die Empfindung wird auf der Antwortskala in eine der folgenden 5 Kategorien eingeordnet: „gar nicht“ (1 Punkt), „ein bisschen“ (2 Punkte), „einigermaßen“ (3 Punkte), „erheblich“ (4 Punkte), bis „äußerst“ (5 Punkte).

Die PANAS hat eine zweifaktorielle Struktur, die zur Hälfte positive und zur anderen Hälfte negative Befindlichkeiten erfasst. Aus den positiven Items 1, 3, 4, 6, 10, 11, 13, 15, 17 und 18 wird zur Auswertung der Mittelwert gebildet. Höhere Werte beschreiben starke positive Emotionen. Für die Dimension der negativen Affekte wird der Mittelwert der Items 2, 5, 7, 8, 9, 12, 14, 16, 19 und 20 gebildet. Höhere Werte bedeuten auch ein größeres Ausmaß an negativen affektiven Zuständen (Breyer & Bluemke, 2016).

3.8.5. Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein Fragebogen zum Gesundheitszustand aus Sicht des Studienteilnehmers. Dieser Fragebogen wurde in die Studie einbezogen, um den Einfluss der Riechfunktion auf den Alltag und das Wohlbefinden zu beurteilen. Der SF-36 Fragebogen ist ein etabliertes Verfahren zur Erhebung der Lebensqualität abhängig vom gesundheitlichen Zustand des Teilnehmers (Lins & Carvalho, 2016). Der Schwerpunkt der Verwendung des SF-36 liegt in der Rehabilitationsforschung und wird als Messinstrument empfohlen (Bullinger et al., 2003). Die Lebensqualität ist kein objektiver Wert und daher ergänzend zu den klinisch erfassten Parametern zu betrachten. Im Rahmen der IQOLA (International Quality of Life Assessment Group) wurde der SF-36 auch im deutschsprachigen Raum von 1992 bis 1996 geprüft und normiert. Die durch den Patienten im SF-36 Health Survey eingeschätzte Lebensqualität ist ein wichtiges Mittel zur Bewertung von medizinischen Interventionen (Morfeld & Bullinger, 2008).

Die Items erfragen folgende 8 Kategorien der subjektiven, erlebten Gesundheit zur Selbsteinschätzung:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheit
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Die Punktwerte müssen in der Auswertung von 10 Items umkodiert und rekali­briert werden. Die Skalenwerte werden zu Rohwerten addiert und in eine 0 bis 100 Skala (transformierte Skalenwerte) umgerechnet. Je höher die Prozentzahl, desto besser ist der Gesundheitszustand. Ein hoher maximaler Summenwert in der Schmerzskala bedeutet beispielsweise Schmerzfreiheit (Morfeld & Bullinger, 2008).

3.8.6. Kognitives Alter

Die Selbsteinschätzung des eigenen Alters, auch „Cognitive Age“ genannt, ist eine von Barak und Kollegen beschriebene Messtechnik und stellt eine Alternative zum Geburtsalter dar (Barak & Schiffman, 1981). Es wurde in dieser Studie mit erfasst, um den in einer Studie von Wegener und Kollegen gefundenen signifikanten Interaktionseffekt des RT mit dem Aktivitätsalter der älteren Teilnehmer (50 bis 84 Jahre) weiter zu untersuchen (Wegener et al., 2018). Ein jüngeres Aktivitätsalter könnte in diesem Zusammenhang mit einem besseren Sozialverhalten und positiverer Stimmungslage zu tun haben. Die Variable des kognitiven Alters sollte in Querschnittstudien mit verschiedenen Altersgruppen einfließen. Viele Menschen nehmen ihr chronologisches Alter anders wahr, als es tatsächlich ist.

In dem aus 4 Items bestehenden Fragebogen (Abbildung 10) beantworteten die Teilnehmer, in welchem Lebensjahrzehnt sie sich in bestimmten Bereichen fühlen. Das kognitive Alter erwies sich in Kombination mit dem Geburtsalter als mögliches Konzept für gezielte Werbung und die Auswahl von Medien (Stephens, 2013).

Die 4 Aussagengruppen beleuchten das eigene Altersgefühl in folgenden Bereichen:

- Lebensgefühl
- Aussehen
- Alltagstätigkeiten
- Hobbys / Interessen

	20er	30er	40er	50er	60er	70er	80er
Ich fühle mich, als wäre ich in meinen...							
Ich sehe aus, als wäre ich in meinen...							
Ich mache die meisten Dinge, als wäre ich in meinen... (Alltag)							
Meine Interessen sind meistens die, einer Person in ihren... (Hobby)							

Abbildung 10: Fragebogen zum kognitiven Alter

3.9. Übung der Trainingssituation

Zum Abschluss der Studienvisite wurden die Teilnehmer mit der Trainingssituation und der Dokumentationsweise vertraut gemacht. Alle Probanden übten das Trainingsvorgehen mit dem Aromatic. Der Patient hat die Aufgabe, an jedem der fünf Düfte je 20 Sekunden bewusst und in Kenntnis der Substanz zu schnuppern, indem sie den Knopf wiederholt drückten. Anschließend konnte manuell durch Drehen eines Rädchens auf der Oberseite des Aromatics der Duft gewechselt werden. Der Vorgang wurde vom Untersuchenden demonstriert. Die Probanden wurden auch darauf hingewiesen, dass das RT an einem ruhigen, geruchsarmen Orten durchgeführt werden sollte.

Außerdem wurden die Teilnehmer über die wöchentliche Dokumentation ihres subjektiv empfundenen Geruchserlebnisses aufgeklärt. Jeder Teilnehmer erhält die Düfte und einen Satz Dokumentationsbögen zur Mitnahme nach Hause. Die gesamte Studienvisite dauerte etwa 90 Minuten.

3.10. Trainingsablauf

Das RT dauerte mindestens 16 Wochen und erfolgte täglich zuhause oder gegebenenfalls unterwegs. Durch sein geringes Gewicht und die Kompaktheit des Aromatics ist er sehr praktisch und transportabel, so dass zum Beispiel ein Urlaub nicht zur Unterbrechung des RTs führen sollte.

Die Gruppe mit dem Standard-Trainingsregime schnüffelte morgens und abends, beispielsweise vor dem Zähneputzen, um das RT regelmäßig in den Tagesablauf zu integrieren. In der Untersuchungsgruppe mit dem intensiven Trainingsablauf wurde dieses Prozedere vier Mal am Tag durchgeführt. Dies erfolgt über den Tag verteilt oder so, dass ein Trainingsdurchgang das zweimalige Riechen jedes Duftes einschließt (insgesamt 40 Sekunden). Das RT wurde mit zwei verschiedenen Duftserien durchgeführt. Ein Wechsel der Duftstoffe nach etwa zwei Monaten soll einen zusätzlichen positiven Effekt in Bezug auf Diskrimination und Identifikation von Düften hervorrufen (Altundag et al., 2015). Diese Wirkung erhoffte man sich auch in dieser Studie. Während der Trainingsperiode wurden die Teilnehmer nach etwa 8 Wochen telefonisch kontaktiert (siehe Abbildung 11). Das Gespräch diente dazu, die Teilnehmer erneut in das RT einzuweisen, sich nach dem Trainingsverlauf zu erkundigen und eventuell aufgetretene Fragen zu klären. Außerdem erhoffte man sich so, die Teilnehmer weiterhin zum RT zu motivieren und die Compliance zu erhöhen. Die Wechselkartusche mit neuen Düften und Dokumentationsbögen wurde nach Rücksprache per Post mit zusätzlicher Erklärung zugesandt.



8 Wochen

16 Wochen

Zeit (t)

Abbildung 11: Graphische Darstellung des Trainingsablaufes von der ersten bis zur zweiten Studienvsiste

Die Studienteilnahme erfolge auf freiwilliger Basis und konnte jederzeit durch den Teilnehmer oder Studienleiter ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden. Jeder Teilnehmer wurde schriftlich und mündlich ausführlich über den Ablauf der Studie und die Handhabung des Duftspenders aufgeklärt. Unter anderem musste das Gerät gelegentlich mit einem mikro-USB Kabel für zwei Stunden aufgeladen werden. Die Akkulaufzeit betrug bei täglicher Nutzung etwa einen Monat. Die Studienteilnehmer willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie sowie die Rückgabe des Sony Gerätes ein.

Einmal pro Woche wurde die subjektive Wahrnehmung der Intensität durch den Teilnehmer in einen Dokumentationsbogen (Riechtagebuch) eingetragen. Auf einer Intensitätsskala von „0= kein Geruch“ bis „10= deutlicher Geruch“ wurde jeder Duft einzeln eingeschätzt. Dieses „Riechtagebuch“ wurde dem Teilnehmer zur Eingangsuntersuchung ausgehändigt.

Besondere Vorkommnisse oder Beobachtungen, wie zum Beispiel Erkrankungen oder Trainingsunregelmäßigkeiten sollten ebenfalls dokumentiert werden (Abbildung 12).

1. Woche -Datum:

Grapefruit	Intensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lavendel	Intensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zitronengras	Intensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ylang-Ylang	Intensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pfefferminz	Intensität	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Besonderes: *Allergie auf Frühblüher (starker Schnupfen), einen Tag mit Riechtraining pausiert.*.....

Abbildung 12: Fiktiver Auszug aus einem Riechtagebuch

Abschlussuntersuchung

Nach etwa 4-monatigem RT stellten sich die Teilnehmer erneut im interdisziplinären Riech- und Schmeckzentrum der HNO des Universitätsklinikums Dresden vor. Es fand ein Abschlussgespräch bezüglich des Verlaufs der Studie und eventueller medizinischer und technischer Probleme statt. Außerdem wurde die subjektive Wahrnehmung des Studieneffektes erfragt. Es erfolgte die Abgabe ausgefüllter Dokumentationsbögen und die Rückgabe des Duftspenders. In der abschließenden Studienvsiste wurden alle Tests und das Ausfüllen der Fragebögen wiederholt, um den Effekt des RTs zu untersuchen. Die Abschlussuntersuchung dauerte etwa 60 Minuten.

3.11. Statistische Auswertung

Die Aufarbeitung der gewonnenen Daten wurde mit der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Statistical Package for the Social Scientists, Version 25) durchgeführt. Microsoft Excel Office 365 diente der Erstellung grafischer Darstellungen. Eine Fallzahlschätzung wurde mithilfe der G* Power Software vorgenommen.

Die geplante Stichprobengröße n betrug mindestens 48 Probanden, um eine Power von 0,80 bei einem Alphaniveau von 0,05 zu erreichen und moderate Effekte von $f=0,25$ festzustellen. Das Hauptinteresse galt der Darstellung von Interaktionseffekten zwischen dem Messzeitpunkt (Prä-Training vs. Post-Training) und deren Verhalten in und zwischen den untersuchten Gruppen (Patienten vs. Kontrollen). Außerdem wurden Interaktionen zwischen Messzeitpunkt (Prä-Training vs. Post-Training), dem Trainingsregime (Standard vs. Intensiv) sowie den mehrfachen Interaktionseffekten zwischen diesen Faktoren untersucht. Es wurden potenzielle Unterschiede in der Dauer des RT, dem Alter zwischen Patienten und KG sowie zwischen den verschiedenen Trainingsgruppen mithilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Das Signifikanzniveau α wurde mit 0,05 definiert. Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten (vor und nach dem Training) und den Gruppen (Patienten und Kontrollen) wurden somit nach Maßgabe einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $p<0,05$ statistisch gesichert. Die Signifikanz der Veränderung zwischen den Sitzungen wurde mit Hilfe von t-Tests bei gepaarten Stichproben berechnet. Bei Untersuchung der möglichen Unterschiede zwischen den Riechtestergebnissen vor und nach dem RT sowie zwischen den Gruppen wurde eine Reihe von Varianzanalysen für Messwiederholungen (rm-ANOVA) verwendet. Die 2-stufige Innersubjektvariable war der Messzeitpunkt. Die Teilnehmergruppe (Patienten vs. gesunde Kontrollen) und das Trainingsregime (Standard vs. intensiv) wurden als Zwischensubjektvariablen einbezogen. Die Dauer des Trainings und das Alter der Teilnehmer wurden als Kovariaten einberechnet. Die gleichen Modelle wurden für die folgenden gepaarten Variablen getestet: olfaktorische Schwelle, olfaktorische Diskrimination, olfaktorische Identifikation, retronasales Riechen, individuelle Bedeutung des Riechens, MoCA, COWAT, verbale semantische Flüssigkeit, BDI-II-FS, WHO-5 und PANAS. Bei allen Post-hoc-Analysen wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Des Weiteren wurde die Beziehung zwischen den Veränderungen der Maße von olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Funktionen, des RT-Intervalls und dem Alter der Probanden mit der Pearson-Korrelation untersucht. Um den Anteil der Teilnehmer zu vergleichen, die eine klinisch signifikante Verbesserung der Riechfunktion in Bezug auf die Ursache des Riechverlusts (Kontrolle vs. idiopathisch vs. postinfektiös vs. posttraumatisch) aufwiesen, wurde die χ^2 -Verteilung verwendet.

4. Ergebnisse

4.1. Deskriptive Statistik

4.1.1. Studienteilnehmer

In der vorliegenden Studie konnten die Daten von 55 der insgesamt 65 Teilnehmer ausgewertet werden. 10 Teilnehmer wurden aufgrund mangelnder Compliance oder folgender anderer Gründe im Verlauf ausgeschlossen: eine Probandin aufgrund von Schwangerschaft, ein Patient durch eine Nasenoperation, 8 Patienten aus verschiedenen privaten Gründen, z.B. wegen des Anfahrtsweges. Es wurden die Daten der Studienteilnehmer ausgewertet, die an beiden Untersuchungssitzungen teilnahmen. Allerdings hatten aus verschiedenen Gründen nicht alle Probanden jeden Test abgeschlossen. Die 10 ausgeschlossenen Patienten und Probanden unterschieden sich nicht von den verbliebenen Studienteilnehmern hinsichtlich des Geschlechts ($\chi^2(1)=0,003$, $p=0,96$) und des Alters ($t= 0,92$, $p=0,36$), aber ihr Riechvermögen war signifikant schlechter ($M=20,9 \pm 9,0$) als das, der in der Studie verbliebenen Teilnehmer ($M=27,8 \pm 9,8$).

In der gesunden KG waren 29 Probanden vertreten, die als normosmisch eingestuft wurden. Die Geschlechterverteilung der KG war mit 14 Frauen und 15 Männern nahezu ausgeglichen (Abbildung 13).

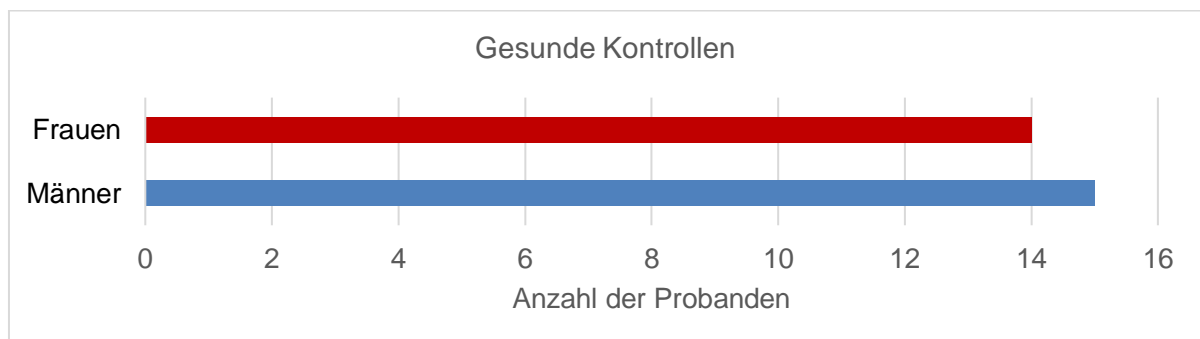


Abbildung 13: Geschlechterverteilung der normosmischen Teilnehmer

Unter den Teilnehmern der PG waren 26 Patienten mit einer diagnostizierten Riechstörung, davon 9 mit idiopathischem, 13 mit postinfektiösem und 4 mit posttraumatischem Riechverlust (Abbildung 14). Die Dauer der Riechstörung lag in der gesamten PG bei durchschnittlich 29,2 Monaten ($\pm 25,5$ SD). Der im Durchschnitt längste Riechverlust von 37,9 Monaten ($\pm 33,7$ SD) war bei Patienten mit idiopathischer Riechstörung zu verzeichnen.

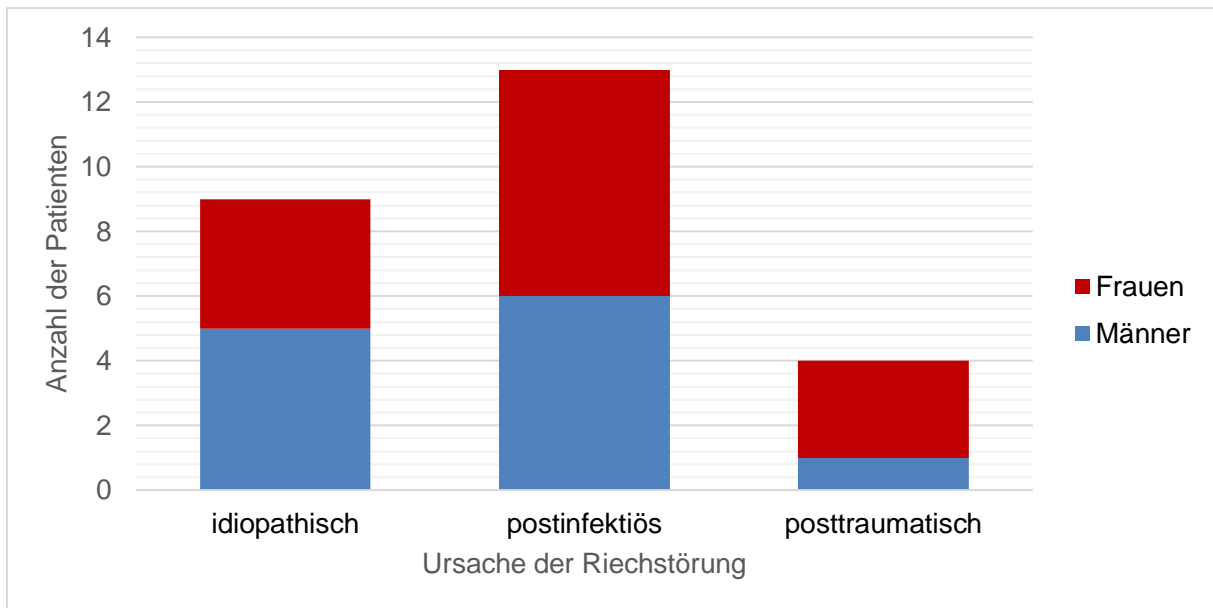


Abbildung 14: Verteilung der Ursachen des Riechverlustes in der PG

Insgesamt waren in der Stichprobe der vorliegenden Studie 28 Frauen und 27 Männer im Alter zwischen 32 und 85 Jahren vertreten ($M=58,2 \pm 11,3$ Jahre). Es war kein signifikanter Altersunterschied zwischen Patienten und der gesunden KG ($t=0,64$; $p=0,52$) oder zwischen den verschiedenen Trainingsgruppen ($t=0,55$; $p=0,58$) zu verzeichnen. Das Durchschnittsalter der gesunden KG lag bei 57,4 Jahren ($SD=11,6$). Die PG wies ein mittleres Alter von 59,2 Jahren ($SD=11,2$) auf. Das höchste Durchschnittsalter lag mit 61,1 Jahren ($SD=12,8$) in der Gruppe mit postinfektiösem Riechverlust, während die Gruppe mit idiopathischer RS ein mittleres Alter von 58,6 Jahren ($SD=10,7$) und die Patienten mit posttraumatischer RS von 54,4 Jahren ($SD=5,8$) zeigten. Es gab auch keinen signifikanten Altersunterschied zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden ($t=0,59$, $p=0,56$) oder zwischen den Trainingsgruppen ($t=0,42$, $p=0,68$).

Alle Teilnehmer wurden zu Beginn der Studie pseudorandomisiert zwei verschiedenen Trainingsgruppen zugeteilt. Die Standard- RT Gruppe führte das Training 2-mal pro Tag durch, während das intensive Training der anderen Gruppe 4-mal pro Tag erfolgen sollte. Im Hinblick auf die Trainingsgruppen absolvierten 32 Teilnehmer das Standard-RT und 23 Teilnehmer ein intensives RT. Die Durchführungszeit des RT reichte von 108 bis 340 Tagen ($M=208,6$; $SD=64,3$ Tage). Sie unterschied sich weder zwischen der PG und der gesunden KG ($t=1,43$; $p=0,16$), noch zwischen den Gruppen, die das RT 2-mal täglich oder 4-mal täglich durchführten ($t=0,39$; $p=0,70$).

Die deskriptiven Statistiken für Geschlecht, Alter und Dauer der Riechstörungen der Studienteilnehmer können Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Deskriptive Statistiken für Geschlecht, Alter und Dauer des Riechverlustes der Teilnehmer

	N	Weibl.	Durchschnittsalter in Jahren (SD)	Mittlere Dauer des Riechverlust es in Monaten (SD)
Gesund	29	14	57,4 (11,6)	-
Patienten	26	14	59,2 (11,2)	29,2 (25,5)
idiopathischer Riechverlust	9	4	58,6 (10,7)	37,9 (33,7)
postinfektiöser Riechverlust	13	7	61,1 (12,8)	22,0 (12,7)
posttraumatischer Riechverlust	4	3	54,5 (5,8)	35,0 (37,7)

4.2. Explorative Auswertung

4.2.1. Auswertung des Sniffin' Sticks- Tests

Mithilfe des Sniffin' Sticks- Tests wurde das orthonasale Riechvermögen der Teilnehmer vor und nach der Trainingsperiode gemessen. Somit konnte der Effekt des RTs an drei olfaktorischen Fähigkeiten (olfaktorische Schwelle, Diskrimination, Identifikation) gemessen werden. Die Summe der Ergebnisse des Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstests ergab den SDI-Wert. Die Überwachung des Riechvermögens bei Patienten mit Riechstörungen war von besonderer Bedeutung, um den Therapieerfolg zu bewerten.

Bei insgesamt 53 Studienteilnehmern konnte der Sniffin' Sticks Test in beiden Sitzungen durchgeführt werden. Bei zwei Patienten (ein Patient mit postinfektiösem Riechverlust und ein Patient mit posttraumatischem Riechverlust) war es nicht möglich, so dass diese beiden Patienten aus den Modellen für die Sniffin' Sticks- Ergebnisse ausgeschlossen wurden.

Über alle Bedingungen hinweg zeigten weder gesunde Probanden noch Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der olfaktorischen Schwelle, Diskrimination oder Identifikation. Die t-Tests mit gepaarten Stichproben für alle Teilnehmer ergaben keine signifikante Messwertänderung im gesamten SDI-Wert.

Im Gegensatz zur statistischen Signifikanz, konnten jedoch klinisch signifikante Werte erreicht werden. Die klinische Signifikanz zeigt eine subjektiv spürbare Verbesserung des Riechvermögens der Teilnehmer an, die man an bestimmten Punktwertverbesserungen des

Sniffin' Sticks Test festmachen kann. Nach Gudziol et al. liegt eine klinische Relevanz vor, wenn sich der SDI-Wert um mindestens 5,5 Punkte verbessert. Bei Betrachtung der Subtests zählt eine Verbesserung des Schwellenwertes um 2,5 Punkte oder eine Steigerung des Identifikationswertes um 3 Punkte als klinisch signifikant (Gudziol et al., 2006). Zur Auswertung wurde in der vorliegenden Studie eine χ^2 -Verteilung verwendet. Trotz der zwei Patienten, bei denen zur Abschlussuntersuchung keine adäquate Messung erfolgen konnte, wurde der Verbesserungsanteil für die Gesamtzahl von 12 Patienten mit postinfektiösem Riechverlust und 3 Probanden mit posttraumatischem Riechverlust berechnet. In der aktuellen Stichprobe wies nur einer von neun Patienten mit idiopathischem olfaktorischem Verlust eine Zunahme der olfaktorischen Sensibilität auf. Nur einer der drei Patienten mit posttraumatischem olfaktorischem Verlust verbesserte seine Geruchsempfindlichkeit, während vier von zwölf postinfektiösen Patienten im Verlauf des RT eine erhöhte olfaktorische Sensibilität aufwiesen. Bei der Betrachtung der Identifikationsfähigkeit war keine Verbesserung in der KG, als auch bei den Patienten mit posttraumatischer Riechstörung zu verzeichnen. Von den Patienten verbesserte sich lediglich einer der neun Teilnehmer mit idiopathischem Riechverlust und zwei von zwölf Patienten mit postinfektiösem Riechverlust.

Der Anteil der Patienten, bei denen sich eine signifikante Verbesserung zeigte, war bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust am größten. Das deutet darauf hin, dass diese Gruppe am besten auf eine RT-Therapie ansprach, während die posttraumatischen Patienten keine bis nur marginale Verbesserungen aufwiesen und anscheinend am wenigsten profitierten (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteil der Patienten mit klinisch signifikanter Verbesserung in Bezug auf die Ursache der Riechstörung

	Δ SDI $\geq 5,5$	Δ Schwelle $\geq 2,5$	Δ Identifikation ≥ 3
Kontrollen (Gesund)	2 (7%)	6 (21%)	0 (0%)
Patienten			
<i>mit idiopathischem Riechverlust</i>	1 (11%)	1 (11%)	1 (11%)
<i>mit postinfektiösem Riechverlust</i>	3 (25%)	4 (33%)	2 (17%)
<i>mit posttraumatischem Riechverlust</i>	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)
χ^2 (Signifikanzniveau)	3,19 ($p=0,36$)	1,73 ($p=0,63$)	5,14 ($p=0,16$)

Anmerkung: SDI = kombinierter Sniffin' Sticks-Wert für Schwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I)

4.2.1.1. Olfaktorische Schwelle

Bei der Untersuchung der Trainingseffektivität in Bezug auf die Häufigkeit von Geruchsexpositionen pro Tag, ließ sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Faktor Riechschwelle und der Trainingsintensität feststellen ($F(1,47)=5,97$; $p=0,018$). Dieser Interaktionseffekt zwischen dem Messzeitpunkt und dem Trainingsregime ist in Tabelle 9 dargestellt. Zusätzlich war die Durchführungsdauer des RT eine signifikante Kovariate ($F(1,47)=13,88$; $p<0,001$). Das deutet darauf hin, dass der Anstieg der Riechschwelle je geringer war, desto länger das RT dauerte.

Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA-Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Untersuchung der Auswirkungen des Riechtrainings auf die Riechschwelle

	Faktor	df	F	p
Riechschwelle	Messwert	1,47	0,11	0,74
	Trainingsregime	1,47	0,32	0,57
	Gruppe	1,47	98,20	< 0,001
	Dauer	1,47	13,88	0,001
	Alter	1,47	0,74	0,39
	Messwert * Alter	1,47	0,05	0,82
	Messwert * Dauer	1,47	0,39	0,54
	Messwert * Trainingsregime	1,47	5,97	0,018
	Messwert * Gruppe	1,47	1,12	0,29
	Trainingsregime * Gruppe	1,47	0,05	0,83
	Messwert * Trainingsregime * Gruppe	1,47	0,82	0,37

Anmerkung: Untersuchung der Auswirkungen des RTs bezüglich der Gruppe (Patienten/Kontrollen), Trainingsregime (Standard/Intensiv) und der Messung des Zeitpunkts mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen (Dauer) und des Alters der Probanden; df= Freiheitsgrade; F= F-Test ; p= p-Wert (Signifikanzwert)

Die Gruppe, die 2-mal täglich schnüffelte, zeigte nach dem Training verbesserte Werte für die Riechschwelle im Vergleich zur Ausgangsmessung (Abbildung 15).

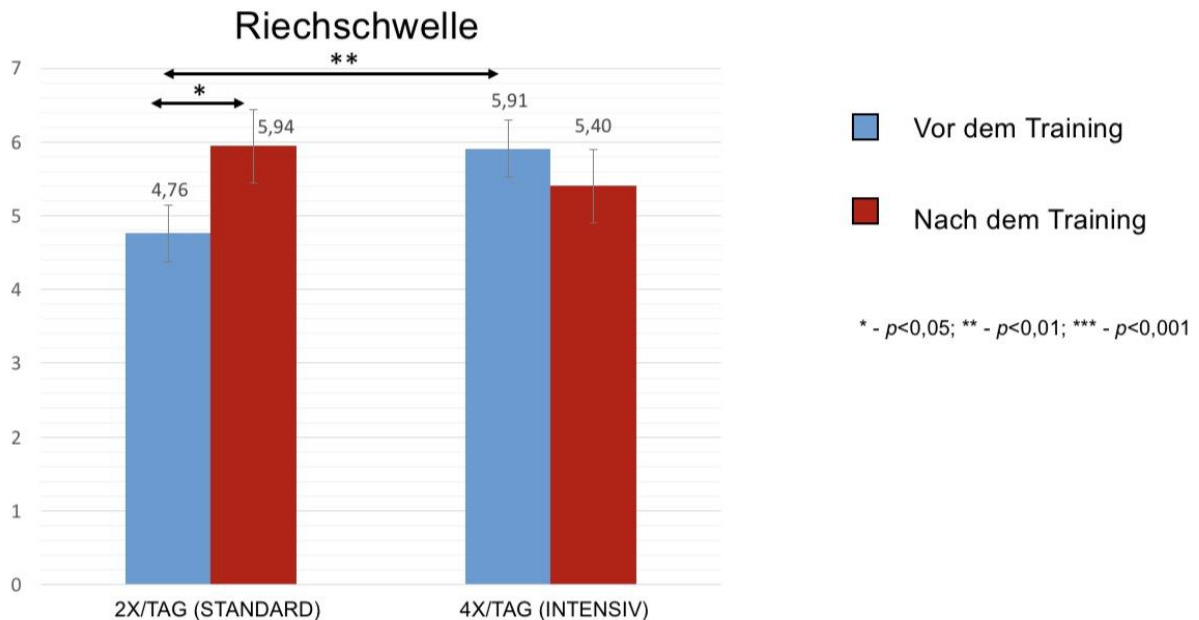


Abbildung 15: Veränderungen der Riechschwelle (Mittelwerte, Standardfehler) vor und nach dem Training, getrennt für die beiden Gruppen (Standard, Intensiv)

Zweimal tägliches Training (Standard-RT) mit dem Aromatic führte demnach zu einer signifikanten Steigerung der olfaktorischen Sensibilität. Durch eine Post-Hoc-Analyse konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Gruppe, die 2-mal pro Tag schnüffelte, nach dem Training verbesserte Werte für die Riechschwelle im Vergleich zu den Ausgangswerten aufwies ($p=0,009$). Teilnehmer der Standard-RT Gruppe hatten jedoch auch bei der Eingangsuntersuchung niedrigere Schwellenwerte als die Teilnehmer, die das intensive RT durchführten ($p=0,041$).

Im Durchschnitt stieg die Empfindlichkeit der Teilnehmer gegenüber Gerüchen um 1,17 Punkte (auf einer Skala von 1-16 Punkten). Das bedeutet, dass die Testpersonen nach dem Standard-RT mit Aromatic in der Lage waren, Geruchslösungen mit einer etwa zweimal geringeren (1:2) Konzentration zu erkennen. Die mittleren Riechschwellenwerte zwischen den Sitzungen der beiden Trainingsgruppen (Standard vs. Intensiv) können Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Post hoc – Analysewerte für signifikante Ergebnisse im Schwellentest; M= Mittelwert; SEM= Standardfehler (standard error of the mean)

Trainingsintensität	Riechschwelle	
	Sitzung 1	Sitzung 2
Standard	M ₁ = 4,76 (SEM ₁ = 0,34)	M ₂ = 5,94 (SEM ₂ = 0,45)
Intensiv	M ₁ = 5,91 (SEM ₁ =0,42)	M ₂ = 5,4 (SEM ₂ = 0,55)

4.2.1.2. Olfaktorische Diskriminationsfähigkeit und Identifikationsfähigkeit

Die Ergebnisse ergaben weder für die Diskriminationsfähigkeit noch für die Identifikationsfähigkeit statistisch signifikante Zusammenhänge mit den anderen Messwerten, wie Gruppe, RT- Dauer oder dem Alter der Teilnehmer. Es konnte auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Geruchsdiskrimination und der Trainingsintensität (Standard vs. intensiv) gefunden werden ($F(1,47)=0,36$; $p=0,55$). Die Durchführung des intensiven RTs hatte jedoch im Vergleich zum Standard- RT einen positiven, jedoch nicht signifikanten Effekt auf die mittleren Diskriminationswerte der PG ($M_1=8,32$; $SEM_1=0,85$; $M_2=9,60$; $SEM_2=0,86$).

Auch in Hinblick auf die olfaktorische Identifikationsfähigkeit war kein signifikanter Zusammenhang mit der Trainingsintensität messbar ($F(1,47)=0,01$; $p=0,93$). Jedoch zeigten das Standard- RT, als auch das intensive RT mit dem Aromatic zwar keinen signifikanten, aber durchschnittlich positiven Effekt auf die olfaktorische Identifikationsfähigkeit der PG. Detaillierte Werte der Ergebnisse des Sniffin' Sticks Test können im Anhang der Tabelle 1 entnommen werden.

4.2.2. Auswertung des retronasalen Riechvermögens

Die Ergebnisse des Schmeckpulver-Tests deuteten auf einen Zusammenhang zwischen dem retronasalem Riechvermögen und der Trainingsintensität hin, der jedoch das Signifikanzniveau nicht erreichte ($F(1,47)=3,73$; $p=0,06$). Das Standard- RT hatte einen positiven, aber nicht signifikanten Effekt auf das mittlere retronasale Riechvermögen der PG ($M_1=12,95$; $SEM_1=0,66$; $M_2=13,90$; $SEM_2=0,73$), während das intensive Schnüffeln mit dem Aromatic durchschnittlich keine Verbesserung zeigte. Die detaillierten Ergebnisse der ANOVA- Varianzanalyse mit Messwiederholung zum retronasalen Riechvermögen können im Anhang der Tabelle 2 entnommen werden.

4.2.3. Auswertung der kognitiven Tests

Um neben der therapeutischen Bedeutung des RTs bei Riechstörungen, auch den möglichen Effekt auf kognitive Bereiche zu untersuchen, wurde mit den Teilnehmern unter anderem der MoCA-Test, im Sinne eines kognitiven Screening-Tests zur Unterstützung der Erkennung von MCI, durchgeführt. Außerdem diente der COWA-Test zur Untersuchung der Wortflüssigkeit.

Die Untersuchungen zwischen den Sitzungen mit gepaarten t-Tests ergaben, wie in Tabelle 11 aufgeführt, statistisch signifikante Messwertänderungen der folgenden kognitiven Tests:

- (1) Im MoCA-Test konnte insgesamt eine Verbesserung der Werte nach dem RT festgestellt werden ($M_1=28,50$; $SD_1=1,41$). Nach dem Training stieg die mittlere Punktzahl um 0,56 Punkte ($M_2=29,06$ Punkte; $SD_2=1,02$), bei einem maximal erreichbaren Ergebnis von 30 Punkten. Ein Ergebnis unter 26 Punkten lässt auf kognitive Beeinträchtigungen schließen. Die Ergebnisse dieses kognitiven Screenings sprechen insgesamt für uneingeschränkte kognitive Funktionen der Studienteilnehmer. Wenn man die Trainingseffektivität in Bezug auf die olfaktorischen Fähigkeiten betrachtet, war die Steigerung der kognitiven Funktion in der PG signifikant größer als bei der gesunden KG. In der PG war eine mittlere Steigerung um 0,96 Punkte ($SD=1,40$) zwischen den Sitzungen messbar. In der gesunden KG waren es durchschnittlich 0,21 Punkte ($SD=1,05$).
- (2) Die Ergebnisse des Tests der verbalen phonetischen Flüssigkeit im COWA Test, also dem Erstellen einer Liste von Wörtern, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (hier: B, F, und L), zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung um durchschnittlich 5,43 Wörter ($M_1=38,13$; $SD_1=8,24$; $M_2=43,56$; $SD_2=9,56$).
- (3) Vor allem die verbale semantische Flüssigkeit im COWA Test verbesserte sich deutlich und signifikant nach dem RT mit Aromatic. Aufgabe war das Erstellen einer Liste mit möglichst vielen Produkten einer Kategorie (hier: Produkte, die im Lebensmittelgeschäft gekauft werden können). Durchschnittlich konnten im Vergleich zur 1. Sitzung 2,79 mehr Produkte genannt werden ($M_1=21,41$; $SD_1=4,55$; $M_2=24,20$; $SD_2=2,11$). Die maximal erreichbare Anzahl lag bei 25 Wörtern.

Detaillierte Werte der kognitiven Testergebnisse vor und nach der Trainingsperiode können im Anhang in Tabelle 1 eingesehen werden.

Tabelle 11: Ergebnisse gepaarter t-Tests; Vergleich der Ergebnisse der kognitiven Tests vor und nach der Trainingsperiode

	n	M ₁	Δ	M ₂	SD	p
MoCA	54	28,50	0,56	29,06	1,27	<0,001
Phonetische Flüssigkeit (B,F,L)	54	38,13	5,43	43,56	5,88	<0,001
semantische Flüssigkeit (Supermarkt)	54	21,41	2,80	24,20	4,25	<0,001

Anmerkung: n= Anzahl; M₁= Mittelwert Sitzung 1; Δ=Änderung; M₂= Mittelwert Sitzung 2; SD= Standardabweichung; p= p- Wert (Signifikanz)

Zur weiteren Untersuchung der Auswirkungen des RTs auf die semantische Wortflüssigkeit der Teilnehmer, wurden außerdem Interaktionseffekte zwischen der Gruppe (Patienten vs. Gesunde Probanden) und dem Zeitpunkt der Messung (Prä-Training vs. Post-Training) mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen (Dauer) sowie dem Alter der Teilnehmer ermittelt (Tabelle 12).

Bei der Betrachtung der verbalen Flüssigkeit zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen dem Messzeitpunkt und der Trainingsintensität ($F(1,48)=18,40$; $p<0,001$). Zusätzlich zeigte die Gruppe, die 2-mal täglich das RT durchführte, eine niedrigere verbale Flüssigkeit zur Eingangsuntersuchung als die Gruppe, die 4-mal täglich schnüffelte ($p<0,001$).

Tabelle 12: Ergebnisse der ANOVA- Varianzanalyse mit Messwiederholung zur semantischen Wortflüssigkeit, der Gruppe und der Messung des Zeitpunktes mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen und des Alters der Probanden

	Faktor	df	F	p
semantische Wortflüssigkeit	Messwert	1,48	0,58	0,45
	Trainingsregime	1,48	20,26	< 0,001
	Gruppe	1,48	7,14	0,010
	Dauer	1,48	0,78	0,38
	Alter	1,48	0,03	0,86
	Messwert * Alter	1,48	0,56	0,46
	Messwert * Dauer	1,48	0,99	0,33
	Messwert * Trainingsregime	1,48	18,40	< 0,001
	Messwert * Gruppe	1,48	0,35	0,56
	Trainingsregime * Gruppe	1,48	0,47	0,49
	Messwert * Trainingsregime * Gruppe	1,48	<0,01	0,96

Anmerkung: df= Freiheitsgrade; F= F-Test ; p= p-Wert (Signifikanz); Gruppe= Patienten/Kontrollen; Trainingsregime= Standard/Intensiv

Die Post-hoc-Analyse ergab, dass die Gruppe, die zweimal täglich das RT durchführte, eine signifikante Verbesserung auf 0,1% Signifikanzniveau zwischen den Messungen zeigte (siehe Abbildung 16). Im Gegensatz dazu, war in der Gruppe, die viermal täglich trainierte, keine statistisch signifikante Verbesserung zu verzeichnen ($p=0,744$). Zusätzlich zeigte die Gruppe, die 2-mal täglich das RT durchführte, eine niedrigere verbale Flüssigkeit zur Eingangsuntersuchung als die Gruppe, die 4-mal täglich schnüffelte ($p<0,001$).

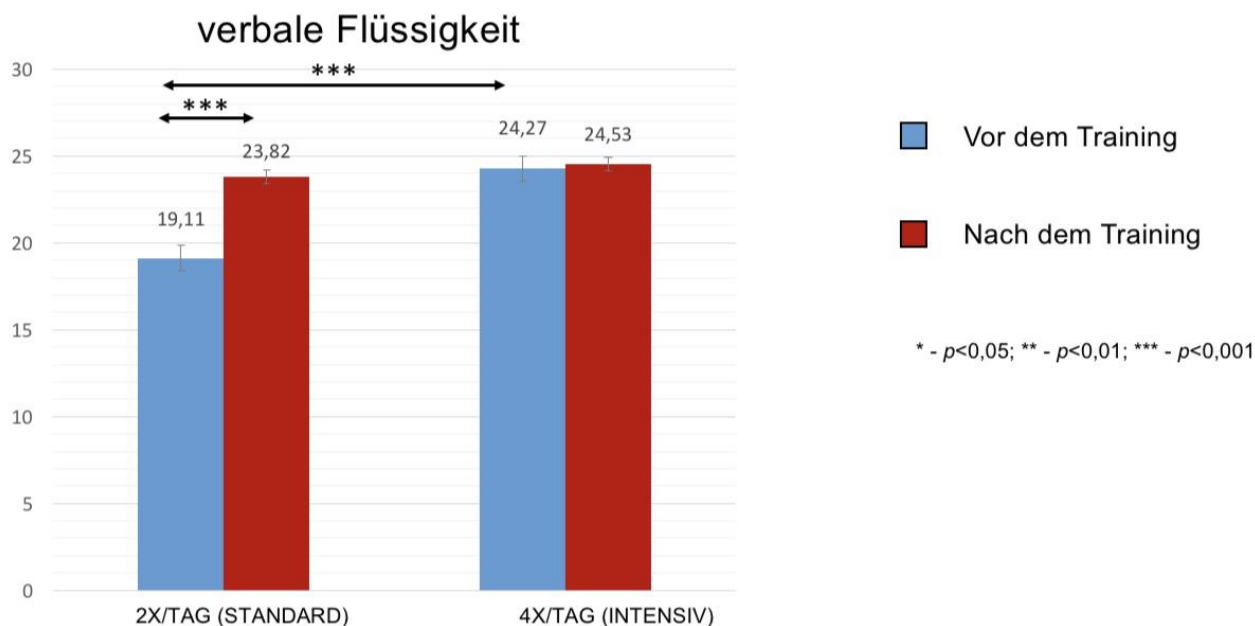


Abbildung 16: Veränderungen der verbalen semantischen Flüssigkeit (Mittelwerte, Standardfehler) vor und nach dem Training, getrennt für die beiden Gruppen (Standard, Intensiv)

Interessanterweise konnten Probanden, die das Standard RT mit dem Aromatic durchführten, im Durchschnitt 4,7 mehr Produkte der Kategorie „Supermarkt“ nennen, als die Gruppe die häufiger pro Tag schnüffelte. Der Anstieg der Anzahl der Produkte in dieser Gruppe mit intensivem RT war nicht signifikant ($=0,26$ Wörter im Durchschnitt). Die detaillierten mittleren Punktwerte der verbalen Wortflüssigkeit der verschiedenen Trainingsgruppen in beiden Sitzungen sind in Tabelle 13 aufgeführt.

Tabelle 13: Post hoc – Analysewerte für signifikante Ergebnisse im COWAT

Trainingsintensität	Semantische Wortflüssigkeit	
	Sitzung 1	Sitzung 2
Standard	$M_1 = 19,11$ ($SEM_1 = 0,68$)	$M_2 = 23,82$ ($SEM_2 = 0,37$)
Intensiv	$M_1 = 24,27$ ($SEM_1 = 0,78$)	$M_2 = 24,53$ ($SEM_2 = 0,42$)

Anmerkung: M = Mittelwert; SEM = Standardfehler (standard error of the mean)

4.2.4. Auswertung der psychometrischen Fragebögen

Um die Auswirkungen des RTs auf psychologischer, emotionaler und gesundheitlicher Ebene zu untersuchen, wurden verschiedene Fragebögen (Bedeutung von Geruch, SF-36, BDI-II-FS, WHO-5, PANAS, kognitives Alter) ausgewertet, die die Selbsteinschätzung der Teilnehmer vor und nach der Trainingsperiode festhielten.

Um die Relevanz des Geruchsempfindens im Alltag und im Laufe des RTs zu untersuchen, wurde den Teilnehmern der Fragebogen zur **individuellen Bedeutung von Geruch** ausgehändigt. Interessanterweise wurden Gerüche im Laufe des RTs für die gesunden Kontrollen signifikant bedeutsamer. Bei den Patienten war die Entwicklung der Geruchsbedeutung jedoch weniger signifikant. Gleichzeitig war die Veränderung der berichteten individuellen Bedeutung von Geruch bei den gesunden Kontrollen größer, mit einem Anstieg um 3,07 Punkte ($SD=5,97$), als bei den Patienten. Diese gaben in der zweiten Sitzung eine geringere Bedeutung des Geruchsinns im Vergleich zur ersten Sitzung an.

Der Gesundheitszustand der Teilnehmer wurde im standardisierten **SF-36** Fragebogen erfragt. Somit konnte untersucht werden, ob sich der Effekt des RTs auch auf allgemein gesundheitliche Bereiche erstreckt. Die Messwertänderung in gepaarten t-Tests des Gesundheitsfragebogens (SF-36) zwischen den Sitzungen ergab lediglich im Teilbereich „Vitalität“ eine signifikante Veränderung. Es war eine mittlere Steigerung um 1,96 Punkte zu verzeichnen ($M_1=65,39$; $SD_1=15,028$; $M_2=67,35$; $SD_2=15,727$). Die Kategorie Vitalität wurde durch Items geführt, die sich darauf beziehen lebensfroh, energiegeladen, erschöpft oder müde zu sein. Die mittlere Messwertänderung zwischen den Sitzungen verbesserte sich ebenfalls in allen anderen Kategorien des SF-36, jedoch nicht auf Signifikanzniveau. Als Gesamteinschätzung des SF-36 wurde eine mittlere Prozentzahl von 80,04% ($SD=17,12$) in Sitzung 1 mit einer minimalen, jedoch nicht signifikanten Verbesserung auf 81,35% ($SD=16,4$) in Sitzung 2 berechnet. Eine hohe Prozentzahl spricht für einen durchschnittlich guten Gesundheitszustand der Teilnehmer.

Riechstörungen und der damit einhergehende Verlust an Lebensqualität, schlagen nicht selten auf die Psyche der Betroffenen, bis hin zur Depression (Kohli et al., 2016). Die Auswertung des **BDI-II Fast Screen** Fragebogens diente der Erfassung affektiver, kognitiver, nicht-somatischer Symptome zur Diagnostik einer Major Depression. Das Depressionsscreening ergab im Mittel keine Auffälligkeiten bei den Studienteilnehmern. Ein Punktwert von 0-3 liegt im diagnostischen Rahmen einer minimalen Depression (Beck et al., 2011). Der höchste mittlere Wert fand sich in der PG mit intensiven Trainingsregime bei 1,92 Punkten ($SE=0,52$). Dieser verbesserte sich nach dem Training auf eine mittlere Punktzahl von 1,67 ($SE=0,56$),

jedoch nicht signifikant. Die Untersuchungen zwischen den Sitzungen mit gepaarten t- Tests ergaben in keiner der Gruppen statistisch signifikante Messwertänderungen im BDI- II FS.

Um positive und negative Empfindungen im Zusammenhang mit RT zu untersuchen, wurde erfragt, wie sich die Teilnehmer „im Allgemeinen“ und zum Zeitpunkt der Untersuchung fühlten. Betrachtet man die Messwerte der positiven und negativen Affekte des **PANAS** Fragebogens, so waren hier keine statistisch signifikanten Veränderungen zwischen den Sitzungen zu verzeichnen. Der positive Affekt lag in Sitzung 1 bei durchschnittlich 3,51 Punkten ($SD=0,57$), was auf einen „einigermaßen“ bis „erheblich“ positiven Gemütszustand der Studienteilnehmer hindeutet. In Sitzung 2 blieben die Werte nahezu identisch ($M=3,54$; $SD=0,54$). Der negative Affekt lässt sich durchschnittlich als „gar nicht“ bis „ein bisschen“ einordnen ($M_1=1,91$; $SD_1=2,03$; $M_2=1,65$; $SD_2=0,5$).

Als Screening Instrument zur Erfassung des Wohlbefindens der Teilnehmer, in einem Zeitraum der letzten zwei Wochen, wurde der aus 5 Items bestehende **WHO-5** Fragebogen verwendet. Bei einer Punkteskala von 0 (geringstes Wohlbefinden, niedrigste Lebensqualität) bis 25 (größtes Wohlbefinden, höchste Lebensqualität) wurde in Sitzung 1 ein mittlerer Wert von 16,75 ($SD=4,62$) ermittelt. Der Wert war nahezu gleichbleibend mit 16,74 Punkten in Sitzung 2 ($SD=4,62$), der für ein gutes Wohlbefinden der Teilnehmer spricht.

Der **Fragebogen zum kognitiven Alter** erfasste im Gegensatz zum chronologischen, das gefühlte Alter der Teilnehmer. Ein jüngeres Aktivitätsalter könnte in diesem Zusammenhang mit einem besseren Sozialverhalten und positiverer Stimmungslage verbunden sein. Es waren weder bei den Patienten noch Probanden signifikante Messwertänderungen zwischen den Sitzungen zu verzeichnen ($M=-0,77$; $SD=3,98$; $p=0,17$).

Die gesamten vergleichenden Ergebnisse der Gruppen zwischen den Sitzungen können im Anhang in Tabelle 3 eingesehen werden.

4.2.5. Korrelation der olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Kategorien

Um mögliche lineare Zusammenhänge zwischen den Veränderungen (Δ) in den olfaktorischen, kognitiven und emotionalen Bereichen, der Dauer des RTs und dem Alter der Teilnehmer zu untersuchen, wurde die Korrelation nach Pearson berechnet.

Es wurde deutlich, dass das Alter signifikant positiv mit dem Anstieg des positiven Affekts in Abhängigkeit von RT verbunden war. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zeigte einen positiven Zusammenhang und betrug $r=0,29$ ($p=0,03$). Der Anstieg des MoCA-Wertes stand in einem negativen Zusammenhang mit der Dauer des RTs ($r=-0,36$; $p=0,01$), was darauf hindeutet, dass eine längere RT-Dauer den begünstigenden Effekt des RT auf die kognitiven Fähigkeiten hemmen könnte. Die Korrelation der beiden Faktoren Riechschwelle und Dauer des RT war allerdings nicht signifikant ($r=-0,08$; $p=0,56$).

Die Zunahme der Riechschwelle war signifikant und mit einer Zunahme der Geruchsdiskriminierung ($r=0,45$; $p<0,001$), der Geruchsidentifikation ($r=0,40$; $p<0,001$) und des MoCA-Werts ($r=0,33$; $p=0,02$) verbunden.

Die Zunahme der Riechschwelle als Funktion des Geruchstrainings mit Aromastics korrelierte mäßig negativ mit der Veränderung der deklarierten körperlichen Fitness im Gesundheitsfragebogen (SF-36).

Die Zunahme der Geruchsbedeutung ging mit einer mäßigen Zunahme des retronasalen Riechvermögens ($r=0,31$; $p=0,03$) und einer mittelstarken Abnahme der kognitiven Leistung ($r=-0,31$; $p=0,03$) einher. Eine Zunahme der verbalen Assoziationen in Abhängigkeit von RT war mit einer Zunahme des positiven Affekts verbunden. Der Pearsons Korrelationskoeffizient zeigte einen schwach positiven Zusammenhang ($r=0,27$; $p=0,05$). Schließlich korrelierte die Zunahme des negativen Affekts nach dem RT mäßig positiv mit einer Zunahme der depressiven Symptomatik ($r=0,42$, $p<0,001$) und der Abnahme des positiven Affekts ($r=-0,29$; $p=0,03$).

Die Korrelationskoeffizienten sind detailliert im Anhang in Tabelle 4 aufgeführt.

4.2.6. Auswertung der Riechtagebücher (Dokumentationsbögen)

Die subjektive Wahrnehmung der Intensität der Düfte (Intensitätsskala von „0= kein Geruch“ bis „10= deutlicher Geruch“) wurde einmal pro Woche im Riechtagebuch dokumentiert. Die Auswertung erfolgte bei Serie 1 über 12 Wochen und bei Serie 2 über 8 Wochen.

4.2.6.1. Duftserie 1

Es wurden die Dokumentationsbögen von insgesamt 45 Studienteilnehmern ausgewertet, die das RT über 12 Wochen mit Serie 1 dokumentiert haben. Darunter waren 22 Patienten (Gruppe 1) und 23 Kontrollen (Gruppe 0).

Die Auswertung der Dokumentationsbögen des Trainings mit der ersten Duftkartusche (Grapefruit, Lavendel, Zitronengras, Ylang-Ylang, Pfefferminz) zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt (linear) zwischen Serie 1 und der PG ($F=6,19$; $p=0,017$). Die subjektiv empfundene Intensität in der PG verbesserte sich im Mittel über die 12 Wochen RT um 0,98 ($M_1= 1,95$; $SD=1,95$; $M_{12}=2,93$; $SD=2,51$). Bei der gesunden KG war kein klarer Trend erkennbar. Die Intensität der Düfte wurde in dieser Gruppe im Verlauf der Durchführungszeit des RTs als gleichbleibend eingeschätzt. Die Selbsteinschätzung der Geruchswahrnehmung stimmte prinzipiell mit dem gemessenen Riechvermögen der Patienten und Probanden überein (Abbildung 17).

Über die 12 Wochen lag die mittlere subjektive Geruchsintensität der KG bei 6,07 von 10 Punkten ($SE=0,46$) und in der PG bei durchschnittlich 2,5 von 10 Punkten ($SE=0,47$). Der

Verlauf der Bewertung der Geruchsintensität der 1. Duftserie über die Dauer des RTs ist in Abbildung 17 dargestellt.

Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Studie gebeten, auch Besonderheiten im Riechtagbuch zu dokumentieren. Als besondere Vorkommnisse oder Beobachtungen erwähnten die Studienteilnehmer zum Beispiel Erkrankungen, wie „Virusinfekt“, „starke Erkältung“, oder „Schnupfen“. In dieser Zeit sank auch stets die subjektive Wahrnehmung der Duftintensität. Eine Probandin bezeichnete die Zeit, die sie täglich für das RT aufbrachte, als „meditativ“, was die psychischen und emotionalen Effekte des Trainings unterstreicht. Außerdem sprachen die Bemerkungen der Studienteilnehmer für eine geringe Unterscheidbarkeit zwischen den Düften einer Kartusche. Patienten dokumentierten unter anderem: „Es riecht alles annähernd gleich“, oder „nur geringe Unterscheidung der Düfte möglich“. Gesunde Probanden fanden ebenfalls die „Zuordnung schwierig“ („kaum Unterschiede zwischen den Düften“, „nur erster Geruch stark, alle anderen schwächer und kaum unterscheidbar“). Der Duft Ylang-Ylang wurde jedoch als sehr prominent eingeschätzt („alles riecht ähnlich, außer Ylang-Ylang“).

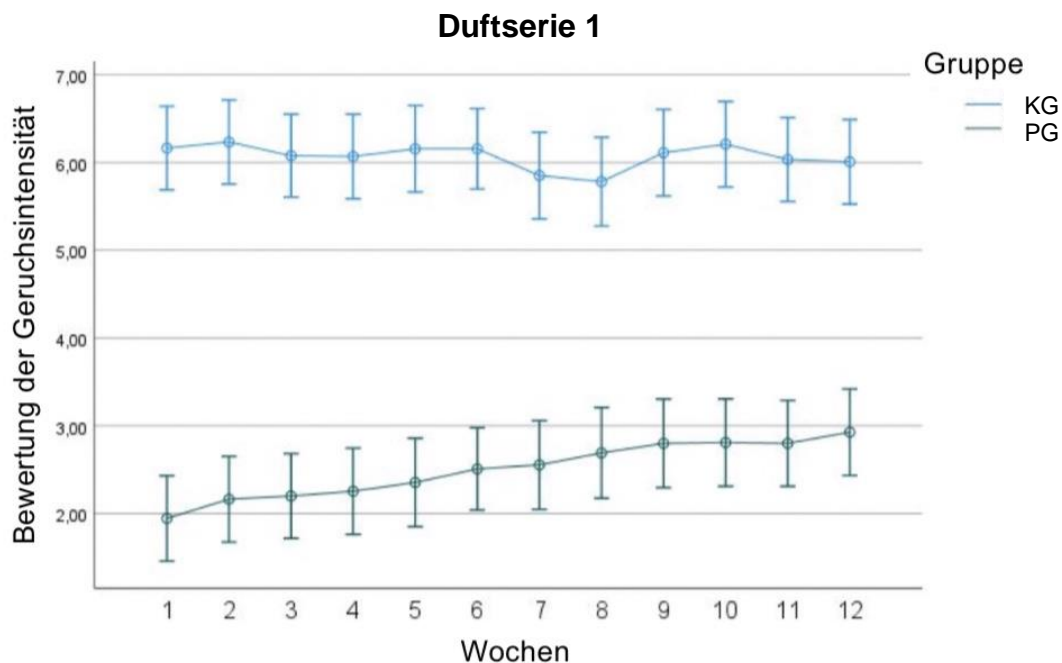


Abbildung 17: Mittelwerte und mittlerer marginaler Effekt der Duftserie 1; (0)=Kontrollgruppe (KG); (1)=Patientengruppe (PG)

4.2.6.2. Duftserie 2

Die Ergebnisse der Riechtagebücher der zweiten Duftkartusche (Menthol, Thymian, Mandarine, Grüner Tee, Bergamotte) zeigten insgesamt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Serie 2 und der PG ($F=2,79$; $p=0,107$). Weder in der PG noch in der KG war ein deutlicher Effekt auf die subjektiv empfundene Intensität der Düfte im Verlauf des RTs vorhanden. Die mittlere eingeschätzte Geruchsintensität wurde außerdem insgesamt als niedriger eingeschätzt als in Serie 1. Über die 8 Wochen des RTs mit der 2. Duftserie lag die mittlere subjektive Geruchsintensität der KG bei 5,88 Punkten ($SE=0,57$) von 10 Punkten. Die durchschnittlichen Werte der PG lagen in Serie 2 bei 1,87 Punkten ($SE=0,59$) von 10 Punkten (Abbildung 18).

Das RT der Serie 2 fiel für Allergiker in eine ungünstige Zeit („Allergie auf Frühblüher“). Einige gaben in der Rubrik „Besonderheiten“ starken „Schnupfen“ und „Erkältung“ an.

Wie in Serie 1 wurden die Düfte zum Teil als „verschiedene Düfte, aber nicht definierbar“ bewertet. Außerdem vermischten sich die Düfte in der Kartusche miteinander („keine großen Unterschiede zwischen den Düften“). Die Intensität der Düfte schien mit der Zeit und nach jedem folgenden Duft abzunehmen („Je nach Reihenfolge des Riechens werden Gerüche nach Thymian schwach wahrgenommen“; „Wenn ich mit der 1 anfangen, dann rieche ich die 5 nicht und andersherum“, oder „Wahrnehmung maximal 2 Sekunden nach Drückbeginn“). Die zunehmende Vermischung und Verdunstung der Düfte in einer Kartusche scheint eine Schwachstelle des Aromastics, zumindest im therapeutischen Rahmen zu sein.

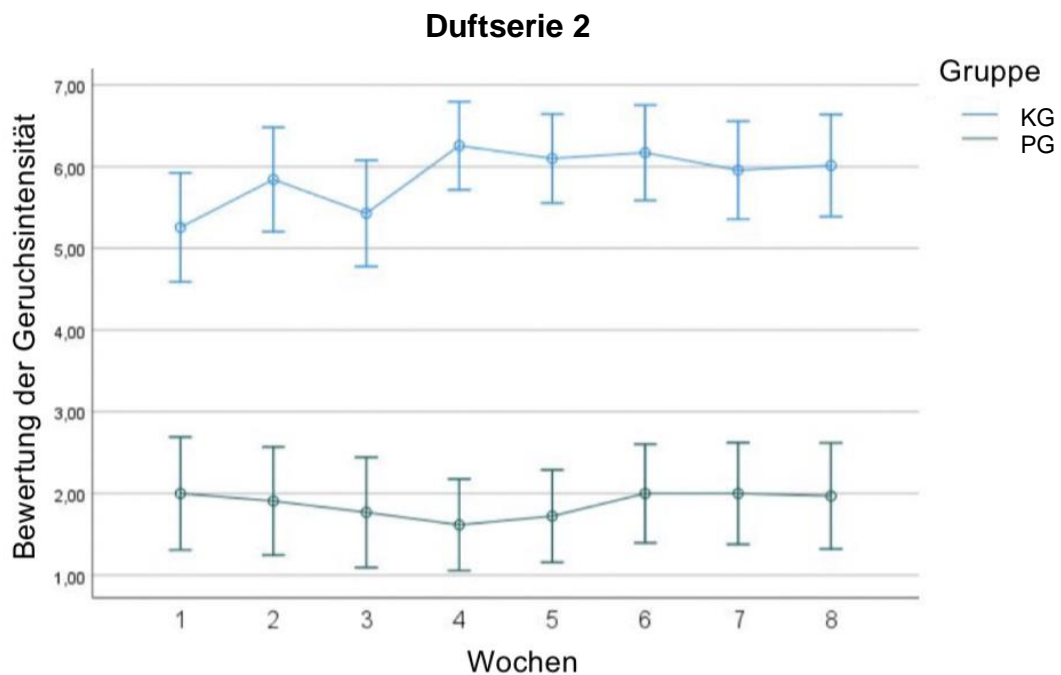


Abbildung 18: Mittelwerte und mittlerer marginaler Effekt der Duftserie 2: (0)=Kontrollgruppe; (1)=Patienten

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Um die Effektivität des RTs einzuschätzen, wurden olfaktorische Fähigkeiten (SDI, retronasales Riechvermögen), individuelle Bedeutung des Geruchs, MoCA-Test, COWAT-Test, die verbale semantische Flüssigkeit, BDI-II-, SF-36-, PANAS-Fragebogen sowie die Riechtagebücher ausgewertet.

Die olfaktorische Testung ergab im Hinblick auf die Trainingsintensität signifikant höhere Schwellenwerte in der Standard-RT Gruppe, im Vergleich zur Ausgangsmessung. Intensiveres Training führte interessanterweise nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Riechschwelle. Klinisch signifikante Ergebnisse, die mit einer spürbaren Verbesserung der Geruchsfunktion einhergehen, waren vor allem in der Gruppe mit postinfektiösem Riechverlust zu verzeichnen, die anscheinend am meisten von der RT-Therapie profitierte.

Es ist herauszuheben, dass das RT neben olfaktorischen Effekten, auch eine signifikante Verbesserung bei Tests der allgemeinen kognitiven Funktion (MoCA) und der verbalen Fähigkeiten (Wortflüssigkeit) zeigte. Die Steigerung der kognitiven Funktion war bei der Patientengruppe signifikant größer als bei der gesunden KG. Das Gegenteil galt für die individuelle Bedeutung des Geruchssinns. Nach dem RT wurden Gerüche im Alltag für die gesunden Kontrollprobanden signifikant bedeutsamer. Die Ergebnisse der Auswertung der Patientendaten, waren in Hinblick auf die Veränderung der Geruchsbedeutung im Laufe des

RTs weniger signifikant. Es ergaben sich außerdem positive lineare Zusammenhänge zwischen der olfaktorischen Schwelle und den kognitiven Fähigkeiten (MoCA).

Wenn man die Effekte der Trainingsintensität, also 2-mal vs. 4-mal täglich, in diesem Studiendesign betrachtet, dann fällt auf, dass sich sowohl die olfaktorische Sensibilität, als auch die verbalen Fähigkeiten bei denjenigen Teilnehmern verbesserten, die das RT seltener durchführten.

Die Auswertung der Riechtagebücher gab einen Einblick in die subjektiv empfundene Effektivität des RT für Patienten und gesunde Probanden. Die subjektive Einschätzung der wahrgenommenen Duftintensität im Verlauf des RT zeigte in Duftserie 1 einen deutlichen positiven Trend in der PG. In der KG war dieser Effekt nicht erkennbar. Interessanterweise wurde die Geruchsintensität in Duftserie 1 von beiden Gruppen höher eingeschätzt als in Duftserie 2. Die Auswertung der Riechtagebücher von Duftserie 2 zeigte weder in der PG noch in der KG einen deutlichen Trend. Die subjektiv empfundene Duftintensität schien hier im Mittel gleich zu bleiben.

5. Diskussion

5.1. Rückblick auf den Hintergrund der Studie

Der Geruchssinn scheint gut auf Training zu reagieren, was große therapeutische Möglichkeiten eröffnet. Grundlage des therapeutischen Effektes sind regenerative Vorgänge, die durch ein hohes Maß an Plastizität des olfaktorischen Systems ermöglicht werden (Olofsson et al., 2020).

Seit der Erkenntnis, dass Geruchsverlust ein spezifisches Symptom von COVID-19 ist, erhielten olfaktorische Therapiemethoden vermehrt wissenschaftliche Aufmerksamkeit (Gane et al., 2020; Moein et al., 2020; Yan et al., 2020). Die Annahme, dass ein RT eine besonders erfolgreiche und non-invasive Methode zur Rehabilitation des durch Infektionen verursachten Geruchsverlustes sein könnte, wäre angesichts der hohen Patientenzahlen infolge der COVID-19-Pandemie besonders wichtig (Hähner et al., 2020). Frühere Studien zeigten bereits, dass man die Regeneration des Riechsystems erfolgreich mittels wiederholter Exposition von Gerüchen, durch ein sogenanntes RT, unterstützen kann (Konstantinidis et al., 2016; Sorokowska et al., 2017; Langdon et al., 2018; Damm et al., 2019). Trotz des in zahlreichen Studien belegten Nachweises der Wirksamkeit eines RTs, besteht die Notwendigkeit, ein optimales Trainingsregime zu suchen, das standardisiert eingesetzt werden kann. Neben der Verbesserung der Riechleistung, scheint das RT auch weitere, das Gehirn betreffende Leistungen zu beeinflussen.

Ein Hauptziel dieser Studie war es, die Hypothese zu untersuchen, dass eine häufigere Durchführung des RTs, also 4-mal am Tag (intensiv), zu stärkeren Lerneffekten führt als die 2-mal tägliche Standard-Intensität. Ergebnisse in aktuellen Studien zum RT deuten darauf hin, dass die positiven Effekte über den Geruchssinn hinausgehen und sich auf spezifische kognitive Aufgaben erstrecken. Die vorliegende Studie widmete sich der Hypothese, dass eine häufigere olfaktorische Stimulation mit einer deutlicheren Verbesserung der olfaktorischen (Hummel et al., 2009a), aber auch kognitiven (Wegener et al., 2018) und emotionalen (Croy & Hummel, 2017) Funktionen bei den Studienteilnehmern verbunden sein würde.

5.2. Veränderungen des Riechvermögens

Expertise im Sport oder im Bereich der Musik ist weit verbreitet und bekannt – aber gibt es auch Riechexperten? Basierend auf dem Konzept des perzeptuellen Lernens, kommt es durch regelmäßige Wiederholung einer sensorischen Erfahrung zu Veränderungen im Verhalten und in der Gehirnfunktion. Ein 2013 veröffentlichtes Review beschäftigte sich mit dem Einfluss von Erfahrung und gezieltem Training auf das Riechvermögen (Royet et al., 2013). Der positive

Effekt von kontinuierlichem Training und Erfahrung wurde durch eine Verfeinerung des Geruchssinns bei Sommeliers und Parfümeuren deutlich aufgezeigt. Neben der Stimulus-induzierten Plastizität von Geruchszellen, wahrscheinlich durch deren kontinuierlichen Umsatz (Huart et al., 2013), wurde die Diskriminationsfähigkeit zwischen Düften und die Sensitivität durch tägliche Exposition (der Sommeliers) verbessert (Zucco, 2011; Royet et al., 2013). Eine wiederholte Exposition gegenüber einem bestimmten Geruch führte in einer Studie von Dalton et al. zu einer Senkung der Schwellenwerte und einer Steigerung der olfaktorischen Empfindlichkeit. Diese Ergebnisse sprechen für geruchsspezifische Plastizität des olfaktorischen Systems (Dalton et al., 2002). Eine Untersuchung von Frasnelli und Kollegen zeigte, dass verschiedene Gehirnareale, die für die Geruchsverarbeitung relevant sind, speziell bei Parfümeuren ein vergrößertes Volumen aufwiesen (Frasnelli et al., 2010). Plailly und Kollegen demonstrierten in diesem Zusammenhang außerdem einen Umbau olfaktorischer Areale und Gedächtniszentren des Gehirns von Parfümeuren (Plailly et al., 2012).

Die positiven Effekte eines RTs auf die olfaktorische Funktion bei Gesunden sind auch bei Patienten mit Riechstörungen, im Sinne einer unterstützenden Therapie zur Rehabilitation und Verbesserung der Geruchsfunktion, bekannt (Sorokowska et al., 2017). Mit dem standardisierten „Sniffin‘ Sticks“-Test wurde in der vorliegenden Studie die Effektivität des RTs für die verschiedenen olfaktorischen Fähigkeiten (SDI): Riechschwelle (S), Diskrimination (D) und Identifikation (I) ermittelt. In einer Metaanalyse untersuchten Sorokowska und Kollegen 13 verschiedene Studien auf die Wirksamkeit und den Nutzen eines RTs in Bezug auf die olfaktorischen Fähigkeiten mit dem „Sniffin‘ Sticks“-Test (Sorokowska et al., 2017). Sie fanden einen signifikant positiven Effekt auf den Gesamt-SDI-Wert, wobei die Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit von Gerüchen insgesamt deutlicher von RT profitierten, als die Riechschwelle. Gerade diese beiden olfaktorischen Fähigkeiten scheinen laut einer Studie von Hedner et al. auch von kognitiven Leistungen des Patienten abzuhängen, wobei die olfaktorische Schwelle eher mit den peripheren Teilen des Riechsystems in Zusammenhang gebracht wird (Hedner et al., 2010). Die Wirksamkeit des RTs scheint demnach erheblich von verbesserten kognitiven Verarbeitungsmustern, aber auch von der bewussten Konzentration auf wahrgenommene Gerüche abzuhängen.

In der vorliegenden Studie zeigten lediglich 7 der Teilnehmer einen klinisch positiven Effekt von RT auf den SDI-Wert (Verbesserung um 5,5 Punkte und mehr), der jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Die Verbesserungen waren im Bereich der Riechschwelle am deutlichsten, aber konnten nur in der Standard- RT Gruppe statistisch signifikant gesichert werden. Die Zunahme der olfaktorischen Sensibilität korrelierte interessanterweise positiv mit der Zunahme spezifischer kognitiver Leistungen (semantische Wortflüssigkeit). Dies deutet

darauf hin, dass sich ein olfaktorisches Training in ähnlichem Maße auf die Geruchsschwelle und die kognitive Beurteilung auswirkt.

Gerade für ältere Patienten scheint ein RT hilfreich zu sein, um den altersbedingten Rückgang des Geruchsinns aufzuhalten. Die Ergebnisse in Bezug auf eine Verbesserung der Riechschwelle sind in Einklang mit einer Studie von Wegener (Wegener et al., 2018). Die Studie untersuchte den Einfluss von RT auf den natürlichen Verlust der Geruchsfunktion im Alter bei Patienten zwischen 50 und 85 Jahren. 20 % der RT- Gruppe verbesserten sich im SDI- Wert um 5,5 Punkte, während nur 10% der KG eine Verbesserung ohne RT zeigte. Signifikante Veränderungen konnten ebenfalls im Bereich der Schwelle und Diskriminationsfähigkeit erzielt werden.

Die Frage nach einer optimalen Durchführungsdauer des RTs ist noch nicht eindeutig geklärt. Ein Standard- RT sollte eine Mindestdauer von 12 Wochen haben (Hummel et al., 2009a). Ein intensives RT von täglich mindestens 20 Minuten Dauer und kontrollierter Durchführung im Labor zeigte in einer Studie von Al Aïn und Kollegen hingegen schon nach 6 Wochen deutliche Verbesserungen in den trainierten olfaktorischen Aufgaben (Al Aïn et al., 2019). Eine längere Trainingsdauer von 32 Wochen scheint die Wirksamkeit eines Standard- RTs im Vergleich zu einem kürzerem Zeitraum, vor allem bezüglich der Identifikationsfähigkeit, zu erhöhen (Sorokowska et al., 2017). In einer Studie von Geißler et al. zeigte ein 32-Wochen-Training deutlichere Effekte im Vergleich zu dem über einen 12-wöchigen Zeitraum (Geißler et al., 2014). Auch die Ergebnisse einer Studie von Konstantinidis et al. zeigten nach einem Langzeit-RT von 56 Wochen deutlichere Verbesserungen der Riechfunktion im Vergleich zu einem 16-wöchigen Trainingszeitraum. Eine Erklärung wäre die Annahme von zwei Phasen der Regeneration – einer schnellen 16-wöchigen Anfangsphase und einer langsameren zweiten Phase, in der es wahrscheinlich eher zu neuronalen Umbauprozessen kommt (Konstantinidis et al., 2016). Da in der ersten Phase die wichtigste klinische Verbesserung auftritt, wurde dieser RT- Zeitraum (16 Wochen) auch im vorliegenden Studiendesign festgelegt. Nach Beendigung des RTs scheint das Niveau der Riechfunktion nachhaltig konstant zu bleiben. Diese Beobachtung machten Konstantinidis et al bei Kontrollen des SDI-Wertes bis zu 40 Wochen nach dem RT (Konstantinidis et al., 2013). Ein RT scheint also nachhaltig, non-invasiv und non- medikamentös die Riechfunktion zu verbessern.

Die vorliegende Studie deutet jedoch darauf hin, dass die Verwendung eines Aromatics, mit den spezifischen Gerüchen und den verwendeten Konzentrationen, im Hinblick auf die Verbesserung der Geruchsfunktion nicht effizient genug ist.

5.3. Veränderungen auf kognitiver und emotionaler Ebene

Eine weitere Fragestellung der Studie war die Untersuchung, inwiefern sich beim Menschen die Effekte des RTs auf kognitiver und emotionaler Ebene auswirken. Den Transfer von RT-Effekten vom Geruchssinn zur Kognition bestätigten erste Berichte über den olfaktorisch-visuellen Gedächtnistransfer als Folge von RT (Olofsson et al., 2020). In dieser Studie zum olfaktorischen Lernen wurden Übertragungseffekte von visuellem und olfaktorischem Gedächtnistraining auf andere neuronale Systeme verglichen. Olofsson et al. stellten fest, dass visuelles Training scheinbar keinen Transfer auf olfaktorische Gedächtnisaufgaben bewirkte. Umgekehrt wurde ein Transfer beim RT auf untrainierte visuelle Aufgaben gezeigt. Der genaue Mechanismus dieses Gedächtnistransfers ist bisher unbekannt. Eine Theorie warum Gedächtnistraining durch das Riechsystem so gut anspricht ist, dass der olfaktorische Input relativ ungefiltert zu den gedächtniskodierenden neuronalen Netzwerken gelangt. Daraus resultiert eine erhöhte Überlappung mit diesen neuronalen Netzwerken. Die Ergebnisse von Olofsson et al. stützen einerseits die Annahme, dass das olfaktorische System auf Training anzusprechen scheint, andererseits könnte RT den zwischensensorischen Transfer fördern und auch andere Sinnesmodalitäten schärfen sowie auf kognitiver Ebene nützlich sein (Olofsson et al., 2020).

Bei den Teilnehmern der vorliegenden Studie wurden in beiden Sitzungen ein kognitiver Screeningtest (MoCA-Test) und eine Wortflüssigkeitsuntersuchung (COWAT) durchgeführt. Interessanterweise war in der vorliegenden Untersuchung keine signifikante Auswirkung von RT auf die kognitive Bewertung im MoCA-Test zu beobachten. Das steht nicht in Einklang mit der Literatur, in der die Beziehung zwischen der olfaktorischen Wahrnehmung und dem MoCA-Wert nahegelegt wird (Oleszkiewicz et al., 2020). Die Zunahme des MoCA-Wertes stand in der vorliegenden Studie in einem negativen Zusammenhang mit der Dauer des RTs, was ein Grund für das Nullergebnis in dieser Untersuchung sein könnte. Möglicherweise ist der Effekt von RT auf die kognitive Beurteilung vorübergehend, aber die Beantwortung dieser Hypothese erfordert weitere Untersuchungen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten jedoch darauf hin, dass ein RT die Lösung kognitiver Aufgaben, speziell die semantisch- kategoriale Wortflüssigkeit, unterstützt.

Das RT führte bei der in dieser Studie ausgewerteten Stichprobe zu einer signifikanten Verbesserung der verbalen semantischen Sprachkompetenz der Studienteilnehmer, die das Training zweimal täglich durchführten. Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer Untersuchung, die auf positive Auswirkungen von RT bei älteren Menschen insbesondere auf die verbale Funktion, zusammen mit einem erhöhten Wohlbefinden und einer gesteigerten

olfaktorischen Leistung hindeutet (Wegener et al., 2018). Der Verlust des Riechvermögens ist weitgehend mit dem Alterungsprozess und kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert. Das RT wurde in der bereits erwähnten Studie von Wegener et al. auch über einen längeren Zeitraum von 5 Monaten durchgeführt, was sich bei älteren Menschen als sinnvoll herausstellte. Interessanterweise wurde der kognitive Effekt des RTs im Vergleich zum täglichen Lösen von Sudoku- Rätseln untersucht. Die Ergebnisse von Wegener und Kollegen zeigten eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktion in der RT-Gruppe im Vergleich zur Sudoku-Gruppe. Außerdem konnte eine Steigerung des subjektiven Wohlbefindens mit Abnahme einer depressiven Symptomatik festgestellt werden. RT scheint eine kostengünstige, risikofreie und non-medikamentöse Möglichkeit zur Steigerung der Lebensqualität und Verbesserung kognitiver Aspekte bei älteren Menschen zu sein. Wirksamer war das RT bei Patienten mit niedrigerer olfaktorischer Ausgangsleistung und geringerer verbaler semantischer Gewandtheit.

Im Gegensatz zu der Studie von Wegener et al., 2018, die ein gesteigertes Wohlbefinden (erhöhte Werte im WHO-5) und eine Besserung depressiver Stimmungslagen (Verbesserung im BDI-1) beschrieb, waren in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Effekte von RT auf erfasste depressive Symptome (Screeningfragebogen des BDI-2) oder positive und negative Affekte (PANAS) der Patienten zu beobachten. Das Fehlen von positiven Auswirkungen des RTs auf depressive Symptome könnte auch hier mit dem Deckeneffekt zusammenhängen. Eventuell halten sich nur Personen mit einem niedrigen BDI-Wert optimistisch an das RT-Schema, während Personen mit einem höheren BDI-Wert (>3 Punkte, Hinweis auf depressive Stimmungslage) davon abgehalten werden könnten. Möglicherweise erwarten sie weniger positive Ergebnisse und sind mental nicht in der Lage das Training adäquat durchzuführen. In den Fragebögen ging es um die Selbsteinschätzung der Stimmung in den letzten zwei Wochen einschließlich des Zeitpunkts der Untersuchung. Ein Grund dafür, dass es zu Nullergebnissen des RTs bei BDI-Symptomen und positivem/negativem Affekt (PANAS) kam, könnte der relativ kurze erfasste Zeitraum der Stimmung im Vergleich zu dem gesamten Durchführungszeitraum des RTs sein. Daher sollten in zukünftigen Studien weniger zeitraumabhängige Maße verwendet werden, um vermutete Auswirkungen von RT auf die emotionalen Funktionen zu erfassen.

Olfaktorisch- basiertes kognitives Training sollte dementsprechend noch weiter untersucht werden. Gerade bei älteren Menschen oder Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (beispielsweise durch Alzheimer Demenz) könnte es eine bedeutende Rolle spielen. Da ein Riechverlust ein häufiges Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder Morbus Parkinson ist, könnte ein RT auf beiden Ebenen nützlich sein und sollte bei diesen Patientengruppen näher untersucht werden.

5.4. Diskussion ausgewählter Einflussfaktoren

5.4.1. Einfluss der Trainingsintensität

Eines der Ziele dieser Studie war die Beantwortung der Frage, ob ein RT bei häufigerer Durchführung zu noch besseren klinischen Ergebnissen führen kann. Bisherige Versuche, diese Hypothese mit der Untersuchung eines modifizierten olfaktorischen Trainings zu belegen, lieferten gemischte Ergebnisse. In einer Studie von Altundag et al., 2015 wurde berichtet, dass RT mit einem Wechsel der Duft-Sets bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust effizienter sei. Der Wechsel im Verlauf des RTs mit je vier verschiedenen Gerüchen nach der 12. und 24. Woche führte zu besseren Ergebnissen der olfaktorischen Diskrimination und Identifikation im Vergleich zur Verwendung der gleichen vier Gerüche während des gesamten Studienverlaufs (Altundag et al., 2015). In der vorliegenden Studie wurden aus diesem Grund zwei verschiedene Duftserien verwendet, da man sich dadurch bessere Ergebnisse erhoffte. Eine andere Studie zeigte hingegen, dass die Ergebnisse in der jeweiligen Stichprobe nicht maßgeblich durch das Trainingsregime beeinflusst wurden. Die Verwendung von komplexen Geruchsmischungen und der Wechsel der Duft-Sets verstärkte die RT-Effekte nicht signifikant (Oleszkiewicz et al., 2018).

Eine verstärkte Aktivierung der ORNs könnte jedoch auch auf andere Weise erreicht werden. Der Ansatz in dieser Studie war eine Erhöhung der Häufigkeit der Geruchsexposition auf vier Durchführungen pro Tag. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass sich die Standard-Intensität, mit zwei Trainingseinheiten pro Tag, als wirksamer erwies als das intensivere RT. Der Grund für erfolgreichere Ergebnisse in der Gruppe mit Standardintensität könnte eine bessere Compliance sein. Das Schnüffeln von Gerüchen am Morgen und am Abend lässt sich unkomplizierter in den Tagesablauf integrieren als das intensivere Trainingsregime. Bei einem intensiven Training ist das Schnüffeln über den ganzen Tag verteilt erforderlich und es ist nötig, das Duft-Set, beziehungsweise den Aromatic, immer zur Hand zu haben. Im Gegensatz dazu erlaubt es das Standard-RT, den Aromatic zu Hause aufzubewahren und während der morgendlichen und abendlichen Routineaktivitäten zu verwenden, wie beispielsweise vor dem Zähneputzen. Diese Theorie für ein erfolgreicheres RT in der Standard-Gruppe im Vergleich zur intensiven RT-Gruppe erfordert weitere Untersuchungen, die eine Methode der Compliance-Überwachung beinhalten. In der Gruppe, die häufiger trainierte, konnte lediglich ein Verbesserungstrend gezeigt werden, der jedoch nicht das Signifikanzniveau erreichte. Es könnte sich um einen Deckeneffekt handeln, da das Ergebnis bei Probanden mit einer niedrigeren olfaktorischen Ausgangsleistung und einer geringeren verbalen semantischen Flüssigkeit deutlicher war.

Die mögliche Überlegenheit eines intensiveren RTs konnte in diesem Studiendesign nicht beobachtet werden. Es sind weitere Untersuchungen erforderlich, um den potenziellen Nutzen intensiverer Trainingsprogramme zu bewerten.

5.4.2. Betrachtungen zur Patienten- und Probandenpopulation

Das RT wirkte sich gleichermaßen vorteilhaft auf die olfaktorische Sensibilität der Patienten und der gesunden KG aus. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass ein RT nicht nur zur Wiederherstellung der olfaktorischen Funktion bei Patienten mit diagnostizierter Riechstörung, sondern auch zur Verbesserung der olfaktorischen Leistung bei Personen mit Normosmie erfolgreich eingesetzt werden kann. Für die Überlegenheit des Standard-RTs im Vergleich zum intensiven Training bei Patienten sowie Kontrollprobanden kommen zwei verschiedene Erklärungen in Frage. Einerseits könnte die ungleiche Verteilung der Patienten mit postinfektiösem Geruchsverlust auf die beiden RT-Gruppen eine Rolle spielen. Frühere Studien zeigten bereits, dass Patienten die ihren Geruchssinn nach einer Infektion verloren haben, am stärksten auf RT anzusprechen scheinen (Oleszkiewicz et al., 2018; Choi et al., 2020). Die zweite plausible Erklärung für die bessere Wirksamkeit des Standard-RT-Schemas gegenüber dem intensiven RT-Schema bezieht sich auf die niedrigeren Ausgangswerte der Probanden in der Standard-RT-Schema-Gruppe. Trotz der randomisierten Zuordnung zu den Trainingsgruppen waren die Ausgangswerte sowohl für die Geruchssensitivität als auch für die verbale semantische Gewandtheit in der Standard-RT-Gruppe niedriger als in der Intensiv-RT-Gruppe. Die besseren Ergebnisse der RT in der Gruppe mit den niedrigeren Ausgangswerten könnten darauf hindeuten, dass die Wirksamkeit des RT in Bezug auf die Geruchssensitivität und die verbale semantische Gewandtheit für einen Deckeneffekt anfällig ist. Möglicherweise hatte das RT deshalb nur für diejenigen Teilnehmer, die zu Beginn der Studie niedrigere Werte aufwiesen, einen deutlichen Effekt. Aus Sicht persönlicher Motivation der Patienten, ist eine Verbesserung von einer Anosmie zu einer gewissen Geruchswahrnehmung bemerkenswerter und lohnender als eine Verbesserung innerhalb des Bereichs der Hyp- bzw. Normosmie. Andererseits zeigte die vorliegende Studie, dass der Anteil der Probanden, die während der RT-Periode ausfielen, nicht völlig zufällig war. Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten, waren diejenigen mit einer ohnehin niedrigeren Geruchsfunktion in der ersten Sitzung. Dies deutet darauf hin, dass Probanden, die Schwierigkeiten haben, Gerüche wahrzunehmen, mit geringerer Wahrscheinlichkeit ein RT konsequent durchführen. Der Studienabbruch ist wahrscheinlich auf Frustration und die schwindende Überzeugung, dass ein RT für sie von Vorteil sein könnte, zurückzuführen.

In Zukunft sollte die Motivation, in der Studie zu bleiben oder sie zu verlassen, untersucht werden, um das Verfahren besser anzupassen und nicht zufällige Abbrüche zu verhindern.

5.4.3. Einfluss der Ätiologie der Riechstörung

Die Rehabilitation des olfaktorischen Systems durch den therapeutischen Einsatz von RT scheint bei Patienten mit postinfektiösem olfaktorischem Verlust am effektivsten zu sein (Oleszkiewicz et al., 2018). In einer aktuellen Studie von Choi und Kollegen wurden speziell die Effekte des RT bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust untersucht. 40% der Studienteilnehmer verbesserten die olfaktorischen Fähigkeiten im Vergleich zur KG über einen Zeitraum von 12 Wochen. Auch hier zeigte sich neben einer Verbesserung des SDI- Wertes ein deutlicher positiver Effekt auf die Riechschwelle (Choi et al., 2020). Konstantinidis et al. zeigten, dass ein 16-wöchiges RT eine effektive Methode zur olfaktorischen Rehabilitation bei Patienten mit postinfektiösen und posttraumatischen Riechstörungen darstellt. Es war auch ersichtlich, dass ein RT bei postinfektiösen Patienten, im Vergleich zur KG ohne RT, signifikant bessere Effekte auf die Rehabilitation der Riechfunktion hatte. Das RT wurde zweimal täglich mit vier verschiedenen Düften (Rose, Zitrone, Nelke und Eukalyptus) durchgeführt. 67,8% der Patienten mit postinfektiösem Riechverlust und 33,2% der Patienten mit posttraumatischer Ursache der Riechstörung verbesserten sich im SDI- Test, speziell die Diskrimination und Identifikation (Konstantinidis et al., 2016). Hinzu kommt eine hohe Spontanheilungsrate nach postinfektiösem Riechverlust, die im ersten Jahr bei etwa einem Drittel der Patienten eintritt. Bei Betroffenen mit posttraumatischer Riechstörung ist die Prognose der Spontanremission hingegen schlechter (Hummel et al., 2009b). Trotz des statistisch nicht signifikanten Ergebnisses, stimmt die ermittelte Tendenz der vorliegenden Studie mit früheren Untersuchungen überein, die das größte Ansprechen auf RT bei postinfektiösem Riechverlust zeigten (Konstantinidis et al., 2016; Oleszkiewicz et al., 2018; Choi et al., 2020). In Hinblick auf die aktuelle Pandemie, die durch die Verbreitung von Coronaviren (SARS-CoV-2) verursacht wurde, wäre die Annahme, dass RT eine besonders erfolgreiche Methode zur Rehabilitation des durch Infektionen verursachten Geruchsverlustes sein könnte, besonders wichtig und aktuell.

5.5. Diskussion der Effektivität des Aromastics

Außerdem galt es, die therapeutische Wirksamkeit des Aromastics einzuschätzen, da dieser kompakte Aromadiffusor die Durchführung eines RTs für Patienten in Zukunft erleichtern könnte. Man erhoffte sich durch das Gerät eine höhere Compliance und folglich bessere Ergebnisse bei der Rehabilitation des Riechvermögens. Der Aromatic ist einfach zu bedienen, 25 x 86mm groß und sehr leicht (Aromatic; Sony, Tokyo, Japan). Er kann somit gut und immer griffbereit transportiert werden. Das Spray beschränkt sich außerdem nur auf den unmittelbar umgebenden Bereich, so dass man keine anderen Personen stört. Ein Aromatic war in diesem Studiendesign für die Therapiemethode des RTs zur Unterstützung des olfaktorischen Systems nicht sehr wirksam, obwohl eine gewisse Verbesserung der olfaktorischen Empfindlichkeit beobachtet wurde. Studien, die die klassischen Glasfläschchen mit getrennten Duftstoffen in höheren Konzentrationen verwendeten, zeigten deutlichere Effekte auf die Verbesserung der olfaktorischen Fähigkeiten der Patienten (Konstantinidis et al., 2016; Sorokowska et al., 2017; Langdon et al., 2018; Damm et al., 2019).

Betrachtet man die subjektive Einschätzung der Studienteilnehmer in den Riechtagebüchern, so wurde häufig eine Vermischung der Düfte in beiden Duftserien dokumentiert. Die Zuordnung und Identifikation der Düfte schienen sowohl den Patienten als auch gesunden Probanden schwer zu fallen. In der Kategorie „Besonderheiten“ wurde von Patienten für Duftserie 1 (Grapefruit, Lavendel, Zitronengras, Ylang-Ylang, Pfefferminze) unter anderem dokumentiert: „nur geringe Unterscheidung der Gerüche möglich“ oder „absolut keine Alltagsgerüche“. Probanden beschrieben beispielsweise Ylang-Ylang als „faulig“, Lavendel als „schwach“ sowie „Minze riecht nicht nach Minze“. Beschreibungen wie „alles riecht ähnlich, außer Ylang-Ylang“ und „Zuordnung schwierig“ deuten darauf hin, dass der Aromatic auch für Normosmiker nicht gut zu funktionieren scheint. Auch in Duftserie 2 (Menthol, Thymian, Mandarine, Grüner Tee, Bergamotte) waren die Düfte für viele Patienten schwer zu erkennen („verschiedene Düfte erkennbar, aber nicht definierbar“ oder „alle Düfte riechen gleich“). Gesunde Kontrollprobanden beschrieben ebenfalls Schwierigkeiten: grüner Tee war „schwer zu definieren“ und „je nach Reihenfolge des Riechens werden Gerüche nach Thymian schwach wahrgenommen“. Eine Probandin klagte über eine „Abneigung gegen chemische Düfte“. Außerdem wurde die Intensität der Düfte auch bei der KG mit Normosmie im Durchschnitt als nicht sehr stark eingeschätzt. Die ätherischen Öle der Kartusche könnten sich durch die häufige Anwendung im therapeutischen Rahmen zu schnell verflüchtigt haben.

Eventuell ist der Aromatic noch kein sinnvolles Therapiemittel im klinischen Kontext, da sich die Düfte sehr vermischen und mit häufigerem Training die Intensität schneller nachlässt. Für

den therapeutischen Einsatz müsste der Aromatic noch im Hinblick auf die Intensität der ätherischen Öle und die Eindeutigkeit der Zuordnung verbessert und angepasst werden.

Die Anwendung des Aromatics schien jedoch ausgewählte kognitive Fähigkeiten in der Gruppe zu verbessern, die 2-mal täglich ein RT durchführte. Es konnte insbesondere eine Verbesserung der kognitiven Beurteilungen und der semantisch kategorialen Wortflüssigkeit festgestellt werden. Der Aromatic könnte in Zukunft jedoch auch in anderen medizinischen Bereichen Verwendung finden. Die Fähigkeit, die Sinne mit Düften zu stimulieren, sollte eine neue Möglichkeit sein, das Wohlbefinden der Menschen zu steigern. Eine unterstützende Therapie mit hochwertigen ätherischen Ölen mittels Aromatic könnte auch bei Nebenwirkungen von Krebsbehandlungen helfen (Reis & Jones, 2017). Auch chronischen Schmerzpatienten könnte eine Therapie mit dem Aromatic Linderung verschaffen. In einer 2016 durchgeführten Metaanalyse untersuchten Lakhan und Kollegen die Auswirkungen der Aromatherapie auf Schmerzen. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die Aromatherapie in Kombination mit konventionellen Behandlungsmethoden die Linderung von Schmerzen erfolgreich unterstützen kann (Lakhan et al., 2016). Diese Überlegungen beziehen sich auf eine medizinische Aromatherapie im Sinne eines RTs und nicht auf Methoden der Alternativmedizin oder Esoterik. Es ist außerdem bekannt, dass unangenehme Düfte starke Migräneattacken triggern können, weshalb auch in diesem Kontext ein strukturiertes RT mit Aromatic in Erwägung gezogen werden könnte (Silva-Néto et al., 2017). Zukünftige Studien sollten dementsprechend den therapeutischen Nutzen des Aromatics in verschiedenen medizinischen Bereichen evaluieren.

5.6. Limitierende Faktoren der Studie

Als Einschränkung der vorliegenden Studie kann der geringe Stichprobenumfang gewertet werden. In einigen Teiluntersuchungen war ein Trend erkennbar, der mit einer höheren Teilnehmerzahl eventuell das Signifikanzniveau erreicht hätte. Ein Grund für hohe Standardabweichungen könnte ebenfalls der geringe Stichprobenumfang sein. Die in dieser Studie eingeschlossene Stichprobe war außerdem in Bezug auf das Alter sehr heterogen. Um den Einfluss von Alter und Geschlecht herabzusetzen, wurde auf eine ähnliche Verteilung in den Gruppen der Patienten und gesunden Kontrollprobanden geachtet. Trotz der randomisierten Zuordnung zu den Trainingsgruppen waren die Ausgangswerte der Testpersonen sehr unterschiedlich. Sowohl in der Riechtestung als auch für die semantische Wortflüssigkeit waren die Werte der Ausgangsmessung in der Standard-RT-Gruppe niedriger als in der intensiven RT-Gruppe. So könnte es sein, dass in Hinblick auf einen Deckeneffekt die Teilnehmer mit niedrigeren Ausgangswerten künstlich einen statistischen Effekt erzeugten. Im Fall der vorliegenden Studie ist es eher unwahrscheinlich, da die Post-hoc- χ^2 -Tests für

Gleichverteilung nicht signifikant waren. Ungleiche Verteilung der Arten von Riechstörungen in den Trainingsgruppen ist als eine weitere Schwäche der Studie zu bewerten. Allerdings ist die Stichprobengröße klein und könnte auch subtile Effekte möglicherweise nicht aufzeigen. In Hinblick auf zukünftige Studien wird daher empfohlen, die Zuordnung von Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie des Riechverlustes zu den verschiedenen Gruppen sorgfältig zu überwachen, um statistische Artefakte zu vermeiden. Ein weiterer Schwachpunkt der Arbeit ist, dass die Riech- und Schmecktestung nicht ausschließlich von einer Person durchgeführt wurde, was die Gefahr von interindividuellen Fehlern birgt. Die Bearbeitung der Ergebnisse der Tests und Fragebögen wurde hingegen ausschließlich von einer Person ausgerichtet. Ein weiterer limitierender Faktor könnte der ungleiche Zeitpunkt der Nachkontrolle nach RT gewesen sein. Das Riechvermögen scheint zwar auch nach Beendigung des Trainings konstant zu bleiben, aber dieser Aspekt sollte auch zukünftig in Hinblick auf kognitive Funktionen untersucht werden. Es wurde darauf geachtet, die Untersuchungen in ruhigen und gut belüfteten Räumen durchzuführen. Eine Störgröße könnten zum Zeitpunkt der Testung möglicherweise andere Personen in den Räumlichkeiten des „Interdisziplinären Riech- und Schmeckzentrums“ gewesen sein, was nicht vollständig vermieden werden konnte. Speziell die kognitiven Untersuchungen sowie olfaktorische Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit hängen stark von der Motivation und Konzentration der untersuchten Person ab. Der Erfolg eines RTs ist außerdem maßgeblich von der Compliance der Versuchspersonen abhängig, da der längste Zeitraum der Studie ohne Überwachung durch den Untersucher abläuft. Die kognitiven Untersuchungen waren außerdem lediglich Screening Tests und sollten in zukünftigen Studien durch ausführlichere Testmethoden ersetzt werden.

5.7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Ein olfaktorisches Training, das auf der Verwendung des Aromastics mit den spezifischen Gerüchen in den verwendeten Konzentrationen basiert, scheint in Hinblick auf die Verbesserung der Geruchsfunktion nicht sehr effektiv zu sein. Dennoch verbesserten sich durch das in diesem Versuchsaufbau durchgeführte RT die kognitiven Funktionen der Teilnehmer, was speziell bei den verbalen Fähigkeiten sehr ausgeprägt war. Diese Steigerung der kognitiven Funktion korrelierte mit einer Verbesserung der Riechschwellen. Ein RT mit dem Aromatic scheint die olfaktorische Rehabilitation und jene auf kognitive Funktion ausgerichtete Interventionen zumindest zu unterstützen. Interessanterweise deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass eine häufige Durchführung des RTs (intensiv) anscheinend weder in Bezug auf die kognitiven noch auf die olfaktorischen Funktionen hilfreich ist. Die Forderung nach einem intensiveren RT kann für Patienten durch häufigere direkte Konfrontation mit dem Geruchsverlust entmutigend sein. Daraufhin halten

sie sich möglicherweise weniger an die Aufgabe und zeigen folglich keinen Fortschritt. Außerdem verdunsten und vermischen sich die Gerüche, die über den Aromatic abgegeben werden, nach einer gewissen Zeit. Ein häufigeres RT mit dem Aromatic kann zur schnelleren Duftverdunstung aus der Kartusche des Gerätes beitragen. Daher ist es empfehlenswert, das RT mit dem gegenwärtigen Design des Aromastics nur 2-mal täglich (nicht 4-mal täglich) durchzuführen.

Für den therapeutischen Einsatz müsste der Aromatic noch im Hinblick auf die Intensität und festgestellte Vermischung der ätherischen Öle technisch verbessert und angepasst werden. Er könnte jedoch in Zukunft infolge seiner einfachen Handhabung auch in anderen medizinischen Bereichen Verwendung finden. Gerade im Bereich der Aromatherapie könnte RT gegen Angst, Übelkeit, Depressionen, Schlafstörungen sowie Stress helfen. Auch Migränepatienten und chronische Schmerzpatienten könnten von einem strukturierten RT mit dem Aromatic profitieren. Zukünftige Studien sollten dementsprechend den therapeutischen Nutzen des Aromastics in verschiedenen medizinischen Bereichen evaluieren. Es sollte auch die Wirksamkeit von RT in Bezug auf emotionale Stimulation und Stressreduktion in Teilnehmergruppen mit emotionalen Störungen, wie z.B. Menschen mit depressiven Symptomen, näher untersucht werden. Die Wirksamkeit der Aromastics könnte in einer ausgewählten Gruppe, bei der ein olfaktorischer und kognitiver Rückgang zu erwarten ist, wie z.B. bei älteren Menschen, stärker ausgeprägt sein. Aufgrund der einfachen Durchführung sowie der non-invasiven und kostengünstigen Möglichkeit zur Verbesserung kognitiver Aspekte bei älteren Menschen, sollte ein RT in diesem Zusammenhang mehr Aufmerksamkeit erhalten.

6. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Das olfaktorische System scheint gut auf Training anzusprechen, was für die Therapie von Riechstörungen von großer Bedeutung ist. Die mehrfach tägliche, regelmäßige und kurzzeitige Exposition gegenüber ausgewählten Gerüchen wird als Riechtraining (RT) bezeichnet. Der positive Effekt von strukturiertem RT auf die Stimulation der olfaktorischen Funktion und Beschleunigung ihrer Regeneration ist bereits bekannt. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass die positiven Auswirkungen über den Geruchssinn hinausgehen und sich auf spezifische kognitive Aufgaben erstrecken. Bisher haben Studien zum RT überzeugende Beweise für dessen Wirksamkeit geliefert. Es existiert jedoch noch kein optimales und standardisiertes Durchführungsschema. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine häufigere Durchführung (4-mal vs. 2-mal pro Tag) zu besseren Ergebnissen sowohl auf olfaktorischer als auch auf kognitiver Ebene führt.

Material und Methoden: In dieser klinischen Studie wurden die Daten von insgesamt 55 Teilnehmern (Alter = $58,2 \pm 11,3$ Jahre; 29 gesunde Kontrollen; 26 Patienten mit Riechstörung; 28 Frauen; 27 Männer) ausgewertet. Die Patienten und gesunden Probanden wurden pseudorandomisiert zwei verschiedenen Trainingsgruppen zugeordnet. Eine Gruppe führte das Standard-RT (2-mal täglich) durch, während die andere Gruppe einem intensiven (4-mal täglich) Trainingsschema zugeteilt wurde. Das etwa 16-wöchige RT wurde mit einem Duftspender (Aromatic; Sony) durchgeführt, der eine Kartusche mit jeweils fünf verschiedenen Gerüchen enthielt. Vor und nach der Trainingsperiode wurden verschiedene Tests durchgeführt, die das Riech- und Schmeckvermögen sowie kognitive Funktionen der Teilnehmer erfassten. Außerdem wurden den Teilnehmern verschiedene Fragebögen zur Ermittlung der individuellen Bedeutung von Geruch, des psychischen sowie allgemein gesundheitlichen Zustands ausgehändigt.

Ergebnisse: Standard-RT führte zu einer signifikanten Verbesserung der Riechschwelle im Vergleich zur Ausgangsmessung. Eine häufigere Durchführung im Sinne eines intensiven RTs stellte sich in diesem Versuchsaufbau weder als wirksamer bei der Unterstützung der olfaktorischen Rehabilitation noch bei der Steigerung kognitiver Funktionen heraus. Positive Effekte des RTs auf die olfaktorischen Fähigkeiten waren bei Patienten mit postinfektiösem Riechverlust am größten. Das RT führte in dieser Studie außerdem zu einer signifikanten Verbesserung bei Tests der allgemeinen kognitiven Funktion (MoCA) und der verbalen Fähigkeiten (Wortflüssigkeit). Die Steigerung der kognitiven Funktion war bei der Patientengruppe signifikant größer als bei der gesunden KG. Eine seltenere Durchführung des RTs war auch in Hinblick auf die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten wirksamer.

Schlussfolgerungen: Ein olfaktorisches Training, das auf der Verwendung des Aromastics mit den spezifischen Gerüchen in den verwendeten Konzentrationen basiert, ist im Hinblick auf die Verbesserung der Geruchsfunktion nicht sehr effektiv. Dennoch verbesserten sich durch das in dieser Studie durchgeführte RT die kognitiven Funktionen, was speziell bei den verbalen Fähigkeiten sehr ausgeprägt war. Es ist jedoch möglicherweise anfällig für einen Deckeneffekt, da es bei den Studienteilnehmern mit einer geringeren olfaktorischen Ausgangsleistung und einer geringeren verbalen semantischen Gewandtheit wirksamer war.

7. Summary

Background and Aim: The olfactory system seems to respond well to training, which is of great importance for the therapy of olfactory disorders. Multiple daily, regular and short-term exposure to selected odors is called olfactory training (OT). The positive effect of OT on stimulating olfactory function and accelerating the regeneration of the olfactory system is well known. Recent studies suggest that its beneficial effects extend beyond olfaction to specific cognitive tasks. To date, studies on OT have provided convincing evidence of its efficacy. However, no optimal and standardized training regimen exists to date. The present study investigated whether more frequent training (4 times vs. 2 times per day) leads to better results on both olfactory and cognitive levels.

Material and Methods: In this clinical study, data from a total of 55 participants (age = 58.2 ± 11.3 years; 29 healthy controls; 26 patients with olfactory dysfunction; 28 women; 27 men) was analyzed. Patients and healthy subjects were pseudorandomly assigned to two different training groups. One group performed standard OT (2 times daily), whereas the other group was assigned to an intensive (4 times daily) training regimen. The approximately 16-week OT was performed using a scent dispenser (Aromastic; Sony), with a cartridge containing five different fragrances. Before and after the training period, various tests were performed that assessed the olfactory, gustatory, and cognitive functions of the participants. In addition, the participants were given various questionnaires to determine the individual meaning of smell, mental as well as general health status.

Results: Standard OT resulted in a significant improvement in olfactory threshold compared to baseline. More frequent performance in terms of intensive OT was not found to be more effective in supporting olfactory rehabilitation or enhancing cognitive function in this experimental design. Positive effects of OT on olfactory abilities were greatest in patients with postinfectious olfactory loss. OT also resulted in significant improvement in tests of general cognitive function (MoCA) and verbal fluency in this study. The increase in cognitive function was significantly greater in the patient group than in the healthy control group. Performing OT less frequently was also more effective in terms of improving cognitive ability.

Conclusions: OT based on the use of the Aromastics with the specific odors in the concentrations used is not very helpful in terms of improving olfactory function. Nevertheless, the OT performed in this study improved cognitive functions, which was especially pronounced in verbal skills. However, OT may be prone to a ceiling effect, as it was more effective in study participants with lower baseline olfactory performance and lower verbal semantic fluency.

8. Thesen zur Dissertation

Bei der Betrachtung der zu Studienbeginn aufgestellten Thesen, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- 1.) Ein RT, das auf der Anwendung des Aromastics mit dessen verschiedenen verwendeten Geruchsqualitäten und Konzentrationen basiert, ist im Hinblick auf die Verbesserung der olfaktorischen Funktion hilfreich.

Die erste Hypothese konnte im Rahmen der vorliegenden Studie teilweise bestätigt werden. Auf klinischem Niveau zeigten einige Studienteilnehmer eine verbesserte Geruchsfunktion. Vor allem Patienten mit postinfektiösem Riechverlust scheinen von RT zu profitieren. Zweimal tägliches Training (Standard-RT) mit dem Aromatic führte zu einer signifikanten Verbesserung der olfaktorischen Schwelle. Das Ausmaß der Verbesserung auf alle olfaktorischen Fähigkeiten war jedoch deutlich geringer als in früheren Untersuchungen, die das RT nicht mit dem Aromatic durchführten.

- 2.) Eine erhöhte Intensität (4-mal täglich) des RTs führt zu stärkeren Effekten als die Standard- Intensität (2-mal täglich).

Die zweite Hypothese wurde im Rahmen dieses Studiendesigns widerlegt. Eine häufigere Durchführung im Sinne eines intensiveren RTs hatte interessanterweise keinen Einfluss. Ein Standard- RT (2-mal täglich) scheint effektiver bei der Unterstützung der olfaktorischen Rehabilitation zu sein als ein 4-mal täglich durchgeführtes RT.

- 3.) Eine olfaktorische Stimulation mit dem Aromatic ist mit der Steigerung kognitiver und emotionaler Funktionen bei den Studienteilnehmern verbunden.

Die dritte Hypothese konnte bestätigt werden. Ein RT scheint deutlich über die olfaktorischen Veränderungen hinaus, auch Einfluss auf kognitive Aufgaben zu haben. Die Anwendung des Aromastics verbesserte signifikant ausgewählte kognitive Fähigkeiten, insbesondere kognitive Beurteilungen und die semantisch- kategoriale Wortflüssigkeit in der Gruppe, die das RT 2-mal pro Tag durchführte.

Publikationsverzeichnis

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: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 279(1), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06810-9>

Literaturverzeichnis

- Abolmaali, N. D., Hietschold, V., Vogl, T. J., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2002). MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *23*(1), 157–164.
- 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>
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen: Anatomie und Physiologie. *Der Nervenarzt*, *77*(8), 931–939. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2121-z>
- Altundag, A., Cayonu, M., Kayabasoglu, G., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, O., & Hummel, T. (2015). Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss: Treatment of Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, *125*(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Aumüller, G. (2014). Nase und Nasennebenhöhlen. *Duale Reihe Anatomie* (3., aktualisierte Auflage, 1043-1053). Thieme.
- Awata, S., Bech, P., Yoshida, S., Hirai, M., Suzuki, S., Yamashita, M., Ohara, A., Hinokio, Y., Matsuoka, H., & Oka, Y. (2007). Reliability and validity of the Japanese version of the World Health Organization-Five Well-Being Index in the context of detecting depression in diabetic patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *61*(1), 112–119. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01619.x>
- Banglawala, S. M., Oyer, S. L., Lohia, S., Psaltis, A. J., Soler, Z. M., & Schlosser, R. J. (2014). Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: A systematic review and meta-analysis: Olfactory outcomes in CRSwNP after treatments. *International Forum of Allergy & Rhinology*, *4*(12), 986–994. <https://doi.org/10.1002/alr.21373>
- Barak, B., & Schiffman, L. G. (1981). Cognitive Age: A Nonchronological Age Variable. *ACR North American Advances*, *NA-08*. <https://www.acrwebsite.org/volumes/5867/volumes/v08/NA-08>
- Beck, A. T., Guth, D., Steer, R. A., & Ball, R. (1997). Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behaviour Research and Therapy*, *35*(8), 785–791. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(97\)00025-9](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(97)00025-9)
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (2011). *Beck Depression Inventory–II* [Data set]. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/t00742-000>
- Beecher, K., St John, J., & Chehrehasa, F. (2018). Factors that modulate olfactory dysfunction. *Neural Regeneration Research*, *13*(7), 1151. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235018>
- Behrends, J. C., Bischofberger, J., Deutzmann, R., Ehmke, H., Frings, S., & Grissmer, S. (2021). *Physiologie* (4., unveränderte Aufl., 707-715). Thieme.
- Benedict, R. H., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R., & Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *9*(4), 393–396. <https://doi.org/10.1191/1352458503ms902oa>
- Benton, A. L. (1994). Neuropsychological Assessment. *Annual Review of Psychology*, *45*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.45.020194.000245>
- Bojanowski, V., & Hummel, T. (2012). Retronasal perception of odors. *Physiology & Behavior*, *107*(4), 484–487. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.001>

- Borcsa, M., & Broda, M. (2012). *Diagnostik und Evaluation*. Psychotherapie im Dialog, (13.2012,1, S. 82). Thieme.
- Brandes, R., Lang, F., & Schmidt, R. F. (2019). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. (32. Auflage, 781-788). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>
- Breyer, B., & Bluemke, M. (2016). *Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule PANAS (GESIS Panel)*. <https://doi.org/10.6102/zis242>
- Bullinger, M., Morfeld, M., Kohlmann, T., Nantke, J., Bussche, H. van den, Dodt, B., Dunkelberg, S., Kirchberger, I., Krüger-Bödecker, A., Lachmann, A., Lang, K., Mathis, C., Mittag, O., Peters, A., Raspe, H.-H., & Schulz, H. (2003). Der SF-36 in der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung—Ergebnisse aus dem Norddeutschen Verbund für Rehabilitationsforschung (NVRF) im Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften. *Die Rehabilitation*, 42(4), 218–225. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41645>
- Carew, T. G., Lamar, M., Cloud, B. S., Grossman, M., & Libon, D. J. (1997). Impairment in category fluency in ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*, 11(3), 400–412. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.11.3.400>
- Choi, B. Y., Jeong, H., Noh, H., Park, J. Y., Cho, J. H., & Kim, J. K. (2020). Effects of Olfactory Training in Patients With Postinfectious Olfactory Dysfunction. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00143>
- Conley, D. B., Robinson, A. M., Shinnars, M. J., & Kern, R. C. (2003). Age-related olfactory dysfunction: Cellular and molecular characterization in the rat. *American Journal of Rhinology*, 17(3), 169–175.
- Croy, I., Buschhüter, D., Seo, H.-S., Negoias, S., & Hummel, T. (2010). Individual significance of olfaction: Development of a questionnaire. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(1), 67–71. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-1054-0>
- Croy, I., Hoffmann, H., Philpott, C., Rombaux, P., Welge-Lüssen, A., Vodicka, J., Konstantinidis, I., Morera, E., & Hummel, T. (2014a). Retronasal testing of olfactory function: An investigation and comparison in seven countries. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(5), 1087–1095. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2684-9>
- Croy, I., & Hummel, T. (2017). Olfaction as a marker for depression. *Journal of Neurology*, 264(4), 631–638. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8227-8>
- Croy, I., Nordin, S., & Hummel, T. (2014b). Olfactory Disorders and Quality of Life—An Updated Review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelso, C., Holtas, S., van Roon-Mom, W. M. C., Bjork-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisen, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human Neuroblasts Migrate to the Olfactory Bulb via a Lateral Ventricular Extension. *Science*, 315(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Damm, M., Quante, G., Jungehuelsing, M., & Stennert, E. (2002). Impact of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Symptoms and Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis: *The Laryngoscope*, 112(2), 310–315. <https://doi.org/10.1097/00005537-200202000-00020>
- 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>
- Damm, M., Temmel, A., Welge-Lüssen, A., Eckel, H. E., Kreft, M.-P., Klussmann, J. P., Gudziol, H., Hüttenbrink, K.-B., & Hummel, T. (2004). Riechstörungen: Epidemiologie und Therapie in Deutschland, Österreich und der Schweiz. *HNO*,

- 52(2), 112–120. <https://doi.org/10.1007/s00106-003-0877-z>
- Delank, K.-W., & Fechner, G. (1996). Zur Pathophysiologie der posttraumatischen Riechstörung. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 75(03), 154–159. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997554>
- Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, 2016. (2016). *Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde KH.2016. S2k Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“*. 9-26. [Aufruf am: 20.04.2020] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-050l_S2k_Riech- und-Schmeckstörungen_2021-04-abgelaufen.pdf
- Doty, R. L., & Bromley, S. M. (2004). Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37(6), 1229–1254. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.05.002>
- Doty, R. L., & Hawkes, C. H. (2019). Chemosensory dysfunction in neurodegenerative diseases. In *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 164, S. 325–360). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00020-4>
- Doty, R. L., Marcus, A., & William Lee, W. (1996). Development of the 12-Item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). *The Laryngoscope*, 106(3), 353–356. <https://doi.org/10.1097/00005537-199603000-00021>
- Doty, R. L., Shaman, P., & Dann, M. (1984). Development of the university of Pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & Behavior*, 32(3), 489–502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- Doty, R., Shaman, P., Applebaum, S., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Fark, T., & Hummel, T. (2013). Olfactory disorders: Distribution according to age and gender in 3,400 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 270(2), 777–779. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2108-2>
- Ferris, A. M., & Duffy, V. B. (1989). Effect of olfactory deficits on nutritional status. Does age predict persons at risk? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 561, 113–123. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20975.x>
- Fitzek, M., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E., & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *Journal of Comparative Neurology*, 530(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/cne.25325>
- Frasnelli, J. A., Temmel, A. F., Quint, C., Oberbauer, R., & Hummel, T. (2002). Olfactory function in chronic renal failure. *American Journal of Rhinology*, 16(5), 275–279.
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 262(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Frasnelli, J., Lundström, J. N., Boyle, J. A., Djordjevic, J., Zatorre, R. J., & Jones-Gotman, M. (2010). Neuroanatomical correlates of olfactory performance. *Experimental Brain Research*, 201(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1999-7>
- Gane, S. B., Kelly, C., & Hopkins, C. (2020). Isolated Sudden Onset Anosmia in COVID-19 Infection. A Novel Syndrome? *Rhinology journal*, 58(3), 299–301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- 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: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 271(6), 1557–1562. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2747-y>
- 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: Brain Volume Changes in Hyposmic Patients. *The*

- Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- 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>
- Hähner, A., Boesveldt, S., Berendse, H. W., Mackay-Sim, A., Fleischmann, J., Silburn, P. A., Johnston, A. N., Mellick, G. D., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2009). Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – A multicenter study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(7), 490–494. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.12.005>
- Hähner, A., Draf, J., Dräger, S., de With, K., & Hummel, T. (2020). Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 82(4), 175–180. <https://doi.org/10.1159/000509143>
- Hähner, A., Hummel, T., & Stuck, B. A. (2014). Riechstörungen und ihre Therapie. *HNO*, 62(12), 860–866. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2924-3>
- Harris, R., Davidson, T. M., Murphy, C., Gilbert, P. E., & Chen, M. (2006). Clinical evaluation and symptoms of chemosensory impairment: One thousand consecutive cases from the Nasal Dysfunction Clinic in San Diego. *American Journal of Rhinology*, 20(1), 101–108.
- Hatt, H. (2004). Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction. *Chemistry & Biodiversity*, 1(12), 1857–1869. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200490142>
- Hedner, M., Larsson, M., Arnold, N., Zucco, G. M., & 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>
- Heilmann, S., & Hummel, T. (2004). A New Method for Comparing Orthonasal and Retronasal Olfaction. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 412–419. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.412>
- Heilmann, S., Strehle, G., Rosenheim, K., Damm, M., & Hummel, T. (2002). Clinical assessment of retronasal olfactory function. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 128(4), 414–418. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.4.414>
- Heimes, D., & Witt, M. (2020). Morphologie des Riechsystems. *forum HNO* (4). 22. 185 ff.
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2013). Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. *Molecules*, 18(9), 11586–11600. <https://doi.org/10.3390/molecules180911586>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the “Sniffin’ Sticks” including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Hummel, T., & Livermore, A. (2002). Intranasal chemosensory function of the trigeminal nerve and aspects of its relation to olfaction. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 75(5), 305–313. <https://doi.org/10.1007/s00420-002-0315-7>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009a). 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., Hähner, A., & Poletti, S. C. (2018). Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology*, 56(4), 330–335. <https://doi.org/10.4193/Rhin17.163>
- Hummel, T., Welge-Lüssen, A., & Czesnik, D. (Hrsg.). (2009b). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen*. 3-78. Thieme.

- Jung, Y. G., Lee, J.-S., & Park, G. C. (2014). Does post-infectious olfactory loss affect mood more severely than chronic sinusitis with olfactory loss?: The Effect of Post-Infectious Olfactory Loss on Mood. *The Laryngoscope*, 124(11), 2456–2460. <https://doi.org/10.1002/lary.24691>
- Karnath, H.-O., & Thier, P. (Hrsg.). (2006). *Neuropsychologie: Mit 24 Tabellen ; [neu: Glossar]* (2., aktualisierte und erw. Aufl., 617-623). Springer Medizin.
- Katotomichelakis, M., Balatsouras, D., Tripsianis, G., Davris, S., Maroudias, N., Danielides, V., & Simopoulos, C. (2007). The effect of smoking on the olfactory function. *Rhinology*, 45(4), 273–280.
- Kattar, N., Do, T. M., Unis, G. D., Migneron, M. R., Thomas, A. J., & McCoul, E. D. (2021). Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 164(2), 244–254. <https://doi.org/10.1177/0194599820943550>
- Khan, A. M. (2016). Comparison of Taste Threshold in Smokers and Non-Smokers Using Electrogustometry and Fungiform Papillae Count: A Case Control Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/14478.7835>
- 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>
- Knecht, M., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (1999). [Smell and taste disorders]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 129(27–28), 1039–1046.
- Kohli, P., Naik, A. N., Harruff, E. E., Nguyen, S. A., Schlosser, R. J., & Soler, Z. M. (2017). The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis: Olfactory Dysfunction in Chronic Sinusitis. *The Laryngoscope*, 127(2), 309–320. <https://doi.org/10.1002/lary.26316>
- Kohli, P., Soler, Z. M., Nguyen, S. A., Muus, J. S., & Schlosser, R. J. (2016). The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chemical Senses*, 41(6), 479–486. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction: Olfactory Training Short-Term Effect. *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/Rhin15.264>
- Krefetz, D. G., Steer, R. A., Jermyn, R. T., & Condoluci, D. V. (2004). Screening HIV-Infected Patients with Chronic Pain for Anxiety and Mood Disorders with the Beck Anxiety and Depression Inventory-Fast Screens for Medical Settings. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 11(4), 283–289. <https://doi.org/10.1023/B:JOCS.0000045348.28440.82>
- Lakhan, S. E., Sheaffer, H., & Tepper, D. (2016). The Effectiveness of Aromatherapy in Reducing Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Research and Treatment*, 2016, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/8158693>
- Landis, B. N., Frasnelli, J., Reden, J., Lacroix, J. S., & Hummel, T. (2005a). Differences between orthonasal and retronasal olfactory functions in patients with loss of the sense of smell. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 131(11), 977–981. <https://doi.org/10.1001/archotol.131.11.977>
- Landis, B. N., Giger, R., Ricchetti, A., Leuchter, I., Hugentobler, M., Hummel, T., & Lacroix, J.-S. (2010). Retronasal olfactory function in nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 113(11), 1993–1997. <https://doi.org/10.1097/00005537-200311000-00026>
- Landis, B. N., Hummel, T., & Lacroix, J.-S. (2005b). Basic and clinical aspects of olfaction. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, 30, 69–105. https://doi.org/10.1007/3-211-27208-9_3
- Landis, B. N., Konnerth, C. G., & Hummel, T. (2004). A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction: A Study on the Frequency of Olfactory Dysfunction. *The Laryngoscope*,

- 114(10), 1764–1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017>
- Langdon, C., Lehrer, E., Berenguer, J., Laxe, S., Alobid, I., Quintó, L., Mariño-Sánchez, F., Bernabeu, M., Marin, C., & Mullol, J. (2018). Olfactory Training in Post-Traumatic Smell Impairment: Mild Improvement in Threshold Performances: Results from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurotrauma*, 35(22), 2641–2652. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5230>
- Legrum, W. (2015). *Riechstoffe, zwischen Gestank und Duft: Vorkommen, Eigenschaften und Anwendung von Riechstoffen und deren Gemischen* (2. Aufl.). Springer Spektrum. <https://doi.org/10.1007/978-3-658-07310-7>
- Lenarz, T., & Boenninghaus, H.-G. (2012). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde* (14., überarbeitete Aufl., 139-217). Springer.
- Lie, G., Wilson, A., Champion, T., & Adams, A. (2021). What's that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them. *Insights into Imaging*, 12(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00951-x>
- Lins, L., & Carvalho, F. M. (2016). SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*, 4, 205031211667172. <https://doi.org/10.1177/2050312116671725>
- Lledo, P.-M., Gheusi, G., & Vincent, J.-D. (2005). Information processing in the mammalian olfactory system. *Physiological Reviews*, 85(1), 281–317. <https://doi.org/10.1152/physrev.00008.2004>
- Mackay-Sim, A., & Kittel, P. (1991). Cell dynamics in the adult mouse olfactory epithelium: A quantitative autoradiographic study. *The Journal of Neuroscience*, 11(4), 979–984. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.11-04-00979.1991>
- Manzini, I., Frasnelli, J., & Croy, I. (2014). Wie wir riechen und was es für uns bedeutet: Grundlagen des Geruchssinns. *HNO*, 62(12), 846–852. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2925-2>
- Marin, C., Vilas, D., Langdon, C., Alobid, I., López-Chacón, M., Hähner, A., Hummel, T., & Mullol, J. (2018). Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Current Allergy and Asthma Reports*, 18(8). <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>
- Marrero, R., & Abella, M. (2011). Well-being and personality: Facet-level analyses. *Personality and Individual Differences*, 50, 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.09.030>
- McGann, J. P. (2017). Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 356(6338), eaam7263. <https://doi.org/10.1126/science.aam7263>
- Miwa, T., Furukawa, M., Tsukatani, T., Costanzo, R. M., DiNardo, L. J., & Reiter, E. R. (2001). Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Archives of Otolaryngology-- Head & Neck Surgery*, 127(5), 497–503. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>
- Moein, S. T., Hashemian, S. M., Mansourafshar, B., Khorram-Tousi, A., Tabarsi, P., & Doty, R. L. (2020). Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(8), 944–950. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
- Morfeld, M., & Bullinger, M. (2008). Der SF-36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 18(05), 250–255. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082318>
- Murphy, C. (2002). Prevalence of Olfactory Impairment in Older Adults. *JAMA*, 288(18), 2307. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *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>
- Nervenheilkunde (DGPPN), D. G. F. P., Psychotherapie Und, & Ärztliches Zentrum Für

- Qualität In Der Medizin (ÄZQ). (2015). *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression—Langfassung, 2. Auflage* [Text/pdf]. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <https://doi.org/10.6101/AZQ/000364>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Hähner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss: OT Complexity Does Not Influence Its Effectiveness. *The Laryngoscope*, *128*(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., Kunkel, F., Larsson, M., & Hummel, T. (2020). Consequences of undetected olfactory loss for human chemosensory communication and well-being. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *375*(1800), 20190265. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0265>
- Oleszkiewicz, A., Schriever, V. A., Croy, I., Hähner, A., & Hummel, T. (2019). Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, *276*(3), 719–728. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5248-1>
- Olofsson, J. K., Ekström, I., Lindström, J., Syrjänen, E., Stigsdotter-Neely, A., Nyberg, L., Jonsson, S., & Larsson, M. (2020). Smell-Based Memory Training: Evidence of Olfactory Learning and Transfer to the Visual Domain. *Chemical Senses*, bjaa049. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa049>
- Pade, J., & Hummel, T. (2008). Olfactory Function Following Nasal Surgery: *The Laryngoscope*, *118*(7), 1260–1264. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318170b5cb>
- Patterson, J. (2011). Controlled Oral Word Association Test. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Hrsg.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (S. 703–706). Springer. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79948-3_876
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell: Olfactory Training in Traumatic Smell Loss. *The Laryngoscope*, *129*(8), 1737–1743. <https://doi.org/10.1002/lary.27832>
- Pfaar, O., Hüttenbrink, K. B., & Hummel, T. (2004). Assessment of olfactory function after septoplasty: A longitudinal study. *Rhinology*, *42*(4), 195–199.
- Pietsch, K., Hoyler, A., Frühe, B., Kruse, J., Schulte-Körne, G., & Allgaier, A.-K. (2012). Früherkennung von Depressionen in der Pädiatrie: Kriteriumsvalidität des Beck Depressions- Inventar Revision (BDI-II) und des Beck Depressions-Inventar–Fast Screen for Medical Patients (BDI-FS). *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, *62*(11), 418–424. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1314869>
- Plailly, J., Delon-Martin, C., & Royet, J.-P. (2012). Experience induces functional reorganization in brain regions involved in odor imagery in perfumers. *Human Brain Mapping*, *33*(1), 224–234. <https://doi.org/10.1002/hbm.21207>
- Poole, H., Bramwell, R., & Murphy, P. (2009). The utility of the Beck Depression Inventory Fast Screen (BDI-FS) in a pain clinic population. *European Journal of Pain*, *13*(8), 865–869. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.09.017>
- Probst, R., & Brauer, T. (Hrsg.). (2004). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; 54 Tabellen* (2., korrigierte und aktualisierte Aufl., S.8-78). Thieme.
- Rauwerda, N. L., Tovote, K. A., Peeters, A. C. T. M., Sanderman, R., Emmelkamp, P. M. G., Schroevens, M. J., & Flier, J. (2018). WHO-5 and BDI-II are acceptable screening instruments for depression in people with diabetes. *Diabetic Medicine*, *35*(12), 1678–1685. <https://doi.org/10.1111/dme.13779>
- 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. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *132*(3), 265–269. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.265>
- Reis, D., & Jones, T. (2017). Aromatherapy: Using Essential Oils as a Supportive Therapy.

- Clinical Journal of Oncology Nursing*, 21(1), 16–19.
<https://doi.org/10.1188/17.CJON.16-19>
- Reiß, M. (Hrsg.). (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. (1. Aufl., 319-415). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-89441-4>
- Rocke, J., Hopkins, C., Philpott, C., & Kumar, N. (2020). Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Otolaryngology*, coa.13620. <https://doi.org/10.1111/coa.13620>
- Rombaux, P., Bertrand, B., Keller, T., & Mouraux, A. (2007). Clinical Significance of Olfactory Event-Related Potentials Related to Orthonasal and Retronasal Olfactory Testing. *The Laryngoscope*, 117(6), 1096–1101. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31804d1d0d>
- Rombaux, Ph., Potier, H., Markessis, E., Duprez, T., & Hummel, T. (2010). Olfactory bulb volume and depth of olfactory sulcus in patients with idiopathic olfactory loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 267(10), 1551–1556. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1230-2>
- Royet, J.-P., Plailly, J., Saive, A.-L., Veyrac, A., & Delon-Martin, C. (2013). The impact of expertise in olfaction. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00928>
- 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: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 11(4), 329–338.
- Schmidt, F., & Schaible, H.-G. (Hrsg.). (2006). Geruch. *Neuro- und Sinnesphysiologie* (5. Aufl., 340-351). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/3-540-29491-0>
- Schneider, C. B., Pilhatsch, M., Rifati, M., Jost, W. H., Wodarz, F., Ebersbach, G., Djundja, D., Fuchs, G., Gies, A., Odin, P., Reifschneider, G., Wolz, M., Bottesi, A., Bauer, M., Reichmann, H., & Storch, A. (2010). Utility of the WHO-five well-being index as a screening tool for depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(6), 777–783. <https://doi.org/10.1002/mds.22985>
- Schriever, V. A., Abolmaali, N., & Welge-Lüssen, A. (2014). Diagnostik bei Riechstörungen. *HNO*, 62(12), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2932-3>
- Silbernagl, S., Despopoulos, A., Draguhn, A., Gay, R., & Rothenburger, A. (2018). *Taschenatlas Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Aufl., 374-381). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149287>
- Silva-Néto, R. P., Rodrigues, Â. B., Cavalcante, D. C., Ferreira, P. H. P. B., Nasi, E. P., Sousa, K. M. de H., Peres, M. F. P., & Valença, M. M. (2017). May headache triggered by odors be regarded as a differentiating factor between migraine and other primary headaches? *Cephalalgia*, 37(1), 20–28. <https://doi.org/10.1177/0333102416636098>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology journal*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.195>
- Stephens, N. (2013). Cognitive Age: A Useful Concept for Advertising? *Journal of Advertising*, 20, 37–48. <https://doi.org/10.1080/00913367.1991.10673353>
- Stevenson, R. J. (2010). An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chemical Senses*, 35(1), 3–20. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Stuck, B. A., & Hummel, T. (2015). Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(6), 1460–1470. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.003>
- Temmel, A. F. P., Pabinger, S., Quint, C., Munda, P., Ferenci, P., & Hummel, T. (2005). Dysfunction of the liver affects the sense of smell. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 117(1–2), 26–30. <https://doi.org/10.1007/s00508-004-0303-x>
- Topp, C. W., Østergaard, S. D., Søndergaard, S., & Bech, P. (2015). The WHO-5 Well-Being Index: A Systematic Review of the Literature. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(3), 167–176. <https://doi.org/10.1159/000376585>
- Tran, V. (2013). Positive Affect Negative Affect Scale (PANAS). In M. D. Gellman & J. R. Turner (Hrsg.), *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (S. 1508–1509). Springer New York.

- https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_978
- 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>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.54.6.1063>
- Wegener, B.-A., Ilona, C., Antje, H., & Thomas, H. (2018). Olfactory training with older people: Olfactory training. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Welge-Lüssen, A. (2009). Ageing, neurodegeneration, and olfactory and gustatory loss. *B-ENT*, 5 Suppl 13, 129–132.
- Welge-Lüssen, A. (2010). Olfactory testing in clinical settings—Is there additional benefit from unilateral testing? *Rhinology Journal*, 48(2). <https://doi.org/10.4193/Rhin09.156>
- Welge-Lüssen, A., & Wolfensberger, M. (2006). Olfactory Disorders following Upper Respiratory Tract Infections. In T. Hummel & A. Welge-Lüssen (Hrsg.), *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* (Bd. 63, S. 125–132). KARGER. <https://doi.org/10.1159/000093758>
- Willander, J., & Larsson, M. (2007). Olfaction and emotion: The case of autobiographical memory. *Memory & Cognition*, 35(7), 1659–1663. <https://doi.org/10.3758/bf03193499>
- Wilson, D. A., Kadohisa, M., & Fletcher, M. L. (2006). Cortical contributions to olfaction: Plasticity and perception. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 17(4), 462–470. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2006.04.008>
- Yamagishi, M., Fujiwara, M., & Nakamura, H. (1994). Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology*, 32(3), 113–118.
- Yan, C. H., Faraji, F., Prajapati, D. P., Ostrander, B. T., & DeConde, A. S. (2020). Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(7), 821–831. <https://doi.org/10.1002/alr.22592>
- Yan, X. G., Gao, X., Sun, Z. F., Guo, Y. C., Yao, L. Y., Liu, J., Xiao, W., Lyu, Q. W., & Wei, Y. X. (2018). [Efficacy and associated factors of olfactory training in the treatment of olfactory dysfunction]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 53(11), 815–819. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.11.004>
- Yazla, S., Özmen, S., Kiyıcı, S., Yıldız, D., Haksever, M., & Gencay, S. (2018). Evaluation of olfaction and taste function in type 2 diabetic patients with and without peripheral neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 34(3), e2973. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2973>
- Zucco, G. M. (2011). Olfactory performance assessed via a new odour recognition test: Reliability and normative data. *Journal of Cognitive Psychology*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1080/20445911.2011.445984>

Anhang

Tabelle 1:

Variable				M	SEM	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Untere	Obere
Riechschwelle	Standard RT	Patienten	Prä-Training	1,97	0,54	0,88	3,06
			Post-Training	3,19	0,71	1,76	4,63
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	7,55	0,47	6,60	8,51
			Post-Training	8,69	0,62	7,43	9,94
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	2,91	0,61	1,16	4,14
			Post-Training	3,10	0,80	1,49	4,72
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	8,90	0,58	7,73	10,08
			Post-Training	7,68	0,77	6,16	9,24
Diskrimination	Standard RT	Patienten	Prä-Training	9,58	0,75	8,07	11,10
			Post-Training	8,56	0,76	7,03	10,10
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	12,47	0,66	11,43	13,79
			Post-Training	13,27	0,67	11,93	14,62
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	8,32	0,85	6,62	10,03
			Post-Training	9,60	0,86	7,86	11,33
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	12,66	0,81	11,03	14,28
			Post-Training	12,12	0,82	10,46	13,77
Identifikation	Standard RT	Patienten	Prä-Training	8,46	0,61	13,42	15,89
			Post-Training	8,95	0,78	7,39	10,52
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	14,66	0,61	13,42	15,89
			Post-Training	14,20	0,68	12,86	15,57
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	8,45	0,79	6,85	10,40
			Post-Training	8,58	0,88	6,82	10,34
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	13,02	0,76	11,51	14,54
			Post-Training	12,84	0,84	11,16	14,52
Retronasal	Standard RT	Patienten	Prä-Training	12,95	0,66	11,61	14,28
			Post-Training	13,90	0,73	12,43	15,38
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	18,32	0,58	17,16	19,49
			Post-Training	18,33	0,64	17,05	19,62
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	15,26	0,75	13,76	16,76
			Post-Training	14,38	0,83	12,72	16,04

		Kontroll- gruppe	Prä-Training	17,30	0,71	15,87	18,74
			Post-Training	17,24	0,79	15,65	18,82
Bedeutung von Geruch	Standard RT	Patienten	Prä-Training	34,73	2,69	29,33	40,14
			Post-Training	34,35	3,00	28,31	40,38
	Intensives RT	Kontroll- gruppe	Prä-Training	31,81	2,13	27,52	36,10
			Post-Training	35,51	2,38	30,73	40,30
		Patienten	Prä-Training	29,50	2,54	24,39	34,60
			Post-Training	25,88	2,83	20,19	31,58
Kontroll- gruppe	Prä-Training	33,52	2,64	28,21	29,82		
	Post-Training	35,36	2,94	29,44	41,28		
	<hr/>						
COWAT	Standard RT	Patienten	Prä-Training	32,87	2,32	28,20	37,54
			Post-Training	27,67	2,77	33,12	44,23
	Intensives RT	Kontroll- gruppe	Prä-Training	38,18	1,93	34,31	42,06
			Post-Training	43,75	2,30	39,14	48,37
		Patienten	Prä-Training	39,99	2,30	35,36	44,61
			Post-Training	44,98	2,74	39,48	50,49
Kontroll- gruppe	Prä-Training	42,24	2,39	37,43	47,04		
	Post-Training	47,45	2,84	41,73	53,16		
<hr/>							
Verbale semantische Flüssigkeit	Standard RT	Patienten	Prä-Training	17,84	1,10	15,64	20,05
			Post-Training	22,84	0,59	21,66	24,03
	Intensives RT	Kontroll- gruppe	Prä-Training	20,37	0,91	18,54	22,20
			Post-Training	24,80	0,49	23,82	25,79
		Patienten	Prä-Training	23,45	1,09	21,27	25,64
			Post-Training	24,05	0,59	22,87	25,23
Kontroll- gruppe	Prä-Training	25,08	1,13	22,82	27,35		
	Post-Training	25,00	0,61	23,78	26,22		
<hr/>							
MoCA	Standard RT	Patienten	Prä-Training	27,80	0,37	27,06	28,54
			Post-Training	28,69	0,27	28,13	29,24
	Intensives RT	Kontroll- gruppe	Prä-Training	28,91	0,31	28,30	29,53
			Post-Training	29,41	0,23	28,95	29,86
		Patienten	Prä-Training	28,06	0,37	27,33	28,80
			Post-Training	28,91	0,27	28,37	29,46
Kontroll- gruppe	Prä-Training	29,13	0,38	28,37	29,89		
	Post-Training	29,07	0,28	28,51	29,64		
<hr/>							
BDI	Standard RT	Patienten	Prä-Training	1,15	0,55	0,04	2,27
			Post-Training	1,30	0,59	0,12	2,48

		Kontroll- gruppe	Prä-Training	0,59	0,44	-0,30	1,47
			Post-Training	0,61	0,47	-0,34	1,55
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	1,92	0,52	0,87	2,97
			Post-Training	1,67	0,56	0,55	2,79
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	1,36	0,57	0,21	2,50
			Post-Training	1,65	0,61	0,43	2,87
PANAS Positiv	Standard RT	Patienten	Prä-Training	3,35	0,17	3,00	3,69
			Post-Training	3,45	0,17	3,10	3,79
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	3,67	0,14	3,39	3,94
			Post-Training	3,67	0,14	3,39	3,94
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	3,58	0,16	3,25	3,890
			Post-Training	3,56	0,16	3,23	3,88
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	3,34	0,17	3,00	3,68
			Post-Training	3,40	0,17	3,06	3,74
PANAS Negativ	Standard RT	Patienten	Prä-Training	1,38	0,61	0,14	2,61
			Post-Training	1,82	0,166	1,50	2,13
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	1,70	0,49	0,73	2,68
			Post-Training	1,52	0,12	1,27	1,77
	Intensives RT	Patienten	Prä-Training	3,09	0,58	1,93	4,25
			Post-Training	1,70	0,15	1,40	1,99
		Kontroll- gruppe	Prä-Training	1,53	0,60	0,32	2,74
			Post-Training	1,65	0,15	1,35	1,96

Geschätzte marginale Mittelwerte für die Modelle, die die Auswirkungen des RT-Schemas, der Gruppe und der Zeitpunktmessung mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen und des Alters der Probanden untersuchen; M= Mittelwert; 95% KI= 95% Konfidenzintervall; SEM= Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean); Prä-Training= Sitzung 1; Post-Training= Sitzung 2

Tabelle 2:

	Faktor	Typ III Quadratsumme	df	F	p
Retronasales Riechvermögen	Messwert	4,85	1,47	3,12	0,084
	Trainingsregime	0,71	1,47	0,07	0,799
	Gruppe	324,33	1,47	29,97	< 0,001
	Dauer	33,85	1,47	3,13	0,083
	Alter	2,68	1,47	0,243	0,621
	Messwert * Alter	5,63	1,47	3,63	0,063
	Messwert* Dauer	0,02	1,47	0,01	0,917
	Messwert * Trainingsregime	5,79	1,47	3,73	0,059
	Messwert* Gruppe	0,03	1,47	0,02	0,898
	Trainingsregime * Gruppe	34,17	1,47	3,16	0,082
	Messwert * Trainingsregime * Gruppe	4,40	1,47	2,8	0,099

Ergebnisse der ANOVA- Varianzanalyse mit Messwiederholung zum retronasalen Riechvermögen (Statistische Koeffizienten für die Modelle zur Untersuchung der Auswirkungen des Riechtrainings, der Gruppe und der Messung des Zeitpunkts mit Kontrolle des Intervalls zwischen den Sitzungen und des Alters der Probanden); df= Freiheitsgrade; F= F-Test ; p= p-Wert (Signifikanzwert); Gruppe= Patienten/Kontrollen; Trainingsregime= Standard/Intensiv

Tabelle 3:

		Gepaarte t-Tests					t	df	Sig, (2-seitig)
		M	SD	SEM	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paar 1	S1 - S2	-0,50	2,52	0,35	-1,19	0,20	-1,43	52	0,16
Paar 2	D1 - D2	-0,13	2,84	0,39	-0,91	0,65	-0,34	52	0,74
Paar 3	I1 - I2	0,04	1,90	0,26	-0,49	0,56	0,15	52	0,89
Paar 4	SDI1 - SDI2	-0,59	5,50	0,75	-2,10	0,93	-0,78	52	0,44
Paar 5	Sprays1 - Sprays2	-0,06	0,23	0,03	-0,12	0,01	-1,77	53	0,08
Paar 6	Retronasal1 - Retronasal2	-0,08	1,85	0,25	-0,59	0,43	-0,30	52	0,77
Paar 7	MoCA1 - MoCA2	-0,56	1,27	0,17	-0,90	-0,21	-3,22	53	0,00
Paar 8	BFL1 - BFL2	-5,43	5,88	0,80	-7,03	-3,82	-6,78	53	0,00
Paar 9	Supermarkt1 - Supermarkt2	-2,80	4,25	0,58	-3,96	-1,64	-4,83	53	0,00
Paar 10	BedeutungGeruch1 - BedeutungGeruch2	-0,74	9,16	1,26	-3,26	1,79	-0,59	52	0,56
Paar 11	Depression1 - Depression2	-0,04	1,15	0,16	-0,36	0,28	-0,24	51	0,81
Paar 12	WHO1 - WHO2	0,02	2,78	0,38	-0,75	0,78	0,05	52	0,96

Paar 13	PANAS_pos1 - PANAS_pos2	-0,03	0,34	0,05	-0,12	0,06	-0,65	52	0,52
Paar 14	PANAS_neg1 - PANAS_neg2	0,25	2,08	0,29	-0,32	0,83	0,88	52	0,38
Paar 15	sf36_allg.Ges.1 - sf36_allg.Ges.2	-0,92	10,64	1,49	-3,91	2,07	-0,62	50	0,54
Paar 16	sf36_phys_Fitness1 - sf36_phys_Fitness2	-0,94	6,62	0,93	-2,80	0,92	-1,02	50	0,32
Paar 17	sf36_körp_Rolle1 - sf36_körp_Rolle2	0,00	20,00	2,80	-5,63	5,63	0,00	50	1,00
Paar 18	sf36_emotion1 - sf36_emotion2	-4,58	22,13	3,10	-10,80	1,65	-1,48	50	0,15
Paar 19	sf36_sozial1 - sf36_sozial2	-0,25	11,59	1,62	-3,50	3,01	-0,15	50	0,88
Paar 20	sf36_phys_Schmerz1 - sf36_phys_Schmerz2	-0,47	12,82	1,80	-4,08	3,14	-0,26	50	0,79
Paar 21	sf36_vital1 - sf36_vital2	-1,96	6,86	0,96	-3,89	-0,03	-2,04	50	0,05
Paar 22	sf36_psych.Ges.1 - sf36_psych.Ges.2	-1,18	12,27	1,72	-4,63	2,28	-0,69	50	0,50
Paar 23	sf36_Total1 - sf36_Total2	-1,31	7,57	1,06	-3,44	0,82	-1,24	50	0,22
Paar 28	Kogn_Alter1 - Kogn_Alter2	-0,77	3,98	0,55	-1,88	0,34	-1,40	51	0,17

Ergebnisse gepaarter t-Tests, Vergleich der Ergebnisse zwischen beiden Sitzungen; S=Riechschwelle; D=Diskrimination; I= Identifikation

Tabelle 4:

	Alter	RT Dauer	ΔS	ΔD	ΔI	Δ Retronasal	Δ Individuelle Bedeutung von Geruch	Δ MoCA	Δ CO
RT Dauer									
<i>r</i>	0,14								
<i>p</i>	0,3								
ΔS									
<i>r</i>	0,01	- 0,08							
<i>p</i>	0,95	0,56							
ΔD									
<i>r</i>	0,05	- 0,16	0,45**						
<i>p</i>	0,73	0,27	< 0,001						
ΔI									
<i>r</i>	- 0,17	- 0,20	0,40**	0,18					
<i>p</i>	0,21	0,16	< 0,001	0,19					
Δ Retronasal									
<i>r</i>	- 0,25	- 0,13	0,08	- 0,19	0,02				
<i>p</i>	0,07	0,35	0,56	0,17	0,87				
Δ Individuelle Bedeutung von Geruch									
<i>r</i>	- 0,06	0,05	0,03	0,02	0,02	0,31*			
<i>p</i>	0,67	0,73	0,85	0,9	0,87	0,03			
Δ MoCA									
<i>r</i>	- 0,02	- 0,36**	0,33*	0,14	0,04	0,06	- 0,31*		
<i>p</i>	0,86	0,01	0,02	0,33	0,8	0,65	0,03		
Δ COWAT									
<i>r</i>	- 0,01	0,24	- 0,07	0,07	- 0,19	0,06	0,22	- 0,18	
<i>p</i>	0,95	0,08	0,62	0,62	0,17	0,7	0,11	0,2	
Δ Verbale semantische Flüssigkeit									
<i>r</i>	0,05	- 0,16	0,26	0,2	0,12	- 0,04	0,21	0,18	0,
<i>p</i>	0,71	0,25	0,06	0,15	0,39	0,76	0,14	0,21	0,
Δ Depressive Symptome									
<i>r</i>	0,06	- 0,04	- 0,20	- 0,16	- 0,06	- 0,02	- 0,10	- 0,16	0,
<i>p</i>	0,69	0,76	0,16	0,25	0,7	0,89	0,48	0,26	0
Δ Positiver Affekt									
<i>r</i>	0,29*	0,24	- 0,01	0,14	- 0,14	- 0,18	0,04	0,01	0,2
<i>p</i>	0,03	0,08	0,96	0,32	0,32	0,21	0,76	0,99	0,
Δ Negativer Affekt									

<i>r</i>	-0,15	0,13	0,11	-0,20	-0,14	0,18	-0,07	-0,15	-0,07
<i>p</i>	0,28	0,37	0,46	0,17	0,31	0,2	0,61	0,27	0,2

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Pearson Korrelationen für die Beziehungen zwischen der RT-Dauer (Intervall), dem Alter der Studienteilnehmer und der Veränderung (Δ) bei allen Messungen; S=Riechschwelle; D=Diskrimination; I= Identifikation; p=Signifikanzwert; r= Korrelationskoeffizient