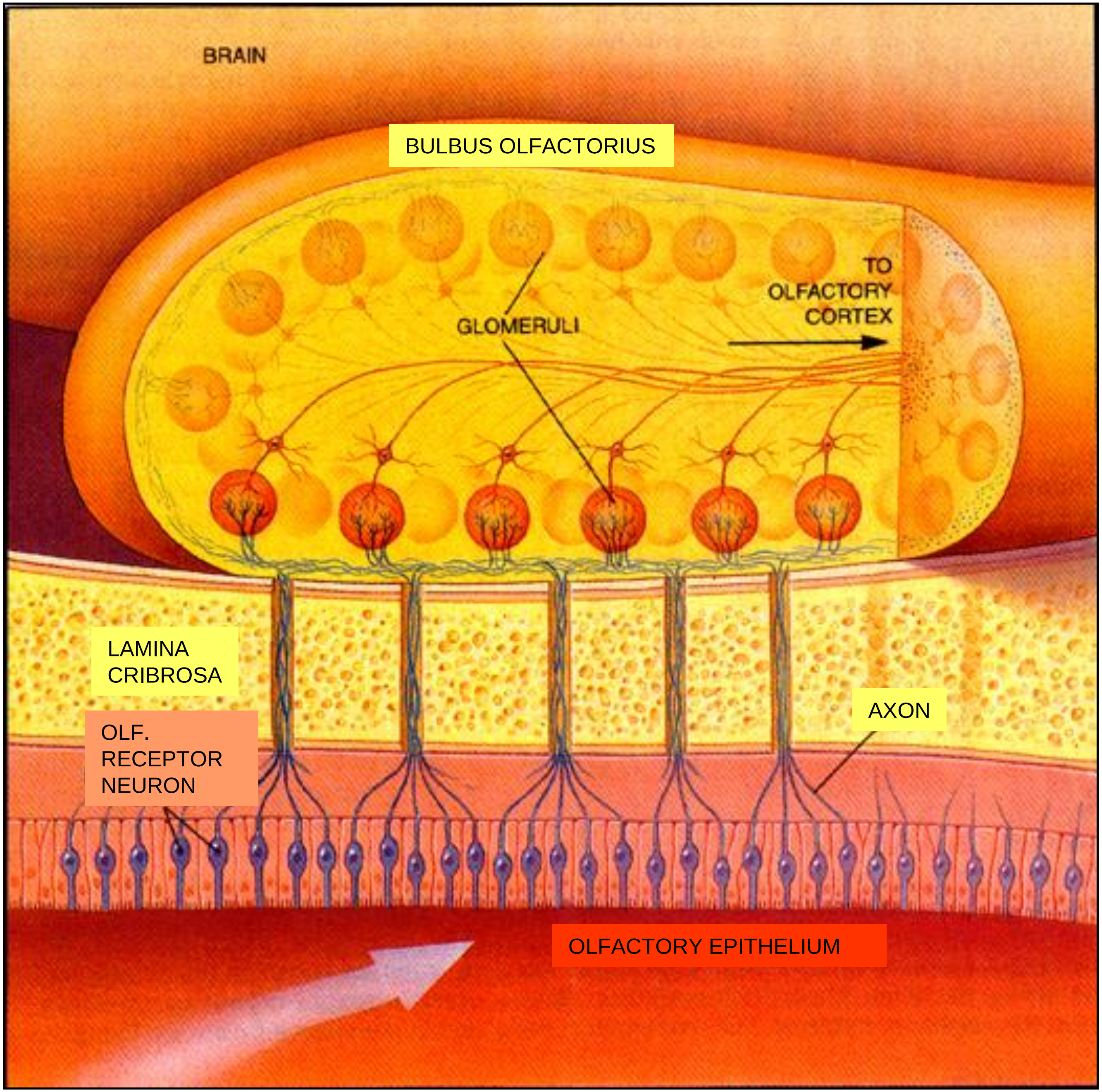
OLFAKTORISCHE WAHRNEHMUNG UND SCHMERZ –

SCHNITTSTELLEN IN FORSCHUNG UND THERAPIE

Antje Hähner
Zentrum Riechen & Schmecken

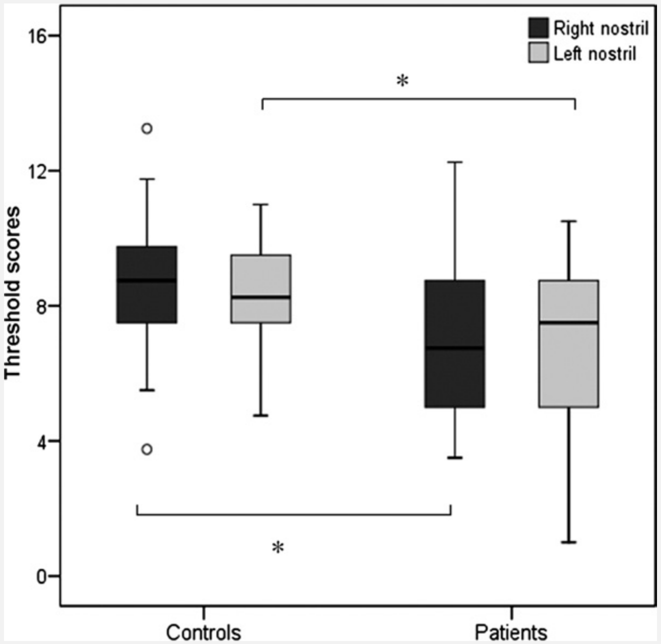
Grundlagen des Riechens



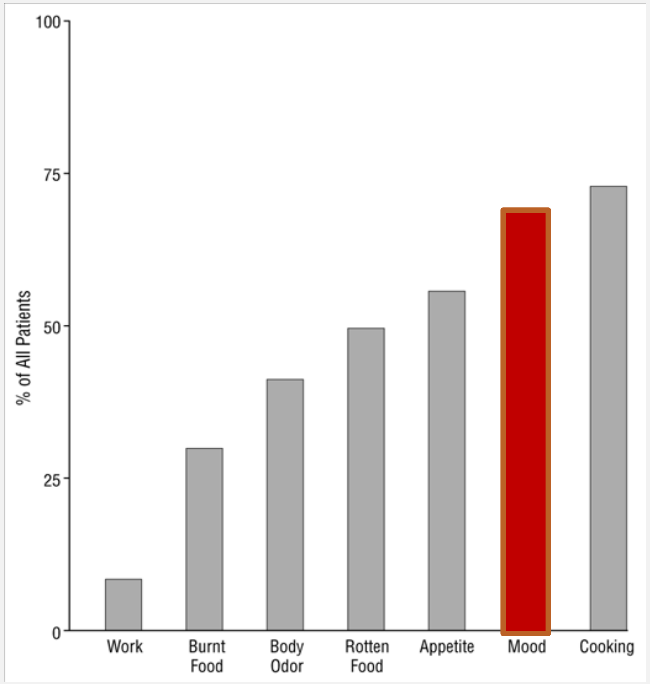
aus Axel R (1995) The molecular logic of smell. Scientific American, Oct. 95, 154-159

Der Geruchssinn vermittelt die Aromawahrnehmung beim Essen und Trinken
und warnt uns vor Gefahren.
Es besteht eine enge Verbindung zwischen Riechen und Emotion/Gedächtnis (z.B. Marcel Proust *À la recherche du temps perdu).*

Wechselwirkung Riechen/Psyche



Negoias et al., 2010



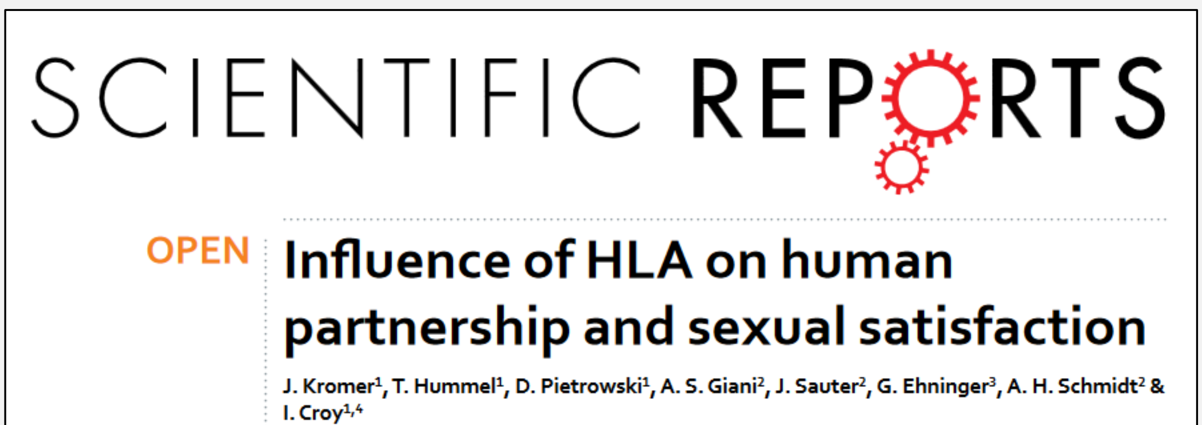
Temmel et al., 2002

Verschlechterung des Riechvermögens während akuter Depression

Verschlechterung des Befindens bei Patienten mit Riechstörung (mittelschwere Depression bei 20-30%)

Die Partnerwahl hängt zum Teil vom Körpergeruch ab.

Hier spiegeln sich individuelle genetische Eigenschaften wieder *(Wedekind et al., 1995).*


SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction

J. Kromer[1], T. Hummel[1], D. Pietrowski[1], A. S. Giani[2], J. Sauter[2], G. Ehninger[3], A. H. Schmidt[2] & I. Croy[1,4]

REVIEW

McGann, Science, 2017

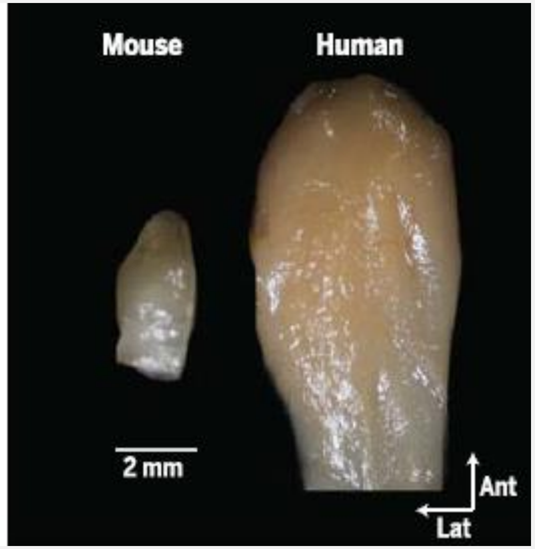
NEUROSCIENCE

Poor human olfaction is a 19th-century myth

John P. McGann*

„Human olfaction is excellent and impactful“

Größe des Bulbus olfactorius:



Anzahl der Neuronen im Bulbus olfactorius:

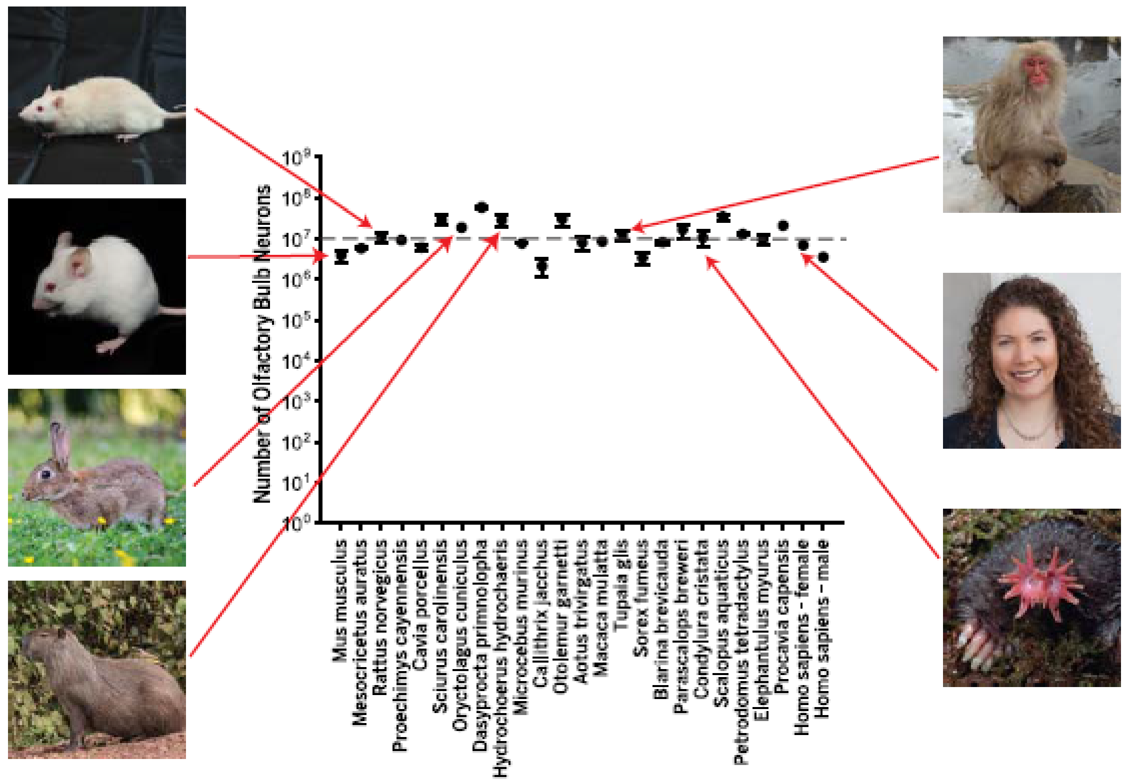
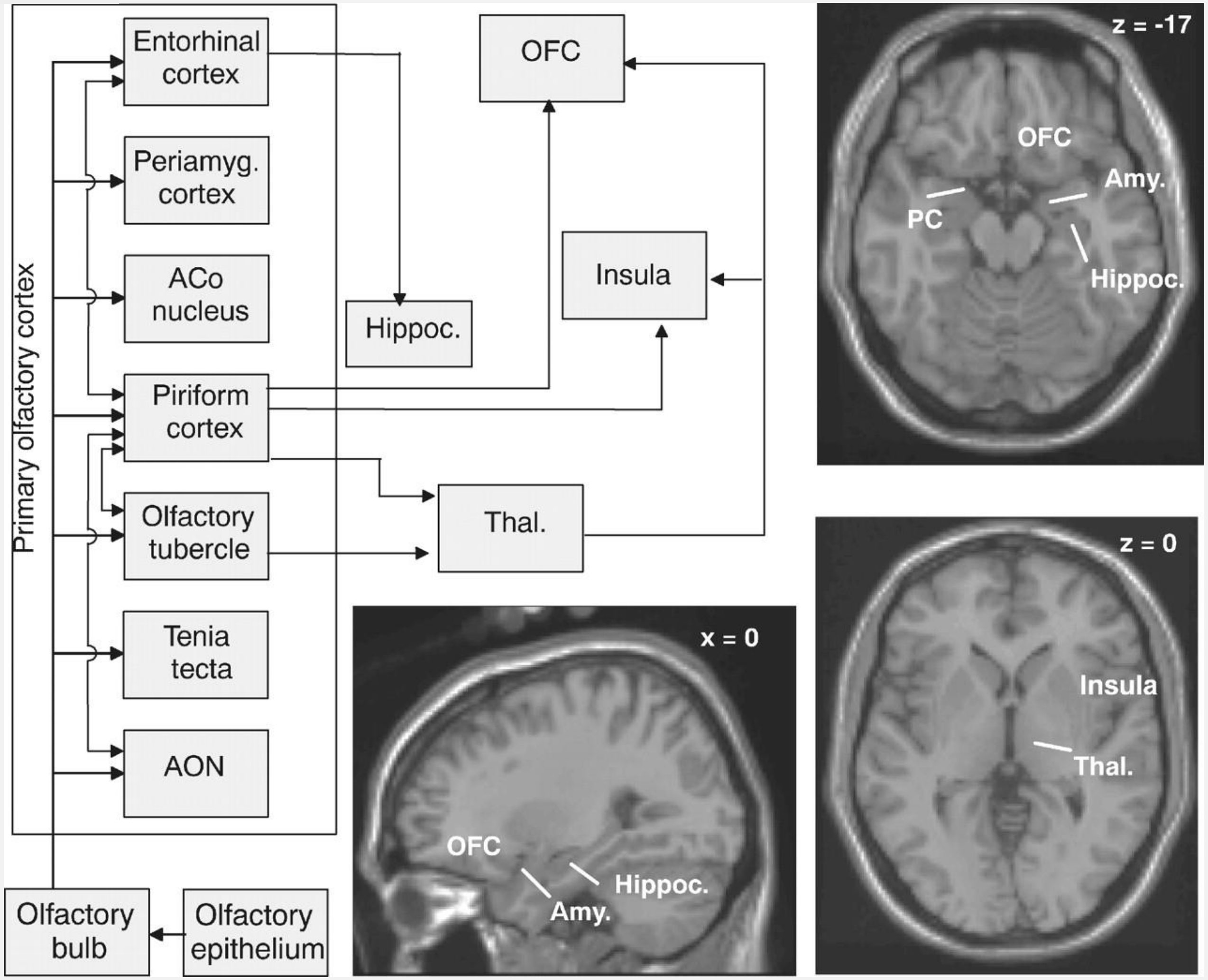


Fig. 3. Comparison of olfactory bulb neuronal numbers across mammalian species. The number of putative neurons per olfactory bulb for each species, as measured by isotropic fractionation. Numbers are drawn from Ribeiro *et al.* (48) and Oliveira-Pinto *et al.* (50).

McGann, 2017

Das olfaktorische System

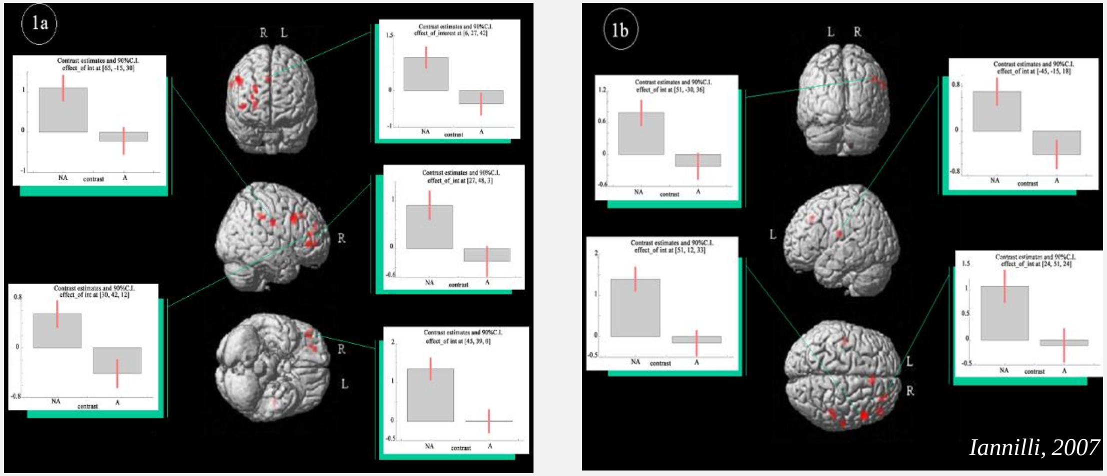


Royet, 2004

Interaktion Trigeminus/Olfactorius auf sensorischer Ebene

Nahezu jeder Duft aktiviert intranasal
sowohl olfaktorische als auch trigeminale Neuronen!

Die intranasale trigeminale Funktion ist bei Anosmikern herabgesetzt.



Intersektionen Riechen/Schmerz auf molekularer Ebene

Protein	Study setting	Study sample	Effects on nociception	Effects on olfaction	Reference
SCN9A	Description of children with sensory neuropathy	Clinical case series (n = 3)	Congenital indifference to pain (cases #1 – #3)	Complete inability to detect or differentiate the odors of lavender, cloves, and tincture of asafetida (case #3)	Ogden, 1959
	SCN9A genetic variants S459X, I767X and W897X	Six affected individuals	Subjects had never felt any pain, at any time, in any part of their body		Cox, 2006
	SCN9A genetic variants c.774_775delGT and c.2488C.T or c.4975A.T and c.3703delATAGCATATGG;	Individuals with congenital analgesia (n = 3)	Subjects had never experienced acute pain but had no other neurological, cognitive, growth, appearance or health problems.	Inability to detect any of the odors of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (i.e., lack of odor identification ability)	Weiss, 2011
	SCN9A haplotype rs41268673C/rs6746030C	Healthy volunteers (n = 75)	Lowered pain thresholds to blunt pressure stimuli	Reduced olfactory threshold (toward lower volatile concentrations of phenylethylethanol)	Heimann, 2013
TRPA1	rs11988795 G>A SNP	Healthy volunteers (n = 84)	Increased sensitivity to thermal pain	Better odor discrimination score, increased intensity of H_2S stimuli	Schütz, 2014
TAUT	Genetic absence of taurine transporters	*slc6a6*(-/-) mice (n = 26; 12 pain, 14 olfaction)	Reduced responsiveness to chemical nociceptive stimuli (formalin, CO_2)	Reduced electrophysiological responses to olfactory (H_2S) stimuli	Lötsch, 2014
OPRM1	Remifentanil at target plasma concentrations: 0, 1.2, 1.8, 2.4, 3, 3.6, 4.8, and 6 ng/ml	Healthy volunteers (n = 16)	Dose depended decrease in the perceived intensity of trigeminal intranasal CO_2 stimuli	Dose depended raise in olfactory thresholds toward higher volatile concentrations of n-butanol	Lötsch, 2001; Lötsch, 2013

Lötsch et al., 2016

Nav1.7

spannungsgesteuerter Natriumkanal, der durch das Gen SCN9A kodiert wird

Findet sich in

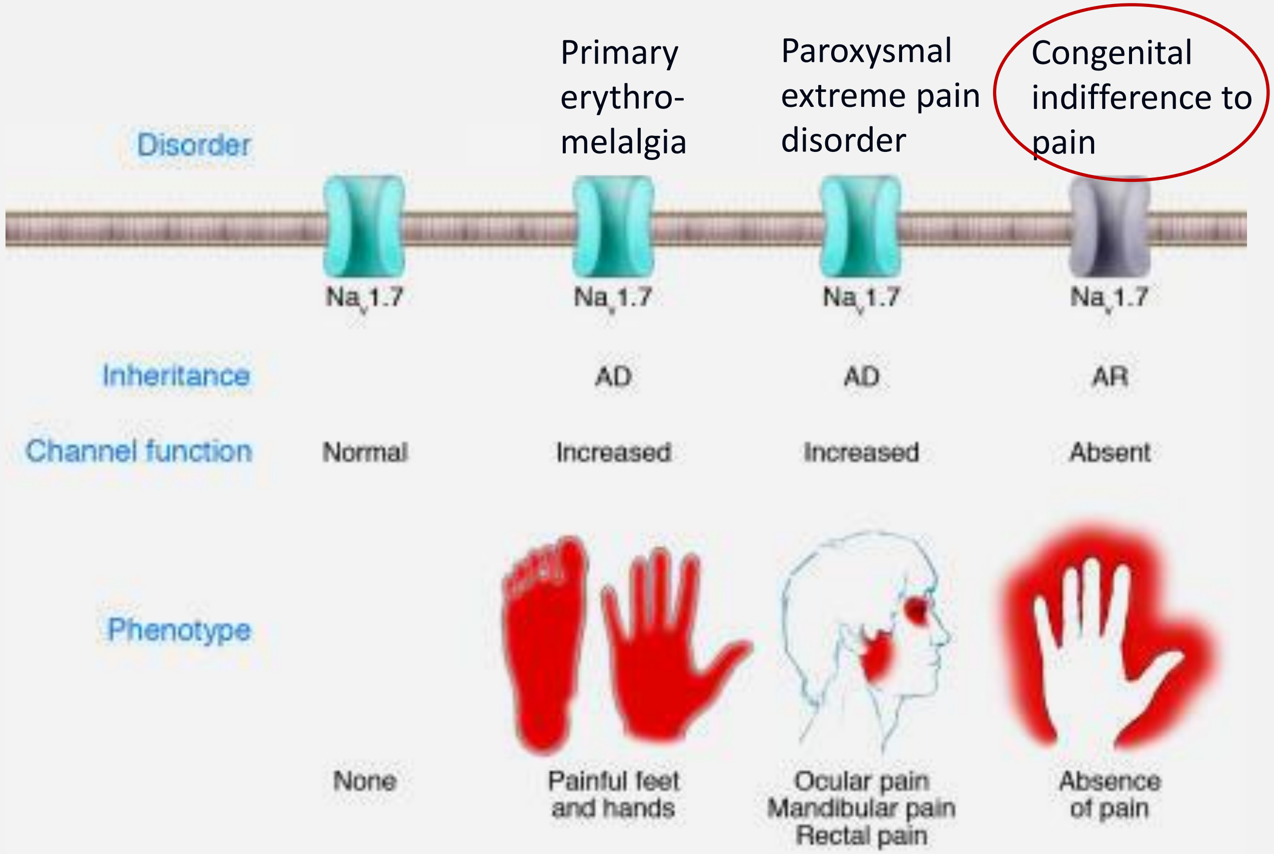
- Nozizeptoren (Weiterleitung von Schmerzreizen)
- Olfaktorischen Sinneszellen

Bedeutung von Nav1.7 bei Schmerz

UND Riechen

SCN9A-vermittelte Schmerzsyndrome

(“gain-of-function mutations”, “loss-of-function-mutations” der Nav1.7-Kanäle)



modifiziert nach Drenth, 2007

Enger Zusammenhang zwischen Nozizeption and Olfaktion auf Ionenkanalebene

nature
International journal of science

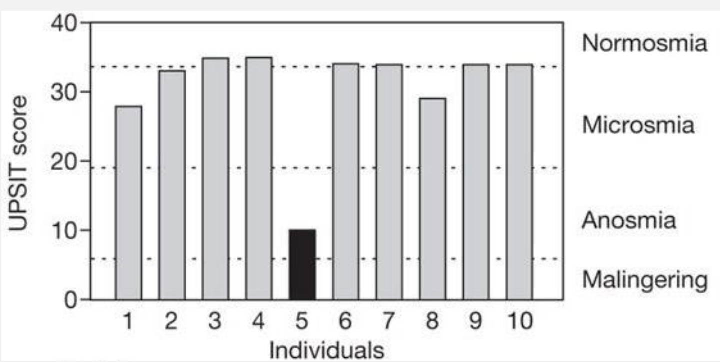
Article | Published: 23 March 2011

Loss-of-function mutations in sodium channel $Na_V1.7$ cause anosmia

Jan Weiss, Martina Pyrski, Eric Jacobi, Bernd Bufe, Vivienne Willnecker, Bernhard Schick, Philippe Zizzari, Samuel J. Gossage, Charles A. Greer, Trese Leinders-Zufall, C. Geoffrey Woods, John N. Wood & Frank Zufall

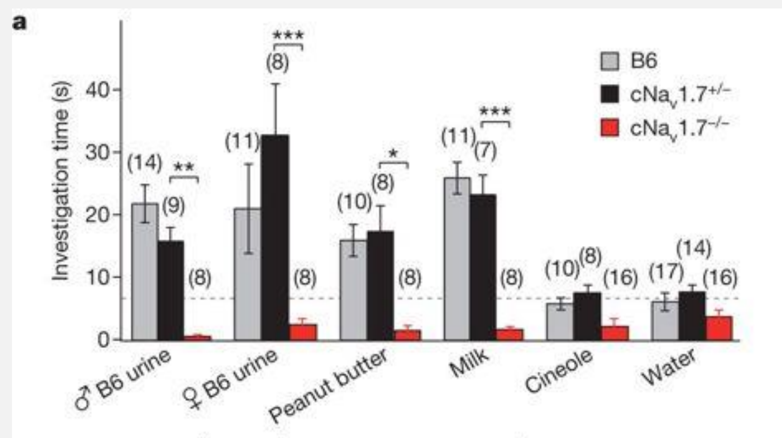
Ogden et al., 1959

$Na_v1.7$ in human olfaction



Weiss et al., 2011

$cNa_v1.7^{-/-}$ mice are anosmic



Weiss et al., 2011

EJP
European Journal of Pain

SHORT COMMUNICATION

Mutation in $Na_v1.7$ causes high olfactory sensitivity

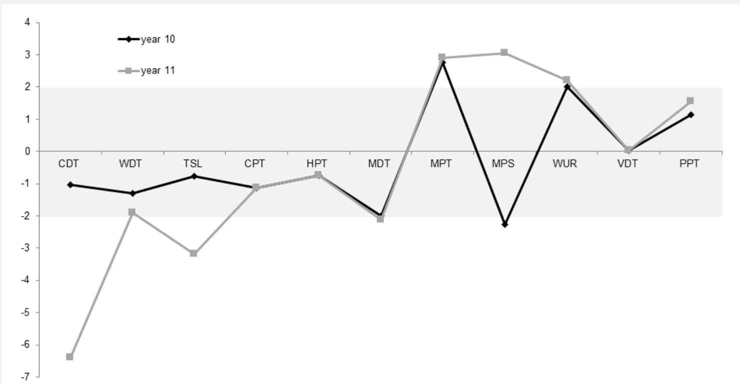
A. Haehner[1], T. Hummel[1], W. Heinritz[2], S. Krueger[2], M. Meinhardt[3], K. L. Whitcroft[1,4,5], R. Sabatowski[6], G. Gossrau[6]

1 Smell & Taste Clinic, Department of Otorhinolaryngology, TU Dresden, Germany
2 ÜBAG for Human Genetics Oberelbe/Spree, Cottbus/Dresden, Germany
3 Department of Pathology, TU Dresden, Germany
4 UCL Ear Institute, University College London, UK
5 Centre for the Study of the Senses, School of Advanced Study, London, UK
6 Pain Center, TU Dresden, Germany

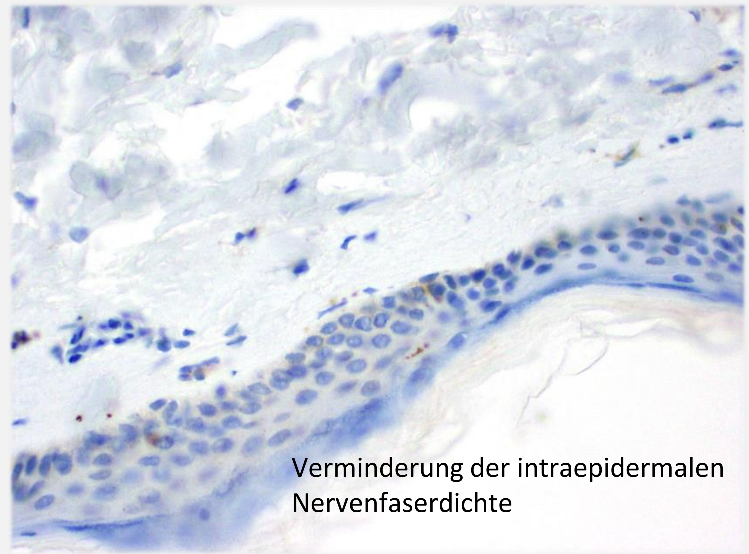
Befunde:

keine neurologischen/orthopädischen Auffälligkeiten; Labor i.O.

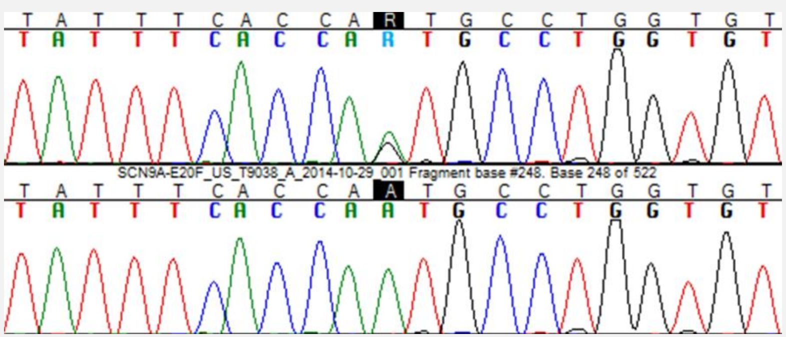
QST:



Hautbiopsie:


Verminderung der intraepidermalen Nervenfaserdichte

Genetik:



Part of a sequence SCN9A-Gen Exon 20 (c.3724-3744) with mutation c.3734A>G (p.Asn1245Ser) heterocygot (top: patient, bottom: control)

Chemosensorische Testung

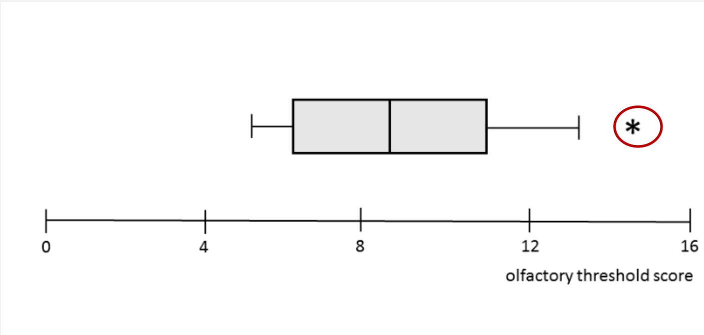
Riechfunktion war immer sehr gut

SDI: 34.5

T 14.5

D 10

I 10



Trigeminale Testung:

Lateralisations-Test: 18/20

CO_2 Schmerzschwelle: 350 ms

Small Fiber Neuropathie, Erythromelalgie, chronisches abdominelles Schmerzsyndrom und olfaktorische Hypersensitivität bei Vorliegen einer Nav1.7 Missense-Mutation (Funktionsgewinn)

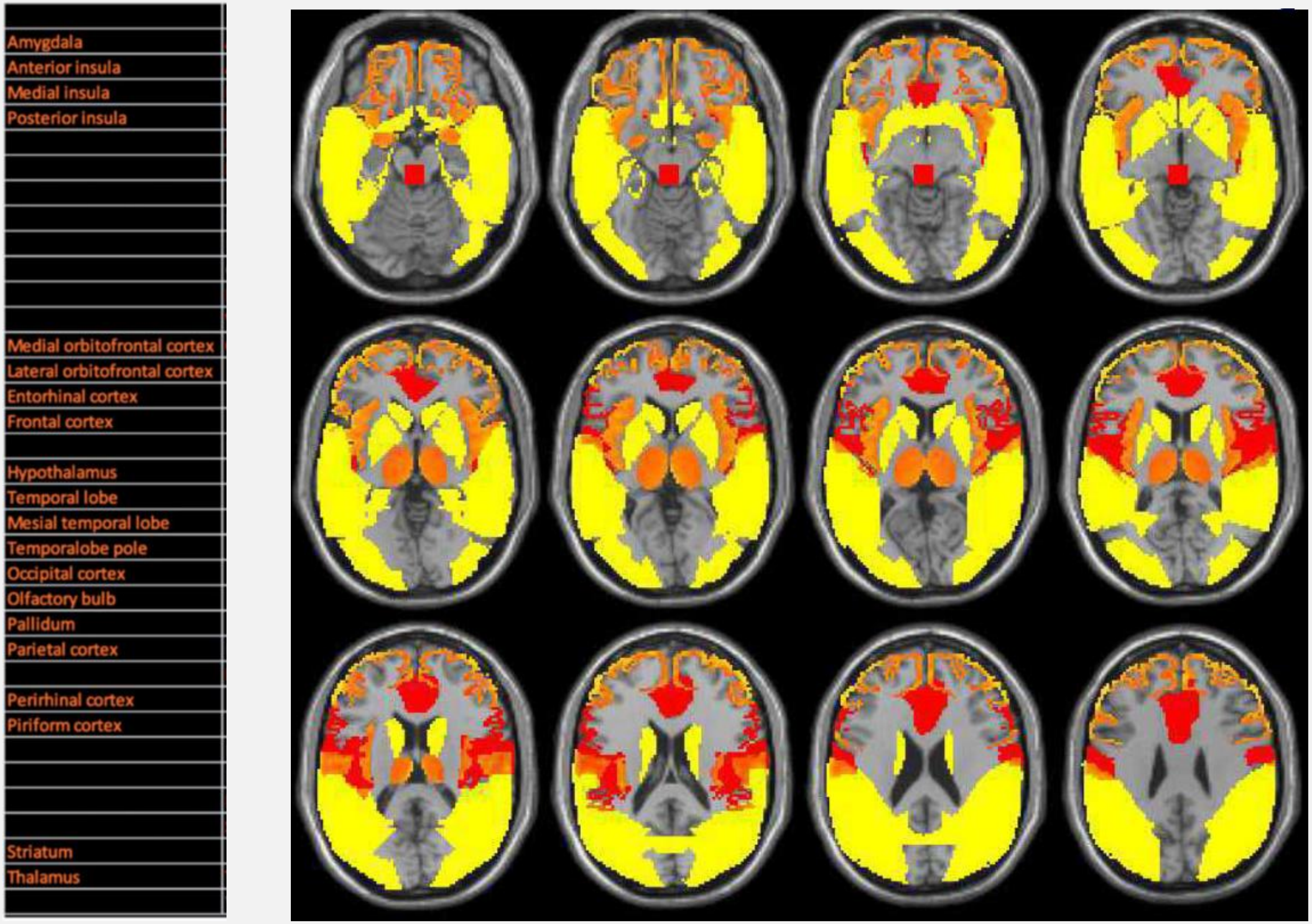
Intersektionen auf molekularer Ebene

Expression von 26 der 463 schmerzrelevanten Gene im Bulbus olfactorius

Gene	Gene name	NCBI
ANXA1	Annexin A1	301
APOD	Apolipoprotein D	347
AQP4	Aquaporin 4	361
ATP1A1	Atpase, Na+/K+ transporting, alpha 1 polypeptide	476
ATP1A2	Atpase, Na+/K+ transporting, alpha 2 polypeptide	477
C3	Complement component 3	718
CAMK2A	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II alpha	815
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	2670
GJA1	Gap junction protein alpha 1	2697
GNAO1	Guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypep-tide O	2775
GNAQ	Guanine nucleotide binding protein (G protein), q polypeptide	2776
LGALS1	Lectin, galactoside-binding, soluble, 1	3956
NCAM1	Neural cell adhesion molecule 1	4684
NEFL	Neurofilament, light polypeptide	4747
PRKCA	Protein kinase C, alpha	5578
MAPK3	Mitogen-activated protein kinase 3	5595
PRNP	Prion protein	5621
PTGDS	Prostaglandin D2 synthase	5730
PTPRZ1	Protein tyrosine phosphatase, receptor-type, Z polypeptide 1	5803
RAB3A	RAB3A, member RAS oncogene family	5864
S100B	S100 calcium binding protein B	6285
SLC1A3	Solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	6507
SNAP25	Synaptosome associated protein 25kda	6616
SYN2	Synapsin II	6854
UCHL1	Ubiquitin C-terminal hydrolase L1	7345
VSNL1	Visinin like 1	7447

Lötsch et al., 2016

Intersektionen auf zentraler Ebene



Lötsch et al., 2016

Supernase durch Training!

“….the notable nose is bred rather than born“

(Bedichek, 1960; Engen, 1982; Royet, 2013)

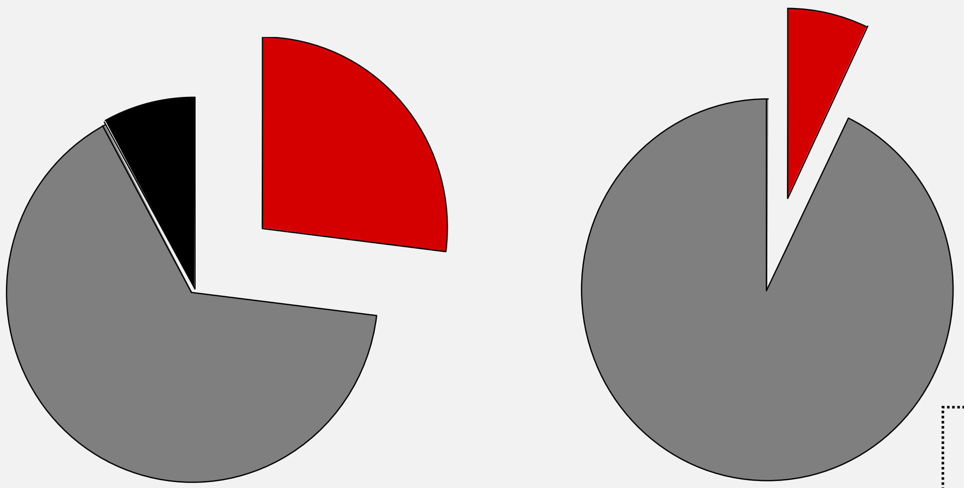
Frühe Untersuchungen bei Parfümeuren, Önologen, Sommeliers

James, 1890; Gibson, 1953

*Mariño-Sanchez FS et al. (2010) Smell training increases cognitive smell skills of **wine tasters** compared to the general healthy population. The WINECAT Study.*

Riechtraining bei Patienten mit Riechstörung

Hummel et al. (2009)



Trainingsdauer: 12 Wochen

Patienten
mit Training (n=40)

Patienten
ohne Training
(n=16)

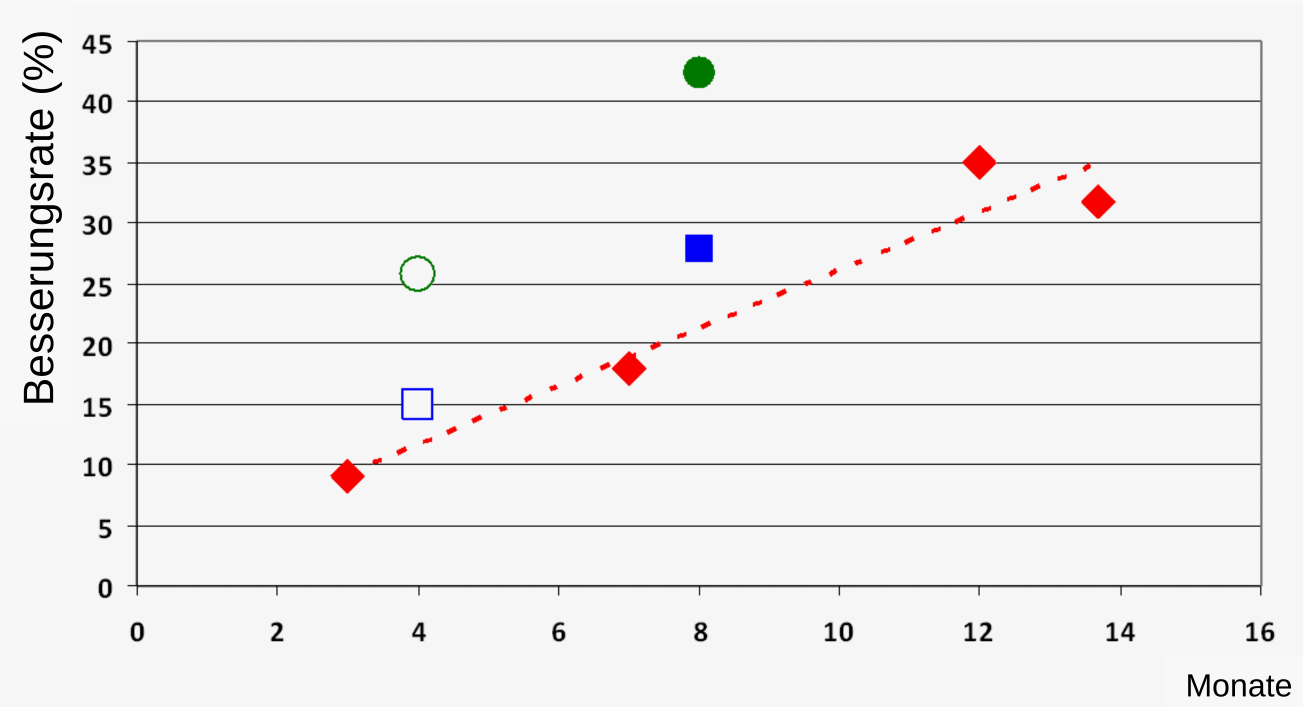
Verbesserung >5,5 Punkte
Keine Änderung
Verschlechterung >5,5 Punkte

The Laryngoscope
© 2013 The American Laryngological, Rhinological and Otological Society, Inc.

Olfactory Training Is Helpful in Postinfectious Olfactory Loss: A Randomized, Controlled, Multicenter Study

Michael Damm, MD; Louisa Katharina Pikart, MD; Heike Reimann, MD; Silke Burkert, MD; Önder Göktas, MD; Boris Haxel, MD; Sabine Frey, MD; Ioannis Charalampakis, MD; Achim Beule, MD; Berthold Renner, MD; Thomas Hummel, MD; Karl-Bernd Hüttenbrink, MD

n=144



Riechtraining verbessert signifikant das Outcome nach einem postviralen Riechverlust!
Eine kürzere Krankheitsdauer ist mit einem besseren Ansprechen des Riechtrainings assoziiert.

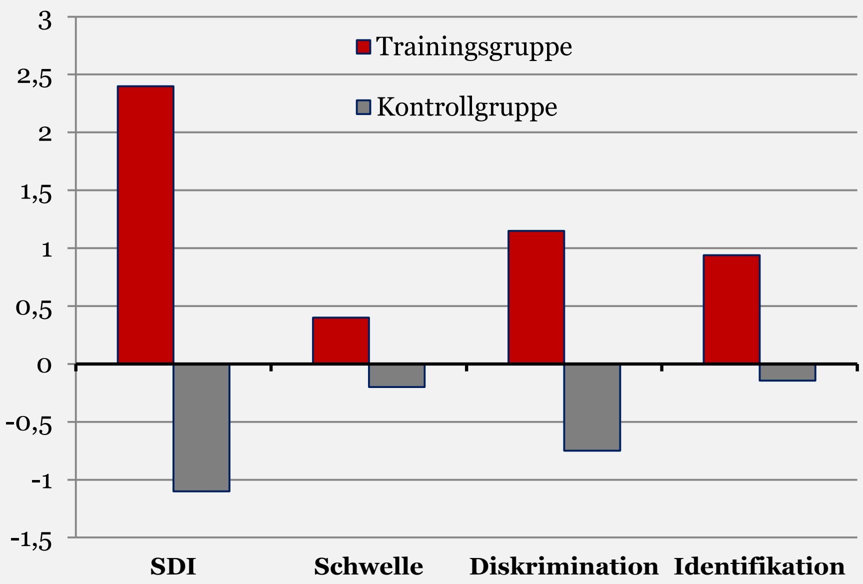
OPEN ACCESS Freely available online

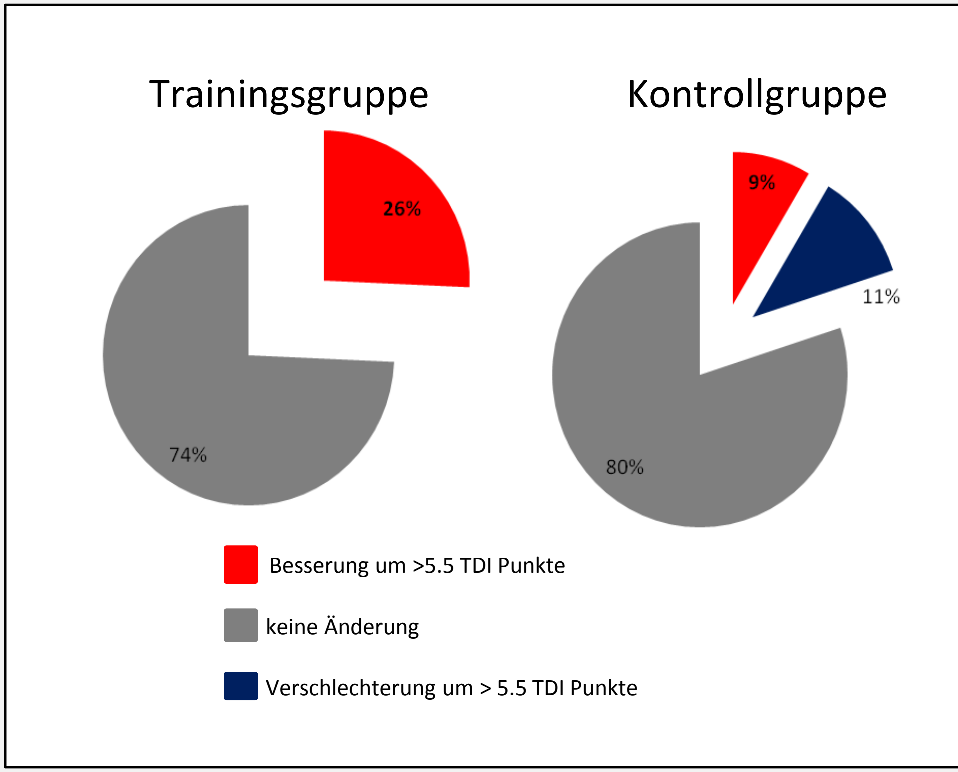
PLOS | ONE

Olfactory Training in Patients with Parkinson's Disease

Antje Haehner[1*], Clara Tosch[1], Martin Wolz[2,4], Lisa Klingelhoefer[2], Mareike Fauser[2], Alexander Storch[2], Heinz Reichmann[3], Thomas Hummel[1]

n=70





- Riechfunktion in der Trainingsgruppe signifikant gebessert

Duftexposition verbessert die Geruchssensitivität bei Kindern *(Mori, 2015)* und führt bei Älteren zur Verbesserung des Riechens, der Stimmung und der kognitiven Funktion *(Wegener, 2017)*!

Riechtraining –
Studien mit Evidenz für die Wirksamkeit

Authors	Subject
Hummel et al., 2009	Effects of olfactory training in patients with olfactory loss
Fleiner et al., 2012	Active olfactory training for the treatment of smelling disorders
Damm et al., 2013	Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study
Geißler et al., 2013	Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections
Konstantinidis et al., 2013	Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction
Haehner et al., 2013	Olfactory training in patients with Parkinson's disease
Kollndorfer et al., 2014	Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss
Schriever et al., 2014	Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people
Altundag et al., 2015	Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss
Mori et al., 2015	Exposure to odours improves olfactory function in healthy children
Knudsen et al., 2015	Olfactory function in Parkinson's Disease - effects of training
Konstantinidis et al., 2016	Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss
Wegener et al., 2017	Olfactory training with older people
Haehner et al., 2019 (subm)	Training with odors impacts olfaction, mood, and cognition in Parkinson´s disease

S2k-Leitlinie 017/050 — Empfehlung für Riechstörungen viraler, traumatischer und idiopathischer Genese

Anwendungsgebiete außerhalb der HNO:

Intermittierende nächtliche Beduftung bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung *Donner, 2018*

signifikante Effekte der Beduftung auf Einschlafdauer, Schlafeffizienz, subjektive Erholung, Traumintensität und emotionale Färbung der Träume

„Sniffin' Away the Feeding Tube" *Schriever, 2018*

Schnellere Sondenentwöhnung von Frühgeborenen > 27. SSW durch repetitive Stimulation mit Vanille-Geruch

Einfluss einer Duftexposition auf Patienten mit chronischen Rückenschmerzen *Gossrau & Hähner, subm.*

Erhöhung der Schmerzschwelle im Vergleich zur Kontrollgruppe durch strukturierte Duftexposition

Einfluss eines Riechtrainings auf die Schmerzwahrnehmung bei Kindern und Jugendlichen mit Kopfschmerzen *(laufende Studie)*