

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

Die Beeinflussung des Riechvermögens durch regelmäßigen Aufenthalt in olfaktorisch reizarmer Umgebung

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

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden

von

Anika Boesen

aus Moers

Dresden 2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Gender-Erklärung.....	VII
1 Einleitung	1
2 Hintergrund	2
2.1 Das olfaktorische System.....	2
2.1.1 Bedeutung des Geruchsinns	2
2.1.2 Anatomie und Physiologie	3
2.1.3 Einflussfaktoren auf das Riechvermögen.....	8
2.1.4 Neuronale Plastizität.....	11
2.1.5 Nasenatmung und nasale Durchgängigkeit	15
2.2 Olfaktorische Stimulation	16
2.2.1 Allgemeines zur Steigerung von Riecheindrücken.....	16
2.2.2 Der Geruchssinn im beruflichen Umfeld	17
2.2.3 Olfaktorisches Training.....	19
2.3 Olfaktorische Deprivation	22
2.4 Reinräume	24
2.4.1 Definition	24
2.4.2 Prinzip	25
3 Motivation, Zielsetzung und Hypothesen	28
4 Material und Methoden.....	29
4.1 Ethische Aspekte	29
4.2 Studiendesign	29
4.3 Studienteilnehmer und Auswahlkriterien	29
4.4 Untersuchungsablauf	31
4.5 Untersuchungsmethoden	32

4.5.1 Fragebögen	32
4.5.2 <i>Sniffin' Sticks</i> – Psychophysische orthonasale Riechtestung	34
4.5.3 PNIF - Meter – Messung des maximalen nasalen Luftdurchflusses	39
4.6 Datenverarbeitung und Statistik	41
5 Ergebnisse	42
5.1 Studienteilnehmer	42
5.2 Riechvermögen der Studienteilnehmer	43
5.3 Nasendurchgängigkeit der Studienteilnehmer	44
5.4 Auswertung der Fragebögen	44
5.4.1 Aktuelles Wohlbefinden der Studienteilnehmer	44
5.4.2 Beurteilung des Umgangs mit Gerüchen	46
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	48
6 Diskussion	49
6.1 Probandenkollektiv	49
6.2 Ergebnisse	50
6.2.1 Die längerfristige berufsbedingte Geruchsabschirmung führte zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Verringerung des psychophysisch erfassten Riechvermögens	50
6.2.2 Hinsichtlich der Selbsteinschätzung des Riechvermögens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen	51
6.2.3 Das Wohlbefinden der Reinraumgruppe war im Vergleich signifikant geringer	52
6.3 Limitationen	53
6.4 Schlussfolgerung und Ausblick	56
7 Zusammenfassung	57
8 Summary	58
Literaturverzeichnis	59
Anhang	80
Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Seitenansicht der Nasenhaupthöhle	4
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Riechbahn	7
Abbildung 3: Luftstrom durch die Nasenhöhle während der Inspiration	16
Abbildung 4: Beispiel Reinraumkleidung und Absauggitter	25
Abbildung 5: Darstellung des Untersuchungsablaufs.....	31
Abbildung 6: Exemplarische Darstellung einer Sniffin' Sticks Testbatterie	36
Abbildung 7: Beispielhafte Dokumentation eines Schwellen- und Diskriminationstests.....	38
Abbildung 9: Peak Nasal Inspiratory Flowmeter	40
Abbildung 10: Graphische Darstellung Tabelle 5-8.....	45
Abbildung 11: Graphische Darstellung Tabelle 9	47
Abbildung 12: Korrelation zwischen der Anzahl der Arbeitsjahre und der Riechschwelle.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	30
Tabelle 2: Geschlechtsunabhängige Normwerte für Geruchschwelle und Diskrimination in Abhängigkeit des Alters (Oleszkiewicz et al., 2019)	39
Tabelle 3: Altersangaben der beiden Untersuchungsgruppen	42
Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Aufteilung der beiden Untersuchungsgruppen.....	42
Tabelle 5: Selbsteinschätzung des Riechvermögens.....	43
Tabelle 6: Psychophysisch erfasstes Riechvermögen	43
Tabelle 7: Nasenatmung und Nasendurchgängigkeit.....	44
Tabelle 8: Aktuelles Wohlbefinden nach WHO-5	44
Tabelle 9: Auswertung des Fragebogens zum Umgang mit Gerüchen	46

Abkürzungsverzeichnis

AMC	Airborne Molecular Contamination
BO	Bulbus olfactorius
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca^{2+}	Kalzium-Ionen
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
Cl^-	Chlorid-Ionen
cm	Zentimeter
CNG-Kanal	Zyklischer Nukleotid-gesteuerter Ionenkanal (<i>Cyclic nucleotide-gated ion channel</i>)
CRS	chronische Rhinosinusitis
D	Diskrimination
d.h.	das heißt
EOG	Elektroolfaktogramm
HNO	Hals, Nasen und Ohren
I	Identifikation
ICD	Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Stichprobengröße
Na^+	Natrium-Ionen
NRS	numerische Rating-Skala
OBP	Geruchsstoff-bindendes Protein (<i>odorant-binding protein</i>)
o.g.	oben genannt
ORN	olfaktorische Rezeptorneurone
p	Signifikanzniveau
PEA	Phenylethylalkohol
PNIF	Inspiratorischer nasaler Spitzenfluss (<i>peak nasal inspiratory flow</i>)
RT	Riechtraining
S	Riechschwelle
SD	Standardabweichung

SDI	Schwellen-, Diskriminations- und Identifikations-Wert
sog.	sogenannte
SVZ	subventrikuläre Zone
u.a.	unter anderem
VAS	visuelle Analog-Skala
VOC	flüchtige organische Verbindungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
WHO-5	WHO-5-Fragebogen
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Gender-Erklärung

In dieser Dissertationsschrift wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit und des Textverständnisses auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen weiblich, männlich und divers (w/m/d) verzichtet. Stattdessen wird das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche männliche Formulierungen gelten dabei, sofern nicht anders kenntlich gemacht, gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Wir Menschen sind im Laufe unseres Lebens den unterschiedlichsten Gerüchen ausgesetzt (Oleszkiewicz et al., 2021). Wie vielen und welcher Art von Gerüchen wir tagtäglich begegnen, hängt dabei unter anderem maßgeblich davon ab, in welcher Umgebung wir uns aufhalten.

Das olfaktorische System verfügt über verschiedene Regenerationsmechanismen, welche es ihm ermöglichen, sich fortlaufend an Veränderungen in der Umgebung anzupassen (Astic & Saucier, 2001; Silbernagl et al., 2018). Trotz der größtenteils unterbewussten Wahrnehmung von Gerüchen (Köster et al., 2014) nimmt der Geruchssinn dennoch einen größeren Stellenwert ein, als wie zunächst vielleicht vermutet. Er beeinflusst die Wahrnehmung unserer Realität und steht in enger Verbindung mit dem Gedächtnis und unseren Emotionen (Silbernagl et al., 2018). An einem bestimmten Parfüm zu riechen, vermag uns in die gemeinsame Zeit mit einer geliebten Person zurückversetzen und der Duft von frisch gemähtem Gras im Frühling kann Glücksgefühle in uns hervorrufen. Doch nicht selten verbinden wir Gerüche auch mit negativen Empfindungen, wie Ekel oder Abneigung - eine Funktion, die der menschliche Organismus sich seit Jahrtausenden im Rahmen der Gefahrenerkennung, beispielsweise durch verdorbene Lebensmittel, zunutze macht (Reed & Knaapila, 2010). Als wichtiger Bestandteil der Geschmackswahrnehmung kommt ihm zudem nicht nur eine wichtige Rolle im Rahmen der Nahrungsaufnahme, sondern auch des Genusserlebens und dem damit einhergehenden Wohlbefinden zu. Zwar bleibt der Verlust der Riechfunktion häufig lange unbemerkt, allerdings führt er erwiesenermaßen zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Rückgang der Lebensqualität (Mai et al., 2022; Neuland et al., 2011).

Dennoch lässt jeder Mensch dem Geruchssinn eine unterschiedlich große Bedeutung zukommen. Während die einen sich wenig bis gar nicht bewusst mit Gerüchen auseinandersetzen, beschäftigen sich andere willentlich mit ihnen und sind im beruflichen Umfeld sogar auf einen funktionsfähigen Geruchssinn angewiesen. Im Gegensatz dazu stehen die Menschen, die sich regelmäßig, zum Beispiel berufsbedingt, in einer Umgebung aufhalten, in welcher wenig bis keine Gerüche zu finden sind. Obgleich einige wenige Studien hinsichtlich des Geruchsentzuges, auch olfaktorische Deprivation genannt, existieren, wurde sie in Bezug auf das berufliche Umfeld bislang nur wenig beleuchtet.

Damit rückt eine Fragestellung in den Fokus des Interesses, die bislang wenig untersucht wurde: Hat der beruflich bedingte, regelmäßige Aufenthalt in einer olfaktorisch reizarmen Umgebung Auswirkungen auf das Riechvermögen und damit verbundene Faktoren wie das Wohlbefinden?

2 Hintergrund

2.1 Das olfaktorische System

2.1.1 Bedeutung des Geruchsinns

Ogbleich die Wahrnehmung von Gerüchen sich beim Menschen größtenteils im Bereich des Unterbewusstseins abspielt (Köster et al., 2014; D. T. Liu et al., 2024), stellt der Geruchssinn dennoch einen wichtigen Bestandteil für die Lebensqualität und das Wohlbefinden dar (Boesveldt & Parma, 2021; Neuland et al., 2011). In der Regel nehmen wir Gerüche nicht primär wahr, um sie bewusst als solche zu identifizieren. Vielmehr dient die Geruchswahrnehmung dazu, zusammen mit den anderen Sinneswahrnehmungen unsere Realität zu formen und zu beeinflussen (Köster et al., 2014).

Bereits im Rahmen der Fortpflanzung kommt dem Geruchssinn eine wichtige Bedeutung zu. Zum einen liefert der Geruch eines potentiellen Partners über die Expression verschiedener HLA-Fragmente auf der Haut Informationen über dessen Genetik, Gesundheitszustand sowie Fruchtbarkeit und kann somit die Partnerwahl beeinflussen (Silbernagl et al., 2018; Sorokowska et al., 2018). Ziel ist es, eine möglichst große genetische Vielfalt zu erlangen, weshalb wir den Körpergeruch von Menschen anziehender finden, die sich genetisch von uns unterscheiden (Kromer et al., 2016; Sorokowska et al., 2018). Zum anderen reagieren Männer sensibler auf weibliche Gerüche, wenn sich diese in der Ovulationsphase befinden, was eine Förderung des Paarungsverhaltens zur Folge hat (Habel et al., 2021; Havlíček et al., 2006).

Auch zwischen unseren Emotionen sowie Erinnerungen und der Wahrnehmung von Gerüchen existiert eine enge Verbindung. Das limbische System spielt dabei eine wichtige Rolle, da es unter anderem (u.a.) für die Bildung von Gedächtnis (Hippocampus) und Emotionen (Amygdala) zuständig ist und mit dem olfaktorischen System interagiert. Sind besondere Emotionen oder Ereignisse mit bestimmten Gerüchen verbunden, kann es dazu kommen, dass diese Gerüche besonders gut im Gedächtnis gespeichert werden. Wiederum kann die Wahrnehmung eines bestimmten Geruchs damit verbundene Erinnerungen oder Emotionen auch noch nach langer Zeit wieder hervorrufen.

Eine besonders wichtige Rolle spielt der Geruchssinn im Rahmen der Nahrungsaufnahme und der damit einhergehenden Lebensqualität (Croy et al., 2014). Der Geruch von Speisen kann Appetit und Hungergefühl anregen sowie die Sekretion von Speichel und Magensaft fördern (Silbernagl et al., 2018). Weiterhin ist er ein wichtiger Bestandteil der Geschmackswahrnehmung. Wenn die olfaktorische Komponente beim Essen durch Verlust oder Verminderung des Riechvermögens fehlt, führt dies dazu, dass das Essen nicht mehr oder anders schmeckt (Zang et al., 2019). Der Appetit ist häufig vermindert (Schiffman & Graham, 2000), das Ess- und Kochverhalten verändert sich und auch Aktivitäten rund um das Essen rücken eher in den Hintergrund des Interesses. Ein Geruchsverlust kann auch die

Freude an einem gesunden Essverhalten maßgeblich beeinflussen und eine Veränderung der Essgewohnheiten herbeiführen (Aschenbrenner et al., 2008). Dies kann wiederum psychische, soziale, aber auch gesundheitliche Folgen haben, was einen der vielen Gründe für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik bei Menschen mit verringertem Riechvermögen darstellt (Auinger et al., 2021; Jung et al., 2014).

Letztlich kommt dem Geruchssinn eine große Bedeutung bei der Erkennung und Vermeidung von Gefahren zu. Ob es verdorbene Lebensmittel oder der Geruch eines Brandes sind - die Wahrnehmung solcher Gerüche kann dazu dienen, potenziell schädigende Stoffe zu erkennen und entsprechend zu reagieren (Reed & Knaapila, 2010).

2.1.2 Anatomie und Physiologie

Das Riechen beinhaltet die Interpretation von luftgetragenen Duftmolekülen durch eine Serie von Kaskaden, welche das Signal letztlich so umwandeln, dass es von verschiedenen Arealen des Gehirns als Geruch wahrgenommen und verarbeitet werden kann.

Im Folgenden wird näher auf die Riechbahn und ihre wichtigsten Komponenten eingegangen.

Duftmoleküle und ihr Weg in die Nase

Ein Geruch setzt sich aus dem Gemisch unterschiedlicher Moleküle zusammen, welche durch die Eigenschaft, flüchtige Verbindungen eingehen zu können, gekennzeichnet sind. Dies ermöglicht ihnen die Verteilung in der Umgebungsluft. Sie unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur und ihren chemischen Eigenschaften, sodass es ihnen möglich ist, an zahlreiche verschiedene Rezeptoren zu binden.

Die Nase stellt die Eintrittspforte für Duftmoleküle dar, weshalb ihre Durchgängigkeit von elementarer Bedeutung für die Wahrnehmung von Gerüchen ist. Die Nasenhaupthöhlen reichen vom Limen nasi bis zu den Choanen, welche den Ort der Einmündung in den Nasenrachenraum darstellen (Schünke et al., 2014). An der lateralen Wand der jeweiligen Nasenhaupthöhle sind die drei Nasenmuscheln lokalisiert, über welche die Ausführungsgänge von Tränengang und Nasennebenhöhlen in die Haupthöhle einmünden (Schünke et al., 2014). Durch die Nasenlöcher, getrennt durch das Septum nasi, gelangen die Moleküle orthonasal mit jedem Atemzug zur Riechschleimhaut (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Das Riechepithel der Riechschleimhaut befindet sich in der Regio olfactoria, welche oberhalb der mittleren Nasenmuschel lokalisiert ist und sich über das Nasendach sowie das kraniale Nasenseptum erstreckt (Lane et al., 2002; Leopold et al., 2000). Bei der Nahrungsaufnahme entfaltete Duftmoleküle können ebenfalls retronasal aus dem Mundraum über die Choanen in diese Region gelangen (Hummel & Welge-Lüssen, 2009), was insbesondere für die Geschmackswahrnehmung unerlässlich ist (Masaoka et al., 2010; Murphy & Cain, 1980). Normalerweise wird der Luftstrom in ruhiger Atmung hauptsächlich durch den unteren

Nasengang geleitet, sodass nur ein kleiner Teil der eingeatmeten Moleküle die Regio olfactoria erreicht. Durch Schnüffeln, das heißt (d.h.) eine forcierte Inspiration durch die Nase, kann ein größeres Atemvolumen generiert und damit ein größerer Anteil an Duftstoffen in die oberen Nasenabschnitte geleitet werden, was eine Verstärkung der Geruchswahrnehmung zur Folge hat (Laing, 1983). Die Schleimhaut in den übrigen Regionen der inneren Nase wird aus mehrschichtigem Flimmerepithel gebildet und als Regio respiratoria zusammengefasst. Im respiratorischen Epithel lokalisierte Becherzellen und seromuköse Drüsen sezernieren stetig eine schleimig-wässrige Schicht, welche die Epitheloberfläche bedeckt. Es besteht zudem aus kinozilientragenden Zellen, welche durch ihren Zilienschlag einen Abtransport von Sekret erzeugen. Dieser spielt eine wichtige Rolle in der unspezifischen Erregerabwehr. (Schünke et al., 2014).

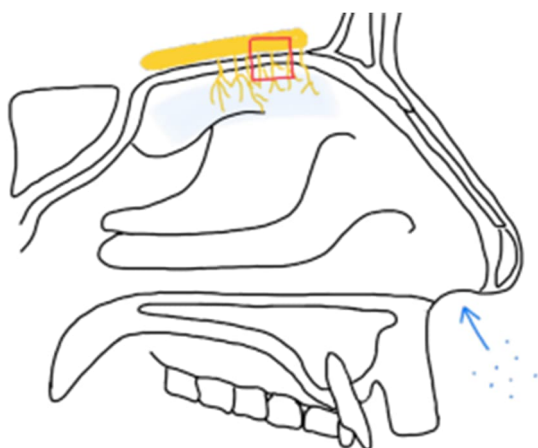


Abbildung 1: Seitenansicht der Nasenhaupthöhle von rechts: Der Bulbus olfactorius (gelb) mit den durch die Lamina cribrosa ragenden Filiae olfactoriae (im Bereich des roten Kästchens) und die am Nasendach und oberen Nasenseptum lokalisierte Regio olfactoria (hellblau schraffiert).

Peripheres olfaktorisches System

Die Riechschleimhaut umfasst ein etwa 2 cm² großes Areal. Es besteht aus einem mehrschichtigen Epithel mit vier Zelltypen (Geruchssinneszellen, Basalzellen, Stützzellen und Mikrovillizellen), einer Lamina propria und Glandulae olfactoriae, den sogenannten (sog.) Bowman-Drüsen (Schünke et al., 2014), mit der Funktion speziellen Riechschleim zu sezernieren (Getchell & Getchell, 1992). Die Geruchssinneszellen, auch Olfaktorische Rezeptorneurone (ORN) genannt, stellen das erste Neuron der Riechbahn dar. Die Besonderheit liegt in ihrer lebenslangen Regenerationsfähigkeit, da sie sich durch Differenzierung aus den teilungsfähigen Basalzellen in einem regelmäßigen Zyklus nachbilden können (Curtis et al., 2007; Hummel & Welge-Lüssen, 2009; Lüllmann-Rauch & Asan, 2003). Es handelt sich um bipolare Neurone mit einem langen, unmyelinisierten Axon und einem kurzen

Dendriten. Am apikalen Pol besitzt das dendritische Ende 5-20 unbewegliche Zilien, welche in die Riechschleimhaut integriert und mit Riechschleim bedeckt sind. Die olfaktorischen Rezeptorproteine, welche die Duftstoffe binden und eine Signaltransduktion vermitteln, liegen in den Zilien der Sinneszellen (Schünke et al., 2014). Somit müssen die Duftmoleküle den Riechschleim erst passieren, bevor sie an die Rezeptoren der ORN binden können. Der Transport der hydrophoben Moleküle durch diese wässrige Barriere wird durch ihre Bindung an sog. Odorant-binding-proteins (OBP) gewährleistet (Bianchet et al., 1996; Pelosi, 1998). Das axonale Ende bündelt sich gemeinsam mit den Axonen benachbarter ORN und bildet die sog. Filae olfactoriae, bevor diese die Lamina cribrosa des Siebbeins durchziehen und als Gesamtheit den Nervus olfactorius (N.I.) darstellen (Schünke et al., 2014).

Signaltransduktion

Das Duftmolekül stellt einen chemischen Reiz dar, welcher, um weitergeleitet und interpretiert werden zu können, zunächst in ein elektrisches Signal umgewandelt werden muss. Dieser Schritt findet in den Geruchssinneszellen statt und wird als chemo-elektrische Signaltransduktion bezeichnet.

Die Geruchssinneszellen verfügen über spezifische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in der Zilienmembran, die für die Bindung der eintreffenden Duftmoleküle verantwortlich sind. Es existieren mehrere hundert verschiedene Rezeptortypen, wobei jede Zelle jeweils nur einen Rezeptortypen exprimiert (Chess et al., 1994; Schünke et al., 2014). Sobald ein Duftstoff an den entsprechenden Rezeptor bindet, wird das G-Protein aktiviert, was wiederum die Aktivierung des Enzyms Adenylatcyclase zur Folge hat. Das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP), ein secondary messenger, wird gebildet und führt durch seine Bindung an die Zilienmembran zur Öffnung von Ionenkanälen (cyclic nucleotide-gated ion channels, CNG-Kanäle) und folglich zum Einstrom von Natrium- (Na^+) und Kalzium-Ionen (Ca^{2+}) in den Intrazellulärraum der Sinneszelle (Firestein & Shepherd, 1991). Folglich wird die Zelle depolarisiert. Weiterhin werden mit zunehmender Ca^{2+} -Konzentration auch Ca^{2+} -gesteuerte Chlorid-Kanäle (Cl^-) geöffnet. Der Cl^- -Ausstrom aus der Zelle bewirkt eine weitere Verstärkung der Depolarisation. Die somit ausgelösten Aktionspotentiale werden über die Axone und letztlich über den N. olfactorius weitergeleitet (Silbernagl et al., 2018). Wird eine bestimmte Ca^{2+} -Konzentration erreicht, limitiert dies die Signaltransduktion und der Prozess wird beendet. Das cAMP wird enzymatisch abgebaut, sodass die Ionenkanäle trotz anhaltendem Duftreiz geschlossen werden und erst bei erneut eintreffendem Reiz wieder geöffnet werden können. Dieser Mechanismus wird als Adaptation bezeichnet. Darunter versteht man eine Gewöhnung an Gerüche, sodass diese schnell nur noch zu einem Bruchteil bewusst wahrgenommen werden, bis sie schlussendlich gänzlich in den Bereich des Unterbewusstseins wandern.

Zentrales olfaktorisches System

Der Nervus olfactorius mündet in der vorderen Schädelgrube in den ebenfalls paarig angelegten Bulbus olfactorius (BO), eine kolbenartige Ausstülpung des Telenzephalons (Schünke et al., 2014). Der BO, genauer gesagt die darin liegenden Glomeruli, stellen den Ort der ersten neuronalen Verschaltung dar. Glutamaterge exzitatorische Synapsen zwischen Axonen mehrerer ORN gleicher Rezeptorselektivität und Dendriten mehrerer Mitral- und Büschelzellen (= zweites Neuron) bilden ein Glomerulum (Hummel & Welge-Lüssen, 2009). Etwa 1000 Axone verschalten auf eine Mitral- bzw. (beziehungsweise) Büschelzelle, wodurch eine starke Informationsreduktion erreicht wird. Weiterhin werden Signale über gaba- und dopaminerge inhibitorische Synapsen mit Körner- und periglomerulären Zellen gehemmt. Dieser Mechanismus findet ebenfalls in den Glomeruli statt und wird als laterale Inhibition bezeichnet. Er dient der Kontrastverstärkung und damit der besseren Diskrimination unterschiedlicher Duftstoffe (Silbernagl et al., 2018).

Die Weiterleitung des Signals erfolgt über die Axone der Mitral- und Büschelzellen, welche den Tractus olfactorius bilden. Dieser teilt sich im Trigonum olfactorium wiederum in die Striae olfactoriae medialis und lateralis auf, welche unterschiedliche Projektionsziele im olfaktorischen Kortex besitzen. Dazu zählen der Nucleus olfactorius anterior, das Tuberculum olfactorium, Teile von Amygdala und Cortex entorhinalis sowie der Cortex piriformis, welcher eines der Hauptzielgebiete unter den sekundär olfaktorischen Strukturen darstellt (Schünke et al., 2014). In diesen Arealen findet die primäre Verarbeitung des Geruchsreizes statt. Schließlich projiziert der sekundäre olfaktorische Kortex auf weitere Hirnareale, die als tertiäre olfaktorische Strukturen zusammengefasst werden und die Grundlage für die Erkennung und Integration des Geruchs darstellen. Durch die Verbindung zum limbischen System können die Geruchseindrücke beispielsweise mit Emotionen oder Erinnerungen verknüpft werden (Silbernagl et al., 2018). Anders als bei anderen Sinnesmodalitäten können auch unbewusst wahrgenommene Gerüche verarbeitet werden, da Informationen unter Umgehung des Thalamus direkt ungefiltert in das limbische System oder die Großhirnrinde projiziert werden können (Albrecht & Wiesmann, 2006).

Abbildung 2 zeigt abschließend eine schematische Darstellung der Riechbahn und ihrer wichtigsten Komponenten.

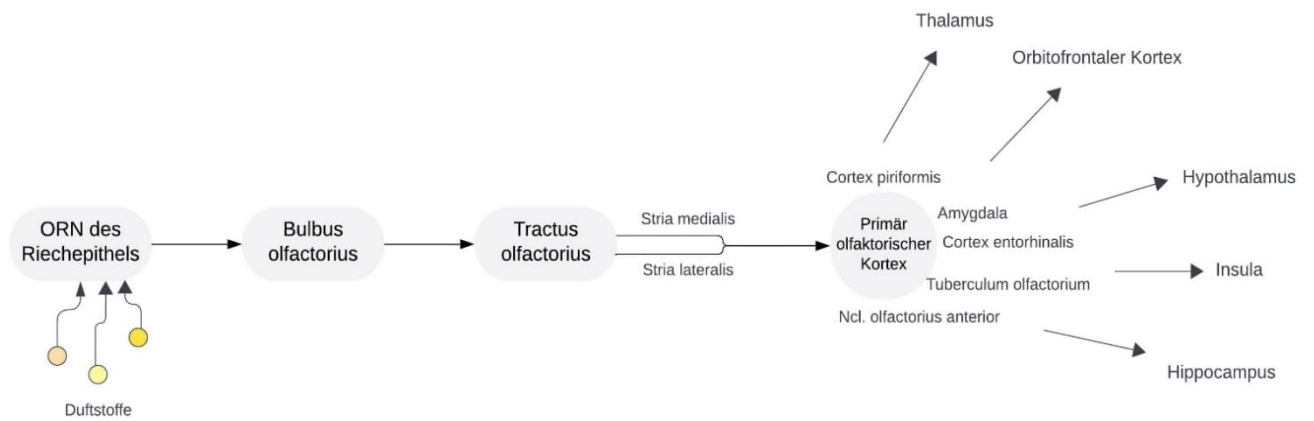


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Riechbahn und ihrer wichtigsten Komponenten

2.1.3 Einflussfaktoren auf das Riechvermögen

Es existieren zahlreiche Faktoren, die den Geruchssinn beeinflussen können. Die Folge ist zumeist eine passagere oder häufiger persistierende und teilweise progrediente Verschlechterung des Riechvermögens. Zu den wohl wichtigsten Einflussfaktoren gehören Alter und Geschlecht, aber auch angeborene Fehlbildungen oder organische und psychische Erkrankungen können sich negativ auf die Riechleistung auswirken. Im Folgenden wird kurz auf die wichtigsten Aspekte eingegangen.

Alter

Die Reduktion der chemosensorischen Funktionsfähigkeit im Sinne von Geruchs- und Geschmacksstörungen geht oftmals, wenn auch unterbewusst, mit einem Verlust an Lebensqualität einher. Ihre Prävalenz steigt mit dem Alter. So lag laut Murphy et al. die Prävalenz von Riechstörungen unter den 80- bis 97-Jährigen bei 62.5 % (Murphy et al., 2002). Ähnliche Ergebnisse erzielte eine neuere Studie, in der mehr als die Hälfte der 65- bis 80-Jährigen und drei Viertel der über 80-Jährigen von einer Riechstörung betroffen waren (Doty, 2018). Dabei fällt auf, dass dieses Ausmaß an Funktionsverlust häufig unbemerkt bleibt und sich demnach nicht deckungsgleich mit der Selbsteinschätzung der untersuchten Personen verhält (Nordin et al., 1995; Shu et al., 2009; Toro et al., 2023). Die Reduktion der olfaktorischen Leistungsfähigkeit beginnt jedoch weitaus früher und verläuft sukzessive, was eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen selbstbewertetem und tatsächlichem Riechvermögen im Alter darstellt (Cain & Stevens, 1989). Sie zeigt sich sowohl in der Abnahme des Schwellenwerts als auch in der Abnahme des Vermögens, Gerüche korrekt zu identifizieren oder voneinander zu unterscheiden (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019).

Insgesamt ist die Genese der sog. Presbyosmie, also der altersassoziierten Geruchsstörung, multifaktoriell bedingt. Zum einen liegt eine Erklärung in der Veränderung des Riechepithels und den darin befindlichen ORN. Mit zunehmendem Alter steigt die Apoptoserate der ORN, während ihre Regenerationsfähigkeit zugleich abnimmt (Robinson et al., 2002). Weiterhin kommt es zu einer Verringerung der vaskulären und nervalen Versorgung der Riechschleimhaut, welche mit der Zeit mosaikartig von metaplastischem respiratorischem Epithel durchsetzt wird (Fitzek et al., 2022; Paik et al., 1992). Die Folge ist eine Reduktion der funktionsfähigen Schleimhaut. Ebenso wie andere zerebrale Strukturen verändert wahrscheinlich auch der BO im Laufe des Alterungsprozesses seine Form, was ebenfalls mit einer Veränderung der Riechfunktion assoziiert ist (Yan et al., 2022).

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts und dessen Einfluss auf das Riechvermögen existieren unterschiedliche und teilweise gegensätzliche Ergebnisse. Im Allgemeinen wird dem weiblichen Geschlecht jedoch tendenziell eher eine bessere Riechleistung zugesprochen als dem männlichen (Doty et al., 1984). Dies wird u.a. auf den Einfluss hormoneller Veränderungen sowohl durch den Menstruationszyklus als auch durch eine mögliche regelmäßige Einnahme von Kontrazeptiva zurückgeführt (Derntl et al., 2013).

Bei stärkerer Aktivierung einiger spezifischer Hirnareale im Rahmen der Geruchsdarbietung konnte auf funktioneller Ebene zwar eine Überlegenheit des weiblichen Geschlechts nachgewiesen werden (Yousem et al., 1999), dennoch steht im Gegensatz dazu oftmals die Hypothese, dass Frauen dem Geruchssinn und der Erkennung potentiell schädigender Stimuli von Grund auf mehr Aufmerksamkeit schenken (Ohla & Lundström, 2013).

Noxen

Auch für Noxen wie das Rauchen lassen sich unterschiedliche Ergebnisse finden. Während einige Studien zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Riechleistung zwischen Rauchern und Nichtrauchern gibt (Schriever et al., 2013), erzielten andere Studien gegenteilige Ergebnisse (Çengel Kurnaz et al., 2021; Doty et al., 1984; Katotomichelakis et al., 2007).

Weitere Studien konnten nachweisen, dass Raucher im Vergleich mit Nichtrauchern und Menschen, die in der Vergangenheit geraucht haben, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Riechstörung aufweisen (Ajmani et al., 2017; Fjaeldstad et al., 2021). Bereits in Versuchen mit Ratten konnte nachgewiesen werden, dass eine regelmäßige Exposition gegenüber Tabakrauch die Apoptoserate der ORN drastisch erhöht, sodass eine Erschöpfung der Regenerationskapazitäten die Folge ist (Ueha et al., 2018; Vent et al., 2004).

Schriever et al. beschrieben im Jahr 2013 zudem vergleichsweise kleinere Riechkolben unter Rauchern als unter Menschen ohne Raucheranamnese. In Bezug auf die Riechleistung zeigten sich dabei keine Unterschiede, was darauf hindeuten könnte, dass Rauchen das olfaktorische System negativ beeinflusst, noch bevor es sich anhand von Riechtestungen objektivieren lässt (Schriever et al., 2013).

Entzündungen und Infektionen

Die chronische Rhinosinusitis (CRS) mit oder ohne Polypen stellt eine der häufigsten Ursachen für ein vermindertes Riechvermögen dar und beschreibt eine chronisch-entzündliche Erkrankung, welche die Schleimhaut der Nase und Nasennebenhöhlen betrifft. Ursächlich ist zum einen der gestörte Transport der Duftmoleküle zum Riechepithel, welcher wiederum durch Obstruktionen im Rahmen der Schleimhautschwellung und/oder Polypen

bedingt ist. Zum anderen führt die Entzündungsreaktion mit Einwanderung von zahlreichen Mediatoren zu einer histologischen Veränderung des olfaktorischen Epithels und somit zu einer Schädigung der ORN und ihrer Regenerationsfähigkeit (Kern, 2000).

Ähnliche Mechanismen finden sich auch bei Atemwegsinfektionen. Diese können zum einen zu einer passageren Riechstörung führen, die nach Ausheilung des Infektes reversibel ist. Im Gegensatz dazu steht eine persistierende Riechstörung. Dabei wird angenommen, dass es durch Toxine, zumeist viralen Ursprungs, ebenfalls zu einer direkten Schädigung der Riechschleimhaut bzw. der ORN kommt (Stuck et al., 2023).

Neurodegenerative Erkrankungen

Nicht selten stehen Riechstörungen im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen. Als eines der ersten klinischen Symptome geht eine Verringerung des Riechvermögens den klassischen, meist motorischen und kognitiven Hauptsymptomen dieser Erkrankungen häufig um viele Jahre voraus (Doty et al., 1995; Laroche et al., 2020; Pacyna et al., 2023).

Aus diesem Grund gelten Riechstörungen als wichtige potenzielle Indikatoren im Rahmen der frühen Detektion neurodegenerativer Erkrankungen. Insbesondere für das idiopathische Parkinson-Syndrom können Riechstörungen als zuverlässige diagnostische Marker genutzt und anhand der klassischen orthonasalen Riechtestung objektiviert werden (Haehner et al., 2009; Mahlknecht et al., 2016). Zudem deuten Studien darauf hin, dass Riechstörungen einen diagnostischen Nutzen im Hinblick auf die Differenzialdiagnose zwischen dem Parkinson-Syndrom und anderen Bewegungsstörungen haben könnte (Haehner et al., 2014).

Auch sind Riechstörungen charakteristisch für verschiedene Formen der Demenz, welche ebenfalls zu den neurodegenerativen Erkrankungen zählen (Bouhaben et al., 2024; Doty et al., 1987; McLaughlin & Westervelt, 2008). Zu nennen sind hier die Alzheimer-Demenz, die Lewy-Körperchen-Demenz sowie die frontotemporale Demenz.

Psychische Erkrankungen

Mehr als 280 Millionen Menschen weltweit leiden unter Depressionen (WHO 2023, o. J.). Somit stellt die Depression einen der wichtigsten Vertreter der psychischen Erkrankungen im Hinblick auf die Beeinflussung des olfaktorischen Systems dar.

Olfaktorische Veränderungen im Rahmen von Depressionen lassen sich u.a. dadurch erklären, dass emotionale und olfaktorische Verarbeitungswege wichtige anatomische Komponenten teilen (Croy & Hummel, 2017). Olfaktorische Informationen umgehen größtenteils den Thalamus und projizieren direkt ungefiltert in Hirnareale, die an der Steuerung von Emotionen und möglicherweise auch der Stimmung beteiligt sind (Athanasassi et al., 2021; Soudry et al., 2011). Eine Verminderung der Umsatzraten von olfaktorischen Rezeptoren

sowie der olfaktorischen Aufmerksamkeit führen zu einer Beeinträchtigung des Geruchssinns. Auf der anderen Seite kann der Riechkolben als Marker einer erhöhten Vulnerabilität für Depressionen genutzt werden (Croy & Hummel, 2017), da das Volumen des Riechkolbens von Patienten mit Depressionen signifikant verringert ist (Negoias et al., 2010).

Allerdings verläuft die Interaktion zwischen Depressionen und dem Geruchssinn nicht nur in eine Richtung. Umgekehrt kann eine Riechstörung jedweder Genese, je nach Ausmaß und individuellen Faktoren, zu einer Verminderung des Wohlbefindens, der Lebensqualität und schlussendlich zu Depressionen führen (Auinger et al., 2021; Frasnelli & Hummel, 2005; Jung et al., 2014).

Weitere Einflussfaktoren

Traumata, insbesondere Schädel-Hirn-Traumata, können über verschiedene Mechanismen zu einer Riechstörung bis hin zum vollständigen Verlust des Geruchssinnes, zum Beispiel (z.B.) bei Abriss des BO, führen. Auch ausgedehnte Operationen im Bereich der Nase oder des Larynx mit dessen vollständiger Entfernung, Fehlstellungen wie einer Nasenseptumdeviation oder bestimmte Medikamente können einen Einfluss auf das Riechvermögen haben (Gürbüz et al., 2022; Schiffman, 2018; Veyseller et al., 2012).

Darüber hinaus existieren angeborene Fehlbildungen, die zu einer Hyp- bis Anosmie führen können. Betroffen ist beispielsweise der BO, wobei zwischen einer Hypoplasie und einer Aplasie bzw. Agenesie unterschieden wird. Letzteres geht in der Regel mit einem vollständigen Fehlen des Geruchssinnes einher. Nicht selten liegt diese Art von Fehlbildungen auch im Rahmen von syndromalen Erkrankungen vor. Eines der häufigsten ist das sog. Kallmann-Syndrom, welches aufgrund eines hypogonadotropen Hypogonadismus und Anomalien des BO mit Unfruchtbarkeit und einer Anosmie einhergeht.

2.1.4 Neuronale Plastizität

Über das gesamte Leben hinweg befindet sich unser Gehirn, zwischen der Reorganisation bestehender Signalwege und der Bildung neuer Verbindungen, in einem ständigen Wandel. „Neuronale Plastizität“ beschreibt die überlebensnotwendige Fähigkeit des Nervensystems, sich mithilfe verschiedener Mechanismen stetig zu verändern und an die vorherrschenden Gegebenheiten anzupassen.

Es handelt sich um einen dynamischen und lebenslangen Prozess, der den Erhalt der Funktionsfähigkeit zu jedem Zeitpunkt gewährleisten soll – selbst und insbesondere dann, wenn diese durch bestimmte Faktoren gefährdet ist. Zu diesen Faktoren gehören beispielsweise direkte oder indirekte Schädigungen, Veränderungen der Umweltbedingungen, aber auch der ganz natürliche Alterungsprozess.

Die Veränderungen können dabei strukturellen oder funktionellen Ursprungs sein. Zellerneuerungen, das Wachstum von Axonen oder Dendriten sowie die Ausbildung neuer Synapsen stellen Mechanismen der strukturellen Plastizität dar. Jedoch können nicht nur neue neuronale Verbindungen hergestellt werden – auch die Funktionen einer geschädigten Region können durch andere Regionen übernommen werden. Damit die neue Region die entsprechenden Funktionen erlernen kann, wird die Aktivität der beteiligten Neuronen verändert. Dabei handelt es sich um einen funktionellen Mechanismus.

Der neuronalen Plastizität kommt in verschiedenen Lebensabschnitten eine unterschiedliche Bedeutung zu. Im Kindesalter spielt sie eine wesentliche Rolle in der Entwicklung und ist in dieser Phase daher am stärksten ausgeprägt. Aufgrund ihrer hohen Neuroplastizität können Kinder besonders schnell neue Fähigkeiten erlernen und sind deutlich anpassungsfähiger in Bezug auf die Kompensation verlorener Funktionen. Umgekehrt hat eine Abschirmung gegenüber sensorischen Reizen in dieser bedeutenden Phase der Entwicklung – der sog. „kritischen Phase“ – deutlich schwerwiegendere Konsequenzen als im Erwachsenenalter, sodass dauerhafte Defizite die Folge sein können (Hübener & Bonhoeffer, 2014; Wilson & Wood, 1992).

Im Erwachsenenalter hingegen sind die fundamentalen Entwicklungsprozesse abgeschlossen, weshalb die Neuroplastizität und die damit verbundene Anpassungsfähigkeit geringer ausgeprägt sind. Aus diesem Grund wird das Erlernen komplexerer Fähigkeiten mit zunehmendem Alter schwieriger und zeitaufwändiger. Allerdings beruht die Plastizität auf Lernprozessen, sodass das wiederholte Ausführen einer bestimmten Tätigkeit mit einer Funktionssteigerung einher geht (Livneh & Mizrahi, 2011).

Auch das olfaktorische System ist bis ins hohe Lebensalter anpassungsfähig. Ihm wird die Besonderheit zugesprochen, auch im Erwachsenenalter kontinuierlich Neurogenese betreiben (Lötsch et al., 2014) und somit die Riechleistung steigern zu können (Delon-Martin et al., 2013).

In Tierstudien wurde dieser Mechanismus bereits deutlich früher nachgewiesen, während die Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus lange kontrovers diskutiert wurde und noch immer Gegenstand aktueller Forschung ist (Huart et al., 2019). Mittlerweile wird allerdings davon ausgegangen, dass Neurogenese in mindestens 3 Regionen, sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems, stattfindet: Im olfaktorischen Epithel, im BO und in der subventrikulären Zone (SVZ) der lateralen Ventrikel.

Im Folgenden wird genauer auf die zugrunde liegenden Mechanismen eingegangen.

Das olfaktorische Epithel

Das olfaktorische Epithel verfügt über die Fähigkeit, sich stetig zu regenerieren, obgleich die Lebensspanne der ORN begrenzt ist. Sie können sich jedoch durch Differenzierung aus den teilungsfähigen Basalzellen in einem regelmäßigen Zyklus nachbilden und somit die olfaktorische Funktionsfähigkeit trotz kontinuierlichen Zelluntergangs längerfristig aufrechterhalten.

Dies ist besonders wichtig, da nicht nur alterungsbedingte Zellveränderungen, sondern auch extrinsische Einflüsse zu einem Untergang der ORN führen können. Als einzige Neurone sind sie der Umwelt aufgrund ihrer Lage unmittelbar ausgesetzt, was sie besonders anfällig für schädigende Einflüsse wie Luftschadstoffe, Viren, andere Pathogene oder Traumata macht (Huart et al., 2013).

Allerdings kann die Regenerationsfähigkeit des olfaktorischen Epithels nicht lebenslang vollständig durch diesen Mechanismus kompensiert werden. Sie nimmt mit zunehmendem Alter ab, was sich schließlich auch in einer reduzierten Riechfunktion widerspiegeln lässt. Ursächlich hierfür ist eine Reduktion der funktionsfähigen Schleimhaut bei zugleich steigender Apoptoserate der ORN (Fitzek et al., 2022; Paik et al., 1992; Robinson et al., 2002).

Der Bulbus olfactorius

Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass der BO ein großes Ausmaß an Plastizität aufweist. Indem er die einzige Verbindung zwischen dem peripheren und zentralen olfaktorischen System darstellt, kommt ihm eine zentrale Rolle in der Verarbeitung olfaktorischer Informationen zu (Huart et al., 2013).

Mittels bildgebender Verfahren, insbesondere der Magnetresonanztomografie (MRT), gelingt es heutzutage auf einfache Art und Weise, den BO auch unter makroskopischen Gesichtspunkten zu untersuchen. So konnte anhand von MRT-Studien nicht nur gezeigt werden, dass der BO eine äußerst plastische Struktur ist, sondern auch, dass sich sein Volumen in Abhängigkeit der olfaktorischen Funktionsfähigkeit – auch altersunabhängig – verändert (Buschhüter et al., 2008; Haehner et al., 2008).

Rombaux et al. konnten zudem zeigen, dass das Volumen mit der Dauer des Riechverlustes abnimmt (Rombaux et al., 2006). Auch bei Kindern konnte eine Korrelation zwischen Riechleistung und Volumen des BO nachgewiesen werden (Hummel et al., 2011). Zahlreiche Pathologien, die sich negativ auf das Riechvermögen auswirken, stehen in Verbindung mit einem verminderten BO-Volumen. Zu nennen sind insbesondere posttraumatische, sinunasale, postinfektiöse, neurodegenerative sowie psychische Erkrankungen (Askar et al., 2015; Mueller, Abolmaali, et al., 2005; Mueller, Rodewald, et al., 2005). Auf einige wurde bereits in Kapitel 2.1.3 näher eingegangen.

Es wird vermutet, dass die Plastizität des BO von zwei Einflusswegen unterschiedlichen Ursprungs abhängig ist (Huart et al., 2019):

Ursachen für eine verminderte olfaktorische Stimulation der ORN führen über verminderten Input sekundär zu einer Volumenreduktion des BO. Sie werden als zentripetale Einflüsse oder sog. „*bottom-up effect*“ zusammengefasst. Da sie peripheren Ursprungs sind, stehen sie insbesondere in Verbindung mit einer verminderten Geruchsschwelle. Gudziol et al. konnten zudem nachweisen, dass im Falle einer Reversibilität – z. B. durch Behandlung einer CRS – eine Verbesserung der peripheren olfaktorischen Funktion wieder zu einer Volumenzunahme des BO führen kann (Gudziol et al., 2009).

Im Gegensatz dazu stehen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie die Depression oder Temporallappenepilepsie. Diese werden als zentrifugale Einflüsse oder „*top-down effect*“ beschrieben und können ebenfalls zu signifikanten Veränderungen des Riechkolbens führen (Hummel, Henkel, et al., 2013; Negoias et al., 2010).

Darüber hinaus scheint sich der BO auch im Laufe des Lebens zu verändern. Während Buschhüter et al. Probanden zwischen 19 und 79 Jahren untersuchten, konzentrierte sich die Studie von Hummel et al. auf Kinder und Jugendliche zwischen dem ersten und 17. Lebensjahr. Betrachtet man die Ergebnisse beider Studien wird deutlich, dass Riechleistung und Volumen des BO bis in das Jugendalter zunehmen, während ab einem höheren Lebensalter eine Abnahme beider Parameter zu verzeichnen ist (Buschhüter et al., 2008; Hummel et al., 2011). Diese Ergebnisse verdeutlichen die hohe Plastizität des BO.

All diese Volumenveränderungen lassen sich u.a. durch die Existenz neuraler Progenitorzellen und Stammzellen erklären. Sie konnten aus dem BO isoliert werden, besitzen die Fähigkeit zur Multipotenz und Regeneration und ermöglichen somit die sog. *Intrinsische bulbäre Plastizität* (Huart et al., 2013; Z. Liu & Martin, 2003; Pagano et al., 2000).

Die subventrikuläre Zone

Auch in der SVZ, genauer gesagt in der Wand der Seitenventrikel, konnten Stammzellen nachgewiesen werden. Diese können sich u.a. zu Neuroblasten differenzieren, welche über einen speziellen, nach rostral verlaufenden Migrationspfad, den sog. „*Rostral Migratory Stream*“, in Richtung des BO wandern (Curtis et al., 2007; Lois & Alvarez-Buylla, 1994).

Dort erfolgt eine weitere Differenzierung zu inhibitorischen Interneuronen des Periglomerularzell- und Körnerzelltyps (Luskin, 1993). Sie sind ebenfalls von großer Bedeutung für die Plastizität des BO und somit des olfaktorischen Systems.

Einige Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie z.B. das Parkinson Syndrom, führen, wie zuvor beschrieben, zu einer Verminderung des Riechvermögens. Ein zugrunde liegender Mechanismus liegt u.a. in einer Reduktion sowohl der Proliferation der Stammzellen in der SVZ als auch der Migration der Neuroblasten. Die daraus resultierende verminderte

Neurogenese im BO führt v.a. zu einer gestörten Diskrimination von Gerüchen, was als frühes Zeichen des Parkinson-Syndroms gilt (Curtis et al., 2007).

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass Neuronale Plastizität sowohl die Rehabilitation verloren gegangener als auch den Erwerb neuer Funktionen sicherstellt. Sie ist direkt empfindlich gegenüber Erfahrungen sowie externen Stimuli und beruht somit wesentlich auf Lernprozessen.

2.1.5 Nasenatmung und nasale Durchgängigkeit

Für den Geruchssinn sind die Nasenatmung und in diesem Zusammenhang auch die nasale Durchgängigkeit von fundamentaler Bedeutung. In ruhiger Atmung wird der eingeatmete Luftstrom hauptsächlich durch den unteren und mittleren Nasengang über die Choanen in den Nasenrachen geleitet. Somit erreicht nur ein kleiner Teil der eingeatmeten Duftmoleküle die Regio olfactoria. Durch eine forcierte Inspiration durch die Nase, dem sog. „Schnüffeln“, kann ein größeres Atemvolumen generiert werden, welches durch Verwirbelung in die oberen Nasenabschnitte geleitet wird. Ein größerer Anteil der Duftmoleküle gelangt so in die Regio olfactoria, was eine Verstärkung der Geruchswahrnehmung zur Folge hat.

Die nasale Durchgängigkeit ist mit dem Volumen der Nasenhöhle gleichzusetzen. Sie unterliegt einem stetigen Wandel im Rahmen des sog. nasalen Zyklus. Dabei kommt es in einem etwa sechsständigen Rhythmus im Seitenwechsel zu einem An- und Abschwollen der nasalen Schleimhaut, insbesondere des Nasenseptums und der Nasenmuscheln (Schünke et al., 2014). Durch die gesteigerte Durchblutung und das Anschwellen des venösen Plexus können wichtige Funktionen der Nasenatmung gewährleistet werden. Dazu gehören v.a. die Befeuchtung und Erwärmung der eingeatmeten Luft, bevor diese in die unteren Atemwege weitergeleitet wird. Aus diesem Grund nimmt die nasale Durchgängigkeit beispielsweise bei kälteren Temperaturen deutlich ab (Chu et al., 2010; Olsson & Bende, 1985).

Im Allgemeinen existieren zahlreiche Einflussfaktoren auf die nasale Durchgängigkeit. Dazu gehören anatomisch bedingte Veränderungen wie die Nasenseptumdeviation, aber auch zahlreiche Erkrankungen, die zu einer Schwellung der Nasenschleimhaut und somit einer Verlegung der Nasenhaupthöhle führen. Zu nennen sind hier akute, chronische oder allergische Rhinitiden sowie Nasenpolypen. Auch Tumore können die Nasenhaupthöhle verlegen und die nasale Durchgängigkeit beeinträchtigen.

Die subjektive Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit korreliert häufig nicht mit den objektivierten Messwerten (Sipilä et al., 1995). Daher sollte neben der Evaluation des subjektiven Empfindens über die numerische Rating-Skala (NRS) oder die visuelle Analog-Skala (VAS) je nach Fragestellung auch immer eine Objektivierung erfolgen. Neben der

Rhinomanometrie ist vor allem das Peak Nasal Inspiratory Flowmeter (PNIF-Meter) eines der meist genutzten Untersuchungstechniken, um die nasale Durchgängigkeit zu objektivieren (Ottaviano et al., 2022).

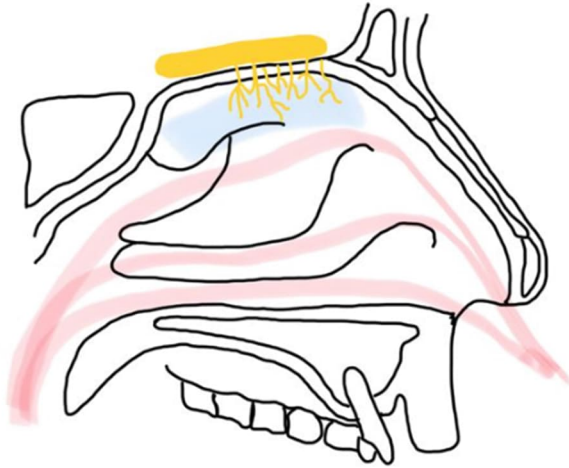


Abbildung 3: Luftstrom durch die Nasenhöhle während der Inspiration (rot schraffiert) bei Seitenansicht der Nasenhaupthöhle von rechts: Der Bulbus olfactorius (gelb) mit den durch die Lamina cribrosa ragenden Filiae olfactoriae und die am Nasendach und oberen Nasenseptum lokalisierte Regio olfactoria (hellblau schraffiert).

2.2 Olfaktorische Stimulation

2.2.1 Allgemeines zur Steigerung von Riecheindrücken

Eine vermehrte Exposition gegenüber Gerüchen bewirkt eine Steigerung von Riecheindrücken. Sie kann aktiv oder passiv erfolgen sowie natürlichen oder artifiziellen Ursprungs sein. Eine regelmäßige olfaktorische Stimulation kann über Mechanismen der neuronalen Plastizität zu einer verbesserten olfaktorischen Funktionalität führen.

Jedoch stehen dabei zwei Beobachtungen im Gegensatz zueinander: Zum einen führt eine wiederholte Duftexposition zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber dem Stimulus. Die Folge ist eine reversible Verminderung der subjektiv wahrgenommenen Geruchsintensität bei angehobener Wahrnehmungsschwelle (Dalton, 2000; Dalton & Wysocki, 1996; Mignot et al., 2021; Pellegrino et al., 2017). Man spricht dabei von Adaptation, Habituation oder auch Desensibilisierung. Hintschich et al. konnten darüber hinaus zeigen, dass dieser Gewöhnungseffekt mit zunehmendem Alter stärker ausgeprägt ist (Hintschich et al., 2024).

Im Gegensatz dazu steht die sog. Induktion. Sie beschreibt das Phänomen, dass nach regelmäßiger olfaktorischer Stimulation mit einem bestimmten Duftstoff die

Wahrnehmungsschwelle für diesen weiter gesenkt wird (Stafford et al., 2020; Wang et al., 2004). Darüber hinaus besteht sogar die Möglichkeit, die Fähigkeit zu erlangen, einen bestimmten Geruch wahrzunehmen, welcher initial nicht wahrgenommen werden konnte (Wysocki et al., 1989). Eine Erkenntnis, die man sich heutzutage im Rahmen der Behandlung von Riechstörungen nicht selten zunutze macht. Nicht zuletzt kann allein die bewusstere Wahrnehmung von alltäglichen Gerüchen den Geruchssinn verbessern (Oleszkiewicz et al., 2021).

Auch in der Therapie von psychischen oder kognitiven Störungen kann die olfaktorische Stimulation Anwendung finden. Gerüche können sich positiv auf das Wohlbefinden auswirken und das Gedächtnis anregen. Sie sind häufig eng mit Erinnerungen verbunden und können helfen, das emotionale Gleichgewicht zu stabilisieren. So konnten einige Studien beispielsweise den positiven Einfluss der olfaktorischen Stimulation auf den Abruf autobiographischen Wissens bei Patienten mit Alzheimer (Glachet et al., 2019; Glachet & El Haj, 2022) oder auf den Umgang mit Angststörungen – sowohl bei Tieren als auch bei Menschen – nachweisen (Gatto et al., 2022; Shin & Shin, 2016).

In den folgenden Kapiteln wird näher auf die Bedeutung der olfaktorischen Stimulation im Rahmen der beruflichen sowie klinischen Anwendung eingegangen.

2.2.2 Der Geruchssinn im beruflichen Umfeld

Während einige Menschen in ihrem Beruf auf einen funktionsfähigen Geruchssinn angewiesen sind und diesen intensiv nutzen müssen, sind andere in ihrem beruflichen Umfeld lediglich intensiven Gerüchen ausgesetzt, ohne dass ihr Riechvermögen eine höhere Relevanz für die Ausübung des Berufes besitzt. Für beide Fälle existieren einige Studien, die den Einfluss der Geruchsexposition auf das olfaktorische System in vielerlei Hinsicht beleuchten.

Beruflich bedingte Nutzung des Geruchssinns

Hummel et al. beschäftigten sich bereits im Jahr 2004 mit der Frage, ob Menschen mit einem beruflichen Interesse an Gerüchen eine höhere olfaktorische Sensitivität aufweisen. Dazu wurden Verkäuferinnen einer Parfümerie vor und nach einem Arbeitstag hinsichtlich ihres Riechvermögens untersucht und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Studie ergab zwar, dass die Geruchsexposition innerhalb eines Arbeitstages keinen signifikanten Einfluss auf das Riechvermögen hatte, jedoch erzielten die Parfümverkäuferinnen zumindest in der Diskrimination von Gerüchen bessere Ergebnisse als die Kontrollen (Hummel, 2004).

Auch Wein-Experten wie Sommeliers waren den Kontrollen hinsichtlich ihrer Diskriminations- sowie Identifikationsfähigkeit überlegen (Bende & Nordin, 1997; Parr et al., 2002). Obgleich bei diesen Personen aufgrund ihrer intensiveren Auseinandersetzung mit Gerüchen ebenfalls

eine Überlegenheit hinsichtlich ihrer Wahrnehmungsschwelle für bestimmte Gerüche zu erwarten wäre, wurde diese hingegen nicht nachgewiesen.

Eine mögliche Erklärung findet sich bei genauerer Betrachtung der Aufgabe eines Sommeliers: Diese liegt per se nicht in der Detektion von Duftstoffen, sondern vielmehr in ihrer Diskrimination und Identifikation – zumindest, wenn man nur die olfaktorische Komponente betrachtet. Daraus lässt sich schließen, dass die Fähigkeit, Gerüche zu identifizieren oder zu unterscheiden, sich nicht ohne Weiteres auf die Fähigkeit einen Geruch überhaupt wahrnehmen zu können, übertragen lässt (Bende & Nordin, 1997).

Strukturelle und funktionelle Veränderungen durch olfaktorische Expertise

Weitere Studien untersuchten die Auswirkungen olfaktorischer Expertise nicht nur im Hinblick auf das Riechvermögen, sondern auch auf strukturelle und funktionelle Veränderungen in Hirnarealen, die eine wichtige Rolle in der Geruchs- und Gedächtnisverarbeitung spielen.

Bei Parfümeuren konnte eine Zunahme der grauen Substanz im orbitofrontalen Kortex (OFC), genauer gesagt im Gyrus rectus, dem Gyrus orbitalis medialis sowie der Area piriformis, (Delon-Martin et al., 2013) beobachtet werden. Sommeliers hingegen wiesen diese Zunahme im entorhinalen Kortex, der Insula und dem Hippocampus auf (Banks et al., 2016; Filiz et al., 2022).

Berufsbedingte Geruchsexposition ohne gezielte Nutzung

Die berufsbedingte, reine Exposition gegenüber Gerüchen wurde hingegen bislang weniger ausführlich beleuchtet. Menschen, die in der Landwirtschaft tätig und regelmäßig intensiveren Gerüchen ausgesetzt waren, wiesen in einer Studie von Gudziol et al. im Vergleich mit einer Kontrollgruppe keine Unterschiede hinsichtlich ihrer Riechfunktion auf (Gudziol et al., 2007). Daraus lässt sich ableiten, dass die berufliche Exposition gegenüber strengen landwirtschaftlichen Gerüchen keinen wesentlichen Einfluss auf das Riechvermögen hat.

Allerdings sollte dabei zwischen den verschiedenen Arbeitsbereichen in der Landwirtschaft differenziert werden. Jüngere Studien deuten beispielsweise darauf hin, dass eine hohe Exposition gegenüber Pestiziden zu einer Beeinträchtigung der olfaktorischen Funktion von Landwirten führen könnte (Shrestha et al., 2019).

2.2.3 Olfaktorisches Training

Das Riechtraining (RT) wurde im Jahr 2009 von Hummel et al. als nicht-invasive und nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeit von Riechstörungen etabliert (Hummel et al., 2009). Neuronale Plastizität stellt die Grundlage für das RT dar (Kollindorfer et al., 2014a), das seither einen immer größeren Stellenwert in der Behandlung von Riechstörungen unterschiedlichster Genese eingenommen hat.

Das Hauptziel des RTs ist es, die olfaktorische Funktion durch wiederholte Stimulation olfaktorischer Strukturen zu verbessern oder gar wiederherzustellen. Das Training umfasst die regelmäßige und systematische Präsentation von vier Duftstoffen (Rose, Eukalyptus, Zitrone und Nelke), an welchen zwei Mal täglich für circa (ca.) 20 Sekunden gerochen wird. Die Duftstoffe werden dabei in unverdünnter Form präsentiert, da mit höheren Konzentrationen bislang bessere Ergebnisse erzielt werden konnten (Damm et al., 2014).

Neuere Studien konnten bestätigen, dass sowohl die Verwendung von mehr als vier Duftstoffen (Power Guerra et al., 2024) als auch die Frequenzerhöhung innerhalb eines Tages keinen zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf eine Funktionsverbesserung mit sich bringen (Oleszkiewicz et al., 2022). Ähnliches galt für die Ausweitung des RTs auf eine Art „Geruchsbad“, bei dem Probanden in einer Kammer täglich insgesamt 64 Duftstoffen in vier zwölfminütigen Blöcken ausgesetzt wurden, wobei diese Art von RT der konventionellen Form sogar unterlegen war (Chao et al., 2024).

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der ein- oder mehrmalige Austausch der vier Düfte gegen andere Duftstoffe während der Trainingsphase zu einer Steigerung der Behandlungseffekte führen kann (Altundag et al., 2015).

Die Länge des Zeitraumes, über welchen das RT erfolgen sollte, ist zudem wichtig für dessen Effizienz und Nachhaltigkeit. Die Dauer des Trainings sollte daher mindestens zwölf bis 16 Wochen betragen (Konstantinidis et al., 2013), da kürzere Behandlungszeiträume nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Riechleistung zu führen scheinen (Qiao et al., 2019, 2020).

Konstantinidis et al. beobachteten zudem, dass eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf bis zu 56 Wochen noch bessere Ergebnisse erzielte als das Kurzzeittraining über zwölf bis 16 Wochen. Dennoch wurde letzterer Behandlungszeitraum heutzutage für das RT etabliert, was wahrscheinlich auf seine Nachhaltigkeit zurückzuführen ist. Die selbe Studie zeigte nämlich auch, dass die über einen Zeitraum von 16 Wochen erzielten Trainingseffekte aufrecht erhalten werden konnten und auch nach 56 Wochen noch objektivierbar waren (Konstantinidis et al., 2016). Weitere Studien bestätigen die nachhaltige Funktionsverbesserung des olfaktorischen Trainings (Delgado-Lima et al., 2024).

Die Objektivierung des Trainingserfolges erfolgt üblicherweise anhand psychophysischer Methoden wie den Sniffin' Sticks.

Das RT kann heutzutage erfolgreich Anwendung bei Riechstörungen verschiedenster Genese finden, wobei insbesondere die postinfektiöse, die posttraumatische sowie die idiopathische Riechstörung zu nennen sind (Damm et al., 2019; Konstantinidis et al., 2013; Pellegrino et al., 2019).

Es hat sich gezeigt, dass nicht nur die Behandlungsdauer, sondern auch die bisherige Dauer der Riechstörung zum Zeitpunkt des Trainingsbeginns sowie die zugrunde liegende Ursache einen wesentlichen Einfluss auf das Ausmaß der Therapieeffekte haben. Eine signifikante Verbesserung der Riechleistung konnte v.a. dann erreicht werden, wenn das RT innerhalb des ersten Jahres nach Beginn der Funktionsstörung begonnen wurde (AWMF, 2023; Damm et al., 2014; Yan et al., 2018).

Bei postinfektiösen Riechstörungen scheint der Therapieeffekt jedoch am größten zu sein (Konstantinidis et al., 2013; Oleszkiewicz, Hanf, et al., 2018; Sorokowska et al., 2017), sodass laut S2k-Leitlinien ein starker Konsens für die primäre Empfehlung eines strukturierten RTs ausgesprochen wurde (AWMF, 2023).

Auch für COVID-19, einer viralen Infektionskrankheit mit breitem Symptomspektrum, die bekanntermaßen häufig zu einer kurz- oder längerfristigen Riechstörung führen kann (Stuck et al., 2023; Whitcroft & Hummel, 2020), wurde die Wirksamkeit des RTs untersucht. Dabei konnten insgesamt positive Ergebnisse erzielt werden (Delgado-Lima et al., 2024; Lechien et al., 2023).

Deutlich wurde hierbei, dass die Compliance, also die Therapietreue der Patienten, einen signifikanten Einfluss auf den Behandlungserfolg hat (Fjaeldstad et al., 2023). Um das Riechtrainingsprotokoll zu optimieren und dadurch sowohl die Compliance als auch den damit einhergehenden Behandlungserfolg zu verbessern, werden regelmäßig neue Ansätze erprobt. Delgado-Lima et al. beobachteten beispielsweise einen deutlichen positiven Effekt der Online-Betreuung der Probanden mit regelmäßigen Videoanrufen und Fragebögen mit dem Zweck der Evaluation und Unterstützung. In dieser Studie konnte eine Adhärenz von 100% erreicht werden (Delgado-Lima et al., 2024) – ein Ergebnis, das bislang in den wenigsten Studien erzielt wurde und vermutlich einen erheblichen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben könnte.

Um die Durchführung des RTs zu vereinfachen, entwickelten Saatci et al. einen kleinen Ball, der die vier Duftstoffe in kleinen Röhrchen enthielt. Auch in dieser Gruppe konnte die Adhärenz im Vergleich mit einer Kontrollgruppe erhöht werden, was in diesem Fall ebenfalls mit besseren olfaktorischen Ergebnissen einherging (Saatci et al., 2020).

Darüber hinaus kann auch die physiologische Abnahme der Riechfunktion mit zunehmendem Alter durch ein RT verlangsamt werden (Schriever et al., 2014; Wegener et al., 2018). Die Ergebnisse der Studie von Wegener et al. deuten zudem darauf hin, dass RT weitere positive Effekte mit sich bringt. Nicht nur in Bezug auf das voranschreitende Lebensalter, sondern auch

im Zusammenhang mit dementiellen Erkrankungen scheint RT hinsichtlich kognitiver Funktionen, subjektivem Wohlbefinden sowie Lebensqualität einen positiven Einfluss zu nehmen (Cha et al., 2022; Glachet & El Haj, 2020, 2022; Wegener et al., 2018).

Die zugrunde liegenden Mechanismen auf peripherer und zentraler Ebene sind nicht abschließend geklärt. Allgemein hat sich gezeigt, dass sich v.a. die Diskriminations- und Identifikationsfähigkeit durch regelmäßige olfaktorische Stimulation verbessern lassen, wohingegen die Sensitivität gegenüber Gerüchen weniger stark von den Trainingseffekten betroffen ist (Konstantinidis et al., 2013, 2016; Sorokowska et al., 2017). Dies legt eine stärkere Auswirkung des RTs auf das zentrale olfaktorische System nahe.

Anhand bildgebender Verfahren konnten funktionelle sowie strukturelle Veränderungen olfaktorisch relevanter Areale nachgewiesen werden. Auf zentraler Ebene äußert sich dies in Volumenveränderungen der grauen Substanz in Regionen wie dem Orbitofrontalen Kortex, Thalamus und Hippocampus (Gellrich et al., 2018). Zusätzlich konnte eine Zunahme der kortikalen Dicke des rechten entorhinalen Kortex, des rechten unteren Gyrus frontalis sowie des bilateralen fusiformen Gyrus nachgewiesen werden. Diese Regionen sind v.a. mit dem Geruchsgedächtnis, der Geruchsidentifikation und dem olfaktorischen Lernen assoziiert (Al Aïn et al., 2019).

Die Reorganisation und Neubildung funktioneller neuronaler Verbindungen stellt einen möglichen Grund für die langfristige Wirksamkeit des Trainings dar (Kollndorfer et al., 2014, 2015).

Die Datenlage hinsichtlich Veränderungen auf peripherer Ebene beim Menschen ist bislang begrenzt. Es gibt jedoch Hinweise auf eine stimulus-induzierte Wirkung auf die Neuroplastizität der Riechschleimhaut (Hummel et al., 2018). Eine Veränderung des Epithels mit gesteigerten Expressions- und Proliferationsraten der ORN scheint dabei eine Rolle zu spielen. Diese Annahme wird durch Untersuchungen gestützt, die eine Zunahme der olfaktorisch evozierten Potentiale des Riechepithels nach RT zeigen konnten (Hummel et al., 2018; Wang et al., 2004).

Auch in Bezug auf den Riechkolben konnten unterschiedliche Veränderungen beobachtet werden: Während Patienten mit einer idiopathischen Riechstörung eine bilaterale Größenzunahme des BO zeigten, konnte dieser Effekt bei einer traumatischen oder infektiösen Genese nicht nachgewiesen werden (Langdon et al., 2018; Mahmut et al., 2020; Pellegrino et al., 2019).

Der zumindest partielle Effekt lateralisierter Einflüsse auf das BO-Volumen ist bereits seit längerer Zeit bekannt (Altundag et al., 2014; Hummel, Haehner, et al., 2013). Die Durchführung eines einseitigen RTs, bei dem ausschließlich dasselbe Nasenloch über einen Zeitraum von vier Monaten trainiert wurde, führte zu einer bilateralen Größenzunahme der Bulbi. Dieses Ergebnis legt nahe, dass möglicherweise nicht nur Bottom-up-, sondern auch Top-down-

Prozesse den BO regulieren und somit eine Anpassung des untrainierten BO ermöglichen (Negoias et al., 2017).

Obgleich das olfaktorische Training eine simple, kostengünstige und v.a. nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit von Riechstörungen unterschiedlichster Genese darstellt, findet sie im klinischen Alltag bislang viel zu wenig Anwendung (Kronenbuerger & Pilgramm, 2024; Patel, 2017). Dabei bietet es nicht nur therapeutisches Potenzial bei funktionellen Riechstörungen, sondern auch die Chance, die Lebensqualität im Alter sowie im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen nachhaltig zu verbessern. Insgesamt verbirgt sich hinter dieser Methode ein großes Potential, das es in Zukunft noch weiter auszuschöpfen gilt.

2.3 Olfaktorische Deprivation

Bislang ist die Datenlage hinsichtlich der olfaktorischen Deprivation am Menschen insgesamt übersichtlich. Die meisten Forschungsergebnisse basieren auf Tierexperimenten, die überwiegend an Nagetieren durchgeführt wurden. Es existieren verschiedene Methoden, wobei i.d.R. ein Nasenloch der Nager auf mechanische oder operative Weise verschlossen wird. Dieses Verfahren wird auch als unilaterale nasale Okklusion (UNO) bezeichnet.

Während die UNO in den meisten Studien bereits bei Jungtieren kurz nach der Geburt durchgeführt wurde, untersuchten einige Arbeiten ebenfalls ausgewachsene Tiere, wobei vergleichbare Ergebnisse erzielt wurden. Eine mögliche Schlussfolgerung daraus ist, dass bei fehlendem sensorischem Input die Riechfunktion nicht dauerhaft aufrechterhalten werden kann.

Zunächst wurde angenommen, dass die im Zuge der UNO beobachtete Größenminderung des BO ein Ausdruck des fortlaufenden Abbaus der Riechfunktion sei (Brunjes, 1994; Maruniak et al., 1989). Entgegen dieser naheliegenden Annahme geht man heutzutage jedoch davon aus, dass eine olfaktorische Deprivation die Neuronale Plastizität anregt, um kompensatorisch auf die veränderte Reizsituation zu reagieren und so einem Funktionsverlust entgegenzuwirken (Fitzwater & Coppola, 2021).

Inzwischen ist bekannt, dass die Volumenreduktion des BO im Rahmen der Geruchsabschirmung v.a. durch eine verminderte Neubildung von Körnerzellen und ihrer dendritischen Aufzweigungen bedingt ist (Saghatelian et al., 2005). Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, handelt es sich dabei um inhibitorische Interneurone, welche durch laterale Inhibition eine Kontrastverstärkung auf Mitralzellen bewirken.

Saghatelian et al. konnten jedoch auch kompensatorische Mechanismen nachweisen. So zeigte sich, dass die in ihrer Anzahl unbeeinträchtigte Population vorbestehender Körnerzellen eine deutlich erhöhte Exzitabilität aufwies, wodurch eine unveränderte Aktivität der Mitralzellen gewährleisten werden konnte (Saghatelian et al., 2005).

Weitere nachgewiesene Kompensationsmechanismen sind eine verstärkte Amplitude des olfaktorischen Epithels im Elektroolfaktogramm (EOG) (Barber & Coppola, 2015; Waggener & Coppola, 2007), die gesteigerte Aktivität von olfaktorischen Markerproteinen der ORN (Coppola et al., 2006; Waguespack et al., 2005) sowie eine gesteigerte Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat auf der Ebene primärer olfaktorischer Synapsen (Tyler et al., 2007).

Allerdings sind diese Forschungsergebnisse und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen mit Vorsicht zu betrachten. Nagetiere sind obligate Nasenatmer, weshalb eine bilaterale Okklusion der Nasenlöcher nicht praktikabel ist. Darüber hinaus kann es zu einer peripheren Kommunikation zwischen den Nasenlöchern sowie zu einer zentralen bilateralen Projektion olfaktorischer Reize kommen, was eine vollständige unilaterale Deprivation nahezu unmöglich macht.

Im Rahmen von Humanexperimenten kann die zuvor beschriebene Schwachstelle tierexperimenteller Studien jedoch überwunden werden, da die Anatomie des menschlichen Respirationstraktes eine bilaterale Geruchsdeprivation ermöglicht (Wu et al., 2012).

Es existieren verschiedene Möglichkeiten eine Hypo- oder Anosmie künstlich zu erzeugen und gegebenenfalls darauf basierend die Effekte der Geruchsdeprivation zu erforschen. Dazu gehören z.B. die bilaterale nasale Okklusion mithilfe eines speziellen Schaums (Besser et al., 2020), medizinischer Mundschutze (Chen et al., 2020a) oder durch die Injektion von lokalen Anästhetika in die Riechspalte. Letztere Methode ist aufgrund des technischen Aufwandes, der Risiken und Nebenwirkungen allerdings weniger gut für die regelhafte Anwendung geeignet (Welge-Lüssen et al., 2004).

Die bislang am Menschen durchgeführten Studien erstreckten sich über kürzere Zeiträume von einem bis zu 14 Tagen.

Wu et al. untersuchten die Effekte einer siebentägigen Geruchsdeprivation mithilfe eines Schaumstoffbandes, das in beide Nasenlöcher eingeführt wurde. Im Rahmen der Studie wurde das Riechvermögen der Teilnehmenden zu drei Zeitpunkten überprüft: vor Beginn der Deprivation, unmittelbar danach sowie eine Woche nach deren Beendigung. Dabei kamen sowohl psychophysische Tests als auch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) zum Einsatz, um die geruchsinduzierte Aktivität in relevanten Hirnarealen zu erfassen.

Es konnte gezeigt werden, dass die einwöchige Geruchsdeprivation keinen signifikanten Einfluss auf die Riechschwelle oder die Diskriminationsfähigkeit hatte. Überraschenderweise verbesserten sich die Teilnehmenden jedoch in der Geruchsidentifikation. Da dieser Effekt auch nach einer einwöchigen Erholungsphase bestehen blieb, wurde er als Trainingseffekt und nicht als direkte Folge der Deprivation interpretiert. Die fMRT-Untersuchungen hingegen wiesen einen reversiblen Anstieg der Aktivität im Kortex piriformis sowie im orbitofrontalen Kortex nach. Diese Ergebnisse deuten, ebenso wie die einiger Tierstudien, darauf hin, dass

Kompensationsmechanismen als Antwort auf Veränderungen des sensorischen Inputs aktiviert werden. In Bezug auf die Geruchsdeprivation bedeutet dies eine vorübergehende Veränderung in wichtigen olfaktorischen Hirnregionen, um die Aufrechterhaltung der Integrität der Geruchswahrnehmung im Zuge eines gestörten olfaktorischen Inputs gewährleisten zu können (Wu et al., 2012).

Einige Jahre später verwendeten Chen et al. ein ursprünglich für die Gewichtsreduktion entwickeltes Hilfsmittel – einen nasalen Silikoneinsatz. Dieser leitet den Luftstrom weitgehend an der Regio olfactoria vorbei und reduziert so gezielt die Geruchswahrnehmung. Bereits in der Entwicklungsphase hatte sich gezeigt, dass die verringerte olfaktorische Stimulation nicht nur mit einem geringeren Verlangen nach süßen Speisen einherging, sondern auch eine messbare Einschränkung der Riechfunktion bewirkte (Dicker et al., 2020).

Chen et al. nutzten diese Eigenschaft des Silikoneinsatzes in einer experimentellen Studie zur künstlichen Geruchsdeprivation. Die Teilnehmenden trugen den Einsatz über einen Zeitraum von 14 Tagen täglich für sechs bis acht Stunden. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme des SDI-Wertes, wobei vor allem die Riechschwelle deutlich beeinträchtigt war. Damit erwies sich der Silikoneinsatz als praktikable Methode zur künstlichen Erzeugung einer Hyposmie und stellt ein vielversprechendes Instrument für zukünftige Studien im Bereich der olfaktorischen Deprivation dar (Chen et al., 2023a).

2.4 Reinräume

2.4.1 Definition

Unter einem Reinraum versteht man einen speziell konzipierten und streng kontrollierten Raum bzw. Fertigungsbereich, in dem die Konzentration luftgetragener Partikel – wie Staub, Hautschuppen, Haaren oder Bakterien – durch verschiedene technische und organisatorische Maßnahmen auf ein Minimum reduziert wird.

Die Nutzung von Reinräumen hat in vielen Anwendungsgebieten einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität der hergestellten Produkte. Typische Einsatzbereiche sind die Halbleiter-, Pharma- und Lebensmittelindustrie sowie die Luft- und Raumfahrttechnik.

Reinräume werden gemäß ISO-14644-1 anhand der Konzentration luftgetragener Partikel in verschiedene Klassen eingeteilt. Insgesamt werden neun ISO-Klassen unterschieden. Die Klassifikation richtet sich dabei nach der Anzahl zulässiger Partikel pro Kubikmeter Luft.

In der ISO-Klasse 1 – der höchsten Reinheitsstufe – dürfen maximal 10 Partikel $\geq 0,1 \mu\text{m}$ pro Kubikmeter vorhanden sein. In der ISO-Klasse 9, der niedrigsten Klassifikation, sind hingegen bis zu 35.200.000 Partikel $\geq 0,5 \mu\text{m}$ pro Kubikmeter zulässig.

Grundsätzlich gilt: Je größer die Partikel sind, desto geringer ist die maximal gestattete Partikelkonzentration pro Volumeneinheit. Während in ISO-Klasse 1 nur Partikel $< 0,2 \mu\text{m}$ in

der Luft vorhanden sein dürfen, sind in ISO-Klasse 9 Partikel bis zu einer Größe von $\geq 5,0 \mu\text{m}$ zulässig (*Reinraumklassen nach DIN EN ISO 14644-1*, o. J.). Vergleichsweise befinden sich in der Stadtluft zwischen 15.000.000 und 100.000.000 Partikel pro Kubikmeter Luft, unabhängig von deren Größe.

2.4.2 Prinzip

Zugang zum Reinraum

Der größte Anteil an Partikeln, die eine potentielle Gefährdung für die im Reinraum ablaufenden Produktionsprozesse darstellen, gelangt über das Personal in den Reinraum. Um die Partikelabgabe durch Menschen und Straßenkleidung zu minimieren, ist das Anlegen spezieller Reinraumkleidung in einer vorgeschriebenen Reihenfolge obligatorisch.

Je nach ISO-Klasse umfasst diese Reinraumbekleidung Reinfraumschuhe, einen Overall, eine Haarbedeckung, einen Mund- und Bartschutz sowie Schutzhandschuhe (Abbildung 1).

Die Reinraumkleidung muss spezifische Kriterien erfüllen und wird in einer Personalschleuse angelegt. Zum einen muss sie eine geringe Faserabgabe aufweisen sowie den Anforderungen an Reinheit, Dekontaminierbarkeit und Reißfestigkeit entsprechen. Zum anderen muss sie als persönliche Schutzausrüstung des Personals dienen und einen entsprechenden Tragekomfort gewährleisten. In einen Reinraum gebrachte Materialien sollten ebenfalls über abriebfeste Oberflächen verfügen und leicht zu reinigen, lösungsmittelstabil und ausgasungsarm sein, um eine zusätzliche Partikelbelastung zu vermeiden.



Abbildung 4: Beispiel Reinraumkleidung und Absauggitter

Luftfiltration

Um eine hohe Luftreinheit zu gewährleisten, wird die in den Raum einströmende Luft mithilfe spezieller Filtersysteme aufbereitet. AMC-Filter (Airborne Molecular Contamination) entfernen luftgetragene molekulare Verunreinigungen. Dazu gehören Säuren, Basen, flüchtige organische Verbindungen (VOC) sowie Dotierstoffe. Verbleiben diese Stoffe in der Luft, können resultierende chemische Reaktionen zu einer Schädigung von Produkten oder Prozessgeräten führen.

Überdruckbelüftung

Um das Eindringen von Partikeln von außen zu verhindern, kommt in Reinräumen i.d.R. eine Überdruckbelüftung zum Einsatz. Dabei herrscht im Reinraum bzw. im Raum der jeweils höheren ISO-Klasse ein höherer Luftdruck als in der umgebenden, weniger reinen Zone. Die entstehenden Druckunterschiede verhindern eine unkontrollierbare Lufteinströmung und damit eine Partikelbewegung in den Reinraum.

Neben dem Luftdruck werden weitere Parameter kontinuierlich reguliert und streng überwacht. Dazu gehören z.B. die Raum-Temperatur sowie die Luftfeuchtigkeit, die an die jeweiligen Anforderungen eines Reinraums angepasst sind.

Luftumwälzung

Im Reinraum sorgt eine bestimmte Luftströmung für eine kontrollierte Verteilung und Reinigung der Luft. Dabei werden zwei grundlegende Strömungsprinzipien unterschieden, die – in Abhängigkeit der ISO-Klasse und den raumbezogenen Anforderungen – zum Einsatz kommen.

Bei der turbulenten Mischströmung wird die gefilterte Luft dem Reinraum verwirbelnd zugeführt, welche sich dann mit der Reinraumluft vermischt. Dadurch entsteht ein Verdünnungseffekt, der die Partikelkonzentration minimiert. Nach einem Strömungszyklus wird die Luft über Absauggitter ausgeleitet, bevor sie nach einer erneuten Filtration dem Reinraum wieder zugeführt wird.

Die laminare Strömung (auch unidirektionale Strömung genannt) verläuft hingegen gleichmäßig und parallel in Schichten. Die zugeführte, saubere Luft strömt dabei entweder von der Decke zum Boden (vertikale Laminarströmung) oder von der Rückwand nach vorne (horizontale Laminarströmung). Ziel dieses Prinzips ist es, Partikelablagerungen gezielt nach unten oder zur Seite abzuleiten und dadurch ein besonders hohes Maß an Luftreinheit zu gewährleisten. Wichtig ist dabei, dass im Reinraum aufgestellte Geräte die laminare Strömung nicht oder nur wenig beeinflussen, um eine Verwirbelung zu vermeiden. Auch bei dieser Strömungsart kann die Luft durch Absauggitter (Abbildung 1) entweichen und den Filtersystemen zugeführt werden.

In beiden Systemen wird dem Reinraum ebenfalls Frischluft zugeführt, dessen Anteil vom jeweiligen Reinraum und seiner entsprechenden ISO-Klasse abhängig ist.

Überwachung

Die Arbeitsprozesse in einem Reinraum, ebenso wie die regelrechte Funktion aller für die Aufrechterhaltung der Reinheit notwendigen Geräte und Maßnahmen, unterliegen einer strengen Überwachung. Zum Gegenstand der Überwachung gehören zum einen die Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit sowie Druckunterschiede, zum anderen wird die Luftqualität im Reinraum anhand von Partikelzählern überwacht.

Weiterhin müssen Verhaltens- und Hygienevorschriften beim Eintritt sowie dem Einschleusen von Geräten und Materialien beachtet werden. Regelmäßige Wartungen der Überwachungs- und Kontrollsysteme sind für die Einhaltung der Reinheitsstandards von elementarer Bedeutung.

3 Motivation, Zielsetzung und Hypothesen

Der olfaktorische Sinnesentzug und seine Folgen sind am Menschen bislang wenig erforscht, wobei die vorliegenden Ergebnisse teilweise widersprüchlich sind. Eine einwöchige Geruchsdeprivation durch bilaterale Okklusion der Nasenlöcher zeigte zwar keine Veränderungen des Riechvermögens, jedoch konnten vorübergehende Veränderungen der geruchsinduzierten Aktivität im Kortex piriformis und dem orbitofrontalen Kortex beobachtet werden (Wu et al., 2012).

In einer jüngeren Studie wurden nasale Silikoneinsätze verwendet, die den eingeatmeten Luftstrom an der Riechschleimhaut vorbei leiten. Nach zweiwöchiger Tragedauer ließ sich eine signifikante Verminderung des Schwellenwertes verzeichnen (Chen et al., 2023b). Ähnliche Effekte konnten durch das Tragen eines medizinischen Mundschutzes erzielt werden (Chen et al., 2020b).

Die Auswirkungen einer olfaktorischen Deprivation beschränken sich jedoch nicht nur auf das Riechvermögen. Studien deuten darauf hin, dass auch das subjektive Wohlbefinden sowie die Lebensqualität betroffen sein können (Hummel & Nordin, 2005).

Eine besondere Form der Geruchsdeprivation tritt bei Menschen auf, die sich über einen längeren Zeitraum – etwa im beruflichen Kontext – in einer geruchsarmen oder nahezu geruchslosen Umgebung aufhalten. Diese Art des olfaktorischen Entzugs wurde bisher kaum untersucht.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher mögliche Langzeiteffekte der Geruchsdeprivation im beruflichen Umfeld untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde das Riechvermögen von Personen, die seit einem längeren Zeitraum regelmäßig in einer olfaktorisch reizarmen Umgebung tätig sind, objektiviert und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Dabei wurden die folgenden drei Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Menschen, die über einen längeren Zeitraum in einer olfaktorisch reizarmen Umgebung arbeiten – also berufsbedingt einem Geruchsentzug ausgesetzt sind – weisen eine verminderte Riechfunktion auf.

Hypothese 2: Die in Hypothese 1 beschriebene Einschränkung geht mit einem verminderten subjektiven Wohlbefinden bzw. einer reduzierten Lebensqualität einher.

Hypothese 3: Die in den ersten beiden Hypothesen beschriebenen Beeinträchtigungen nehmen mit zunehmender Dauer der berufsbedingten Geruchsdeprivation zu.

4 Material und Methoden

4.1 Ethische Aspekte

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden geprüft und am 26.01.2021 positiv begutachtet (BO-EK-566122020). Die Durchführung erfolgte unter Beachtung und Einhaltung aller ethischen Richtlinien der medizinischen Forschung am Menschen, welche der Deklaration von Helsinki der *World Medical Association* entstammen.

Vor der Teilnahme wurden alle Probanden ausführlich über die Fragestellung der Studie, den Untersuchungsablauf sowie die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Mit einer schriftlichen Einwilligung wurden die freiwillige Teilnahme und das Einverständnis zur pseudonymisierten Datenverwaltung und -verarbeitung bestätigt.

Weiterhin wurden die Probanden über die Möglichkeit, ihre Einwilligung jederzeit widerrufen zu können, informiert. Die Probanden der Kontrollgruppe wurden jeweils mit einer moderaten Aufwandentschädigung vergütet.

4.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Um die Auswirkungen einer regelmäßigen Geruchsdeprivation durch die Arbeit in einer olfaktorisch reizarmen Umgebung zu untersuchen, wurden die Untersuchungsergebnisse einer Studiengruppe mit denen einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Datenerhebung erfolgte über den Zeitraum Juli 2021 bis einschließlich Juli 2022. Dabei fanden die Untersuchungen der Kontrollgruppe im Arbeitsbereich für Riechen und Schmecken der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universitätsklinik Dresden statt.

Die Datenerhebung der Studiengruppe wurde bei Infineon Dresden (*Infineon Technologies AG*) in einem abgetrennten und ruhigen Bereich durchgeführt, um eine möglichst ungestörte Testumgebung zu gewährleisten.

4.3 Studienteilnehmer und Auswahlkriterien

Insgesamt wurden 100 Probanden für die Studie rekrutiert. Dabei wurden jeweils 50 Personen gleichermaßen in die beiden Gruppen eingeschlossen.

Über die Kooperation mit Infineon Dresden und dort verteilte Aushänge fanden sich die Probanden der Studiengruppe, während die Kontrollgruppe zum Großteil über persönliche Kontakte rekrutiert wurde.

Bei der Auswahl der Probanden wurden ähnliche Alters- und Geschlechtsverteilungen angestrebt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie wurden im Vorhinein festgelegt und sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wichtige Informationen wurden vor Beginn der Studie bei Infineon Dresden intern veröffentlicht, sodass die Einhaltung der Kriterien sichergestellt werden konnte. Zudem wurden die Probanden darauf hingewiesen, am Untersuchungstag keine Körperbeduftung zu benutzen und eine Stunde vor Beginn nicht zu rauchen. Zum einen um falsche Geruchswahrnehmungen zu vermeiden und damit das Risiko einer Verfälschung der Testergebnisse zu minimieren. Zum anderen jedoch auch, um die allgemeine Geruchsbelastung des Raumes zu verringern, da diese die Testergebnisse nachfolgender Probanden beeinflussen könnte.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Volljährigkeit • Geschäftsfähigkeit • Freiwillige Teilnahme • Subjektiv normales Riechvermögen (im Allgemeinen und zum Zeitpunkt der Testung)	• Schwere akute oder chronische Infektionen der oberen Atemwege • Schwere chronische Atemwegserkrankungen • Bekannte Riechstörungen • Bekannte Erkrankungen, die mit Riechstörungen assoziiert sind (z.B. M. Parkinson, chronische Niereninsuffizienz, schwere Schädel-Hirn-traumata oder schwere Depressionen)

4.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung beschränkte sich auf einen Termin pro Teilnehmer und dauerte jeweils circa 20 bis 30 Minuten. Die Durchführung folgte dabei immer einem geregelten Ablauf.

Zu Beginn erfolgten die Erläuterung des Untersuchungsablaufs sowie die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. Um mögliche Ausschlusskriterien erfassen zu können, wurden die Probanden nun gebeten verschiedene Fragebögen auszufüllen, aus denen relevante anamnestische Informationen sowie Angaben zum Wohlbefinden hervorgingen. Weiterhin wurden Angaben zur subjektiven Einschätzung des eigenen Riech- und Schmeckvermögens sowie der Nasenatmung gemacht.

Im Anschluss wurde das Riechvermögen der Probanden anhand standardisierter Tests mit den *Sniffin' Sticks* untersucht. Hierbei wurde der ursprünglich aus drei Abschnitten bestehende Untersuchungsablauf modifiziert, um das zeitlich eng begrenzte Untersuchungsfenster der Reinraumarbeiter einzuhalten.

Im ersten Abschnitt wurde der Schwellentest durchgeführt, im zweiten die Diskrimination von Gerüchen geprüft. Auf den Identifikationstest, bei dem unterschiedliche Gerüche erkannt werden müssen, wurde aus den oben genannten (o.g.) Gründen in dieser Studie verzichtet. Abschließend wurde der maximale Nasenluftdurchfluss gemessen.

Alle Ergebnisse wurden während der jeweiligen Untersuchung auf standardisierten Protokollbögen dokumentiert.

Für eine genauere Darstellung des Untersuchungsablaufs siehe Abbildung 5.

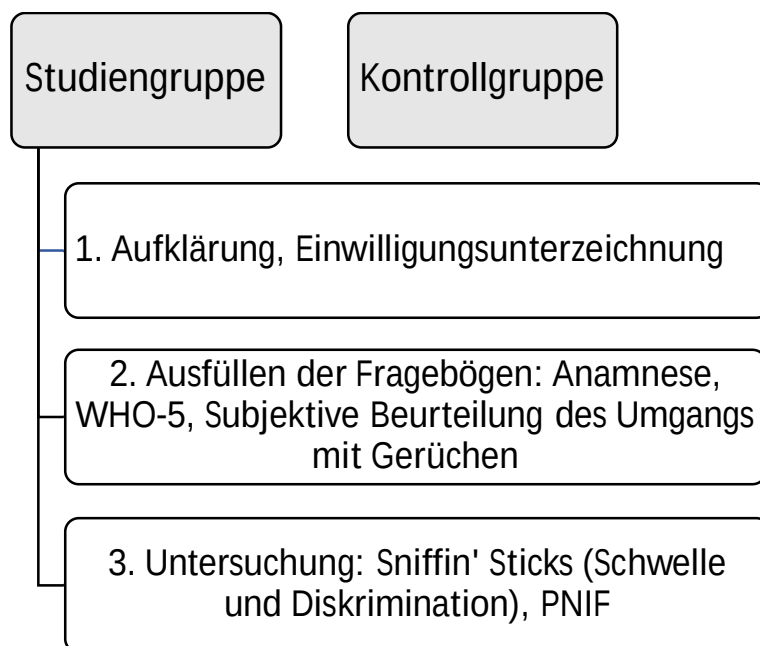


Abbildung 5: Darstellung des Untersuchungsablaufs

4.5 Untersuchungsmethoden

4.5.1 Fragebögen

Anamnese

Im Anamnesefragebogen wurden zunächst allgemeine Daten erfasst. Dazu zählten Geschlecht, Alter, Gewicht und die Körpergröße.

Ein weiterer Abschnitt befasste sich mit dem Habitus des Probanden und beinhaltete Angaben zu Alkoholkonsum, Rauchen und regelmäßiger Einnahme von Medikamenten. HNO-relevante Voroperationen sowie Erkrankungen, die mit der Beeinflussung des Riechvermögens assoziiert sind, wurden ebenfalls abgefragt.

Der Fragebogen erfasste außerdem die subjektive Einschätzung des Probanden hinsichtlich seines Riech- und Schmeckvermögens sowie seiner Nasenatmung. Dazu sollte der Proband zunächst angeben, ob er sein Riech- und Schmeckvermögen als normal einschätzt. Anschließend folgte die Bewertung dieser beiden Parameter anhand einer numerischen Rating-Skala (NRS) von Null bis Zehn.

Weiterhin bewertete der Proband seine Nasenatmung und sein Riechvermögen auf einer VAS. Dabei waren die Endpunkte für die Nasenatmung „total verstopft“ auf der linken und „extrem gut“ auf der rechten Seite dargestellt. Gleiches galt für die Endpunkte „kein Riechvermögen“ und „extrem gutes Riechvermögen“. Für die Auswertung wurde die vom Probanden gesetzte Markierung auf der Zehn Zentimeter (cm) langen Skala ausgemessen. Der festgelegte Maßstab betrug 1:10, sodass der Endpunkt „extrem gut“ bzw. „extrem gutes Riechvermögen“ einem Punktwert von 100 entsprach.

WHO-5-Fragebogen

Der WHO-5-Fragebogen (WHO-5) befasste sich mit der Stimmung des Probanden, da diese in Wechselwirkung mit der olfaktorischen Funktion steht (Athanassi et al., 2021; Croy & Hummel, 2017).

Er wurde im Jahr 1998 von der World Health Organization (WHO) aus umfangreicheren Vorgängerversionen entwickelt (Heun et al., 1999) und wird heutzutage weltweit am häufigsten verwendet, um das subjektive Wohlbefinden zu erfassen (Topp et al., 2015).

Der WHO-5 berücksichtigt Stimmung, Interessen und Energielevel. Somit umfasst er drei nach ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) definierte Hauptkriterien der Depression (Bech et al., 2003) und stellt hierfür eine validierte Screening-Methode dar (Topp et al., 2015). Da das Augenmerk des WHO-5 auf dem Wohlbefinden des Untersuchten liegt, beinhaltet dieser, im Gegensatz zu den Depressionssymptomen selbst, jedoch nur positiv formulierte Aspekte (Bech et al., 2003; Topp et al., 2015).

Anhand von 5 Aussagen, die sich auf den Zeitraum der letzten 14 Tage beziehen, wurde das aktuelle Wohlbefinden des Probanden erfasst.

Diese Aussagen lauteten: „Ich bin froh und guter Laune“, „Ich fühle mich ruhig und entspannt“, „Ich fühle mich aktiv und voller Energie“, „Beim Aufwachen fühle ich mich frisch und ausgeruht“ und „Mein Alltag ist voller Dinge, die mich interessieren“.

Der Proband sollte bewerten, inwieweit die Aussagen jeweils auf ihn zutreffen. Für jede Aussage konnten Punkte von Null („trifft nie zu“) bis Fünf („trifft immer zu“) vergeben werden. Dementsprechend betrug der maximal erreichbare Rohwert 25 Punkte. Zur besseren Vergleichbarkeit empfiehlt es sich, den Rohwert mit dem Faktor 4 zu multiplizieren. So ergibt sich ein prozentualer Gesamtwert zwischen 0 % (minimales Wohlbefinden) und 100 % (maximales Wohlbefinden) (Topp et al., 2015).

Ein Ergebnis von unter 50 % gilt als Hinweis auf ein mögliches Vorliegen depressiver Symptome, woraufhin eine weiterführende Diagnostik empfohlen wird (Topp et al., 2015).

Fragebogen zur subjektiven Beurteilung des Umgangs mit Gerüchen

Abschließend sollten die Probanden ihren Umgang mit Gerüchen in der beruflichen sowie häuslichen Umgebung subjektiv beurteilen. Dabei wurde der Fragebogen jeweils an die beiden Untersuchungsgruppen angepasst (siehe Anhang). Für jede Frage standen verschiedene Antwortmöglichkeiten zur Verfügung, aus denen die jeweils zutreffendste Antwort ausgewählt werden sollte.

Für die Frage „Wie stark riecht es in Ihrer beruflichen Umgebung?“ konnte aus den Antworten „Gar nicht“, „wenig“, „stark“ und „sehr stark“ ausgewählt werden. Zwei weitere Fragen waren „Vermissen Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche?“ und „Empfinden Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche als zu viel/extrem?“, auf die mit „Ja“, „ich weiß nicht“ oder „nein“ geantwortet werden sollte. Die letzten beiden Fragen bezogen sich auf den Umgang mit Gerüchen im privaten Umfeld. Sie lauteten: „Verwenden Sie in Ihrer häuslichen Umgebung Raumdüfte?“ und „Legen Sie Wert auf Parfümierung bzw. Körperbeduftung, z.B. Parfüm, Rasierwasser, Shampoos oder Kleidungsgeruch?“. Hierfür standen die Antworten „Nein“, „Ja, aber sehr selten“, „Ja, ab und zu“, „Ja, sehr häufig“ und „Ja, immer“ zur Auswahl.

In einem zweiten Abschnitt sollten die Probanden der Studiengruppe zeitliche Angaben zu ihrer Arbeit im Reinraum machen. Erfragt wurden die durchschnittliche Anzahl an Tagen pro Woche sowie die tägliche Stundenanzahl mit Bezug auf das letzte halbe Jahr. Abschließend wurde angegeben, seit wie vielen Jahren die Tätigkeit im Reinraum insgesamt besteht

4.5.2 *Sniffin' Sticks* – Psychophysische orthonasale Riechtestung

Allgemeines

Die *Sniffin' Sticks* (Burghardt Messtechnik GmbH, Holm, Deutschland) sind ein validiertes und standardisiertes Verfahren zur Beurteilung des orthonasalen Riechvermögens (Albrecht et al., 2008). Sie wurden erstmals in den Jahren 1996 von Kobal et al. und 1997 von Hummel et al. eingeführt (Hummel et al., 1997; Kobal et al., 1996), werden heute weltweit eingesetzt und haben sich im klinischen Alltag bewährt (Oleszkiewicz et al., 2019; Wolfensberger & Schnieper, 1999).

Der Test besteht im Allgemeinen aus drei Abschnitten, in welchen die Riechschwelle (S), die Diskrimination (D) und die Identifikation (I) von Gerüchen erfasst werden, wobei Letzterer in dieser Studie keine Verwendung fand. In jedem Abschnitt werden Punktwerte erzielt, für die jeweils altersspezifische Referenzwerte vorliegen (AWMF, 2023; Kobal et al., 2000). Während die Diskrimination und Identifikation von Gerüchen von höheren kognitiven Funktionen beeinflusst werden, trifft dies auf die Riechschwelle weniger zu (Gellrich et al., 2021; Hedner et al., 2010), da sie vorrangig die Funktion des peripheren olfaktorischen Systems widerspiegelt (Oleszkiewicz et al., 2019).

Sniffin' sticks sind ca. 14 cm lange Riechstifte, die in einem tragbaren Kit organisiert sind (Abbildung 6). Sie ähneln Filzstiften, beinhalten jedoch anstelle eines Farbkerns etwa 4 ml eines flüssigen Duftstoffes. Dieser wird bei Entfernung der Schutzkappe in einer konstanten Konzentration freigesetzt (Hummel et al., 1997). Um einer schnelleren und vorzeitigen Verdunstung der Duftstoffe, einer Geruchsbelastung des Raumes sowie der Gewöhnung des Probanden an die Gerüche vorzubeugen, sollten die Riechstifte ausschließlich für die kurze Dauer der Duftstoffdarbietung geöffnet werden.

Die Riechtestung erfolgt auf Basis standardisierter Vorgaben. Bei der Wahl des Arbeitsplatzes ist insbesondere darauf zu achten, dass die Testung in einem geruchsneutralen, belüfteten und störungsfreien Raum erfolgen kann (Oleszkiewicz, Rambacher, et al., 2018). Vor Beginn der Testung darf der Proband mindestens 15 Minuten lang nichts essen und allenfalls Wasser trinken.

Da die Reihenfolge der o.g. Testabschnitte festgelegt ist, wird immer zunächst der Schwellentest und anschließend der Diskriminationstest durchgeführt, wobei zwischen beiden Abschnitten eine drei- bis fünf minütige Pause eingehalten werden soll. Diese Pause darf nur zur kurzen Regeneration, nicht aber zum Essen oder Rauchen genutzt werden. Um eine Fremdbeeinflussung durch Gerüche zu vermeiden, sollte der Untersucher geruchsfreie Einmalhandschuhe tragen und auf Körperbeduftung verzichten.

Zu Beginn der Testung wird der Proband gebeten, die Augen zu schließen oder – sofern möglich – eine Augenbedeckung zu verwenden. Dies dient einerseits der Fokussierung auf

den Geruchssinn, andererseits der Vermeidung visueller Orientierung an den farblich gekennzeichneten Riechstiften. Für die verbal angekündigte Duftstoffdarbietung wird der Riechstift geöffnet und für ca. drei Sekunden zwei cm vor beide Nasenlöcher des Probanden gehalten und leicht geschwenkt. Durch „Schnüffeln“ oder leichtes Einatmen soll der Duftstoff erfasst werden. Zur Vermeidung einer Kontamination des Riechstifts oder einer Abstandsunterschreitung sollte der Proband darauf hingewiesen werden, den Kopf nicht in Richtung des Riechstifts zu bewegen. Kommt es dennoch zu Hautkontakt, ist der jeweilige Untersuchungsschritt zu wiederholen (Rumeau et al., 2016).

Alle Tests folgen dem *Forced-Choice-Prinzip* (Hummel et al., 1997). Dies bedeutet, dass auch im Falle von Unsicherheit oder dem Eindruck, keinen Geruch wahrgenommen zu haben, unmittelbar im Anschluss an die Duftstoffdarbietung eine Entscheidung getroffen werden muss. Angaben zur Richtigkeit seiner Antworten darf der Proband erst nach Abschluss der gesamten Untersuchung erhalten. Einerseits kann ein unmittelbares Feedback die Konzentration des Probanden auf die Geruchswahrnehmung stören (Walliczek-Dworschak et al., 2016), andererseits kann die Reliabilität wiederholter Testungen durch Lerneffekte maßgeblich beeinflusst werden.

Die *Sniffin' Sticks* sind durch ihre einfache Handhabung sowie zeitsparende und kosteneffiziente Durchführung gekennzeichnet (Kobal et al., 1996). Es handelt sich um ein reliables Verfahren zur quantitativen Erfassung des Riechvermögens, das im klinischen Alltag weit verbreitet ist. Die Anwendung eignet sich sehr gut für Verlaufsbeobachtungen und gutachterliche Zwecke (AWMF, 2023; Wolfensberger & Schnieper, 1999).

Laut der aktuellen Sk2-Leitlinie „Riech- und Schmeckstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V. sollten die *Sniffin' Sticks* aus den o.g. Gründen bevorzugt zur psychophysischen Riechtestung eingesetzt werden (AWMF, 2023).



Abbildung 6: Exemplarische Darstellung einer Sniffin' Sticks Testatterie: Die farblich gekennzeichneten Riechstifte (hier des Schwellentests) sind in einem tragbaren Kit organisiert. Die rot gekennzeichneten Riechstifte enthalten den Duftstoff PEA, die grünen und blauen ein geruchloses Lösungsmittel. Nummer 1 weist die höchste PEA-Konzentration auf, Nummer 16 die niedrigste.

Schwellentest

Der Schwellentest stellte den ersten Abschnitt der Untersuchungsreihe dar. Er zielte darauf ab, die Riechschwelle des Probanden zu erfassen. Dabei ist die Riechschwelle definiert als die minimale Konzentration eines Duftstoffes, die der Proband erstmals olfaktorisch wahrnehmen kann.

In dieser Studie wurde die Geruchsschwelle für Phenylethylalkohol (PEA), einem rosenartigen Duftstoff, bestimmt. Die Testatterie besteht aus 48 Riechstiften, welche insgesamt 16 Triplets bilden und dementsprechend nummeriert sind. Jeder Stift eines Triplets ist jeweils mit einer anderen Farbe (Rot, Blau und Grün) gekennzeichnet, welche dem Untersucher eine optische Orientierung ermöglichen. Die roten Stifte enthalten dabei den Duftstoff (PEA), während die blauen und grünen Stifte jeweils das geruchslose Lösungsmittel Propylenglykol enthalten. Die roten Stifte beinhalten unterschiedliche Konzentrationen des PEA. Der mit der Nummer Eins gekennzeichnete Stift weist die höchste Konzentration von 4 % auf, während Stift 16 die niedrigste Konzentration von 0.00012 % enthält. Dabei wird PEA mit jedem Schritt in einer Ratio von 1:2 verdünnt (Lötsch et al., 2004; Oleszkiewicz et al., 2019).

Zu Beginn wird der Proband mit dem gesuchten Duft vertraut gemacht, indem der Untersucher ihm den Stift mit der höchsten PEA-Konzentration präsentiert. Während der Testung werden dem Probanden alle drei Stifte eines zusammengehörigen Triplets im Abstand von etwa 3 Sekunden nacheinander – wie im Abschnitt „Allgemeines“ beschrieben – dargeboten. Zwischen den einzelnen Triplets soll ein Abstand von etwa 30 Sekunden eingehalten werden. Begonnen wird mit dem Triplett Nummer 16, welches die niedrigste Konzentration beinhaltet. Die farbliche Reihenfolge wird durch den Untersucher bei jedem Triplett zufällig gewählt.

Nach Präsentation eines Triplets muss der Proband gemäß dem *Forced-Choice-Prinzip* entscheiden, welcher der drei Stifte mit dem gesuchten Duftstoff versetzt ist. Die Möglichkeit, bei Unsicherheit erneut an einem Stift zu riechen, besteht nicht. Liegt der Proband mit seiner Antwort falsch, so wird mit dem Triplet der nächsthöheren Konzentration fortgefahren. Zum Zweck der Zeitersparnis kann jedoch in dieser Phase so lange eine Konzentration übersprungen werden, bis der Duftstoff erstmalig vom Probanden korrekt erfasst wurde (Rumeau et al., 2016). In diesem Fall wird dem Probanden das gleiche Triplet in anderer, zufälliger Reihenfolge erneut präsentiert. Um den Treffer zu validieren, muss eine zweite Richtiganwort erfolgen. Der erste obere Wendepunkt ist dann erreicht, sodass die Testung mit der nächstgeringeren Konzentration fortgefahren wird. Dies erfolgt, bis der untere Wendepunkt erreicht ist, also bis die erste Falschantwort gegeben wird. Nun wird erneut die nächsthöhere Konzentration präsentiert, bis ein validierter Treffer erzielt wird. Wenn insgesamt sieben Wendepunkte erreicht sind, ist dieser Testabschnitt beendet.

Zum Abschluss wird der Punktwert für die Riechschwelle berechnet. Man verwendet die Triplet-Nummern der letzten vier Wendepunkte, um daraus den Mittelwert zu berechnen (Hummel et al., 1997). Dieser stellt den erzielten Punktwert dar. Dementsprechend spiegelt der Punktwert Eins den niedrigsten, der Punktwert 16 den höchsten und besten Schwellenwert wider. Die Dokumentation erfolgt auf einem standardisierten Bogen und ist beispielhaft in Abbildung 7 dargestellt.

Diskriminationstest

Im zweiten Untersuchungsabschnitt wurde die Fähigkeit, überschwellige Gerüche voneinander zu unterscheiden, geprüft (Oleszkiewicz et al., 2019). Auch diese Testbatterie besteht aus 16 Triplets, die jeweils mit drei verschiedenen Farben gekennzeichnet sind.

Die allgemeine Durchführung unterscheidet sich nicht von der des Schwellentests. Der einzige Unterschied besteht darin, dass beim Diskriminationstest alle drei Stifte eines Triplets mit einem Duftstoff versetzt sind. Diese weisen bei gleicher Intensität eine ähnliche Hedonik auf (Hummel et al., 1997). Dabei riechen der rote und der blaue Stift jeweils identisch. Der grüne Stift enthält einen anderen Duftstoff und muss somit von dem verblindeten Probanden als solcher identifiziert werden.

Zu beachten ist, dass auch hier jeder Stift nur einmal präsentiert werden darf. Der erzielte Punktwert entspricht der Anzahl der Richtiganworten und liegt demnach zwischen Null und 16 (Rumeau et al., 2016). Die Ergebnisse werden auf einem vorgefertigten Bogen dokumentiert (Abbildung 7).

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

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

Abbildung 7: Beispielhafte Dokumentation eines Schwellen- und Diskriminationstests.
Schwellentest (oben): Eingetragen werden Falschantworten (-) sowie die korrekte Wahrnehmung des Duftstoffes im Sinne einer richtigen Antwort (x). Der erzielte Punktwert lässt sich aus dem Mittelwert der letzten vier Wendepunkte errechnen (rot markiert): $(10 + 9 + 10 + 8) / 4 = 9,25$.
Diskriminationstest (unten): Dokumentiert wird die Farbe des Stiftes, den der Proband als den anders riechenden identifiziert hat. Die Anzahl der richtigen Antworten wird addiert. Daraus ergibt sich ein erzielter Punktwert von 13 Punkten.

Auswertung

Üblicherweise werden die Ergebnisse der drei Subtests summiert und der daraus resultierende SDI-Wert verwendet, um die Riechleistung des Untersuchten als normosmisch, hyposmisch oder funktionell anosmisch zu bewerten (Rumeau et al., 2016). Da der dritte Subtest zur Identifikation von Gerüchen in dieser Studie nicht durchgeführt wurde, konnten die erzielten Ergebnisse nur separat betrachtet werden.

Es existieren verschiedene geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte, die im Laufe der Zeit mehrfach überarbeitet wurden (Hummel et al., 2007; Kobal et al., 2000). In einer Studie aus dem Jahr 2019 etablierten Oleszkiewicz et al. aktuelle Referenzwerte anhand einer großen Studienpopulation. Um die diagnostische Zuverlässigkeit zu erhöhen, wurde die Altersspanne der einzelnen Altersgruppen im Vergleich zu vorher publizierten Daten verkleinert (Oleszkiewicz et al., 2019). Es resultierte die Einteilung in neun Altersgruppen. Zur Unterscheidung zwischen Normosmie und Hyposmie wurde die zehnte Perzentile der SDI-

Wert-Verteilung gewählt, um die Riechleistung entsprechend einordnen zu können (Hummel et al., 2007; Oleszkiewicz et al., 2019; Rumeau et al., 2016).

Die zehnte Perzentile der jeweils erzielten Ergebnisse wurde für jede Altersgruppe berechnet und ist im Hinblick auf Schwellen- und Diskriminationstest in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Geschlechtsunabhängige Normwerte für Geruchsschwelle und Diskrimination in Abhängigkeit des Alters (Oleszkiewicz et al., 2019)

Altersgruppe (in Jahren)	5-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	> 81
Riechschwelle (in Punkten)	> 3.25	> 5.5	> 5.75	> 5.5	> 5	> 4	> 3.5	> 1.5	> 1
Diskrimination (in Punkten)	> 8	> 10	> 11	> 10	> 9	> 10	> 9	> 6	> 5

Anmerkung: Angegeben ist jeweils die zehnte Perzentile

4.5.3 PNIF - Meter – Messung des maximalen nasalen Luftdurchflusses

Im letzten Untersuchungsabschnitt wurde der maximale nasale Luftdurchfluss während der Inspiration (*Peak Nasal Inspiratory Flow* – PNIF) gemessen.

Der PNIF stellt eine kostengünstige und leicht durchführbare Methode zur Beurteilung der nasalen Durchgängigkeit dar (Ottaviano et al., 2006). Er ist einer der meist genutzten Parameter, um eine nasale Obstruktion zu objektivieren (Ottaviano et al., 2022) und stellt eine verlässliche Entscheidungshilfe hinsichtlich einer operativen Therapie dar (Ozkul et al., 2013). Während die Messung im Allgemeinen durch Abkleben einer Seite auch unilateral erfolgen kann (Døsen et al., 2018; Ottaviano et al., 2022), wurde in dieser Studie der bilaterale Messwert untersucht.

Für die Messung wurde das sog. *Peak Nasal Inspiratory Flowmeter* (PNIF-meter, Clement Clarke International Ltd., Harlow, UK) verwendet. Das kompakte Instrument besteht aus zwei separaten Teilen (Abbildung 9), die voneinander getrennt werden können und somit Transport und Reinigung erleichtern. Das PNIF-meter selbst ist etwa 20 cm lang und besitzt ein durchsichtiges Gehäuse, das eine qualitative Prüfung der Inspiration ermöglicht (Clement Clarke International Ltd., 2020). Das zugespitzte Ende des Instruments dient der luftdichten Adaptation der Gesichtsmaske, während das freie Ende Luftlöcher für die Generation eines Einatemstroms besitzt. Die im Inneren des PNIF-meters befindliche rote Messplatte wird während der Inspiration vom erzeugten Einatemstrom angesaugt.

An der Stelle, an der die Messplatte zum Stillstand kommt, kann abschließend der erzielte Spitzenflusswert in Liter pro Minute (L/Min) abgelesen werden. Dazu befindet sich auf der Außenseite des Instruments eine Skala mit Werten von 30 bis 370 L/Min.



Abbildung 9: Peak Nasal Inspiratory Flowmeter bestehend aus zwei Komponenten: Die Gesichtsmaske (rechts im Bild) ist abnehmbar und daher leicht zu reinigen. Sie wird über Nase und geschlossenen Mund luftdicht aufgesetzt, sodass eine feste und tiefe Inspiration durch die Nase erfolgen kann. Das durchsichtige Gehäuse (links im Bild) mit einer beweglichen Messplatte im Inneren, welche durch den bei der Inspiration generierten Luftstrom angesogen wird und einer außen angebrachten Skala zum Ablesen der Ergebnisse.

Zu Beginn einer jeden Messung muss zunächst sichergestellt werden, dass sich das Messgerät in seiner Grundstellung befindet. Dies bedeutet, dass die Messplatte am freien Ende des Instruments liegt. Hierzu dient ein magnetisches Rückstellgewicht, welches die Messplatte durch Kippen des Instruments in Richtung des freien Endes drückt. Um Fehlmessungen zu vermeiden, muss das Rückstellgewicht anschließend auf die Seite der Gesichtsmaske befördert werden, indem das Instrument in die andere Richtung gekippt wird. Des Weiteren sollte vor jeder Anwendung einer Sicherheitsprüfung durchgeführt werden, da mögliche lose Fremdkörper im Gerät eine Erstickungsgefahr darstellen können (Clement Clarke International Ltd., 2020).

Es erfolgt eine genaue Erläuterung der einzelnen Durchführungsschritte, bevor mit der Messung begonnen wird. Der Proband befindet sich in sitzender Position. Brillenträger müssen ihre Brille für die Dauer der Messung ablegen. Der Proband wird gebeten, einmal normal ein- und anschließend vollständig auszuatmen. Daraufhin wird das Messgerät waagrecht gehalten und die Gesichtsmaske luftdicht aufgesetzt, ohne dabei die Nase zu berühren (Ottaviano et al., 2006). Bei gutem Sitz der Maske soll er nun etwa eine Sekunde lang kurz und so kräftig wie möglich durch die Nase einatmen. Dabei muss darauf geachtet werden,

dass der Mund geschlossen bleibt. Zur Ablesung des Ergebnisses wird das PNIF-meter weiterhin waagerecht gehalten, um eine Verschiebung der Messplatte zu vermeiden.

Insgesamt erfolgen drei Messungen, wobei der höchste Wert gewertet wird (Clement Clarke International Ltd., 2020; Ottaviano et al., 2006). Abschließend sollte das Messgerät umgehend desinfiziert werden.

Im Rahmen einer Studie aus dem Jahr 2006 wurden geschlechtsspezifische Referenzwerte des PNIF für gesunde Erwachsene etabliert (Ottaviano et al., 2006). Für Frauen ergab sich dabei im dritten Versuch ein Wert von durchschnittlich 122 L/Min (SD 36). Männer erzielten im Mittel 143 L/Min (SD 49).

4.6 Datenverarbeitung und Statistik

Die Dokumentation aller Ergebnisse erfolgte auf standardisierten Protokoll- und Fragebögen. Dabei erfolgte die Datenverwaltung pseudonymisiert, indem jedem Probanden eine Nummer zugeteilt wurde. Die Namenslisten mit allen Probanden sowie die Einverständniserklärungen wurden getrennt von den Untersuchungsergebnissen aufbewahrt, sodass keinerlei namentliche Zuordnung möglich war.

Die erhobenen Daten wurden nach Abschluss der Untersuchungsreihe in *Microsoft Office Excel Version 1808* (Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen. Für die statistische Auswertung wurde die Statistik-Software *SPSS 29.0 (Statistical Packages for Social Sciences)* (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) verwendet. Die Abbildungen und Tabellen wurden mit Lucidchart (2025 Lucid Software Inc., Amsterdam), Freeform (2024 Apple Inc., Cupertino, USA) und Microsoft Office *Word Version 1808* (Microsoft Corporation, Redmond, USA) erstellt. Letzteres stellte ebenfalls die Grundlage für die Erstellung der Dissertationsschrift dar. Für die Literaturverwaltung und die Generierung der Zitate im Text sowie des Literaturverzeichnisses wurde *Zotero Version 6.0.19 und 7.0.10* verwendet.

Die deskriptive Statistik erfolgte durch Berechnung der entsprechenden Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen (SD) und teilweise der Minima und Maxima der erhobenen Daten. Anschließend wurden die Mittelwerte der beiden Untersuchungsgruppen mithilfe eines T-Tests für unabhängige Stichproben miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von $p < .05$ festgelegt. Für den Nachweis linearer Zusammenhänge wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient (r) berechnet und in die statistische Analyse mit einbezogen.

5 Ergebnisse

5.1 Studienteilnehmer

Es wurden Werte von insgesamt 100 Probanden in die statistische Auswertung aufgenommen. Davon gehörten 50 Probanden der Studiengruppe und 50 Probanden der Kontrollgruppe an. Mit einer Altersspanne von 19 bis 65 Jahren betrug der Altersdurchschnitt insgesamt 42.2 Jahre ($SD \pm 14.3$). Das durchschnittliche Alter der jeweiligen Untersuchungsgruppe ist in Tabelle 3 dargestellt. Der Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0.60$).

Tabelle 3: Altersangaben der beiden Untersuchungsgruppen

	Reinraumarbeiter n = 50	Kontrollen n = 50
Alter [Jahre]	43.0 $\pm$ 13.5	41.5 $\pm$ 15.2

Anmerkung: Die Angabe erfolgt in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

n = Anzahl der Probanden in einer Gruppe

Unter den Studienteilnehmern befanden sich 33 weibliche (33 %) und 67 männliche (67%) Probanden. Tabelle 4 zeigt die geschlechtsspezifische Aufteilung der beiden Untersuchungsgruppen. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Verteilung beider Gruppen ($p = 0.006$).

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Aufteilung der beiden Untersuchungsgruppen

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
Anzahl Frauen	10	23
Anzahl Männer	40	27

5.2 Riechvermögen der Studienteilnehmer

Das selbstbewertete Riechvermögen wurde anhand einer VAS erfasst und ist für beide Gruppen in Tabelle 6 dargestellt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Einschätzung beider Gruppen ($p = 0.14$).

Tabelle 5: Selbsteinschätzung des Riechvermögens

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
Riechvermögen (VAS)	63.4 ± 15.9	67.7 ± 12.9

Anmerkung: Die Angabe erfolgt in Mittelwert ± Standardabweichung.

VAS = visuelle Analog-Skala.

Das Riechvermögen der Probanden wurde anhand der Riechschwelle sowie der Geruchsdiskrimination objektiviert. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Reinraumgruppe erzielte sowohl in der Riechschwellentestung ($F [df 1,99] = 4.33$; $p = 0.03$) als auch in der Diskrimination von Gerüchen ($F [df 1,89] = 5.50$; $p = 0.001$) signifikant niedrigere Ergebnisse als die Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Psychophysisch erfasstes Riechvermögen

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
Riechschwelle	7.0 ± 2.5	8.9 ± 2.5
Diskrimination	11.4 ± 1.8	12.7 ± 1.6

Anmerkung: Die Angabe erfolgt in Mittelwert ± Standardabweichung.

5.3 Nasendurchgängigkeit der Studienteilnehmer

Während die freie Nasenatmung ebenfalls anhand einer VAS selbsteingeschätzt wurde, wurde die Nasendurchgängigkeit der Studienteilnehmer mittels PNIF-Meter objektiviert. In beiden Fällen waren die Ergebnisse der Reinraumgruppe signifikant niedriger als die Ergebnisse der Kontrollgruppe (PNIF: $p = 0.001$; VAS: $p = 0.011$) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Nasenatmung und Nasendurchgängigkeit

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
Nasenatmung (VAS)	60.1 $\pm$ 19.2	66.4 $\pm$ 19.9
PNIF [L/Min]	149.6 $\pm$ 41.0	154.4 $\pm$ 54.7

Anmerkung: Die Angabe erfolgt in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

VAS = Visuelle Analog-Skala. PNIF = Peak Nasal Inspiratory Flow.

5.4 Auswertung der Fragebögen

5.4.1 Aktuelles Wohlbefinden der Studienteilnehmer

Anhand des WHO-5 Fragebogens wurde das zum Zeitpunkt der Untersuchungen aktuelle allgemeine Wohlbefinden der Probanden erfasst. In beiden Gruppen lag die erhobene Punktzahl im Durchschnitt über 50 Punkten und somit über dem Grenzwert. Die Reinraumgruppe erzielte signifikant niedrigere Punktzahlen als die Kontrollgruppe ($p = 0.035$). Die Ergebnisse des WHO-5 sind gruppenspezifisch in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Aktuelles Wohlbefinden nach WHO-5

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
WHO-5	64.8 $\pm$ 12.4	69.2 $\pm$ 10.8

Anmerkung: Die Angabe erfolgt in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

WHO-5 = WHO-5-Fragebogen (Beurteilung des allgemeinen Wohlbefindens).

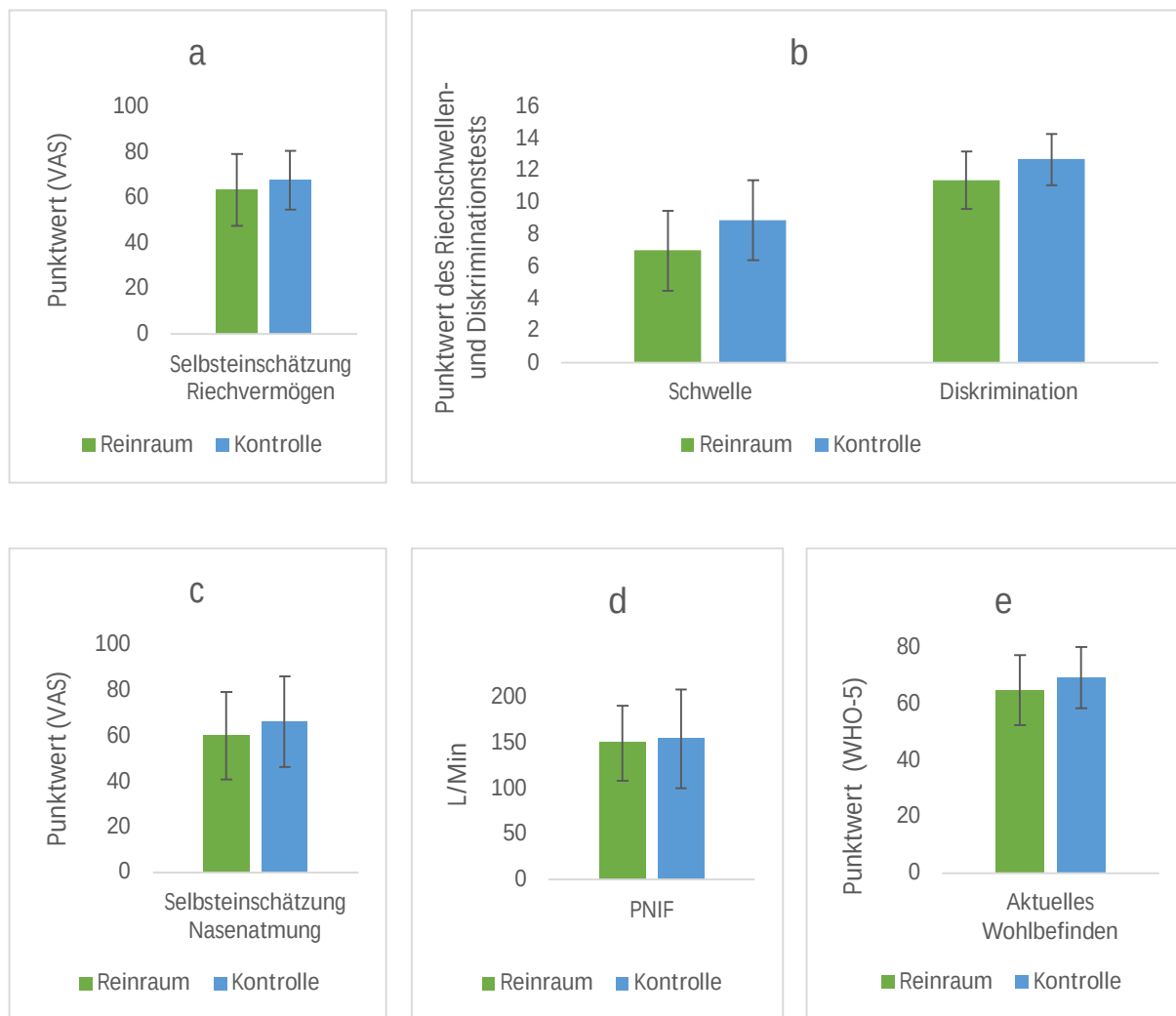


Abbildung 10: Graphische Darstellung Tabelle 5-8: Vergleich des Riechvermögens anhand von Selbsteinschätzung (a), Riechschwelle und Diskrimination (b), der Nasenatmung anhand von Selbsteinschätzung (c) und PNIF (d) sowie des aktuellen Wohlbefindens (e) beider Gruppen. Die Angaben erfolgen in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung.

5.4.2 Beurteilung des Umgangs mit Gerüchen

Um den individuellen Umgang mit Gerüchen im häuslichen, insbesondere jedoch im beruflichen Umfeld zu erfassen, wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen bestehend aus 5 Fragen auszufüllen.

In Tabelle 9 ist die Anzahl der jeweiligen Antworten pro Frage im Vergleich dargestellt. Nur ein sehr geringer Anteil der Reinraumarbeiter beantwortete die Frage, wie stark es in der beruflichen Umgebung rieche, mit „gar nicht“, wohingegen ein deutlich größerer Teil mit „wenig“ oder „stark“ antwortete. Die Häufigkeitsverteilung der Antworten auf diese Frage unterschied sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht signifikant. In Bezug auf die dritte Frage gaben 14 Probanden aus der Reinraumgruppe an, dass sie bei ihrer Arbeit Gerüche als zu extrem empfinden würden, während es in der Kontrollgruppe nur 5 Probanden waren. Die Verteilung der jeweiligen Antworten pro Frage ist in Abbildung 11 zusammengefasst.

Tabelle 9: Auswertung des Fragebogens zum Umgang mit Gerüchen

	Reinraumarbeiter	Kontrollen
Frage 1	5/34/11/0	9/28/12/1
Frage 2	43/3/4	45/3/2
Frage 3	30/6/14	43/2/5
Frage 4	18/15/15/1/1	24/13/9/1/3
Frage 5	8/7/15/10/10	5/8/12/10/15

Anmerkung: **Frage 1:** Wie stark riecht es in Ihrer beruflichen Umgebung? 0-gar nicht, 1-wenig, 2-stark, 3-sehr stark; **Frage 2:** Vermissen Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche? 0-nein, 1-ich weiß nicht, 2-ja; **Frage 3:** Empfinden Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche als zu viel/extrem? 0-nein, 1-ich weiß nicht, 2-ja; **Frage 4:** Verwenden Sie in Ihrer häuslichen Umgebung Raumdüfte? 0-nein, 1-ja, aber sehr selten, 2-ja, ab und zu, 3-ja, sehr häufig, 4-ja, immer; **Frage 5:** Legen Sie Wert auf Parfümierung bzw. Körperbeduftung? 0-nein, 1-ja, aber sehr selten, 2-ja, ab und zu, 3-ja, sehr häufig, 4-ja, immer.

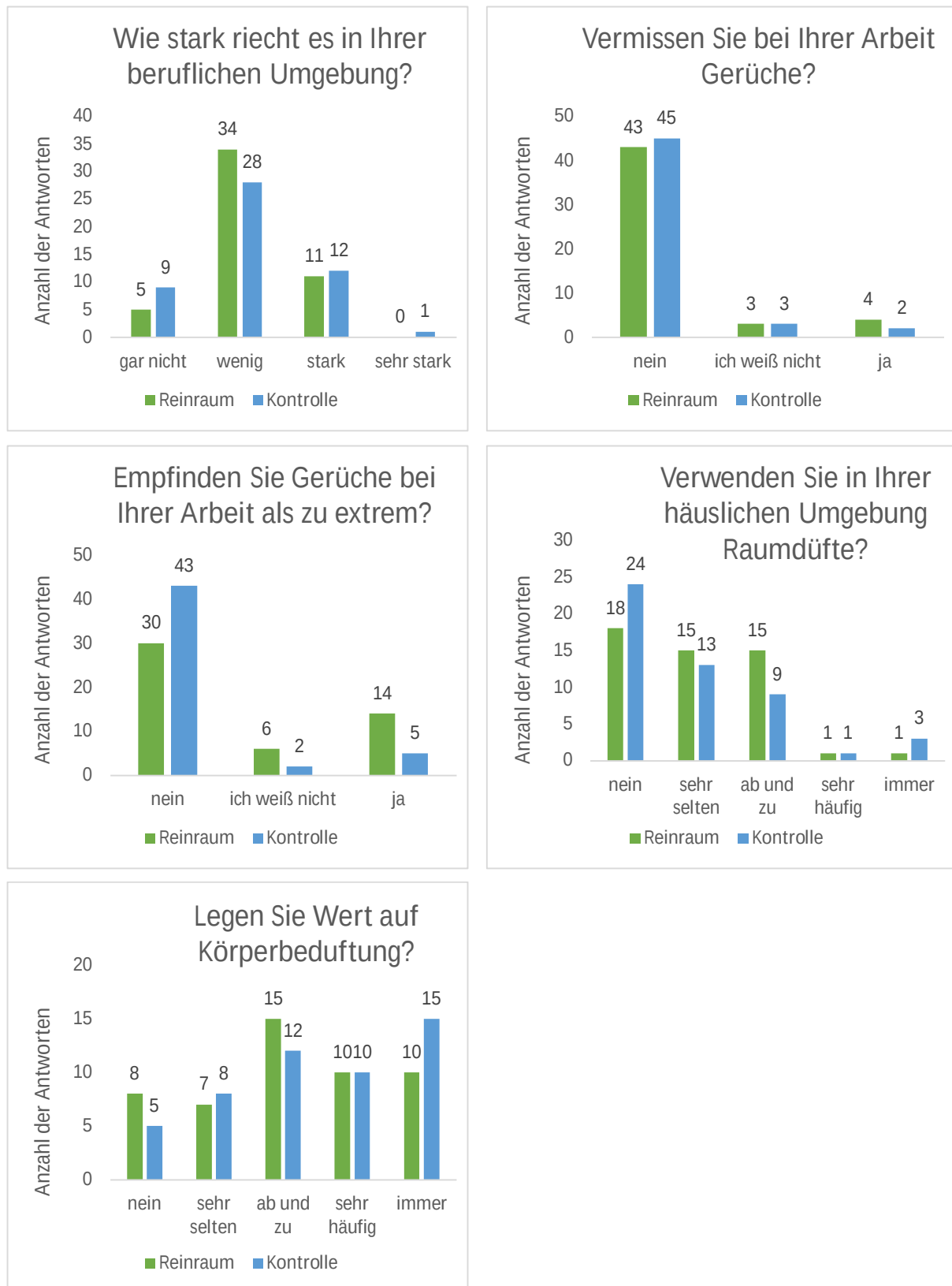


Abbildung 11: Graphische Darstellung Tabelle 9: Verteilung der jeweiligen Antworten auf die Fragen 1-5 des Fragebogens zum Umgang mit Gerüchen im beruflichen und häuslichen Umfeld.

Darüber hinaus wurden die Probanden der Reinraumgruppe gebeten, zeitliche Angaben zu ihrer Arbeit in Reinräumen zu machen. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug dabei 15.6 ± 10.6 Jahre. Durchschnittlich arbeiteten sie im vergangenen halben Jahr 4.1 ± 1.8 Tage pro Woche und 6.1 ± 1.9 Stunden pro Tag im Reinraum. Dabei zeigte sich eine negative Korrelation zwischen bisheriger Arbeitsdauer und Riechschwelle ($r = -0.35$, $p = 0.013$) (Abbildung 11) sowie PNIF ($r = 0.39$, $p = 0.005$).

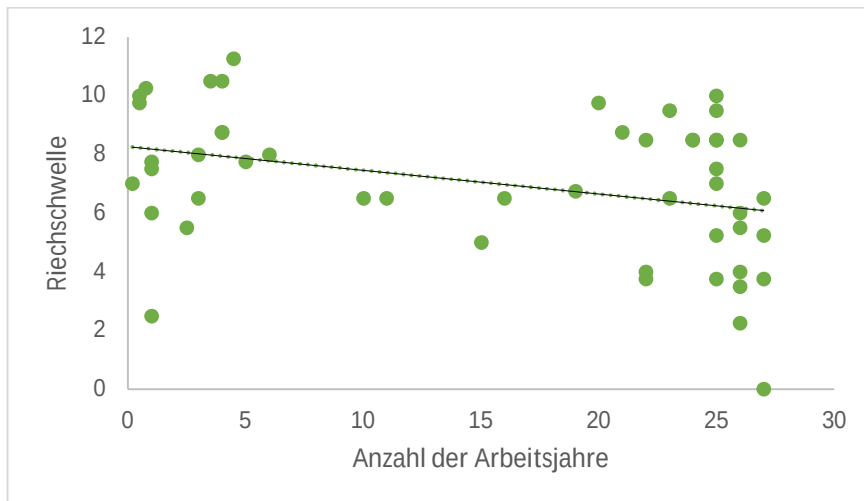


Abbildung 12: Korrelation zwischen der Anzahl der Arbeitsjahre und der Riechschwelle

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In Anlehnung an die in Kapitel 3 formulierten Hypothesen lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

Die Reinraumgruppe wies im Vergleich eine signifikant verminderte Riechfunktion auf, wobei sowohl die Riechschwelle als auch die Diskrimination von Gerüchen betroffen waren. In der Selbsteinschätzung des Riechvermögens mittels einer VAS zeigte sich hingegen jedoch kein signifikanter Unterschied.

Auch weitere untersuchte Parameter, wie die nasale Durchgängigkeit und das Wohlbefinden, waren in der Reinraumgruppe signifikant schlechter ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Riechfunktion, der nasalen Durchgängigkeit und dem Wohlbefinden beobachtet werden.

Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen bisheriger Arbeitsdauer in einem Reinraum und sowohl der Riechschwelle als auch der nasalen Durchgängigkeit.

Alle drei aufgestellten Hypothesen konnten in dieser Untersuchung zunächst bestätigt werden. Im folgenden Kapitel werden diese Ergebnisse wissenschaftlich eingeordnet und hinsichtlich ihrer Limitationen sowie Übertragbarkeit diskutiert.

6 Diskussion

6.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 50 Probanden für die Zielgruppe sowie 50 Probanden für die Kontrollgruppe rekrutiert, wobei die Ergebnisse aller 100 Probanden in die Datenauswertung eingingen.

Es existieren bereits einige wenige Studien im Hinblick auf die Geruchsdeprivation, wenn auch nicht im beruflichen Kontext. Allerdings war die Größe des Probandenkollektivs einiger gegenteiliger und zudem das berufliche Umfeld betreffender Studien in einem ähnlichen Bereich angesiedelt. Gudziol et al. untersuchten 60 Landwirte, die regelmäßig intensiveren Gerüchen ausgesetzt waren, und verglichen ihr Riechvermögen mit einer ebenso großen Kontrollgruppe (Gudziol et al., 2007). Ähnlich groß war die Teilnehmerzahl in einer Studie von Hummel et al., in welcher die olfaktorische Funktion von 58 Parfümverkäuferinnen mit der von 58 Kontrollen verglichen wurde (Hummel et al., 2004). Im Hinblick auf die Effekte einer berufsbedingten, regelmäßigen und längerfristigen Geruchsdeprivation scheint eine Gruppengröße von je 50 Probanden für eine erste Aussage somit ausreichend zu sein.

Das durchschnittliche Alter betrug 43.0 Jahre in der Reinraumgruppe und 41.5 Jahre in der Kontrollgruppe. Laut statistischem Bundesamt betrug das Alter der deutschen Bevölkerung zum Ende des Jahres 2023 im Mittel 44.6 Jahre. Insgesamt lässt sich der Altersdurchschnitt des Probandenkollektivs somit als weitgehend repräsentativ für die deutsche Bevölkerung einordnen.

Während jüngere Menschen eine höhere Plastizität aufweisen und über bessere Kompensationsmechanismen verfügen, ist sie bei älteren Menschen geringer ausgeprägt (Crutcher, 2002; Zou et al., 2013). Darüber hinaus nimmt die olfaktorische Funktionsfähigkeit mit zunehmendem Lebensalter ab. In einer großen Studie mit 1.955 Probanden zwischen 5 und 99 Jahren konnte eine Höchstleistung zwischen der dritten und fünften Lebensdekade gezeigt werden, während ab der siebten Dekade ein starker Nachlass der Riechleistung verzeichnet wurde (Doty et al., 1984). Aus diesem Grund muss das Alter bei der Auswertung der Untersuchungen Berücksichtigung finden, wobei der vorliegende Altersdurchschnitt des Probandenkollektivs sich möglicherweise in einem optimalen Rahmen befindet, um altersbedingte Verzerrungen zu minimieren.

Aufgrund der insgesamt geringeren Anzahl weiblicher, regelmäßig in Reinräumen beschäftigter Mitarbeiter bei Infineon Dresden konnte keine ideale geschlechtsspezifische Verteilung in beiden Untersuchungsgruppen erzielt werden.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Die längerfristige berufsbedingte Geruchsabschirmung führte zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Verringerung des psychophysisch erfassten Riechvermögens

Die Reinraumgruppe wies im Hinblick auf die psychophysischen Riechparameter einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Sie erzielte im Durchschnitt signifikant schlechtere Ergebnisse in der Geruchsschwellen- und Diskriminationstestung. Somit weist die vorliegende Studie darauf hin, dass eine regelmäßige und längerfristige olfaktorische Deprivation im beruflichen Umfeld zu einer Verschlechterung des Riechvermögens führen kann. Diese Ergebnisse konnten dabei auch altersunabhängig nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch in anderen Studien nachweisen, beispielsweise durch die gezielte Geruchsabschirmung mittels eines medizinischen Mundschutzes oder nasaler Silikoneinsätze. Dabei wurde allerdings lediglich eine Verminderung des Schwellenwerts beobachtet (Chen et al., 2020b, 2023a). Es wird davon ausgegangen, dass olfaktorische Stimuli notwendig sind, um die normale Riechfunktion aufrechtzuerhalten, und dass sich die Sensitivität der ORN gegenüber Gerüchen bei ausbleibendem olfaktorischen Reiz verringern kann (Hasegawa-Ishii et al., 2020). Gelangen weniger olfaktorische Informationen zum olfaktorischen Kortex, wird dessen Aktivierung reduziert, was die Prozessierung und Interpretation von olfaktorischen Signalen negativ beeinflussen und somit die Fähigkeit, Gerüche zu identifizieren und voneinander zu unterscheiden, vermindern kann. Mit der vorliegenden Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Sensitivität für Gerüche mit der Dauer der Geruchsabschirmung abnimmt, was auf einen Akkumulationseffekt der olfaktorischen Deprivation auf das Riechvermögen hindeuten kann.

Allerdings erzielten andere Studien z.T. gegenteilige Ergebnisse. Wu et al. konnten beispielsweise nach einer einwöchigen Geruchsdeprivation keine signifikante Veränderung der Riechschwelle und Diskriminationsfähigkeit nachweisen (Wu et al., 2012). Diese Aufrechterhaltung des Riechvermögens ist möglicherweise auf Kompensationsmechanismen zurückzuführen, die auf unterschiedlichsten Ebenen stattfinden können (siehe Kapitel 2.3). In Tierexperimenten konnte ein Anstieg der Aktivität im EOG nach einer einwöchigen UNO bei Ratten festgestellt werden, was einem Kompensationsmechanismus auf peripherer Ebene entspricht (Fitzwater & Coppola, 2021). Im Allgemeinen sollte die Übertragbarkeit von Tierexperimenten auf das olfaktorische System des Menschen jedoch kritisch betrachtet werden, da sie in der Regel an obligaten Nasenatmern wie Ratten durchgeführt werden und somit keine vollständige Anosmie erreicht werden kann. Dennoch erscheint es insbesondere in Anbetracht der fehlenden Datenlage am Menschen wichtig, auch die Ergebnisse von Tierexperimenten mit in die Diskussion einzubeziehen. Auf zentraler Ebene wiesen Wu et al. nach einer einwöchigen Geruchsdeprivation am Menschen eine Steigerung der Aktivität im

orbitofrontalen Kortex nach (Wu et al., 2012). Auch eine Reduktion des BO-Volumens durch ein vermindertes Überleben bzw. eine reduzierte Neubildung inhibitorischer Körnerzellen zählt zu den zentralen Kompensationsmechanismen. Die Folge scheint eine gesteigerte Erregbarkeit gegenüber Geruchsreizen und damit eine verstärkte Weiterleitung olfaktorischer Informationen zu sein.

Die meisten bisherigen Studien untersuchten jedoch lediglich kurze Zeiträume der Geruchsdeprivation von ein bis maximal 14 Tagen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten somit daraufhin deuten, dass ein ausbleibender olfaktorischer Input nach einem längeren Zeitraum nicht mehr kompensiert werden kann und dass das Riechvermögen ab diesem Zeitpunkt mit zunehmender Dauer der Deprivation weiter abnimmt.

6.2.2 Hinsichtlich der Selbsteinschätzung des Riechvermögens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen

Interessanterweise ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die subjektive Selbsteinschätzung des Riechvermögens feststellen, welche anhand einer NRS und einer VAS ermittelt wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reinraumarbeiter sich ihres verminderten Riechvermögens nicht bewusst waren.

Einerseits kann die Selbsteinschätzung durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden, sodass sie sich als weniger präzise und aussagekräftig erwiesen hat als psychophysische Testungen, die das Riechvermögen objektiv messen (Jang et al., 2022). Andererseits erstreckte sich die regelmäßige Geruchsdeprivation der Reinraumarbeiter im Schnitt über viele Jahre, sodass von einer stetigen und geringen Abnahme der olfaktorischen Funktionsfähigkeit auszugehen ist. Obgleich sie im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein signifikant schlechteres Riechvermögen aufwiesen, waren diese Unterschiede jedoch gering und möglicherweise nicht stark genug ausgeprägt, um von den Betroffenen selbst wahrgenommen werden zu können.

Hinzu kommt, dass Menschen dem Geruchssinn eine individuell unterschiedliche Bedeutung beimessen – obwohl der Geschmackssinn häufig in hohem Maße vom Geruchssinn abhängig ist (D. T. Liu et al., 2020; Negoias et al., 2020). In der vorliegenden Studie konnten zumindest anhand der vierten und fünften Frage des Fragebogens zum Umgang mit Gerüchen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wertschätzung von Gerüchen nachgewiesen werden. Es ist daher davon auszugehen, dass der Geruchssinn für beide Gruppen eine vergleichbare Relevanz besaß.

Zudem geht eine Einschränkung des Geruchssinns in der Regel nicht mit denselben unmittelbar spürbaren Konsequenzen einher wie eine Beeinträchtigung des Hör- oder Sehvermögens. Wenn die letzteren beiden Sinne nachlassen, machen sich die Konsequenzen meist sofort bemerkbar. Der Verlust des Geruchssinns hingegen bleibt häufig unbemerkt – insbesondere dann, wenn keine gefährlichen Situationen auftreten, in denen der Geruchssinn

lebenswichtig ist, wie etwa beim Erkennen von Rauch oder verdorbenen Lebensmitteln (Bonfils et al., 2008; Santos et al., 2004).

Für das unbemerkte Nachlassen des Geruchssinns spielt auch der zeitliche Verlauf eine entscheidende Rolle. Wenn die Funktionsstörung plötzlich einsetzt, wie beispielsweise im Rahmen einer Infektion der oberen Atemwege oder als Folge einer COVID-19-Erkrankung, wird sie in der Regel unmittelbar bemerkt, da der Kontrast zum vorherigen Zustand deutlich ist. Bei einem schleichenden Funktionsverlust, wie z.B. im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses oder einiger neurodegenerativer Erkrankungen, bleibt die Dysfunktion hingegen oft unbemerkt (Leonhardt et al., 2019; White et al., 2016).

Ein ähnlicher langsamer und stetiger Verlauf könnte auch bei den Reinraumarbeitern vorliegen. Dies würde die Diskrepanz zwischen der subjektiven Selbsteinschätzung und der tatsächlichen Riechfunktion erklären. Dennoch sollte an dieser Stelle erneut betont werden, dass es sich um eine vergleichsweise geringe Funktionseinschränkung handelt. Es bleibt daher fraglich, ob die Ausprägung der Funktionsminderung tatsächlich ausreichte, um bewusst wahrgenommen zu werden.

6.2.3 Das Wohlbefinden der Reinraumgruppe war im Vergleich signifikant geringer

Die Reinraumarbeiter wiesen im Vergleich mit den Kontrollen geringere Werte im WHO-5 auf, was einem verminderten Wohlbefinden entspricht und eine Folge der olfaktorischen Dysfunktion sein könnte.

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine eingeschränkte Riechfunktion nicht nur das Genusserleben beim Essen und Trinken negativ beeinflusst, sondern auch die Fähigkeit einschränkt, verdorbene Lebensmittel zu erkennen (Reed & Knaapila, 2010). Ein Geruchsverlust kann somit maßgeblich die Freude an einem gesunden Essverhalten beeinflussen und eine Veränderung der Essgewohnheiten herbeiführen (Aschenbrenner et al., 2008). Auch das individuelle Sozialleben kann durch einen Riechverlust erheblich beeinträchtigt werden. Einerseits betrifft dies hygienische Aspekte, wenn Betroffene ihren eigenen Körpergeruch nicht mehr wahrnehmen können. Andererseits kann der Verlust von emotional bedeutsamen Gerüchen, wie dem Lieblingsduft oder dem Geruch einer nahestehenden Person, zu einem Gefühl der Entfremdung führen (de Groot et al., 2015).

Aufgrund der starken Verbindung und Interaktion zwischen unseren Emotionen und dem Geruchssinn scheint es einleuchtend, dass eine gestörte Riechfunktion psychische Folgen bis hin zu Depressionen und Angststörungen zur Folge haben kann (Croy & Hummel, 2017). Jedoch verläuft die Beziehung zwischen Depressionen und Riechstörungen bidirektional und es gibt Hinweise darauf, dass die Lebensqualität von Menschen mit Depressionen umso

stärker beeinträchtigt ist, je ausgeprägter die Riechstörung ist (Athanassi et al., 2021; Kohli et al., 2016).

Allerdings ist die Lebensqualität ein komplexes Konzept, welches durch die physische und psychische Gesundheit eines Menschen, sein Maß an Unabhängigkeit, seine sozialen Beziehungen und seine Wahrnehmung der Umgebung beeinflusst wird (Athanassi et al., 2021; Rochet et al., 2018). All diese Faktoren fanden in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung, wobei das Wohlbefinden zudem lediglich über einen Zeitraum der letzten zwei Wochen erfasst wurde.

Daher ist die Schlussfolgerung, dass das verringerte Wohlbefinden der Reinraumarbeiter auf eine gestörte Riechfunktion zurückzuführen ist – insbesondere angesichts der Tatsache, dass es sich lediglich um eine geringe und subjektiv nicht wahrgenommene Einschränkung handelte – nur sehr eingeschränkt möglich. Aus diesem Grund sind weitere Studien notwendig, die gezielt untersuchen, inwieweit sich olfaktorische Deprivation auf das subjektive Wohlbefinden und die psychische Gesundheit auswirkt.

6.3 Limitationen

Es ist bekannt, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die olfaktorische Funktionsfähigkeit hat. Die ungleichmäßige geschlechtsspezifische Verteilung in beiden Gruppen könnte die Ergebnisse daher potenziell beeinflusst haben. Insgesamt sprechen die bisherigen Forschungsergebnisse jedoch dafür, dass Frauen im Durchschnitt über eine bessere Riechleistung verfügen (siehe Kapitel 2.1.3). Vor dem Hintergrund, dass der Anteil weiblicher Probanden in der Reinraumgruppe geringer war, ist eher von einer falsch positiven Verstärkung der ohnehin signifikant schlechteren Ergebnisse auszugehen – nicht von einer negativen Verzerrung. Mit anderen Worten: Bei einer gleichmäßigeren Verteilung der Geschlechter wäre der Unterschied zwischen beiden Gruppen womöglich noch deutlicher ausgefallen.

Zwar ist die geschlechtsspezifische Verteilung zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, allerdings fällt dieser Unterschied relativ gering aus. Zudem zeigte die Reinraumgruppe auch nach statistischer Anpassung der Geschlechterverteilung weiterhin eine signifikant schlechtere Riechfunktion. Dies spricht dafür, dass das Geschlecht nur einen begrenzten Einfluss auf die Studienergebnisse hatte.

Ein weiterer kritischer Aspekt ist, dass das ursprüngliche Riechvermögen der Reinraumarbeiter vor Aufnahme ihrer Tätigkeit in Reinräumen nicht bekannt ist. Diese fehlende Ausgangsdatenlage stellt einen potenziellen Störfaktor dar, der die Interpretation der Ergebnisse einschränkt.

Darüber hinaus wurden in der vorliegenden Studie bestimmte arbeitsplatzspezifische Umweltfaktoren in Reinräumen – wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck sowie das

Vorhandensein chemischer Substanzen – nicht erfasst oder systematisch untersucht. Diese Faktoren könnten jedoch einen Einfluss auf die olfaktorische Funktion haben. So ist beispielsweise bekannt, dass bei kühler und trockener Luft die nasale Durchgängigkeit durch verminderten lokalen Blutfluss reduziert wird, was sich negativ auf das Riechvermögen auswirken kann (Cruz & Togias, 2008; Huang et al., 2018; Olsson & Bende, 1985). Auch chemische Substanzen, welche nicht selten bei der Arbeit in Reinräumen Verwendung finden, können die nasale Schleimhaut reizen oder geruchsintensiv sein und somit das Riechvermögen beeinflussen. Letzteres könnte sich in der Tatsache widerspiegeln, dass einige Reinraumarbeiter angaben, dass es in ihrem beruflichen Umfeld stark rieche und sie einige Gerüche als zu viel/extrem empfinden (siehe Tabelle 9). Diese Fragestellung wurde in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht vertiefend analysiert.

Insgesamt könnten diese Umweltfaktoren – unabhängig von der reinen Geruchsdeprivation – eine Rolle bei der kurz- oder langfristigen Reduktion der olfaktorischen Funktion der Reinraumarbeiter spielen. Ihr möglicher Einfluss sollte in zukünftigen Studien systematisch berücksichtigt werden.

Auch das Tragen der spezifischen Reinraumbekleidung, insbesondere eines Mundschutzes, könnte einen kleinen, aber potenziell relevanten Einfluss auf die olfaktorische Funktion gehabt haben. Einerseits könnte dadurch die chemosensorische Belastung der Mitarbeiter, also auch der olfaktorische Input, zusätzlich reduziert worden sein. Wie in einigen Studien beschrieben, wären die Effekte in erster Linie auf der Ebene des peripheren olfaktorischen Systems im Sinne einer Verschlechterung des Schwellenwertes zu erwarten (Chen et al., 2020b; Hedner et al., 2010; Xia et al., 2023). Allerdings müssen diese Effekte nicht zwangsläufig allein durch die mechanische Geruchsabschirmung durch den Mundschutz entstehen. Auch Veränderungen der Luftfeuchtigkeit und Temperatur sowie verringerte O₂- und erhöhte CO₂-Konzentrationen unter dem Mundschutz können die Riechfunktion nachweislich beeinflussen (Li et al., 2005; Salati et al., 2021; Xia et al., 2023). Kass et al. schlussfolgerten, dass eine isolierte olfaktorische Deprivation – ohne gleichzeitige Beeinflussung des nasalen Systems und der damit einhergehenden physiologischen Funktionen – kaum durchführbar ist. (Kass et al., 2013). Zudem ist unklar, ob der in Reinräumen verwendete Mundschutz in seinen Eigenschaften mit dem herkömmlichen medizinischen Mund-Nasen-Schutz vergleichbar ist. Insgesamt ist es in der vorliegenden Studie aufgrund des Fehlens einer spezifischen Kontrollgruppe demnach jedoch schwierig, den potenziellen zusätzlichen Effekt eines Mundschutzes von den reinen Auswirkungen des Aufenthaltes in einer Reinraumumgebung zu trennen.

Ursprünglich war im Studiendesign vorgesehen, bei den Teilnehmern zwei Testzeitpunkte zu erfassen – einmal vor und einmal nach einem Arbeitstag. Aufgrund organisatorischer Einschränkungen seitens Infineon konnte die Datenerhebung jedoch nur einmalig pro

Teilnehmer erfolgen. Kurzfristige Effekte der Geruchsdeprivation konnten dadurch ebenfalls nicht erfasst werden.

Zudem war es aus zeitlichen und logistischen Gründen nicht möglich, die Testungen zu einem einheitlichen Zeitpunkt durchzuführen – insbesondere nicht im Hinblick auf den Arbeitszeitpunkt. So wurden einige Probanden vor Beginn ihrer Tätigkeit im Reinraum getestet, andere hingegen erst im Anschluss an ihren Arbeitstag. Neben potenziellen kurzfristigen Effekten der Geruchsdeprivation bei Letzteren könnte auch eine kognitive Erschöpfung nach einem Arbeitstag die Ergebnisse beeinflusst haben. Dies gilt insbesondere für die Diskriminationsfähigkeit, da sie stärker mit der zentralen Verarbeitung olfaktorischer Reize in Verbindung (Hedner et al., 2010).

Weiterhin gibt es zahlreiche Faktoren, die das Wohlbefinden beeinflussen können und in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden. Dazu gehören u.a. physische oder psychische Erkrankungen, Stress oder der sozioökonomische Status, um nur einige Beispiele zu nennen.

Zusammengefasst lässt sich jedoch sagen, dass die Effektstärken der Unterschiede zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Riechvermögen, die nasale Durchgängigkeit und das Wohlbefinden insgesamt eher gering ausfallen. Daher sollten die vorliegenden Ergebnisse mit entsprechender Zurückhaltung interpretiert werden.

6.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich in Zusammenschau mit der Literatur folgende Schlüsse ziehen: Eine längerfristige Geruchsdeprivation besitzt das Potenzial, das Riechvermögen und damit einhergehende Parameter nachhaltig negativ zu beeinflussen. Zwar kann eine Geruchsdeprivation die olfaktorische Funktionsfähigkeit auf peripherer Ebene auch kurzfristig beeinflussen, jedoch scheinen in solchen Fällen kurze Regenerationsphasen auszureichen, um diese Effekte zu kompensieren.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten jedoch darauf hin, dass langfristige und regelmäßige Geruchsdeprivation die Kompensationsmechanismen überfordern kann. Infolgedessen scheint die Fähigkeit, die Integrität der Riechfunktion aufrechtzuerhalten, mit zunehmender Dauer der Deprivation abzunehmen. Betroffen sind dabei insbesondere die Riechschwelle und die Diskriminationsfähigkeit. Die Fähigkeit zur Geruchserkennung wurde in der vorliegenden Arbeit hingegen nicht untersucht.

Zukünftige Forschung sollte zum einen diese Vermutungen bestätigen, zum anderen klären, ab welchem Zeitpunkt der olfaktorische Sinnesentzug nicht mehr durch bestehende Kompensationsmechanismen aufgefangen werden kann. Dazu wären Studien mit variierender Deprivationsdauer sowie unterschiedlichen Deprivationsmethoden erforderlich. Insbesondere bei Studien an Personen, die berufsbedingt einer langfristigen Geruchsdeprivation ausgesetzt sind, wäre es sinnvoll, Untersuchungen über einen längeren Zeitraum hinweg durchzuführen und dabei insbesondere auch die Ausgangslage vor Beginn der Exposition zu erfassen. Nur so lassen sich verlässliche Aussagen über Veränderungen im Zeitverlauf treffen.

In Bezug auf die unterschiedlichen Deprivationsmethoden bleibt weiterhin zu klären, wie groß der isolierte methoden-abhängige Einfluss, unabhängig von der Deprivation selbst, wirklich ist. Zu diesem Zweck erscheint es sinnvoll, neben einer Kontrollgruppe ohne Geruchsabschirmung eine weitere Studiengruppe einzubeziehen, bei der eine nasal irritierende, jedoch nicht deprivierende Methode zum Einsatz kommt. So ließe sich der isolierte methodenspezifische Einfluss besser beurteilen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Forschung hinsichtlich der längerfristigen olfaktorischen Deprivation am Menschen noch am Anfang steht. Die vorliegende Studie stellt jedoch einen ersten wichtigen Beitrag dar und bietet eine solide Grundlage für weiterführende Untersuchungen, die notwendig sind, um genauere und differenzierte Aussagen über die langfristigen Auswirkungen olfaktorischer Deprivation treffen zu können.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Man geht davon aus, dass unsere Riechfunktion durch eine regelmäßige Geruchsexposition aufrechterhalten wird. In einigen Fällen kann die olfaktorische Stimulation die Riechleistung sogar verbessern. Im Gegensatz dazu steht die olfaktorische Deprivation, welche am Menschen bislang noch wenig untersucht wurde. Im Allgemeinen wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Geruchsdeprivation zu einer Einschränkung der Riechfunktion führen kann.

Fragestellung: Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte einer längerfristigen und regelmäßigen olfaktorischen Deprivation im beruflichen Umfeld zu untersuchen.

Material und Methoden: In dieser prospektiven Querschnittsstudie wurden 50 Probanden, welche seit einem längeren Zeitraum in geruchsarmer Umgebung arbeiteten, im Hinblick auf ihr subjektives sowie objektives Riechvermögen, ihre nasale Durchgängigkeit und ihr Wohlbefinden untersucht und mit einer ebenso großen Kontrollgruppe verglichen. Zur Erfassung der subjektiven Beurteilung der Riechleistung, der Stimmung und des Umgangs mit Gerüchen im privaten sowie beruflichen Umfeld wurden verschiedene Fragebögen beantwortet. Die Objektivierung des Riechvermögens erfolgte mithilfe der *Sniffin' Sticks*, die der Nasendurchgängigkeit mittels des *Peak Nasal Inspiratory Flowmeters*. Mithilfe der Statistiksoftware SPSS erfolgte die entsprechende statistische Auswertung. Die Ergebnisse beider Gruppen wurden verglichen und Korrelationsanalysen einiger untersuchter Parameter durchgeführt.

Ergebnisse: Die Reinraumarbeiter wiesen im Vergleich mit der Kontrollgruppe, auch altersunabhängig eine gering, jedoch statistisch signifikant verminderte Riechleistung auf (Reinraumgruppe: Schwelle = 7.0 ± 2.5 , Diskrimination = 11.4 ± 1.8 ; Kontrollgruppe: Schwelle = 8.9 ± 2.5 ; $F = 4.33$, $p = 0.03$, Diskrimination = 12.7 ± 1.6 ; $F = 5.50$, $p = 0.001$). Dabei fiel auf, dass die subjektive Selbsteinschätzung sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterschied. Eine längere Arbeitsdauer, gemessen in Jahren, korrelierte negativ mit der olfaktorischen Funktionsfähigkeit ($r = 0.35$, $p = 0.013$).

Fazit: Eine längerfristige, regelmäßige Geruchsabschirmung im Rahmen des beruflichen Umfeldes scheint sich negativ auf die Riechleistung, die nasale Durchgängigkeit sowie das Wohlbefinden auszuwirken. Am Menschen bleiben die Effekte langfristiger olfaktorischer Deprivation, insbesondere auf molekularer sowie anatomischer Ebene weiterhin Gegenstand nachfolgender Forschung.

8 Summary

Background: By being regularly exposed to odors, our sense of smell is maintained. In some cases, olfactory stimulation can even improve olfactory performance. In contrast, there is olfactory deprivation, which has been little studied in humans so far. However, in general, it is assumed that odor deprivation can negatively influence the human olfactory function.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of long-term and regular olfactory deprivation in the professional environment.

Materials and methods: Fifty people working in an odorless environment for extended periods of time and 50 people not working in such environments were recruited. Participants were examined for olfactory function (using Sniffin' Sticks), nasal airflow (using Peak Nasal Inspiratory Flowmetry), self-rated olfactory function, self-rated nasal airflow, and well-being. Correlation analyses were used to explore the associations between the duration of working in odorless environment and olfaction, nasal airflow, and well being.

Results: The cleanroom workers exhibited slightly, but significantly reduced olfactory scores (sensitivity 7.0 ± 2.5 , discrimination 11.4 ± 1.8) compared with controls (sensitivity 8.9 ± 2.5 , $F=4.33$, $p=0.03$; discrimination 12.7 ± 1.6 , $F=5.50$, $p=0.001$), even when controlling for age and rated nasal patency, with their self-rated olfactory function being not affected. The years of working in cleanrooms were negatively associated with olfactory function ($r=0.35$, $P=0.013$). No significant correlations were observed between scores of olfactory function, nasal patency, and well-being.

Conclusion: Long-term, regular odor deprivation in the context of the professional environment seems to have a negative impact on olfactory performance, nasal patency and well-being. In humans, the effects of prolonged olfactory deprivation, particularly on a molecular and anatomical level, remain a subject of ongoing research.

Literaturverzeichnis

- Ajmani, G. S., Suh, H. H., Wroblewski, K. E., & Pinto, J. M. (2017). Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *The Laryngoscope*, 127(8), 1753–1761. <https://doi.org/10.1002/lary.26558>
- 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., Anzinger, A., Kopietz, R., Schöpf, V., Kleemann, A. M., Pollatos, O., & Wiesmann, M. (2008). Test–Retest Reliability of the Olfactory Detection Threshold Test of the Sniffin' Sticks. *Chemical Senses*, 33(5), 461–467. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjn013>
- Albrecht, J., & Wiesmann, M. (2006). Das olfaktorische System des Menschen. *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. *The Laryngoscope*, 125(8), 1763–1766. <https://doi.org/10.1002/lary.25245>
- Altundag, A., Salihoglu, M., Tekeli, H., Saglam, M., Cayonu, M., & Hummel, T. (2014). Lateralized differences in olfactory function and olfactory bulb volume relate to nasal septum deviation. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 25(2), 359–362. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000617>
- Aschenbrenner, K., Hummel, C., Teszmer, K., Krone, F., Ishimaru, T., Seo, H.-S., & Hummel, T. (2008). The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *The Laryngoscope*, 118(1), 135–144. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>
- Askar, S. M., Elnashar, I. S., El-Anwar, M. W., Amer, H. S., El Shawadfy, M. A., Hosny, S. M., Bazeed, M. F., Ahmed, A. F., & Ghanem, M. A. (2015). Ipsilateral reduced olfactory bulb volume in patients with unilateral nasal obstruction. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 152(5), 959–963. <https://doi.org/10.1177/0194599815573196>
- Astic, L., & Saucier, D. (2001). Neuronal plasticity and regeneration in the olfactory system of mammals: Morphological and functional recovery following olfactory bulb deafferentation. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 58(4), 538–545. <https://doi.org/10.1007/PL00000879>
- Athanassi, A., Dorado Doncel, R., Bath, K. G., & Mandairon, N. (2021). Relationship between depression and olfactory sensory function: A review. *Chemical Senses*, 46, bjab044. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab044>

- Auinger, A. B., Besser, G., Liu, D. T., Renner, B., & Mueller, C. A. (2021). Long-term impact of olfactory dysfunction on daily life. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(19–20), 1004–1011. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01751-5>
- AWMF (Hrsg.). (2023). *Riech- und Schmeckstörungen S2k-Leitlinie 017/050*. Abgerufen am 21.01.2025 von https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-050l_S2k_Riech-und-Schmeckst%C3%B6rungen_2023-09.pdf.
- Banks, S. J., Sreenivasan, K. R., Weintraub, D. M., Baldock, D., Noback, M., Pierce, M. E., Frasnelli, J., James, J., Beall, E., Zhuang, X., Cordes, D., & Leger, G. C. (2016). Structural and Functional MRI Differences in Master Sommeliers: A Pilot Study on Expertise in the Brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 414. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00414>
- Barber, C. N., & Coppola, D. M. (2015). Compensatory plasticity in the olfactory epithelium: Age, timing, and reversibility. *Journal of Neurophysiology*, 114(3), 2023–2032. <https://doi.org/10.1152/jn.00076.2015>
- Bech, P., Olsen, L. R., Kjoller, M., & Rasmussen, N. K. (2003). Measuring well-being rather than the absence of distress symptoms: A comparison of the SF-36 Mental Health subscale and the WHO-Five well-being scale. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12(2), 85–91. <https://doi.org/10.1002/mpr.145>
- Bende, M., & Nordin, S. (1997). Perceptual learning in olfaction: Professional wine tasters versus controls. *Physiology & Behavior*, 62(5), 1065–1070. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00251-5](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00251-5)
- Besser, G., Liu, D. T., Renner, B., Hummel, T., & Mueller, C. A. (2020). Reversible obstruction of the olfactory cleft: Impact on olfactory perception and nasal patency. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(6), 713–718. <https://doi.org/10.1002/alr.22549>
- Bianchet, M. A., Bains, G., Pelosi, P., Pevsner, J., Snyder, S. H., Monaco, H. L., & Amzel, L. M. (1996). The three-dimensional structure of bovine odorant binding protein and its mechanism of odor recognition. *Nature Structural Biology*, 3(11), 934–939. <https://doi.org/10.1038/nsb1196-934>
- Boesveldt, S., & Parma, V. (2021). The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell and Tissue Research*, 383(1), 559–567. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03367-7>
- Bonfils, P., Faulcon, P., Tavernier, L., Bonfils, N. A., & Malinvaud, D. (2008). [Home accidents associated with anosmia]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*, 37(5 Pt 1), 742–745. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.09.028>
- Bouhaben, J., Delgado-Lima, A. H., & Delgado-Losada, M. L. (2024). The role of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis.

- Archives of Gerontology and Geriatrics*, 123, 105425. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2024.105425>
- Brunjes, P. C. (1994). Unilateral naris closure and olfactory system development. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 19(1), 146–160. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)90007-8](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)90007-8)
- Buschhüter, D., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Witt, M., Abolmaali, N. D., & Hummel, T. (2008). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function. *NeuroImage*, 42(2), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.05.004>
- Cain, W. S., & Stevens, J. C. (1989). Uniformity of olfactory loss in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 561, 29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20967.x>
- Çengel Kurnaz, S., Tahir, E., & Kavaz, E. (2021). Olfactory dysfunction in passive vs active smoking. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 6(5), 932–939. <https://doi.org/10.1002/lio2.671>
- Cha, H., Kim, S., Kim, H., Kim, G., & Kwon, K.-Y. (2022). Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia. *Geriatrics & Gerontology International*, 22(1), 5–11. <https://doi.org/10.1111/ggi.14287>
- Chao, Y.-T., Aden, F., Göktas, Ö., Schmidt, F., Göktas, G., Jurkov, M., Georgsdorf, W., & Hummel, T. (2024). Can immersive olfactory training serve as an alternative treatment for patients with smell dysfunction? *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 9(3), e1270. <https://doi.org/10.1002/lio2.1270>
- Chen, B., Stein, A., Olesch, F.-T., & Hummel, T. (2023a). Odor deprivation influences human olfactory function. *Physiology & Behavior*, 262, 114090. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114090>
- Chen, B., Stein, A., Olesch, F.-T., & Hummel, T. (2023b). Odor deprivation influences human olfactory function. *Physiology & Behavior*, 262, 114090. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114090>
- Chen, B., Wang, Q., Zhong, X., Heyne, L., Ning, Y., & Hummel, T. (2020a). Can we assess the sense of smell through a face mask? *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(11), 1264–1265. <https://doi.org/10.1002/alr.22682>
- Chen, B., Wang, Q., Zhong, X., Heyne, L., Ning, Y., & Hummel, T. (2020b). Can we assess the sense of smell through a face mask? *International Forum of Allergy & Rhinology*, 10(11), 1264–1265. <https://doi.org/10.1002/alr.22682>
- Chess, A., Simon, I., Cedar, H., & Axel, R. (1994). Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell*, 78(5), 823–834. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(94\)90562-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(94)90562-2)

- Chu, Y.-H., Lu, D.-W., & Wang, H.-W. (2010). Ambient cold air decreased nasal mucosa blood flow measured by laser Doppler flowmeter. *Rhinology*, 48(2), 160–162. <https://doi.org/10.4193/Rhin09.122>
- Clement Clarke International Ltd. (2020). *In-Check Nasal Inspiratory Flow Meter Instructions*. Abgerufen am 08. März 2023 von https://www.haag-streit.com/fileadmin/Clement_Clarke/Inspiratory_Flow/In-Check_Nasal/1902164_-_In-check_OralNasal_IFU_-_issue_7.pdf
- Coppola, D. M., Waguespack, A. M., Reems, M. R., Butman, M. L., & Cherry, J. A. (2006). Naris occlusion alters transducing protein immunoreactivity in olfactory epithelium. *Histology and Histopathology*, 21(5), 487–501. <https://doi.org/10.14670/HH-21.487>
- 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. (2014). Olfactory disorders and quality of life—An updated review. *Chemical Senses*, 39(3), 185–194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072>
- Crutcher, K. A. (2002). Aging and neuronal plasticity: Lessons from a model. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 96(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/s1566-0702\(01\)00373-3](https://doi.org/10.1016/s1566-0702(01)00373-3)
- Cruz, A. A., & Togias, A. (2008). Upper airways reactions to cold air. *Current Allergy and Asthma Reports*, 8(2), 111–117. <https://doi.org/10.1007/s11882-008-0020-z>
- Curtis, M. A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M. F., Axell, M. Z., Wikkelsø, C., Holtås, S., van Roon-Mom, W. M. C., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., Frisén, J., Dragunow, M., Faull, R. L. M., & Eriksson, P. S. (2007). Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5816), 1243–1249. <https://doi.org/10.1126/science.1136281>
- Dalton, P. (2000). Psychophysical and Behavioral Characteristics of Olfactory Adaptation. *Chemical Senses*, 25(4), 487–492. <https://doi.org/10.1093/chemse/25.4.487>
- Dalton, P., & Wysocki, C. J. (1996). The nature and duration of adaptation following long-term odor exposure. *Perception & Psychophysics*, 58(5), 781–792. <https://doi.org/10.3758/BF03213109>
- Damm, M., Pikart, L. K., Reimann, H., Burkert, S., Göktas, Ö., Haxel, B., Frey, S., Charalampakis, I., Beule, A., Renner, B., Hummel, T., & Hüttenbrink, K.-B. (2014). Olfactory training is helpful in postinfectious olfactory loss: A randomized, controlled, multicenter study. *The Laryngoscope*, 124(4), 826–831. <https://doi.org/10.1002/lary.24340>
- Damm, M., Schmitzl, L., Müller, C. A., Welge-Lüssen, A., & Hummel, T. (2019). [Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction]. *HNO*, 67(4), 274–281. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0614-x>

- de Groot, J. H. B., Smeets, M. A. M., Rowson, M. J., Bulsing, P. J., Blonk, C. G., Wilkinson, J. E., & Semin, G. R. (2015). A sniff of happiness. *Psychological Science*, 26(6), 684–700. <https://doi.org/10.1177/0956797614566318>
- Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., & Delgado-Losada, M. L. (2024). Maximizing Participation in Olfactory Training in a Sample with Post-COVID-19 Olfactory Loss. *Brain Sciences*, 14(7), 730. <https://doi.org/10.3390/brainsci14070730>
- Delgado-Lima, A. H., Bouhaben, J., & Delgado-Losada, M. L. (2024). The efficacy of olfactory training in improving olfactory function: A meta-analysis. *European Archives of Otorhino-Laryngology*, 281(10), 5267–5284. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08733-7>
- Delon-Martin, C., Plailly, J., Fonlupt, P., Veyrac, A., & Royet, J.-P. (2013). Perfumers' expertise induces structural reorganization in olfactory brain regions. *NeuroImage*, 68, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.044>
- Derntl, B., Schöpf, V., Kollndorfer, K., & Lanzenberger, R. (2013). Menstrual cycle phase and duration of oral contraception intake affect olfactory perception. *Chemical Senses*, 38(1), 67–75. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs084>
- Dicker, D., Beck, A., Markel, A., Marcovicu, D., Mazzawi, S., Sarid, M., Greenberg, E., & Atkinson, R. L. (2020). Weight Loss, Dietary Preferences, and Reduction in the Sense of Smell with the Use of a Novel Nasal Device. *Obesity Facts*, 13(5), 473–486. <https://doi.org/10.1159/000508976>
- Døsen, L. K., Kvinnesland, K., TarAngen, M., Shiryayeva, O., Gay, C., & Haye, R. (2018). Unilateral and Bilateral PNIF in Quality Control of Nasal Septal Surgery. *International Journal of Otolaryngology*, 2018, 7846843. <https://doi.org/10.1155/2018/7846843>
- Doty, R. L. (2018). Age-Related Deficits in Taste and Smell. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 51(4), 815–825. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.03.014>
- Doty, R. L., Bromley, S. M., & Stern, M. B. (1995). Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: Development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration: A Journal for Neurodegenerative Disorders, Neuroprotection, and Neuroregeneration*, 4(1), 93–97. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0011>
- Doty, R. L., Reyes, P. F., & Gregor, T. (1987). Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 18(5), 597–600. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(87\)90129-8](https://doi.org/10.1016/0361-9230(87)90129-8)
- Doty, R. L., Shaman, P., Applebaum, S. L., Giberson, R., Siksorski, L., & Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science (New York, N.Y.)*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>
- Filiz, G., Poupon, D., Banks, S., Fernandez, P., & Frasnelli, J. (2022). Olfactory bulb volume and cortical thickness evolve during sommelier training. *Human Brain Mapping*, 43(8), 2621–2633. <https://doi.org/10.1002/hbm.25809>

- Firestein, S., & Shepherd, G. M. (1991). A kinetic model of the odor response in single olfactory receptor neurons. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 39(4B), 615–620. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(91\)90259-8](https://doi.org/10.1016/0960-0760(91)90259-8)
- Fitzek, M., Patel, P. K., Solomon, P. D., Lin, B., Hummel, T., Schwob, J. E., & Holbrook, E. H. (2022). Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *The Journal of Comparative Neurology*, 530(12), 2154–2175. <https://doi.org/10.1002/cne.25325>
- Fitzwater, E., & Coppola, D. M. (2021). Olfactory Deprivation and Enrichment: An Identity of Opposites? *Chemical Senses*, 46, bjaa071. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa071>
- Fjaeldstad, A. W., Ovesen, T., & Hummel, T. (2021). The Association Between Smoking on Olfactory Dysfunction in 3,900 Patients With Olfactory Loss. *The Laryngoscope*, 131(1), E8–E13. <https://doi.org/10.1002/lary.28552>
- Fjaeldstad, A. W., Ovesen, T., Stankevice, D., & Ovesen, T. (2023). Olfactory training in long COVID-19 patients with lasting symptoms including olfactory dysfunction. *Danish Medical Journal*, 70(3), A09220568.
- Frasnelli, J., & Hummel, T. (2005). Olfactory dysfunction and daily life. *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*, 262(3), 231–235. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0796-y>
- Gatto, E., Dadda, M., Bruzzone, M., Chiarello, E., De Russi, G., Maschio, M. D., Bisazza, A., & Lucon-Xiccato, T. (2022). Environmental enrichment decreases anxiety-like behavior in zebrafish larvae. *Developmental Psychobiology*, 64(3), e22255. <https://doi.org/10.1002/dev.22255>
- Gellrich, J., Han, P., Manesse, C., Betz, A., Junghanns, A., Raue, C., Schriever, V. A., & Hummel, T. (2018). Brain volume changes in hyposmic patients before and after olfactory training. *The Laryngoscope*, 128(7), 1531–1536. <https://doi.org/10.1002/lary.27045>
- Gellrich, J., Sparing-Paschke, L.-M., Hummel, T., & Schriever, V. A. (2021). The Influence of Cognitive Parameters on Olfactory Assessment in Healthy Children and Adolescents. *Chemical Senses*, 46, bjaa072. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa072>
- Getchell, M. L., & Getchell, T. V. (1992). Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microscopy Research and Technique*, 23(2), 111–127. <https://doi.org/10.1002/jemt.1070230203>
- Glachet, O., & El Haj, M. (2020). Effects of Olfactory Stimulation on Past and Future Thinking in Alzheimer's Disease. *Chemical Senses*, 45(4), 313–320. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa016>

- Glachet, O., & El Haj, M. (2022). Smell your self: Olfactory stimulation improves self-concept in Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, 32(3), 464–480. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1831553>
- Glachet, O., Moustafa, Ahmed. A., Gallouj, K., & El Haj, M. (2019). Smell your memories: Positive effect of odor exposure on recent and remote autobiographical memories in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(6), 555–564. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1586840>
- Gudziol, V., Buschhüter, D., Abolmaali, N., Gerber, J., Rombaux, P., & Hummel, T. (2009). Increasing olfactory bulb volume due to treatment of chronic rhinosinusitis—A longitudinal study. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 11), 3096–3101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp243>
- Gudziol, V., Mackuth, D., Hauswald, B., Knothe, J., Scheuch, K., Zahnert, T., & Hummel, T. (2007). Sense of smell in workers exposed to agricultural odours. *Occupational Medicine*, 57(2), 149–151. <https://doi.org/10.1093/occmed/kql156>
- Gürbüz, D., Kesimli, M. C., Bilgili, A. M., & Durmaz, H. Ö. (2022). Olfactory rehabilitation and olfactory bulb volume changes in patients after total laryngectomy: A prospective randomized study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(4), 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.02.013>
- Habel, U., Regenbogen, C., Kammann, C., Stickel, S., & Chechko, N. (2021). Male brain processing of the body odor of ovulating women compared to that of pregnant women. *NeuroImage*, 229, 117733. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117733>
- Haehner, 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>
- Haehner, A., Hummel, T., & Reichmann, H. (2014). A clinical approach towards smell loss in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 4(2), 189–195. <https://doi.org/10.3233/JPD-130278>
- Haehner, A., Rodewald, A., Gerber, J. C., & Hummel, T. (2008). Correlation of olfactory function with changes in the volume of the human olfactory bulb. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 134(6), 621–624. <https://doi.org/10.1001/archotol.134.6.621>
- Hasegawa-Ishii, S., Imamura, F., Nagayama, S., Murata, M., & Shimada, A. (2020). Differential Effects of Nasal Inflammation and Odor Deprivation on Layer-Specific Degeneration of the Mouse Olfactory Bulb. *eNeuro*, 7(2), ENEURO.0403-19.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0403-19.2020>

- Havlíček, J., Dvořáková, R., Bartoš, L., & Flegr, J. (2006). Non-Advertized does not Mean Concealed: Body Odour Changes across the Human Menstrual Cycle. *Ethology*, 112(1), 81–90. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0310.2006.01125.x>
- 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>
- Heun, R., Burkart, M., Maier, W., & Bech, P. (1999). Internal and external validity of the WHO Well-Being Scale in the elderly general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99(3), 171–178. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb00973.x>
- Hintschich, C. A., Ma, C., Hähner, A., & Hummel, T. (2024). Pronounced Olfactory Habituation with Age. *The Laryngoscope*, 134(8), 3765–3768. <https://doi.org/10.1002/lary.31442>
- Huang, Y. R., Lou, H. F., & Zhang, L. (2018). [The influence of cold dry air on nasal mucosa]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 32(1), 71–76. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.01.015>
- 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>
- Huart, C., Rombaux, P., & Hummel, T. (2019). Neural plasticity in developing and adult olfactory pathways—Focus on the human olfactory bulb. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 51(1), 77–87. <https://doi.org/10.1007/s10863-018-9780-x>
- Hübener, M., & Bonhoeffer, T. (2014). Neuronal plasticity: Beyond the critical period. *Cell*, 159(4), 727–737. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.035>
- Hummel, T. (2004). Olfactory Sensitivity of Subjects Working in Odorous Environments. *Chemical Senses*, 29(6), 533–536. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh058>
- Hummel, T., Guel, H., & Delank, W. (2004). Olfactory sensitivity of subjects working in odorous environments. *Chemical Senses*, 29(6), 533–536. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh058>
- Hummel, T., Haehner, A., Hummel, C., Croy, I., & Iannilli, E. (2013). Lateralized differences in olfactory bulb volume relate to lateralized differences in olfactory function. *Neuroscience*, 237, 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.044>
- Hummel, T., Henkel, S., Negoias, S., Galván, J. R. B., Bogdanov, V., Hopp, P., Hallmeyer-Elgner, S., Gerber, J., Reuner, U., & Haehner, A. (2013). Olfactory bulb volume in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 260(4), 1004–1008. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6741-x>

- 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., & Nordin, S. (2005). Olfactory disorders and their consequences for quality of life. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(2), 116–121. <https://doi.org/10.1080/00016480410022787>
- Hummel, T., Rissom, K., Reden, J., Hähner, A., Weidenbecher, M., & Hüttenbrink, K.-B. (2009). Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope*, 119(3), 496–499. <https://doi.org/10.1002/lary.20101>
- Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E., & Kobal, G. (1997). ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1), 39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>
- Hummel, T., Smitka, M., Puschmann, S., Gerber, J. C., Schaal, B., & Buschhüter, D. (2011). Correlation between olfactory bulb volume and olfactory function in children and adolescents. *Experimental Brain Research*, 214(2), 285–291. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2832-7>
- Hummel, T., Stupka, G., Haehner, A., & Poletti, S. C. (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. (with Czesnik, D.). (2009). *Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze ; 14 Tabellen*. Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-33686>
- Jang, S. S., Choi, J. S., Kim, J. H., Kim, N., & Ference, E. H. (2022). Discordance Between Subjective and Objective Measures of Smell and Taste in US Adults. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 166(3), 572–579. <https://doi.org/10.1177/01945998211018386>
- 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 Laryngoscope*, 124(11), 2456–2460. <https://doi.org/10.1002/lary.24691>
- Kass, M. D., Pottackal, J., Turkel, D. J., & McGann, J. P. (2013). Changes in the neural representation of odorants after olfactory deprivation in the adult mouse olfactory bulb. *Chemical Senses*, 38(1), 77–89. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjs081>

- 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.
- Kern, R. C. (2000). Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *The Laryngoscope*, 110(7), 1071–1077. <https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00001>
- Kobal, G., Hummel, T., Sekinger, B., Barz, S., Roscher, S., & Wolf, S. (1996). „Sniffin’ sticks“: Screening of olfactory performance. *Rhinology*, 34(4), 222–226.
- Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C. M., Seeber, H., Pauli, E., & Hummel, T. (2000). Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 257(4), 205–211. <https://doi.org/10.1007/s004050050223>
- 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>
- Kollndorfer, K., Fischmeister, F. P. S., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2015). Olfactory training induces changes in regional functional connectivity in patients with long-term smell loss. *NeuroImage. Clinical*, 9, 401–410. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.004>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014a). Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plasticity*, 2014, 140419. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Kollndorfer, K., Kowalczyk, K., Hoche, E., Mueller, C. A., Pollak, M., Trattinig, S., & Schöpf, V. (2014b). Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plasticity*, 2014, e140419. <https://doi.org/10.1155/2014/140419>
- Konstantinidis, I., Tsakiropoulou, E., Bekiaridou, P., Kazantzidou, C., & Constantinidis, J. (2013). Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope*, 123(12), E85-90. <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*, 54(2), 170–175. <https://doi.org/10.4193/Rhino15.264>
- Köster, E. P., Møller, P., & Mojet, J. (2014). A “Misfit” Theory of Spontaneous Conscious Odor Perception (MITSCOP): Reflections on the role and function of odor memory in everyday life. *Frontiers in Psychology*, 5, 64. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00064>

- Kromer, J., Hummel, T., Pietrowski, D., Giani, A. S., Sauter, J., Ehninger, G., Schmidt, A. H., & Croy, I. (2016). Influence of HLA on human partnership and sexual satisfaction. *Scientific Reports*, 6, 32550. <https://doi.org/10.1038/srep32550>
- Kronenbuerger, M., & Pilgramm, M. (2024). Olfactory Training. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567741/>
- Laing, D. G. (1983). Natural sniffing gives optimum odour perception for humans. *Perception*, 12(2), 99–117. <https://doi.org/10.1068/p120099>
- Lane, A. P., Gomez, G., Dankulich, T., Wang, H., Bolger, W. E., & Rawson, N. E. (2002). The Superior Turbinate as a Source of Functional Human Olfactory Receptor Neurons. *The Laryngoscope*, 112(7), 1183–1189. <https://doi.org/10.1097/00005537-200207000-00007>
- Langdon, C., Lehrer, E., Berenguer, J., Laxe, S., Alobid, I., Quintó, L., Mariño-Sánchez, F., Bernabeu, M., Marin, C., & Mulo, 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>
- Laroche, M., Lessard-Beaudoin, M., Garcia-Miralles, M., Kreidy, C., Peachey, E., Leavitt, B. R., Pouladi, M. A., & Graham, R. K. (2020). Early deficits in olfaction are associated with structural and molecular alterations in the olfactory system of a Huntington disease mouse model. *Human Molecular Genetics*, 29(13), 2134–2147. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa099>
- Lechien, J. R., Vaira, L. A., & Saussez, S. (2023). Effectiveness of olfactory training in COVID-19 patients with olfactory dysfunction: A prospective study. *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*, 280(3), 1255–1263. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07665-4>
- Leonhardt, B., Tahmasebi, R., Jagsch, R., Pirker, W., & Lehrner, J. (2019). Awareness of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 33(5), 633–641. <https://doi.org/10.1037/neu0000544>
- Leopold, D. A., Hummel, T., Schwob, J. E., Hong, S. C., Knecht, M., & Kobal, G. (2000). Anterior distribution of human olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, 110(3 Pt 1), 417–421. <https://doi.org/10.1097/00005537-200003000-00016>
- Li, Y., Tokura, H., Guo, Y. P., Wong, A. S. W., Wong, T., Chung, J., & Newton, E. (2005). Effects of wearing N95 and surgical facemasks on heart rate, thermal stress and subjective sensations. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 78(6), 501–509. <https://doi.org/10.1007/s00420-004-0584-4>

- Liu, D. T., Besser, G., Moser, V., Prem, B., Sharma, G., Ehrgott, M., Renner, B., & Mueller, C. A. (2024). The olfactory diary: Tracking awareness and consciousness of the sense of smell throughout the day. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 9(3), e1268. <https://doi.org/10.1002/lio2.1268>
- Liu, D. T., Besser, G., Renner, B., Seyferth, S., Hummel, T., & Mueller, C. A. (2020). Retronasal olfactory function in patients with smell loss but subjectively normal flavor perception. *The Laryngoscope*, 130(7), 1629–1633. <https://doi.org/10.1002/lary.28258>
- Liu, Z., & Martin, L. J. (2003). Olfactory bulb core is a rich source of neural progenitor and stem cells in adult rodent and human. *The Journal of Comparative Neurology*, 459(4), 368–391. <https://doi.org/10.1002/cne.10664>
- Livneh, Y., & Mizrahi, A. (2011). Experience-dependent plasticity of mature adult-born neurons. *Nature Neuroscience*, 15(1), 26–28. <https://doi.org/10.1038/nn.2980>
- Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1994). Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science (New York, N.Y.)*, 264(5162), 1145–1148. <https://doi.org/10.1126/science.8178174>
- Lötsch, J., Lange, C., & Hummel, T. (2004). A Simple and Reliable Method for Clinical Assessment of Odor Thresholds. *Chemical Senses*, 29(4), 311–317. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjh034>
- Lötsch, J., Schaeffeler, E., Mittelbronn, M., Winter, S., Gudziol, V., Schwarzach, S. W., Hummel, T., Doebering, A., Schwab, M., & Ultsch, A. (2014). Functional genomics suggest neurogenesis in the adult human olfactory bulb. *Brain Structure & Function*, 219(6), 1991–2000. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0618-3>
- Lüllmann-Rauch, E. & Asan. (2003). *Taschenlehrbuch Histologie 6 Aufl. Thieme*. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>. <https://doi.org/10.1055/b-006-163361>
- Luskin, M. B. (1993). Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, 11(1), 173–189. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90281-u](https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90281-u)
- Mahlknecht, P., Pechlaner, R., Boesveldt, S., Volc, D., Pinter, B., Reiter, E., Müller, C., Krümer, F., Berendse, H. W., van Hilten, J. J., Wuschitz, A., Schimetta, W., Högl, B., Djamshidian, A., Nocker, M., Göbel, G., Gasperi, A., Kiechl, S., Willeit, J., ... Seppi, K. (2016). Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 31(9), 1408–1413. <https://doi.org/10.1002/mds.26637>
- Mahmut, M. K., Musch, M., Han, P., Abolmaali, N., & Hummel, T. (2020). The effect of olfactory training on olfactory bulb volumes in patients with idiopathic olfactory loss. *Rhinology Journal*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.223>

- Mai, Y., Menzel, S., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2022). Well-being in patients with olfactory dysfunction. *Physiology & Behavior*, 254, 113899. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113899>
- Maruniak, J. A., Taylor, J. A., Henegar, J. R., & Williams, M. B. (1989). Unilateral naris closure in adult mice: Atrophy of the deprived-side olfactory bulbs. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 47(1), 27–33. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(89\)90105-3](https://doi.org/10.1016/0165-3806(89)90105-3)
- Masaoka, Y., Satoh, H., Akai, L., & Homma, I. (2010). Expiration: The moment we experience retronasal olfaction in flavor. *Neuroscience Letters*, 473(2), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.02.024>
- McLaughlin, N. C. R., & Westervelt, H. J. (2008). Odor identification deficits in frontotemporal dementia: A preliminary study. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 23(1), 119–123. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.07.008>
- Mignot, C., Nahrath, P., Sinding, C., & Hummel, T. (2021). Older and Young Adults Experience Similar Long-Term Olfactory Habituation. *Chemical Senses*, 46, bjaa080. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa080>
- Mueller, A., Abolmaali, N. D., Hakimi, A. R., Gloeckler, T., Herting, B., Reichmann, H., & Hummel, T. (2005). Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 112(10), 1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0280-x>
- Mueller, A., Rodewald, A., Reden, J., Gerber, J., von Kummer, R., & Hummel, T. (2005). Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport*, 16(5), 475–478. <https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>
- Murphy, C., & Cain, W. S. (1980). Taste and olfaction: Independence vs interaction. *Physiology & Behavior*, 24(3), 601–605. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(80\)90257-7](https://doi.org/10.1016/0031-9384(80)90257-7)
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA*, 288(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Negoias, S., Croy, I., Gerber, J., Puschmann, S., Petrowski, K., Joraschky, P., & Hummel, T. (2010). Reduced olfactory bulb volume and olfactory sensitivity in patients with acute major depression. *Neuroscience*, 169(1), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.012>
- Negoias, S., Meves, B., Zang, Y., Haehner, A., & Hummel, T. (2020). Characteristics of Olfactory Disorder With and Without Reported Flavor Loss. *The Laryngoscope*, 130(12), 2869–2873. <https://doi.org/10.1002/lary.29070>

- 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>
- Neuland, C., Bitter, T., Marschner, H., Gudziol, H., & Guntinas-Lichius, O. (2011). Health-related and specific olfaction-related quality of life in patients with chronic functional anosmia or severe hyposmia. *The Laryngoscope*, 121(4), 867–872. <https://doi.org/10.1002/lary.21387>
- Nordin, S., Monsch, A. U., & Murphy, C. (1995). Unawareness of smell loss in normal aging and Alzheimer's disease: Discrepancy between self-reported and diagnosed smell sensitivity. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 50(4), P187-192. <https://doi.org/10.1093/geronb/50b.4.p187>
- Ohla, K., & Lundström, J. N. (2013). Sex differences in chemosensation: Sensory or emotional? *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 607. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00607>
- Oleszkiewicz, A., Bottesi, L., Pieniak, M., Fujita, S., Krasteva, N., Nelles, G., & Hummel, T. (2022). Olfactory training with Aromastics: Olfactory and cognitive effects. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(1), 225–232. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06810-9>
- Oleszkiewicz, A., Hanf, S., Whitcroft, K. L., Haehner, A., & Hummel, T. (2018). Examination of olfactory training effectiveness in relation to its complexity and the cause of olfactory loss. *The Laryngoscope*, 128(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.1002/lary.26985>
- Oleszkiewicz, A., Heyne, L., Sienkiewicz-Oleszkiewicz, B., Cuevas, M., Haehner, A., & Hummel, T. (2021). Odours count: Human olfactory ecology appears to be helpful in the improvement of the sense of smell. *Scientific Reports*, 11, 16888. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96334-3>
- Oleszkiewicz, A., Rambacher, L., Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2018). The confounding effect of background odors on olfactory sensitivity testing. *Journal of Neuroscience Methods*, 306, 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.05.012>
- 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>
- Olsson, P., & Bende, M. (1985). Influence of environmental temperature on human nasal mucosa. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*, 94(2 Pt 1), 153–155. <https://doi.org/10.1177/000348948509400211>
- Ottaviano, G., Pendolino, A. L., Scarpa, B., Torsello, M., Sartori, D., Savietto, E., Cantone, E., & Nicolai, P. (2022). Correlations between Peak Nasal Inspiratory Flow, Acoustic

- Rhinometry, 4-Phase Rhinomanometry and Reported Nasal Symptoms. *Journal of Personalized Medicine*, 12(9), 1513. <https://doi.org/10.3390/jpm12091513>
- Ottaviano, G., Scadding, G. K., Coles, S., & Lund, V. J. (2006). Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology*, 44(1), 32–35.
- Ozkul, H. M., Balikci, H. H., Gurdal, M. M., Celebi, S., Yasar, H., Karakas, M., & Alp, A. (2013). Normal Range of Peak Nasal Inspiratory Flow and Its Role in Nasal Septal Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*, 24(3), 900. <https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318280263a>
- Pacyna, R. R., Han, S. D., Wroblewski, K. E., McClintock, M. K., & Pinto, J. M. (2023). Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1479–1490. <https://doi.org/10.1002/alz.12717>
- Pagano, S. F., Impagnatiello, F., Girelli, M., Cova, L., Grioni, E., Onofri, M., Cavallaro, M., Etteri, S., Vitello, F., Giombini, S., Solero, C. L., & Parati, E. A. (2000). Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 18(4), 295–300. <https://doi.org/10.1634/stemcells.18-4-295>
- Paik, S. I., Lehman, M. N., Seiden, A. M., Duncan, H. J., & Smith, D. V. (1992). Human olfactory biopsy. The influence of age and receptor distribution. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 118(7), 731–738. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880070061012>
- Parr, W. V., Heatherbell, D., & White, K. G. (2002). Demystifying wine expertise: Olfactory threshold, perceptual skill and semantic memory in expert and novice wine judges. *Chemical Senses*, 27(8), 747–755. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.8.747>
- Patel, Z. M. (2017). The evidence for olfactory training in treating patients with olfactory loss. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 25(1), 43–46. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000328>
- Pellegrino, R., Han, P., Reither, N., & Hummel, T. (2019). Effectiveness of olfactory training on different severities of posttraumatic loss of smell. *The Laryngoscope*, 129(8), 1737–1743. <https://doi.org/10.1002/lary.27832>
- Pellegrino, R., Sinding, C., de Wijk, R. A., & Hummel, T. (2017). Habituation and adaptation to odors in humans. *Physiology & Behavior*, 177, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.04.006>
- Pelosi, P. (1998). Odorant-binding proteins: Structural aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 281–293. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10584.x>

- Power Guerra, N., Kruschwitz, E., Krautwurst, D., & Hummel, T. (2024). Four odorants for olfactory training are enough: A pilot study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 281(12), 6445–6458. <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08930-4>
- Qiao, X.-F., Bai, Y.-H., Wang, G.-P., Li, X., & Zheng, W. (2020). Clinical effects of two combinations of olfactory agents on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection during olfactory training. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 66(1), 18–24. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.1.18>
- Qiao, X.-F., Wang, G.-P., Li, X., Bai, Y.-H., & Zheng, W. (2019). Analysis of the clinical effect of olfactory training on olfactory dysfunction after upper respiratory tract infection. *Acta Oto-Laryngologica*, 139(7), 643–646. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1614224>
- Reed, D. R., & Knaapila, A. (2010). Genetics of taste and smell: Poisons and pleasures. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 94, 213–240. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375003-7.00008-X>
- Reinraumklassen nach DIN EN ISO 14644-1. (o. J.). Reinraumklassen nach DIN EN ISO 14644-1 und EG-GMP-Leitfaden, Annex 1. Abgerufen 21. Dezember 2023, von <https://www.hein-reinraum.de/reinraumklassen/>
- Robinson, A. M., Conley, D. B., Shinnars, M. J., & Kern, R. C. (2002). Apoptosis in the aging olfactory epithelium. *The Laryngoscope*, 112(8 Pt 1), 1431–1435. <https://doi.org/10.1097/00005537-200208000-00019>
- Rochet, M., El-Hage, W., Richa, S., Kazour, F., & Atanasova, B. (2018). Depression, Olfaction, and Quality of Life: A Mutual Relationship. *Brain Sciences*, 8(5), 80. <https://doi.org/10.3390/brainsci8050080>
- Rombaux, P., Mouraux, A., Bertrand, B., Nicolas, G., Duprez, T., & Hummel, T. (2006). Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *The Laryngoscope*, 116(3), 436–439. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000195291.36641.1E>
- Rumeau, C., Nguyen, D. T., & Jankowski, R. (2016). How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test®. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 133(3), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>
- Saatci, O., Altundag, A., Duz, O. A., & Hummel, T. (2020). Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: 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*, 277(7), 2125–2132. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05939-3>
- Saghatelian, A., Roux, P., Migliore, M., Rochefort, C., Desmaisons, D., Charneau, P., Shepherd, G. M., & Lledo, P.-M. (2005). Activity-dependent adjustments of the

- inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation. *Neuron*, 46(1), 103–116. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.016>
- Salati, H., Khamooshi, M., Vahaji, S., Christo, F. C., Fletcher, D. F., & Inthavong, K. (2021). N95 respirator mask breathing leads to excessive carbon dioxide inhalation and reduced heat transfer in a human nasal cavity. *Physics of Fluids (Woodbury, N.Y.: 1994)*, 33(8), 081913. <https://doi.org/10.1063/5.0061574>
- Santos, D. V., Reiter, E. R., DiNardo, L. J., & Costanzo, R. M. (2004). Hazardous events associated with impaired olfactory function. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 130(3), 317–319. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.317>
- Schiffman, S. S. (2018). Influence of medications on taste and smell. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*, 4(1), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.02.005>
- Schiffman, S. S., & Graham, B. G. (2000). Taste and smell perception affect appetite and immunity in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54 Suppl 3, S54-63. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601026>
- Schriever, V. A., Lehmann, S., Prange, J., & Hummel, T. (2014). Preventing Olfactory Deterioration: Olfactory Training May Be of Help in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(2), 384–386. <https://doi.org/10.1111/jgs.12669>
- Schriever, V. A., Reither, N., Gerber, J., Iannilli, E., & Hummel, T. (2013). Olfactory bulb volume in smokers. *Experimental Brain Research*, 225(2), 153–157. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3356-5>
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2014). *Prometheus LernAtlas—Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem (Hrsg.)*. doi:10.1055/b-004-129726
- Shin, Y.-J., & Shin, N.-S. (2016). Evaluation of effects of olfactory and auditory stimulation on separation anxiety by salivary cortisol measurement in dogs. *Journal of Veterinary Science*, 17(2), 153–158. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.2.153>
- Shrestha, S., Kamel, F., Umbach, D. M., Freeman, L. E. B., Koutros, S., Alavanja, M., Blair, A., Sandler, D. P., & Chen, H. (2019). High Pesticide Exposure Events and Olfactory Impairment among U.S. Farmers. *Environmental Health Perspectives*, 127(1), 17005. <https://doi.org/10.1289/EHP3713>
- Shu, C.-H., Hummel, T., Lee, P.-L., Chiu, C.-H., Lin, S.-H., & Yuan, B.-C. (2009). The proportion of self-rated olfactory dysfunction does not change across the life span. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 23(4), 413–416. <https://doi.org/10.2500/ajra.2009.23.3343>

- Silbernagl, S., Despopoulos, A., Draguhn, A., Gay, R., & Rothenburger, A. (2018). *Taschenatlas Physiologie* (9., vollständig überarbeitete Auflage). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-006-149287>
- Sipilä, J., Suonpää, J., Silvoniemi, P., & Laippala, P. (1995). Correlations between subjective sensation of nasal patency and rhinomanometry in both unilateral and total nasal assessment. *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties*, 57(5), 260–263. <https://doi.org/10.1159/000276754>
- Sorokowska, A., Drechsler, E., Karwowski, M., & Hummel, T. (2017). Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*, 55(1), 17–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino16.195>
- Sorokowska, A., Pietrowski, D., Schäfer, L., Kromer, J., Schmidt, A. H., Sauter, J., Hummel, T., & Croy, I. (2018). Human Leukocyte Antigen similarity decreases partners' and strangers' body odor attractiveness for women not using hormonal contraception. *Hormones and Behavior*, 106, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.10.007>
- Soudry, Y., Lemogne, C., Malinvaud, D., Consoli, S.-M., & Bonfils, P. (2011). Olfactory system and emotion: Common substrates. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(1), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2010.09.007>
- Stafford, L. D., Damant, K., Ashurst, S., & Parker, M. O. (2020). Higher olfactory sensitivity to coffee odour in habitual caffeine users. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 245–250. <https://doi.org/10.1037/pha0000293>
- Stuck, B. A., Menzel, S., Laudien, M., Hintschich, C. A., & Hummel, T. (2023). COVID-19-induced olfactory loss. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(4), 895–897. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.02.007>
- 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>
- Toro, M. D. C., Demarco, F. R., Giacomini, L. T., da Cunha, F. R., Dos Reis, M. G. A., & Sakano, E. (2023). Self-awareness of olfactory dysfunction in elderly individuals without neurodegenerative diseases. *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*, 280(1), 473–478. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07614-1>
- Tyler, W. J., Petzold, G. C., Pal, S. K., & Murthy, V. N. (2007). Experience-dependent modification of primary sensory synapses in the mammalian olfactory bulb. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(35), 9427–9438. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0664-07.2007>

- Ueha, R., Ueha, S., Kondo, K., Kikuta, S., & Yamasoba, T. (2018). Cigarette Smoke-Induced Cell Death Causes Persistent Olfactory Dysfunction in Aged Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 183. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00183>
- Vent, J., Robinson, A. M., Gentry-Nielsen, M. J., Conley, D. B., Hallworth, R., Leopold, D. A., & Kern, R. C. (2004). Pathology of the olfactory epithelium: Smoking and ethanol exposure. *The Laryngoscope*, 114(8), 1383–1388. <https://doi.org/10.1097/00005537-200408000-00012>
- Veyseller, B., Ozucer, B., Aksoy, F., Yildirim, Y. S., Gürbüz, D., Balıkçı, H. H., & Ozturan, O. (2012). Reduced olfactory bulb volume and diminished olfactory function in total laryngectomy patients: A prospective longitudinal study. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 26(3), 191–193. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3768>
- Waggenger, C. T., & Coppola, D. M. (2007). Naris occlusion alters the electro-olfactogram: Evidence for compensatory plasticity in the olfactory system. *Neuroscience Letters*, 427(2), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.013>
- Waguespack, A. M., Reems, M. R., Butman, M. L., Cherry, J. A., & Coppola, D. M. (2005). Naris occlusion alters olfactory marker protein immunoreactivity in olfactory epithelium. *Brain Research*, 1044(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.02.047>
- Walliczek-Dworschak, U., Pellegrino, R., Lee, S., Hummel, C., Hähner, A., & Hummel, T. (2016). Olfactory Performance Can Be Influenced by the Presentation Order, Background Noise, and Positive Concurrent Feedback. *Chemical Senses*, 41(8), 697–701. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw079>
- Wang, L., Chen, L., & Jacob, T. (2004). Evidence for peripheral plasticity in human odour response. *The Journal of Physiology*, 554(Pt 1), 236–244. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.054726>
- Wegener, Birte. A., Ilona, C., Antje, H., & Thomas, H. (2018). Olfactory training with older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(1), 212–220. <https://doi.org/10.1002/gps.4725>
- Welge-Lüssen, A., Wille, C., Renner, B., & Kobal, G. (2004). Anesthesia affects olfaction and chemosensory event-related potentials. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1384–1391. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.028>
- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. (2020). Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, 323(24), 2512–2514. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>
- White, T. L., Sadikot, A. F., & Djordjevic, J. (2016). Metacognitive knowledge of olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 104, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.01.004>

- WHO 2023. (o. J.). *Depressive disorder (depression)*. Abgerufen 27. November 2024, von <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Wilson, D. A., & Wood, J. G. (1992). Functional consequences of unilateral olfactory deprivation: Time-course and age sensitivity. *Neuroscience*, 49(1), 183–192. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90086-h](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90086-h)
- Wolfensberger, M., & Schnieper, I. (1999). Sniffin'Sticks®: Ein neues Instrument zur Geruchsprüfung im klinischen Alltag. *HNO*, 47(7), 629–636. <https://doi.org/10.1007/s001060050436>
- Wu, K. N., Tan, B. K., Howard, J. D., Conley, D. B., & Gottfried, J. A. (2012). Olfactory input is critical for sustaining odor quality codes in human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1313–1319. <https://doi.org/10.1038/nn.3186>
- Wysocki, C. J., Dorries, K. M., & Beauchamp, G. K. (1989). Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(20), 7976–7978. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.20.7976>
- Xia, X., Liu, S., Xia, K., Liu, Y., Zhang, J., Liu, X., Yao, Y., & Li, G. (2023). The impact of wearing powered air purifying respirators or N95 masks on the olfactory function in healthcare workers: A randomized controlled trial. *Medicine*, 102(3), e32669. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032669>
- Yan, X., 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>
- Yan, X., Joshi, A., Zang, Y., Assunção, F., Fernandes, H. M., & Hummel, T. (2022). The Shape of the Olfactory Bulb Predicts Olfactory Function. *Brain Sciences*, 12(2), 128. <https://doi.org/10.3390/brainsci12020128>
- Yousem, D. M., Maldjian, J. A., Siddiqi, F., Hummel, T., Alsop, D. C., Geckle, R. J., Bilker, W. B., & Doty, R. L. (1999). Gender effects on odor-stimulated functional magnetic resonance imaging. *Brain Research*, 818(2), 480–487. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)01276-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)01276-1)
- Zang, Y., Han, P., Burghardt, S., Knaapila, A., Schriever, V., & Hummel, T. (2019). Influence of olfactory dysfunction on the perception of food. *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*, 276(10), 2811–2817. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05558-7>

Zou, Y., Chiu, H., Zinovyeva, A., Ambros, V., Chuang, C.-F., & Chang, C. (2013). Developmental decline in neuronal regeneration by the progressive change of two intrinsic timers. *Science (New York, N.Y.)*, 340(6130), 372–376. <https://doi.org/10.1126/science.1231321>

Anhang

Fragebogen zur subjektiven Beurteilung vom Umgang mit Gerüchen auf der Arbeit/ in der häuslichen Umgebung

Bitte Zutreffendes einkreisen:

Wie stark riecht es in Ihrer beruflichen Umgebung?

Gar nicht – wenig – stark – sehr stark

Vermissen Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche?

Ja – Ich weiß nicht – nein

Empfinden Sie bei Ihrer Arbeit Gerüche als „zu viel/extrem“ oder störend?

Ja – Ich weiß nicht – nein

Verwenden Sie in Ihrer häuslichen Umgebung Raumdüfte?

Nein – ja, aber sehr selten – ja, ab und zu – ja, sehr häufig – ja, immer

Legen Sie Wert auf Parfümierung bzw. Körperbeduftung, z.B. Parfüme, Rasierwasser, Shampoos, Kleidungsgeruch?

Nein – ja, aber sehr selten – ja, ab und zu – ja, sehr häufig – ja, immer

Seit wie vielen Jahren sind Sie insgesamt im Reinraum tätig? _____

Wie viele Tage pro Woche haben Sie im letzten halben Jahr im Reinraum gearbeitet?

Wie viele Stunden haben Sie durchschnittlich an jedem dieser Tage im letzten halben Jahr im Reinraum gearbeitet? _____