

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

Vergleich zwischen verschiedenen Verfahren zur Bestimmung der Riechschwelle

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus

der Technischen Universität Dresden von

Oana Grigorescu

Aus Kronstadt, Rumänien

Dresden, 2021

INHALTSVERZEICHNIS

I. Gender-Erklärung	IV
II. Abbildungsverzeichnis	V
III. Tabellenverzeichnis	VI
IV. Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Motivation.....	1
1.2 Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion	2
1.3 Allgemeine Beschreibung - QUEST	7
2. Theoretische Grundlagen	7
2.1.1 Physiologie der Nase	7
2.1.2 Strömungsphysikalische Grundlagen der Nasenatmung	8
2.1.3. Abwehrfunktion der Nasenschleimhaut	9
2.1.4 Klimatisierung der Atemluft	9
3. Riechstörungen	10
4. Chronische Sinusitis.....	15
5. Arbeitshypothese.....	17
6. Material und Methoden	20
6.1 Allgemeines.....	20
6.2 Probanden.....	20
6.3. Ablauf der Untersuchungen	21
6.4 Anamnese- und Fragebogen	22
6.5 QUEST.....	28
6.6 Software.....	31
7. Datenanalyse	32
8. Ergebnisse.....	36
8.1 Patientenkohorte	36
8.2 Ergebnisse des Quest 1 und Quest 2, SDI 1 und SDI 2 bzw. SDI B und SDI B ' Verfahrens	37
8.3. Ergebnisse Test und Re-Test	39
8.4. Ergebnisse der Identifikation	41
8.5. Korrelationen	41
9. Zusammenfassung.....	44
10. Diskussionen	45
10.1. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Verfahren zur Messung der Riechschwelle.....	45

10.2. Der Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Kognition	47
10.3. Der Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Selbsteinschätzung der persönlichen Riechleistung	48
10.4. Einfluss des Geschlechtes.....	48
10.5. Ergebnisse des Vergleichs von riechgesunden und riechgeminderten Probanden	48
10.6 Antworten auf die Fragestellungen	50
11. Ausblick	52
12. Zusammenfassung/Summary.....	53
12.1 Deutsch	53
12.2 Englisch	55
13. Literaturverzeichnis	57
14. Anhang	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.1. Anamnesebogen	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.2. Bedeutung der Geruchswahrnehmung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.3. Varianten des Identifikationstests	Fehler! Textmarke nicht definiert.
14.4. Klassifikation der Probanden in der Abhängigkeit mit den Eingriffen im Kopfbereich:	Fehler! Textmarke nicht definiert.
15. Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

I. Gender-Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll.

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Die Luftströmung der Nase (<i>Surgical Anatomy and Physiology of the Nose</i> , Man Koon Suh, S. 56, 2018);	8
Abbildung 2.: Entscheidungsbaum zur Vorhersage der zukünftigen Parkinson-Krankheit anhand von olfaktorischen Tests Ergebnisse bei Patienten mit idiopathischem Geruchsverlust.	13
Abbildung 3.: Chronische Rhinosinusitis ohne und mit nasalen Polypen (CT und intraoperatives Bild) (Birgit Knerer-Schally, 2018, <i>State of the Art</i>).	16
Abbildung 4.: Bedeutung der Geruchswahrnehmung	23
Abbildung 5.: Sniffin Sticks.	24
Abbildung 6.: Identifikation.	27
Abbildung 7.: Quest Verfahren.	29
Abbildung 8.: Ergebnis Test mittels Quest Verfahren.	30
Abbildung 9.: Ergebnis Re-Test mittels Quest Verfahren.	31
Abbildung 10.: Altersabhängige Klassifikation der Probanden	32
Abbildung 11.: Subjektives Riechvermögens der Probanden mit einer Hyposmie.	34
Abbildung 12. a., b., c., und d.: Verteilung der Punktzahlen der Kontrollgruppe und der Patienten im Quest 1 und Quest 2, bzw. SDI 1 und SDI 2 Verfahren.	38
Abbildung 13.a,b: Bland-Altman-Diagramme.	40
Abbildung 14.: Identifikation	41
Abbildung 15.: Positive Korrelationen zwischen SDI 1 und Quest 1, Quest 1 und Quest 2, SDI 1 und SDI 2 bzw. SDI 2 und Quest 2.	42

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. : Klassifizierung der Riechstörungen (Förster, G., Damm, M., Gudziol, H. et al. Riechstörungen, 2004).	11
Tabelle 2: Charakteristika von posttraumatischen, postinfektiösen und sinunasal bedingten Riechstörungen (Hähner et al., 2014)	17
Tabelle 3.: Messung der Riechschwelle mittels stair case Methode.	25
Tabelle 4.: Messung der Riechschwelle jeder zweiter Konzentration.	26
Tabelle 5.: Altersabhängige Klassifikation	32
Tabelle 6. : Subjektives Riechvermögen- Kontrollgruppe.	33
Tabelle 7.: Patientenkohorte wobei n = Anzahl der Patienten in der Gruppe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	36

IV. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AML	ascending method of limits
bzw.	Beziehungsweise
cca.	circa
CRS	chronische Rhinosinusitis
d.h.	das heißt
GPCR	in engl. G-Protein Coupled Receptors
HNO	Hals–Nasen-Ohren-Heilkunde
N.	Nervus
NNH.	Nasennebenhöhlen
Nr.	Nummer
OE	in engl. olfactory epithelium
o.g.	oben genannten
OR.	Olfaktorischer Rezeptor
SS	single staircase procedure
u.a.	und andere
usw.	und so weiter
u. zw.	und zwar
v.a.	vor allem
vs.	versus
z. Bsp.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1 Motivation

Da die Gerüche meistens unbewusst aufgenommen werden, tendierte man bis vor Kurzem dazu, den Geruchssinn zu unterschätzen.

Gerade in diesem epidemiologischen Kontext während der Pandemie mit Ausbreitung des Sars-Cov-2-Virus, beginnt die Bevölkerung, die Wichtigkeit des Geruchssinnes genauer zu verstehen. Dessen optimale Funktionalität ist die Basis in einer Vielzahl von Bereichen in der Bewertung kulinarischer Genüsse, der Erkennung von Umweltbedrohungen und der Förderung der sozialen Interaktionen.

An dieser Stelle könnte man sich fragen, weshalb man überhaupt das Riechen testen sollte? Würde es nicht reichen, wenn man hierbei eine Befragung der Patienten vornehmen würde? Die subjektiven Bewertungen der olfaktorischen Funktion korrelieren häufig nicht mit den psychophysischen Testergebnissen (Landis et al. 2003), weshalb Geruchstests eine zentrale Rolle bei der Diagnose von olfaktorischen Dysfunktionen spielen. Bezogen auf solide Fragebögen und moderne Diagnostik hat man festgestellt, dass es einen großen Unterschied zwischen subjektiven und objektiven Ergebnissen des Riechvermögens gibt. Es existieren vielfältige Aspekte, die man im Betracht ziehen sollte. Einerseits haben Frauen im Allgemeinen ein besseres Riechvermögen als Männer (Doty und Cameron, 2009). Auf der anderen Seite sinkt die Sensitivität zur Wahrnehmung von Gerüchen (Presbyosmie) mit zunehmendem Alter (Doty, Shaman, Applebaum et al., 1984; Doty, 2018), sodass ca. zwei Drittel der über 80-jährigen Menschen einen eingeschränkten Geruchssinn haben (Murphy et al., 2002). Allerdings realisieren viele Menschen ihre Riechstörung gar nicht oder fühlen sich subjektiv nicht so stark beeinträchtigt, um die Notwendigkeit zu sehen, bei einem Arzt bzw. einer Ärztin vorstellig zu werden.

Eine Abnahme des Riechvermögens kann zusammen mit verschiedenen Faktoren im Zusammenhang stehen. Depression, beeinträchtigte Kognition, neurodegenerative Krankheiten und fehlerhafte Ernährung sind nur einige Beispiele dafür. Eine frühe Erkennung hilft sowohl dem Patienten wie auch dem Arzt, da Sie sich entsprechend der gewonnenen

Erkenntnisse frühzeitig diagnostisch orientieren können und in der Folge können Therapie sowie Prophylaxe entsprechend angepasst werden.

Damit haben sich im Laufe der Zeit verschiedene Verfahren zur Bestimmung des Riechvermögens etabliert.

Grundstein dieser Arbeit soll sein, einen Vergleich zwischen diesen unterschiedlichen Verfahren zu erläutern, um diese einander kritisch gegenüberzustellen.

1.2 Psychophysische Testung der orthonasalen Riechfunktion

Mithilfe von psychophysischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren kann man im klinischen Alltag die Riechfunktion testen. Der Sniffin-Sticks Test ist die häufigste, verwendete psychophysische Methode zur umfassenden Beurteilung des Riechvermögens. Dieser besteht aus drei verschiedenen Komponenten: Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation von Gerüchen. Die olfaktorische Gesamtfunktion bezieht alle drei Testergebnisse ein, was zum sogenannten SDI-Wert führt.

Der Schwellenwerttest spiegelt hauptsächlich periphere olfaktorische Prozesse wider, wobei die Diskriminierungs- und Identifikationsaufgaben eher mit der kognitiven Verarbeitung höherer Ordnung verbunden sind, die verschiedene Gedächtnisfunktionen einschließt (Landis et al. 2005). Dieser Test zeigt eine gute Validität und eine gute Reliabilität zum Nachweis von olfaktorischen Dysfunktionen (Hummel et al. 1997; Lötsch et al. 2008).

In den letzten zwanzig Jahren wurden zwei Verfahrensarten zur Bestimmung von Nachweisschwellen am meisten verwendet: das aufsteigende Grenzwertverfahren (AML) und das Treppen-Verfahren (SS). Beim AML-Verfahren werden Geruchsstoffe sequenziell von niedrigen zu hohen Konzentrationen präsentiert und der Übergang zwischen Erkennen und Nicht-Erkennen geschätzt. Bei der SS-Methode wird die Konzentration des Reizes nach

Versuchen erhöht, bei denen ein Subjekt den Stimulus nicht erkennt, und nach Versuchen, bei denen eine korrekte Erkennung erfolgt, verringert. Ein Wert der Wendepunkte wird verwendet, um den Schwellenwert zu schätzen.

Sowohl bei der AML- als auch bei der SS-Prozedur wird die Richtung der anfänglichen Reizpräsentation von schwach zu stark gewählt, um potenzielle Anpassungseffekte der vorherigen Stimulation zu reduzieren (Richard L. Doty, in Encyclopedia of the Human Brain-Olfaction, 2002).

Die Vorteile bei der AML Methode bestehen darin, dass die Untersuchung von kürzerer Dauer ist, wodurch sie im klinischen Alltag sehr praktikabel sein kann. (David G. Laing, Richard L. Doty, Winrich Breipohl. The human sense of smell. 2012; pg 105.)

Die Schwelle ist ein sensibles Maß, die weitestgehend unabhängig von verbalen Fähigkeiten ist. Ein Vorteil davon ist, dass die Geruchsschwelle an sich keine spezifische Identifizierung des Geruchsstimulus erfordert, sondern die Erkennung von „etwas“, normalerweise im Vergleich zu einem leeren, geruchlosen Stimulus. Wenn ein Vergleich zwischen Geruchs- und Blindstimuli durchgeführt wird, ist ein gewisses Maß an kurzfristigem Arbeitsgedächtnis erforderlich. Dieser Test verwendet jedoch kein episodisches oder semantisches Gedächtnis und weist daher eine geringere kognitive Belastung auf (Hummel et al., 2016).

Das Verfahren bestimmt zuerst eine Startkonzentration und geht dann zur „tatsächlichen“ Schwellenwertschätzung über, bei der feste Schrittbreiten verwendet werden: für jede falsche Antwort wird die Reizkonzentration um einen Verdünnungsschritt erhöht; und für zwei aufeinanderfolgende richtige Antworten wird die Reizkonzentration um initial z.B. zwei Schritte verringert (Höchenberger R. et al., 2019).

Von Nachteil kann der eher konservative Ansatz des Tests sein, da die Werte für Wendepunkte der Sensitivität eher unterschätzt werden. Damit ist diese Methode aufmerksamkeitsabhängig und kann in der Länge deutlich variieren. (Ehrenstein et al., 1999).

Daher erfordern psychophysische Tests immer einen kooperativen Patienten, der Anweisungen verstehen und befolgen sowie dem Untersucher Entscheidungen mitteilen kann (Hummel T. et al., 2016).

Seit dem ersten Konzept der Ein-Auf / Zwei-Ab-Treppe wurden mehrere neue Verfahren zur Schwellenwertschätzung veröffentlicht, einschließlich die Bayescher Methode. Bayesche Methoden schätzen die Parameter der psychometrischen Funktion (z. B. Schwelle oder Steigung) unter Verwendung der Bayescher Inferenz: Basierend auf vorherigen Annahmen über den wahren Parameterwert wird die als nächste darzustellende Stimuluskonzentration so ausgewählt, dass der erwartete Informationsgewinn über den Zielparameter maximiert wird (Höchenberger R. et al., 2019).

Das Verfahren aktualisiert vergangene Wahrscheinlichkeiten im zweidimensionalen Parameterraum psychometrischer Funktionen und macht Vorhersagen basierend auf den erwarteten mittleren Schwellen- und Steigungswerten. Bei jedem Versuch wird die Intensität des Stimulus festgelegt, die die erwarteten Informationen maximiert, die nach Abschluss des Versuchs gewonnen werden sollen.

Jede adaptive Methode zur Schätzung psychophysischer Parameter besteht aus drei Bausteinen:

- a. Schätzung der psychometrischen Parameter (Schwelle und Steigung)
- b. Abbruchregel
- c. Platzierung des nächsten Versuchs.

A. Schätzung der psychometrischen Parameter

Die beste Art und Weise, um die Schwellenwertschätzung aus den Ergebnissen der abgeschlossenen Versuche zu erhalten, besteht darin, die vorgegebene

Wahrscheinlichkeitsverteilung für die untersuchten Schwellenwerte basierend auf dem Bayes-Theorem (Hall, 1968, Watson & Pelli, 1983) zu aktualisieren.

Die Bayessche Statistik wurde von Thomas Bayes entwickelt, der in einer 1763 veröffentlichten Arbeit einen speziellen Fall des Bayes-Theorems formulierte. Auf die Frage nach der Wahrscheinlichkeit von Ursachen wurde Bayes durch ein bekanntes Werk von Abraham de Moivre aufmerksam, der „Doctrin of Chances“, von der drei Auflagen in der Zeit zwischen 1718 und 1756 erschienen. Dort findet sich die Idee, dass man die Ordnung des Universums möglicherweise durch Betrachtung verschiedener Naturphänomene erschließen könne (Moivre 1756, S. 252).

Die veröffentlichte Arbeit enthält Theoreme der bedingten Wahrscheinlichkeit, die die Grundlage des sogenannten Bayes-Theorems bilden, zusammen mit einer detaillierten Behandlung des Problems der Festlegung einer A-priori-Wahrscheinlichkeit.

Bayes nahm eine Folge unabhängiger Experimente an, von denen jedes entweder Erfolg oder Misserfolg hat, wobei die Erfolgswahrscheinlichkeit eine Zahl p zwischen 0 und 1 ist, 0 und 1 ist die Länge des Intervalls. In modernen Begriffen würde p als Zufallsvariable betrachtet, die gleichmäßig zwischen 0 und 1 verteilt ist. Bedingt vom Wert von p sind die Versuche, die zu Erfolg oder Misserfolg führen, unabhängig, aber bedingungslos (oder "geringfügig") sind sie es nicht. Das liegt daran, dass p mit größerer Wahrscheinlichkeit groß ist, wenn eine große Anzahl von Erfolgen beobachtet wird, so dass ein Erfolg beim nächsten Versuch wahrscheinlicher ist. Die Frage, mit der sich Bayes beschäftigte, lautete: Wie ist die bedingte Wahrscheinlichkeitsverteilung von p angesichts der bisher beobachteten Anzahl von Erfolgen und Misserfolgen.

B. Abbruchregel

Die benutzte Abbruchregel in unserer Studie besteht darin, dass das Experiment nach Abschluss einer bestimmten Anzahl von Versuchen beendet wird. Nach unserer Erfahrung haben die Probanden Schwierigkeiten, ihre Anstrengungen gleichmäßig auf einen Versuchslauf zu verteilen, wenn die Versuchsdauer variiert. Der Fehler des adaptiven

Verfahrens mit Beendigung nach einer festgelegten Anzahl von Versuchen kann durch drei- bis viermaliges Wiederholen von Messungen oder aus den Ergebnissen von Computersimulationen des Verfahrens, wie in Fig. 1 unten, erhalten werden (Leonid L. et al., 1999).

C. Platzierung des nächsten Versuchs

In der Regel platzieren adaptive Methoden den nächsten Versuch der Schwellenintensität, die aus den abgeschlossenen Versuchen vorhergesagt wurde. Diese heuristische Regel kann so eingestellt werden, dass durch eine geeignete Einstellung des Schwellenwerts die optimale asymptotische Konvergenzrate erzielt wird (Taylor, 1971). Eine solche Abstimmung ist sinnvoll, wenn die Anzahl der Versuche groß ist und das Ziel darin besteht, eine sehr genaue Schätzung zu erhalten.

Die Bayes'sche Methode, die in dieser Studie benutzt wurde, ist das QUEST Verfahren. Basierend auf dem Prinzip der logistischen Regression hat QUEST mehrere Vorteile. Auf der einen Seite kann man immer die gesamten Entscheidungen der Probanden bezüglich des Riechvermögens berücksichtigen. Bei der klassischen Messung kann man nur die letzten ein oder zwei Versuche berücksichtigen, um eine optimale Konzentration auszuwählen, die als nächstes präsentiert werden soll. Auf der anderen Seite ist QUEST nicht an eine feste Schrittweite gebunden, sodass es einen großen Konzentrationsbereich schneller durchlaufen kann. Damit beobachtet man eine bessere Compliance der Patienten, da sie schneller den entsprechenden Duftstoff erkennen können. Demzufolge kann die Dauer der Untersuchung deutlich gekürzt werden. Außerdem ist das QUEST Verfahren sehr hilfreich, auch wenn man gesunde Probanden untersucht, z. B. in großen Kohorten-Studien, spart die reduzierte Test Zeit Ressourcen und ermöglicht eine größere Anzahl von Messungen in einer bestimmten Zeit.

1.3 Allgemeine Beschreibung - QUEST

Das QUEST-Verfahren wurde entwickelt, um einen einzelnen Parameter einer hypothetischen psychometrischen Funktion abzuschätzen und dies durch Auswahl von Testpunkten entlang einer einzelnen Stimulus Dimension zu tun. Im häufigsten Beispiel war der Funktionsparameter der Schwellenwert und der Stimulus Parameter die Stimulusintensität. Es wurde angenommen, dass diese beiden Größen Werte in derselben Dimension sind. Das ist jedoch eine willkürliche Einschränkung. Innerhalb des Bayes'schen Rahmens ist es möglich, psychometrische Funktionsparameter zu haben, die sich von den Stimulus Parametern unterscheiden (Andrew B. Watson, 2017).

Im klinischen Alltag kommt die Frage auf, ob es eine Möglichkeit gibt, dem Probanden die passende Konzentration so schnell wie möglich zu präsentieren. Damit wurde die Hypothese aufgestellt, dass das QUEST Verfahren v.a. bei Probanden, die angeben, nicht riechen zu können, lediglich die höchste Konzentration des regulären Schwellentests anbieten. Damit kann man sicherstellen, dass der Untersuchte diese Konzentration des Duftstoffes tatsächlich nicht von Lösungsmitteln unterscheiden kann.

2. Theoretische Grundlagen

2.1.1 Physiologie der Nase

Die Nase übt viele Funktionen aus, hauptsächlich im Rahmen der Atmung und des Geruchs (Wever, 2016). Die oberen Atemwege stellen den ersten Kontakt für Krankheitserreger wie Viren, Bakterien und Pilze, Allergene, Zigarettenrauch und Schadstoffe dar. Die Nase schützt hierdurch den Organismus vor Schadstoffen. Sie hat drei Hauptfunktionen: Erwärmen, Befeuchten und Filtern der eingeatmeten Luft (Walker und Hamilton, 2017).

Die letzte Funktion wird durch einen effektiven und effizienten Mechanismus durchgeführt: die mukoziliäre Clearance. Die Nasenbecherzellen produzieren den Schleim, der die Schleimhaut bedeckt: Diese Schleimschicht wird aktiv und kontinuierlich von der Nase zum

Rhinopharynx transportiert (Bansil und Taherali 2018). Eine zentrale Rolle spielt hier v.a. die Nasenanatomie.

Der Schleim fängt schädliche Stoffe ein und entfernt sie. Darüber hinaus tritt eine aktive Immunantwort auf nasaler Ebene auf: Makro- und Mikroorganismen nehmen Fremdkörper auf, hierdurch initiiert der Drainageknoten die adaptive Immunantwort (Rochereau, 2016 und Pizzolla 2017).

2.1.2 Strömungsphysikalische Grundlagen der Nasenatmung

Luftstromrate und Reizkonzentrationen beeinflussen die kortikale Aktivierung sowohl in frühen als auch in späten Stadien der Geruchsverarbeitung (Han P. et al., 2018).

Bei der Inspiration trifft die Atemluft zunächst von schräg unten auf den Naseneingang. Strömungsphysikalisch bedeutet dies, dass die Luft in dieser Phase als laminare Strömung vorliegt. Im Bereich der Nasenklappe zwischen Vestibulum und Nasenhaupthöhle passiert die inspirierte Luft die Region des geringsten Querschnitts (Limen nasi). Direkt hinter der Nasenklappe wird der Querschnitt der Nasenhaupthöhle wieder sehr viel größer, so dass ein Diffusionseffekt resultiert, der die laminare Strömung der Atemluft größtenteils in eine turbulente Strömung überführt, d.h. es kommt physikalisch zu einer Verwirbelung verschiedener Luftschichten.

Abbildung 1.: Die Luftströmung der Nase (Surgical Anatomy and Physiology of the Nose, Man Koon Suh, S. 56, 2018): Der Nasenwiderstand wechselt – je nach Blutfüllung – auch zwischen beiden Nasenhälften und ist abhängig vom körperlichen Aktivitätsgrad, körpereigenen und Umwelteinflüssen. Er weist einen zirkadianen Rhythmus auf.

Die Parameter, die den Grad der Änderung der Strömungscharakteristik an dieser Stelle beeinflussen können, sind neben der Geschwindigkeit selbst vor allem die speziellen anatomischen Bedingungen im Naseninneren, die individuell sehr große Unterschiede aufweisen. Septumdeviationen, knorpelige und knöcherne Spornbildungen der Nasenscheidewand können hier ebenso Einfluss nehmen wie Hyperplasien der Nasenmuscheln oder eine Septumperforation. Funktionell ist der Übergang von der laminaren zur turbulenten Strömung der Atemluft innerhalb der Nase zu einem gewissen Grad erwünscht, da diese spezielle Strömungscharakteristik eine Verlangsamung der Flussgeschwindigkeit der inspirierten Luft und damit einen intensiveren Kontakt mit der Nasenschleimhaut erlaubt, sowie die Voraussetzungen für weitere wichtige Funktionen der Nase (Rudolf Probst et al, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, S. 10, 2004).

2.1.3. Abwehrfunktion der Nasenschleimhaut

Das mukosale Immunsystem hat sich als wichtig erwiesen, um eine wirksame Immunantwort gegen inhalierte Antigene zu etablieren, einschließlich der Erzeugung von zytotoxischen T-Helper 1 (TH1) - und TH2-Zellen (CTLs), Plasmazellen (PCs) und Speicher-B-Zellen. Es besteht aus einem diffusen Netzwerk von Zellen, die epithelialen und immunen Ursprungs sind, sowie organisiertem Lymphgewebe. (Porzia A., 2018).

Eine verminderte Geruchsfunktion wurde bei mehreren Autoimmunerkrankungen gezeigt, z.B. dem systemischem Lupus erythematodes, Pemphigus vulgaris, Psoriasis vulgaris, Sjögren-Syndrom und Wegener-Krankheit. Zusätzlich wurde eine verringerte Geruchsfunktion bei mehreren anderen Krankheiten gezeigt, von denen diskutiert wird, dass sie durch Autoimmunprozesse vermittelt werden, z.B. Multiple Sklerose. Im Mittelpunkt steht der Histokompatibilitätskomplex, der einerseits bei Autoimmunkrankheiten eine Rolle spielt, aber auch in den Geruchsrezeptoren vorhanden ist (Walliczek et al., 2019).

2.1.4 Klimatisierung der Atemluft

Eine wichtige funktionelle Rolle der Nasenhöhle ist die Klimatisierung der eingeatmeten Umgebungsluft auf nahezu alveoläre Bedingungen (Ma J. Med Eng. Phys. 2018).

Die adäquate Aufbereitung der inspirierten Luft für die tieferen Atemwege erfolgt durch Befeuchtung und Anwärmung in der Nase. Der notwendige Kontakt der Atemluft mit der Nasenschleimhaut selbst wird hierfür einerseits durch die speziellen physikalischen Voraussetzungen, d.h. in erster Linie durch die überwiegend turbulente Strömung gewährleistet. Außerdem erleichtert das günstige Verhältnis zwischen relativ kleiner Nasenhaupthöhle im Vergleich zur ausgedehnten Schleimhautoberfläche, die durch die Muscheln noch eine zusätzliche Vergrößerung erfährt, die wichtige Interaktion zwischen Atemluft und Schleimhaut (Rudolf Probst et al, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, S. 10, 2004).

3. Riechstörungen

In den klinischen Alltag unterscheidet man zwischen den qualitativen und quantitativen Riechstörungen.

Terminologie der quantitativen und qualitativen Veränderungen des Riechvermögens		
Riechstörung		Definition
Quantitativ ^a	Hyperosmie	Erhöhte Empfindlichkeit
	Normosmie	Normale Empfindlichkeit
	Hyposmie	Verminderte Empfindlichkeit
	Anosmie	<i>Komplette</i> Anosmie: vollständiger Verlust des Riechvermögens; kein Restriechvermögen <i>Funktionelle</i> Anosmie: sehr deutliche Einschränkung des Riechvermögens, beinhaltet sowohl den kompletten Verlust als auch das Vorhandensein einer geringen Restwahrnehmung <i>Partielle</i> Anosmie: im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich verminderte Sensibilität gegenüber einem bestimmten oder mehreren Duftstoff(en) im Allgemeinen ohne pathologische Bedeutung, selten toxische Ursache (z. B. organische Lösungsmittel)
Qualitativ	Agnosie	Verlust oder Fehlen der Fähigkeit wahrgenommene Gerüche zu erkennen (z. B. bei M. Alzheimer)
	olfaktorische Intoleranz	Übersteigerte subjektive Empfindlichkeit gegenüber Duftstoffen bei normaler olfaktorischer Sensitivität
	Parosmie	Veränderte Wahrnehmung von Gerüchen in Gegenwart einer Reizquelle
	Phantosmie	Wahrnehmung von Gerüchen in Abwesenheit einer Reizquelle
	Pseudoosmie	Fantasievolle Umdeutung eines Geruchseindrucks unter dem Einfluss starker Affekte. Krankheitswert nur im Zusammenhang mit psychiatrischer Erkrankung (Synonym: Geruchsillusion)

Tabelle 1.: Klassifizierung der Riechstörungen (Förster, G., Damm, M., Gudziol, H. et al. Riechstörungen, 2004). Hyper-, Normo-, Hypo- und Anosmie werden als quantitative Riechstörungen bezeichnet. Qualitative Riechstörungen werden von Agnosie, olfaktorische Intoleranz, Parosmie, Phantosmie und Pseudoosmie repräsentiert.

Außerdem sollte man zwischen den häufigsten Ursachen einer qualitativen oder quantitativen Riechstörung unterscheiden:

A. Postvirale Ursachen

Virale Infektionen der oberen Atemwege sind eine der häufigsten Ursachen für einen Geruchsverlust. Es ist seit langem bekannt, dass Coronaviren zusammen mit Rhino-, Adeno-, Influenza- und Parainfluenza-Viren mindestens 70% der Erkältungen ausmachen (Haehner et

al., 2020). In der Frühphase einer viralen Infektion steht ein obstruktiv bedingter Verlust des Riechvermögens infolge eines Schleimhautödems an erster Stelle. Meistens kehrt die Geruchsfunktion zurück, wenn die begleitenden Symptome der Erkältung verschwinden. Bei einigen Patienten bleibt der Verlust jedoch bestehen, obwohl keine verbleibende Rhinitis oder Sinuspathologie vorliegt. Die meisten dieser Patienten verschieben die ärztliche Beratung, weil sie glauben, dass ihr Geruchssinn zurückkehren wird. Es ist die Pflicht des Arztes über die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Parosmie zu informieren. Diese kann ca. 2-6 Monate nach der Infektion auftreten, obwohl auch die Möglichkeit besteht, dass sie direkt im Anschluss an den Infekt vorkommt. Die genaue Inzidenz von Parosmien ist wahrscheinlich höher als bisher angenommen, da viele Patienten diese Störung ihrem Arzt gegenüber nicht erwähnen (Frasnelli and Hummel, 2004; Frasnelli *et al.*, 2003; Portier *et al.*, 2000). Nach unserer klinischen Erfahrung (Hummel *et al.*, 2004) leiden bis zu 25 % der Patienten mit postviralen Riechstörungen an einer Parosmie bzw. Phantosmie.

B. Posttraumatische Riechstörung

Kopfverletzungen, Ödeme, Schleimhauthämatome und Narben im Riechepithel können zur Beeinträchtigung der Geruchsfunktion beitragen. Zusätzlich führt eine Verletzung der Nasengänge zu einer Änderung der Luftströmung und zu einer weiteren Zerstörung der physiologischen Riechfunktion. Außerdem wurde ein enger Zusammenhang zwischen LeFort Frakturen, fronto-orbitalen Frakturen und einer posttraumatischen Riechstörung beobachtet. Der Grad der Beeinträchtigung hängt von der Ätiologie der Fraktur, der Schwere des Traumas und der Beteiligung einer bestimmten Region der Gesichtsknochen ab. Es ist wahrscheinlicher, dass eine olfaktorische Dysfunktion auftritt, wenn ein Schädelbruch, ein Bewusstseinsverlust von mehr als einer Stunde oder eine schwere Kopfverletzung vorliegen (Hummel T. et al., 2006).

C. Neurodegenerative Ursachen

Es ist schon seit langem bekannt, dass das Riechvermögen mit dem Alter stark abnehmen kann. Deswegen kommt es nicht selten in der Klinik vor, dass gerade ältere Menschen

Schwierigkeiten haben, bestimmte Gerüche zu diskriminieren und identifizieren. Demzufolge, in Abwesenheit einer deutlichen medizinischen Ursache, kann ein gestörter Geruchssinn ein Prädiktor für einen kognitiven Rückgang sein. Für Morbus Parkinson beispielsweise gibt es ein standardisiertes Konzept, welches dem Arzt bei der Diagnosestellung helfen kann, basierend auf der Testung mit Sniffin‘ Sticks.

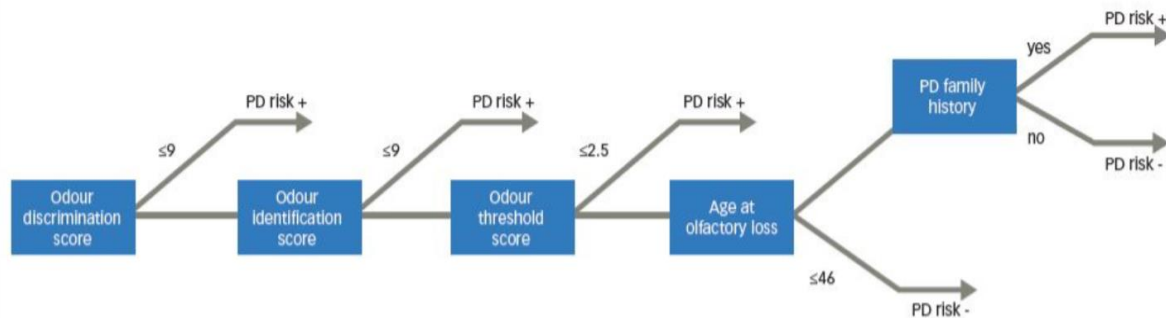


Abbildung 2.: Entscheidungsbaum zur Vorhersage der zukünftigen Parkinson-Krankheit anhand von olfaktorischen Test-Ergebnissen bei Patienten mit idiopathischem Geruchsverlust. Anhand des SDI Tests, des Alters und der Familiennamense in Bezug auf der Parkinsonkrankheit hat man ein genaues Schema entwickelt.

Bessere Ergebnisse bei der Untersuchung des Riechvermögens sprechen dafür, dass eine frühzeitige Entwicklung eines Morbus Parkinsons mit einem negativen prädiktiven Wert von 94,1 % eher unwahrscheinlich ist (Lötsch et al., 2020).

Aktuelle Studienergebnisse weisen auf eine Korrelation zwischen olfaktorischer Dysfunktion und Fortschreiten der Parkinson-Krankheit hin, die anhand motorischer und anderer nichtmotorischer Symptome gemessen werden. Demzufolge deuten diese auf ein sehr frühes Auftreten olfaktorischer Beeinträchtigung bei einigen Patienten hin, sogar mehr als 10 Jahre vor der Erstmanifestation anderer Symptome. Trotz einer unbestreitbaren Beteiligung Hyposmie an der präklinischen Parkinson-Krankheit ist der diagnostische Nutzen von olfaktorischen Einzeltests nur für die Früherkennung aufgrund der hohen Häufigkeit von Geruchsverlusten in der Allgemeinbevölkerung bescheiden geblieben. Dies unterstreicht die

Notwendigkeit einer umfassenden klinischen Bewertung, um eine korrekte diagnostische Zuordnung des Geruchsverlusts sicherzustellen (Haehner et al., 2020).

Eine andere wesentliche neurodegenerative Ursache für den Riechverlust ist Morbus Alzheimer. Die Riechdefizite sind ähnlich wie bei Morbus Parkinson, jedoch kann man anhand des Riechtestes nicht genau zwischen den beiden unterscheiden. Es wurde auch bei Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung eine bedeutungsvolle Minderung des Riechvermögens im Vergleich zu den gesunden Kontrollpatienten beobachtet. Der wichtigste Aspekt, der in zahlreiche Studien bewiesen wurde, ist dass die Verminderung der Riechkapazität ein paar Jahre vor der neurodegenerativen Erkrankung erscheint. Somit kann man mit den Risikopatienten zeitlich ein interdisziplinäres therapeutisches Konzept ausarbeiten, sowie sie an einem Zentrum für Riechen und Schmecken bzw. einer neurologischen Klinik anbinden.

D. Seltene Ursachen

Die Ätiologie des Riechverlustes kann auch auf seltenen Ursachen basieren. Hierzu zählen v.a. die Endokrinopathien so wie Diabetes mellitus, Epilepsie, sowie postoperative oder anästhesiebezogene Komplikationen. Außerdem zu nennen sind medikamentös induzierte oder toxische Riechstörungen, kongenitale Fehlbildungen im Bereich der olfaktorisch involvierten anatomischen Strukturen, Tumore u.a. Um die richtige Diagnose zu stellen, steht eine ausführliche Anamnese bezüglich der Krankheitsgeschichte an erster Stelle. Man sollte Genaueres über die Ursache, Dauer und den Leidensdruck der Riechstörung erfassen. Besonders wichtig sind Fragen nach der Entstehung, besonders hinsichtlich einer plötzlichen Manifestation verglichen mit einer langsam progredienten Beeinträchtigung, und nach Ereignissen, die der Riechstörung vorangegangen sind, wie Infekte oder Schädel-Hirn-Traumata. Ein plötzlicher Verlust tritt häufiger bei postinfektiösen oder posttraumatischen olfaktorischen Dysfunktionen auf. Zu beachten ist, dass bei einem posttraumatischen olfaktorischen Verlust häufig ein Zeitfenster von Tagen bis Wochen zwischen dem Trauma und der Erkennung des Defizits besteht. Ein allmählicher Beginn hingegen tritt häufiger bei sinonasalen Erkrankungen, Krankheiten mit neurodegenerativen Ursachen und in hohem Alter auf. Riechstörungen, die seit der Kindheit vorhanden sind, deuten wahrscheinlich auf eine

angeborene Anosmie hin. Eine längere Dauer der Funktionsstörung kann ein schlechtes Prognosezeichen sein, insbesondere bei chronischer Rhinosinusitis und posttraumatischer olfaktorischer Funktionsstörung. Schwankungen der Riechfunktion weisen auf eine entzündliche Ursache hin, beispielsweise im Rahmen einer Allergie oder einer chronischen Rhinosinusitis (Hummel et al., 2016).

Auch sollte die Erfragung von Parosmie, Phantosmie sowie der Präsenz der Symptome (dauerhaft gegenüber fluktuierend) in die Anamnese integriert werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass mögliche durch den Pateinten suggerierte kausale Zusammenhänge nicht überinterpretiert werden (Schriever et al., 2014). Nachdem man die genaue Ursache der Riechstörung festgestellt hat, folgt die Diagnose und die entsprechende Therapie.

4. Chronische Sinusitis

Eine chronische Rhinosinusitis (CRS) hat in der europäischen Bevölkerung eine geschätzte Prävalenz von 6,9 bis 27,1 % (Orlandi, R.R., et.al., 2021).

Eine entzündliche Erkrankung der Nasenhöhlen und Nasennebenhöhlen, die 12 Wochen oder länger dauert, bezeichnet man als eine chronische Rhinosinusitis (CRS). Die klinische Diagnose besteht sowohl aus objektiven als auch subjektiven Befunden. Die Entzündungen können durch Endoskopie oder radiologische Verfahren objektiv identifiziert werden, wobei die genaue Intensität der Symptomatologie stark variieren kann. Generell stimmen die Praxisrichtlinien darin überein, dass zwei oder mehr Hauptsymptome für die Diagnose von CRS vorliegen müssen: verminderter Geruchssinn, Obstruktion der Nasenluftwege, Schmerzen oder Druck im Periorbitalbereich oder im Gesicht, und Drainage mit einem mukopurulenten Aspekt. Es wurde berichtet, dass bei etwa 60–80% der Patienten, die an CRS leiden, eine olfaktorische Dysfunktion auftritt.

Die Ätiologie des CRS-assoziierten Geruchsverlusts ist multifaktoriell und tritt wahrscheinlich durch eine Kombination aus lokalisierter Entzündung der Riechschleimhaut und mechanischer Obstruktion der Riechspalte auf, entweder durch Schleimhautödeme oder strukturelle Anomalien (Banglawala SM, et al., 2014).

Abbildung 3.: Chronische Rhinosinusitis ohne und mit nasalen Polypen (CT und intraoperatives Bild) (Birgit Knerer-Schally, 2018, State of the Art). Ein Dünnschicht-CT (oder DVT-digitale Volumstomographie) ist wegen der ausgezeichneten Darstellung der knöchernen Strukturen bei allen Nebenhöhleneingriffen präoperativ durchzuführen.

Das Ausmaß der Riechstörung korreliert hier mit der Schwere der Erkrankung und insbesondere der entzündlichen Aktivität (Doty et al., 2001). Insbesondere Patienten mit Polyposis nasi zeigen häufig eine ausgeprägte Störung des Riechvermögens bis hin zur Anosmie (Litvack et al., 2009).

Zahlreiche Studien haben in diesem Zusammenhang die Wirkung konservativer und operativer Therapieverfahren auf das Riechvermögen untersucht. Für orale und topische Steroide bzw. deren Kombination wurde in diesem Zusammenhang eine Verbesserung des Riechvermögens gezeigt, auch wenn eine komplette Normalisierung des Riechvermögens nicht regelhaft erreicht werden konnte. Für die chirurgische Therapie der NNH ließ sich ebenfalls in zahlreichen Studien eine Verbesserung des Riechvermögens auch mittels quantitativer Testverfahren zeigen. Dies gilt sowohl für die chirurgische Therapie allein als auch für die Kombination mit oralen oder topischen Steroiden.

	Schädel-Hirn-Trauma	Infektion des oberen Respirationstrakts	Chronische Rhinosinusitis
Wahrscheinliche Ursache	Läsion der olfaktorischen Fasern im Bereich der Lamina cribrosa; Kontusion olfaktorisch bedeutungsvoller Hirnareale	Virale Schädigung des olfaktorischen Epithels	Mechanische Verletzung, Ödeme/funktionelle Störungen infolge entzündlicher Prozesse der Schleimhaut/Bulbus olfactorius (?)
Vereinzelte Riechindrücke	Selten	Häufig	Häufig
Epithel	Degeneration	Fehlerhafte Entwicklung der ORN	Meist normal
Auftreten von Riechstörungen	?	?	Etwa 2/3 aller Patienten mit CRS
Typisches Alter	>20 Jahre	>50 Jahre	30–60 Jahre
Einsetzen von Riechstörungen	Schnell	Schnell	Langsam
Riechverlust	Stark	Mittelstark	Mittelstark
Auftreten von Parosmie	Häufig	Sehr häufig	Eher selten
Wahrscheinlichkeit der Rückbildung der Riechstörung	Weniger häufig, Besserung v. a. bei hyposmischen Patienten	Häufig, Besserung meist über mehrere Jahre	Sehr häufig, Besserung durch Op. oder Therapie mit Kortikosteroiden, allerdings oft nur kurzfristig
Bildgebung	Knöchernere Verletzungen: CT; Hirnparenchym: MRT	–	NNH + NHH, abhängig von der Fragestellung: Röntgen, CT, MRT

CRS Chronische Rhinosinusitis, *CT* Computertomographie, *MRT* Magnetresonanztomographie, *NNH* Nasennebenhöhlen, *NHH* Nasenhöhle, *ORN* olfaktorische Rezeptorneurone.

Tabelle 2: Charakteristika von posttraumatischen, postinfektiösen und sinusal bedingten Riechstörungen (Hähner et al., 2014): Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen des oberen Respirationstrakts und Chronische Rhinosinusitis stehen im Vordergrund als Ursachen für eine Riechstörung.

In der bereits dargestellten Untersuchung von Pade und Hummel ergab sich bei 206 Patienten nach Nebenhöhlenchirurgie bei 23% eine Verbesserung, während die Riechfunktion bei 68% unverändert blieb und sich in 9% der Fälle verschlechterte (Pade J et al., 2008). Ob zusätzlich zu einer nachgewiesenermaßen effektiven medikamentösen Therapie eine operative Sanierung einen weiteren Effekt auf das Riechvermögen mit sich bringt, wird jedoch kontrovers diskutiert. Studien zur möglichen Überlegenheit einer chirurgischen in Kombination mit einer medikamentösen Therapie der Rhinosinusitis in Bezug auf das Riechvermögen haben hier zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt (DeConde AS et al., 2014).

5. Arbeitshypothese

Mithilfe des neuen QUEST Verfahrens soll die Riechschwelle in kürzerer Zeit verglichen mit herkömmlichen Verfahren gemessen werden. Diese Vorgehensweise beruht zum Teil auf dem Prinzip der logistischen Regression. Zum anderen soll v.a. bei Probanden, die angeben, nicht riechen zu können, lediglich die höchste Konzentration des regulären Schwellentests angeboten werden, um sicherzustellen, dass der Untersuchte diese Konzentration des Duftstoffes tatsächlich nicht von Lösungsmittel unterscheiden kann.

Aufgrund dieser Thematik lässt sich die erste Hypothese aufstellen:

1. Das QUEST Verfahren hat die eine vergleichbare Zuverlässigkeit wie die Treppen-Methoden, die Dauer der Untersuchung ist jedoch verkürzt und somit könnte man dieses als Standardmethode etablieren.

Wie der Unterschied zwischen objektiv gemessenem und subjektiv bewertetem Riechvermögen ausfällt, heißt es nun weiter zu untersuchen, da es aktuell keinen generell gültigen Konsens gibt. Studien zeigen, dass die Selbsteinschätzung der Riechfähigkeit oft von der Realität abweicht (Sela und Sobel, 2010), jedoch bewiesen andere die signifikant unterschiedliche Selbsteinschätzung zwischen Gesunden und Probanden mit Riechstörungen (Pusswald et al., 2012). Auch ob sich die Lebensqualität mit der Riechleistung verändert, gilt es herauszufinden, denn verschiedene vorangegangene Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Einige bewiesen, dass sie abnimmt (Pusswald et al., 2012) und andere konnten dies nicht bestätigen (Hinz et al., 2019).

2. Vergleicht man die subjektive Riechfunktion mit objektiv gemessenen Ergebnissen, sowohl mit QUEST als auch mit die Treppen-Methoden, so erhält man stets sowohl beim Test als auch beim Re-Test korrelierende Werte.

Des Weiteren sollten Alter, Geschlecht, medizinische Vorgeschichte, Selbsteinschätzung des Riechvermögens und Gesundheitszustandes mit Einflussnahme auf den Alltag miteinbezogen werden.

3. Bei der Untersuchung des Riechvermögens sollten alle einflussnehmenden Faktoren in Betracht gezogen werden, um dieses im gesamten Kontext zu betrachten und alle möglichen Variablen zu integrieren.

6. Material und Methoden

6.1 Allgemeines

Die klinische Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki ausgeführt und es erfolgte die Prüfung durch die Ethikkommission der Technischen Universität Dresden (EK 156052021). Die Datenerhebung und -verarbeitung erfolgte anonymisiert. Die gewonnenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS V.24 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) und Microsoft 365 Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) ausgewertet. Der Signifikanzwert (p) wurde auf 0,05 festgelegt. Die Vergleiche zwischen Datengruppen wurden unter Verwendung von t -Tests durchgeführt, Korrelationsanalysen mittels Pearson-Test. Den Probanden wurde zugesichert, dass alle Ergebnisse anonymisiert sein werden, also eine genaue Zuordnung zur Person nicht möglich sei. Außerdem konnten die Teilnehmer wählen, ob sie von den Mitarbeitern des Zentrums für Riechen und Schmecken für Forschungszwecke erneut kontaktiert werden dürften.

Es handelte sich um eine offene, prospektive Studie, bei welcher verschiedene Untersuchungsvariablen und Testwiederholungen verglichen wurden. Die Studienteilnehmer wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht, zwischen denen mindestens 24 Stunden (Mittelwert (MW) = 6,61 Tage; Standardabweichung (SD) = 8,3 Tage) lagen.

Im Vordergrund stand die ausführliche Erklärung bezüglich des Ablaufes und Ziel der Studie, Ein- und Ausschlusskriterien, datenschutzrechtliche Aspekte und Freiwilligkeit der Teilnahme. Danach folgte das Ausfüllen des Anamnesebogens und des Fragebogens bezüglich der Geruchswahrnehmung und medizinischen Vorgeschichte.

6.2 Probanden

Die Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Es gab einerseits eine Kontrollgruppe, die aus gesunden Teilnehmern bestand. Untersucht wurden hier sowohl Patienten der Plastischen und Handchirurgie des Uniklinikums Dresden als auch des klinischen Notfallkrankenhauses des Landkreises Kronstadt, Rumänien. Andererseits wurden Patienten

in die Studie aufgenommen, die eine gesicherte CRS oder eine Hyposmie aufzeigten. Diese wurden im Rahmen der Sprechstunde des Zentrums für Riechen und Schmecken sowie der Allergologie Abteilung der HNO – Klinik des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden rekrutiert.

Die Einschlusskriterien, die jeder Teilnehmer erfüllen sollte, waren die folgenden:

- a. es sollten keine wesentlichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen bestehen (z.B. Morbus Parkinson, Nierenkrankheiten);
- b. Nichtraucher oder Nichtraucherin;
- c. keine derzeitige Einnahme von Antibiotikum

6.3. Ablauf der Untersuchungen

Die Probanden wurden einzeln in einem klimatisierten Raum getestet, der dem Zweck der Studie gewidmet war. Außerdem wurden die Teilnehmer gebeten, 30 Minuten vor der Testung nicht zu essen und bei Bedarf ausschließlich Wasser zu trinken. Außerdem sollte am Tag der Untersuchung auf die Verwendung eines Parfums oder anderer stark riechender Kosmetika verzichtet werden. Bei Nichteinhaltung dieser Vorgaben wurde der Untersuchungstermin verschoben. Bei dem ersten Untersuchungstermin wurden die Probanden sowohl schriftlich als auch mündlich über die Studie aufgeklärt, was mit Hilfe eines Aufklärungsbogens dokumentiert wurde. Im Anschluss daran erfolgte die Voruntersuchung in Form des Sniffin-Stick Identifikationstests, um eine Riechstörung auszuschließen.

Das Vorhandensein von Gerüchen der Umgebung wurde so weit wie möglich minimiert, indem beispielsweise sichergestellt wurde, dass nicht parfümierte Reinigungsmaterialien verwendet wurden. Die Geruchsidentifikation und der Schwellenwert wurden beide mithilfe der Sniffin' Sticks getestet (siehe Kapitel 6.3. Testung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks Test). Ein ärztliches Gespräch wurde 15 Minuten vor der Schwellentestung durchgeführt, außerdem

wurde ein Anamnesefragebogen ausgehändigt. Zur Analyse der Test-Retest-Zuverlässigkeit der Untersuchungen wurden die 3 Geruchsschwellentests in einer zweiten Sitzung wiederholt.

6.4 Anamnese- und Fragebogen

Die Teilnehmer hatten einen Anamnesebogen mit 15 Fragen, die sich auf das Riech- und Schmeckvermögen fokussierten. Mithilfe des Bogens konnten bereits erste Unterschiede zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe festgestellt werden. Außerdem zielten die Fragen darauf ab, eine mögliche isolierte oder kombinierte Schmeckstörung auszuschließen.

Alle Probanden füllten zusätzlich einen Fragebogen über die Bedeutung der Geruchswahrnehmung in ihrem Alltag aus. Die 20 Fragen sollten spontan beantwortet werden, wobei es keine richtigen oder falschen Antworten gab.

Anhand dieses Fragebogens konnte man vier wichtige Säulen, die im Zusammenhang mit dem Riechvermögen stehen, analysieren (in Anlehnung an den 'Fragebogen Bedeutung der Geruchswahrnehmung')

1. Die Assoziation – gibt die Stärke der, eher automatisch und unbewusst ablaufenden, Verknüpfung mit Bewertungsprozessen, Erinnerungen und Gefühlen an. Dies schlägt sich nieder in Assoziationen zum Hunger, zu Gedanken, zu Erinnerungen in Gefühlen, die durch Gerüche entstehen und in Bewertungen von Personen, der Umwelt.
2. Die Anwendung – gibt an, wie sehr eine Person ihren Geruchssinn im Alltag anwendet. Das zeigt sich beim Kauf oder Verzehr von Speisen zur Beurteilung derer Qualität und zum Verstärken des Genusses als auch in einem sozialen Zusammenhang.
3. Die Konsequenz – gibt an, wie weit die Person ihr Handeln vom Geruchssinn beeinflussen lässt. Das schlägt sich nieder in Kaufentscheidungen bei Kerzen, Shampoo, der Bereitschaft Geld für Geruchsdarbietungen auszugeben, dem Versuch unangenehme Gerüche zu vermeiden in sozialen Situationen, wie dem Küssen und beim Arbeitskollegen oder der Bereitschaft Rauchgeruch zu lokalisieren.
4. Die Lügenscala – gibt die Aggravationstendenz wieder.

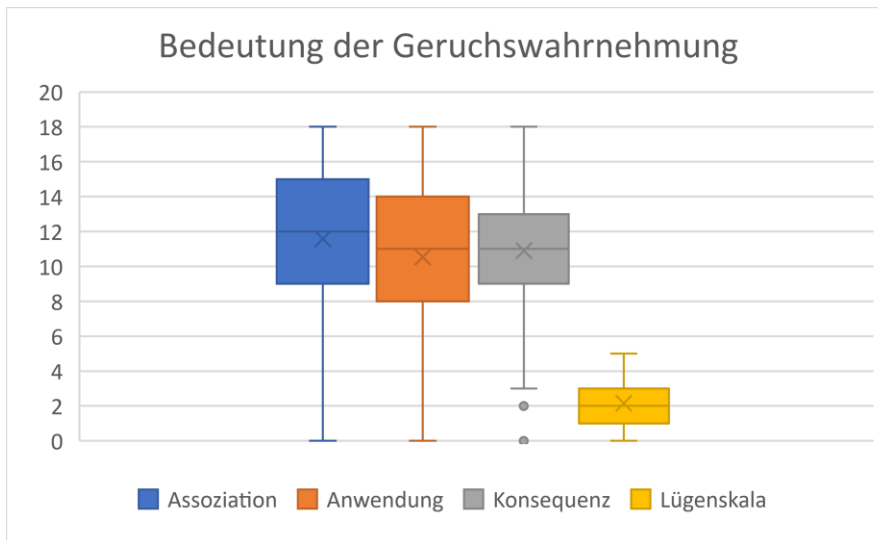


Abbildung 4.: Bedeutung der Geruchswahrnehmung: Anhand der Anamnesebogen könnte man analysieren, wie wichtig der Geruchssinn für die Teilnehmer ist. Von großer Bedeutung ist die Assoziation. Es besteht eine Verknüpfung zwischen verschiedenen Gerüchen, die man im Alltag wahrnimmt und verschiedene Erinnerungen und Gefühlen. Die Anwendung spielt auch eine zentrale Rolle und zeigt insofern die Probanden ihren Geruchssinn im Alltag benützen. Nichtsdestotrotz ist die Konsequenz bedeutend. Die Mehrheit lässt ihr Handeln vom Geruchssinn beeinflussen. Die Lügenskala reflektiert die Aggravationstendenz, die eher bei der Minderheit der Teilnehmer in der Frage kommt.

6.4. Testung des Riechvermögens mittels Sniffin' Sticks Test

A. Riechschwelle

Die Geruchsidentifikation und der Schwellenwert wurden beide unter Verwendung der Sniffin' Sticks getestet. Die Stifte haben eine Länge von ca. 14 cm und einen Innendurchmesser von 1,3 cm. Zur Geruchspräsentation wird die Kappe vom Experimentator für ca. 3 s entfernt und die Stiftspitze ca. 2 cm vor beiden Nasenlöchern platziert (Hummel et al., 2007).



Abbildung 5.: Sniffin Sticks. Ein Vorteil der Sniffin Sticks ist die Transportfähigkeit. Somit waren die Untersuchungen sowohl im Riechlabor als auch auf der Station im Krankenhaus möglich.

Das Testen des Schwellenwertes umfasste ein 3-alternatives Treppenhaus-Paradigma mit erzwungener Auswahl, bei dem zwei richtige oder eine falsche Antwort (wobei eine korrekte Antwort die Identifizierung eines geruchsintensiven Zielstifts aus zwei nicht geruchsneutralen nicht zielgerichteten Stiften erfordert) zu einer Abnahme oder Zunahme der Geruchskonzentration (“Wendepunkt”) führten. Die Endpunktzahl stellte den Mittelwert der letzten vier von sieben Wendepunkten dar, wobei höhere Punktzahlen eine bessere Geruchsschwelle anzeigten (Ehrenstein und Ehrenstein, 1999).

Verdünnung	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑	↓↓	↑↑
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.							
8.							
9.					XX		XX
10.			xx		-	-	
11.			-	-			
12.			-				
13.			-				
14.	xx		-				
15.		x-					
16.							

Tabelle 3.: Messung der Riechschwelle mittels Narrow-Step Methode. Angefangen wurde die Testung der Probanden wechselnd mit Tripletts der Konzentrationsstufen 16, 14, 12 beziehungsweise 15, 13, 11 in aufsteigender Reihenfolge, bis der Proband ein Triplet richtig erkannte. Eine Riechstoffkonzentration galt nur dann als richtig identifiziert, wenn der Stift, der den Riechstoff enthielt, zweimal hintereinander erkannt wurde, wenn also beim nochmaligen Anbieten desselben Tripletts der Stift, der den Riechstoff enthielt, identifiziert werden konnte. Daraufhin wurde die nächstniedrigere Verdünnungsstufe angeboten. Konnte diese vom Probanden nicht identifiziert werden, wurde die nächstniedere Konzentration angeboten usw., bis der Proband wieder eine Verdünnungsstufe korrekt identifizierte, was mit zwei Kreuzen in der dritten Spalte vermerkt wurde. Diese Testung war beendet, wenn sieben Kreuze auf dem Protokollbogen eingetragen wurden, entsprechend sieben Wendepunkten. Die Geruchsschwelle berechnete sich aus dem Mittelwert der Verdünnungsstufen, die bei den letzten vier durchlaufenen Wendepunkten markiert wurden. In diesem Beispiel erreichte

der Proband eine Riechschwelle von 9,75, also galt er als normosmisch. Dasselbe Vorgehen auch im Rahmen der Re-Test Messung.

Als nächstens folgte die zweite Messung der Riechschwelle, indem man jede zweite Konzentration der die Sniffin' Sticks untersuchte (15,13,11,9,7,5,3 und 1).

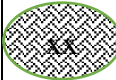
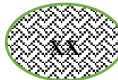
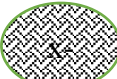
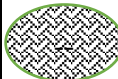
Verdünnung	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							
7.			xx				
8.							
9.			-				
10.							
11.	xx		-				
12.							
13.		-					
14.							
15.	-						
16.							

Tabelle 4.: Messung der Riechschwelle mittels Wide-Step-Methode. Hiermit galt dasselbe Messprinzip wie oben beschrieben (siehe Tabelle 5). Der Unterschied lag darin, dass man immer die übernächste Konzentration der Triplets dem Probanden präsentierte. In diesem Beispiel erreichte der Proband eine Riechschwelle von acht. Dieser Wert klassifizierte den Probanden in der normosmischen Kategorie.

B. Identifikation

Den Probanden wurden 16 unterschiedliche Stifte nacheinander präsentiert, mit der Aufgabe die Duftstoffe zu erkennen. Hierbei handelte es sich um bekannte Gerüche: Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis und zuletzt Fisch. Um die Duftstoffe identifizieren zu können, erhielt der Proband einen Katalog mit vier möglichen Varianten pro zu erkennenden Geruch. Nun musste er herausfinden, welche der vier Möglichkeiten den im Stift vorhandenen Duftstoff beschreibt. Es sollte immer eine Entscheidung getroffen werden, auch wenn der Untersuchte nicht sicher war, was die richtige Antwort sein könnte. Bei Schwierigkeiten, sich zwischen zwei Antwortmöglichkeiten zu entscheiden, durfte der entsprechende Stift noch einmal präsentiert werden. Die maximal erreichbare Punktzahl lag bei 16.

Dem Probanden wurden bei dieser Testung 16 Stifte hintereinander im Abstand von etwa 30 Sekunden angeboten. Um die Duftstoffe benennen zu können, erhielt der Proband eine Multiple-Choice-Vorlage, die entsprechend 16 Listen mit je vier Begriffen enthielt. Aufgabe des Probanden war es, denjenigen Begriff herauszusuchen, der am besten den dargebotenen Duftstoff beschrieb. Der vom Probanden angegebene Begriff wurde dann im beiliegenden Protokollblatt (siehe Anhang) gekennzeichnet.



Abbildung 6.: Identifikation. Jeder Proband hatte die Möglichkeit, die verschiedenen Varianten zu visualisieren, im Sinne von suggestiven Bildern. Ob man zuerst den Bildern bzw. die möglichen Varianten lesen wollte, bevor man den bestimmten Sniffin Stick gerochen hat oder umgekehrt, konnte jeder Proband für sich selbst entscheiden.

6.5 QUEST

Ein anderes Verfahren, wodurch man die Riechschwelle messen kann, ist QUEST. Im Rahmen dieser Methode waren alle Parameter konstant, mit Ausnahme des Schwellenwertes, welcher von Interesse war, der im Verlauf des Verfahrens geschätzt werden sollte. Anders als bei der Treppenprozedur, bei der die Reihenfolge der Stiftpräsentation systematisch von Tripletts zu Tripletts variierte, werden Tripletts während des QUEST-Verfahrens in zufälliger Reihenfolge präsentiert.

QUEST aktualisiert sein Wissen über den erwarteten Schwellenwert nach jeder Antwort und schlägt die Konzentration vor, die im nächsten Versuch präsentiert werden soll. Im Gegensatz zur Treppe, bei der die Konzentration nach Bestimmung der Ausgangskonzentration immer um einen Schritt verringert oder erhöht wurde, wurde die Stufenhöhe in QUEST nicht festgelegt. Beispielsweise kann QUEST in einem Versuch drei Konzentrationen erhöhen, im nächsten zwei Konzentrationen senken und im folgenden Versuch die exakt gleiche Konzentration erneut präsentieren. Wann immer die gleiche Konzentration in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen präsentiert wurde, wurde die Konzentration für den nächsten Versuch verringert, wenn beide Antworten korrekt waren, und erhöht, wenn beide Antworten falsch waren. Das Verfahren endete nach 20 Versuchen. Die endgültige Schwellenwertschätzung war der Mittelwert der vorherigen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion des Schwellenwertparameters (Höchenberger et al., 2020).

Olfactory Threshold Estimation

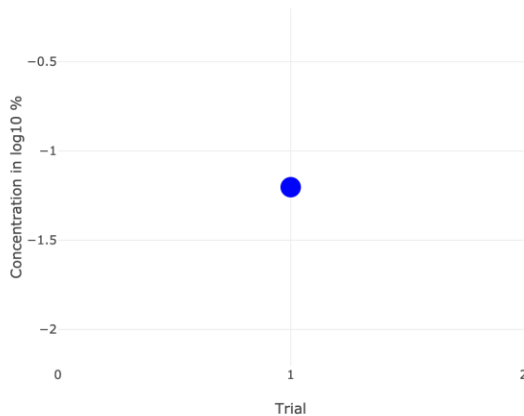
— Participant 00001 —

Substance: 2-phenylethanol, Lateralization: both sides, Session: one

Please present triade number 7 in the displayed order.
Which Sniffin' Stick did the participant identify?



Experimental Procedure



Olfactory Threshold Estimation

— Participant 00001 —

Substance: 2-phenylethanol, Lateralization: both sides, Session: one

Please present triade number 3 in the displayed order.
Which Sniffin' Stick did the participant identify?



Experimental Procedure

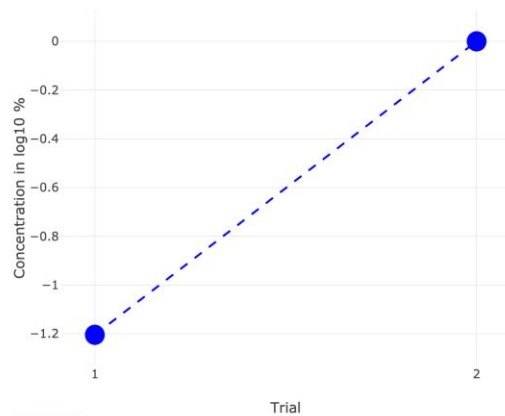


Abbildung 7.: Quest Verfahren. Die Software wählt das Triplett mit der Konzentration aus, die der vorgeschlagenen am nächsten kommt. Im Gegensatz zum Treppenhaus, bei dem die Konzentration nach der Bestimmung der Anfangskonzentration immer um eine Stufe erniedrigt oder erhöht wurde, war die Schrittweite in QUEST nicht festgelegt.

Aktuell ist die o.g. Software nur im Englischen verfügbar:

1. Olfactory Threshold Estimation bezeichnet die Riechschwelle;
2. Participant steht für Proband;
3. Substance repräsentiert die Substanz, die die Sniffin Sticks beinhaltet haben (2-Phenylethanol)
4. Session one bezeichnet die erste Sitzung, in welcher man die Probanden getestet hat.
5. Lateralisation: both sides bedeutet, dass bei dem Probanden linke und rechte Seite der Nase untersucht wurden;
6. Please present triade number 7 in the displayed order: man sollte den Probanden das unten gezeigte Triplett, in den o.g. Beispiele, Sniffin stick Nummer 7 bzw. Nummer 3,

in der genau dargestellten Reihenfolge präsentieren (blau, rot, grün- rechtes Bild bzw. blau gelb, rot- linkes Bild);

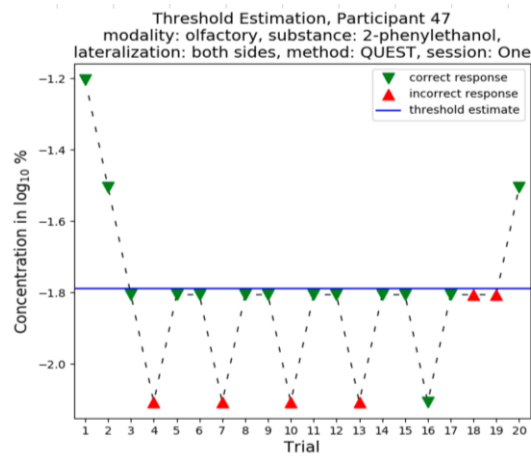


Abbildung 8.: Ergebnis Test mittels Quest Verfahren: Im Gegensatz zur Treppemethode bei der die Konzentration nach der Bestimmung der Anfangskonzentration immer um eine Stufe erniedrigt oder erhöht wurde, war die Schrittweite in QUEST nicht festgelegt. Beispielsweise kann QUEST in einem Versuch drei Konzentrationen erhöhen, im nächsten zwei Konzentrationen verringern und im folgenden Versuch erneut genau dieselbe Konzentration präsentieren. (X-Achse- Konzentration in log₁₀ % und Y-Achse-Anzahl der Versuche).

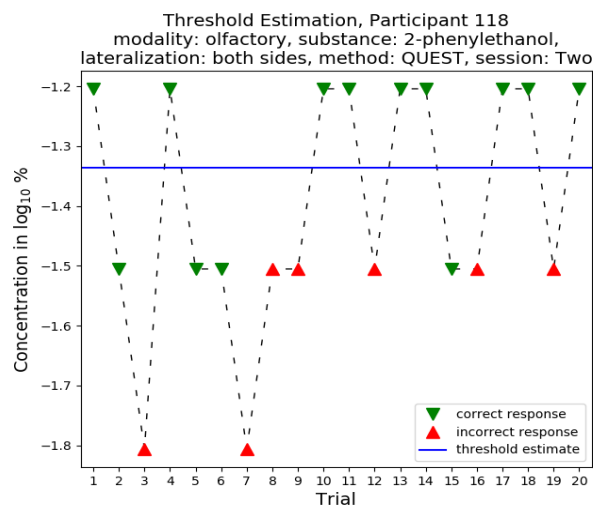


Abbildung 9.: Ergebnis Re-Test mittels Quest Verfahren: Vergleich von Schwellwertschätzungsläufen desselben Teilnehmers während Test- und Wiederholungstestsitzungen für QUEST. Das Ergebnis des Tests liegt bei 7,4. Wenn in zwei aufeinanderfolgenden Versuchen die gleiche Konzentration gezeigt wurde, wurde die Konzentration für den nächsten Versuch verringert, wenn beide Antworten richtig waren, und erhöht, wenn beide Antworten falsch waren. QUEST schlägt möglicherweise vor, Konzentrationen außerhalb des Bereichs der verfügbaren Verdünnungsstufen anzugeben. Daher haben wir den Algorithmus so eingerichtet, dass wir immer dann, wenn die Präsentation eines Stifts unter 1 oder über 16 vorgeschlagen wurde, stattdessen Stift Nr. 1 bzw. 16 präsentierten. QUEST würde über den tatsächlich verwendeten Stift informiert, hierdurch wurde das Ergebnis in die Schwellwertschätzung miteinbezogen. (X-Achse- Konzentration in \log_{10} % und Y-Achse-Anzahl der Versuche).

6.6 Software

Die Autoren stellen einen gehosteten Dienst zur Durchführung der vorgestellten Experimente online unter <https://sensory-testing.org> bereit. Die Quellen dieser Online-Implementierung sind abrufbar unter (PDF) Schätzung der olfaktorischen Sensitivität unter Verwendung einer Bayesschen adaptiven Methode.

7. Datenanalyse

In dieser Studie wurden insgesamt 135 Probanden zwei Mal untersucht, hierunter 78 in der Kontrollgruppe und 57 Probanden mit einer Hyposmie. Von den 135 Probanden, die an der Studie teilnahmen, waren 65 Männer und 70 Frauen. In der Gruppe der Männer hatten 37 ein normales Riechvermögen im Vergleich zu den restlichen 28 Patienten, die an einer Hyposmie litten. Unter den 70 Teilnehmerinnen waren 41 normosmisch bzw. 29 hyposmisch.

In der Studie wurden Probanden, die 40 Jahre alt oder älter waren, eingeschlossen.

Alter im Jahre	Normosmie	Hyposmie
40-50	15	15
51-60	30	16
61-70	25	15
71-80	6	9
>80	2	2

Tabelle 5.: Altersabhängige Klassifikation

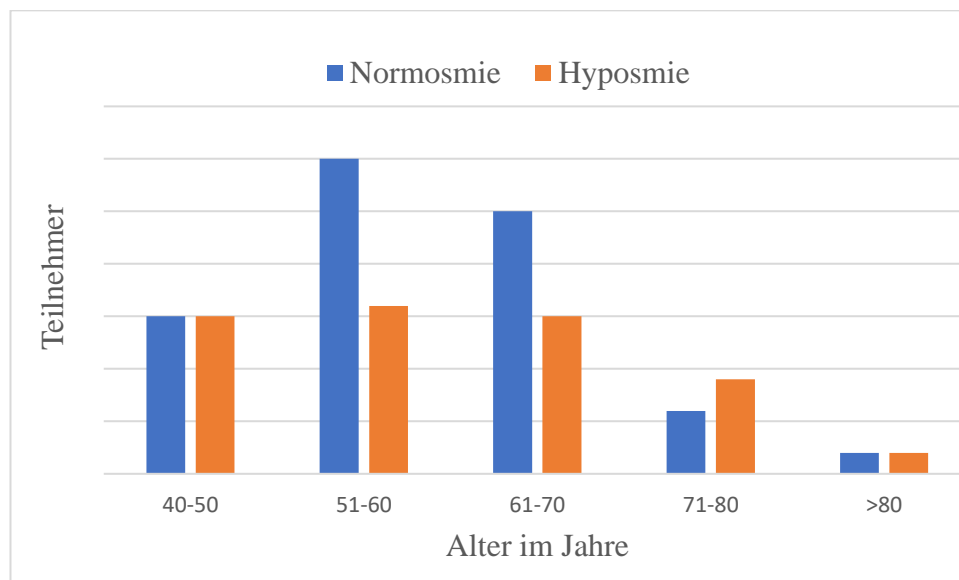


Abbildung 10.: Altersabhängige Klassifikation der Probanden

Im Rahmen der ersten Untersuchungen wurde jeder Teilnehmer gefragt, wie er/sie sein/ihr Riechvermögen im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung einschätzen würde. Man stellte fest, dass es eine große Abweichung zwischen den subjektiven und objektiven Riechvermögen gab.

A. Klassifikation des subjektiven Riechvermögens bei der Kontrollgruppe:

Subjektives Riechvermögen	Anzahl der Probanden von der Kontrollgruppe	Anzahl der Probanden mit einer Hyposmie
Sehr gut	18	8
Deutlich besser	2	1
Etwas besser	8	6
Normal	37	19
Gut	0	1
Etwas schlechter	11	12
Schlecht	2	1
Deutlich schlechter	0	5
Sehr schlecht	0	3
Keine Riechwahrnehmung	0	1

Tabelle 6.: Subjektives Riechvermögen- Kontrollgruppe. Die meisten Probanden der Kontrollgruppe schätzten ihr Riechvermögen als normal im Vergleich zu der Gesamtpopulation ein. 23% der Teilnehmer behaupteten, dass sie sehr gut im Vergleich zu den anderen riechen würden und nur 3% berichteten, dass obwohl bei ihnen keine Riechstörungen bekannt sei, sie deutlich schlechter riechen würden. Nicht selten kam es vor, dass Patienten trotz einer bekannten Hyposmie glaubten, dass sie eigentlich normal riechen könnten. Nur ein kleiner Anteil behauptete, dass sie sehr schlecht bzw. deutlich schlechter riechen würden, was auch ihr Alltag beeinträchtigen würde.

SUBJEKTIVES RIECHVERMÖGEN DER PROBANDEN

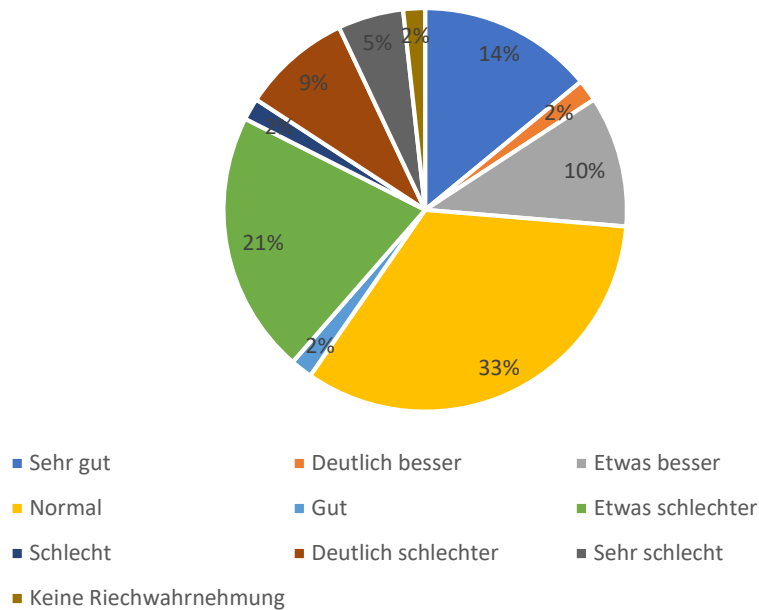


Abbildung 11.: Subjektives Riechvermögens der Probanden mit einer Hyposmie. Geruch ist vielleicht der subjektivste der menschlichen Sinne, was es schwierig macht, Gerüche zu messen und zu definieren (Spotten, L.E. et al Annals of Oncology, 2017). Obwohl die meisten untersuchten Probanden berichteten, dass ihnen im Allgemeinen Probleme in ihrem täglichen Leben auffallen würden, beispielsweise die mangelnde Fähigkeit, Gefahren (Gas, Feuer oder verfaulte Lebensmittel) zu erkennen, aber auch Probleme beim Kochen und Essen sowie Umwelt- und Körpergerüche (Negoias, S., et.al.,2020), beschreiben die meisten von ihnen (33%), dass sie ein normales Riechvermögen haben.

B. Klassifikation der Probanden in Abhängigkeit des Alkoholkonsums:

Jeder Proband sollte angeben, wie oft er Alkohol konsumiert. Als „regelmäßig“ wurde eingestuft, wenn der Proband angab, dass er mehrmals in der Woche Alkohol getrunken habe. Gab der Proband an, dass er einmal im Monat eine Flasche Wein oder ein Bier bzw. unregelmäßig wenig Alkohol trank, wurde sein Alkoholkonsum als „gelegentlich“ eingestuft. Die meisten Probanden (63%) die an der Studie teilnahmen, tranken gelegentlich Alkohol. Bei

21% davon fand keinerlei Alkoholkonsum statt und bei den restlichen 16% hat man einen regelmäßigen Genuss bemerkt. Ob es einen direkten Zusammenhang zwischen dem genauen Alkoholkonsum und dem Riechvermögen besteht, wurde bis jetzt noch nicht untersucht.

C. Klassifikation der Probanden in Abhängigkeit der beruflichen Noxen:

Die Mehrheit (89%) der untersuchten Probanden war durch ihren Beruf keinerlei Noxen ausgesetzt. Andererseits sahen 11% der Probanden einen Zusammenhang zwischen der Riechstörung und der Ausübung ihres Berufes. Studienteilnehmer, welche als Bauarbeiter tätig waren, wurden Asbest, Staub, Keramik-, Faser- und Schweißstäuben exponiert. Eine Probandin, die als Chemielaborantin arbeitete, berichtete, dass ihr Riechvermögen durch den Polyethylen beeinflusst wäre. Eine erhöhte Belastung durch Desinfektionsmittel gaben die Probanden, die im medizinischen Bereich arbeiten, an.

Nicht selten berichteten die Probanden, dass das Riechvermögen im Laufe der Zeit von den beruflichen Noxen beeinträchtigt wurde.

Das Ergebnis dieser Befragung ergab, dass einige Probanden mehrfach am Kopfbereich operiert wurden, wobei Operationen an den Nasennebenhöhlen, im Bereich des Nasenseptums und der Nasescheidewand, sowie die operative Entfernung der Weisheitszähne als häufigste operative Eingriffe angegeben wurden.

8. Ergebnisse

8.1 Patientenkohorte

Die Beschreibung der Daten der Patientenkohorte ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

Erfasste Parameter	Probanden n = 78 [MW ± SD (Bereich)]	Patienten n = 57 [MW ± SD (Bereich)]	p-Wert
Alter in Jahren	58,9 ± 10	59 ± 10	0,777
Intervall der Tage	5,7 ± 6	7,86 ± 10,7	0,200
Quest 1	7,3 ± 2,7	2,9 ± 1,6	0,001
SDI 1	9 ± 2,6	3,6 ± 1,8	0,004
SDI 2	9 ± 2,9	3,6 ± 1,4	0,001
Quest 2	7,8 ± 2,7	3,5 ± 2,2	0,060
SDI 1 B	9 ± 2,7	3,6 ± 2,0	0,048
SDI 2 B	9,2 ± 2,6	4 ± 2	0,011
Identifikation	13,4 ± 1,6	1,7 ± 2,6	0,001

Tabelle 7.: Patientenkohorte wobei n = Anzahl der Patienten in der Gruppe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

8.2 Ergebnisse des Quest 1 und Quest 2, SDI 1 und SDI 2 bzw. SDI B und SDI B ' Verfahrens

Ziel der Arbeit war in der ersten Sitzung, sowohl bei den Probanden als auch den Patienten, die Riechschwelle mittels des Quest Verfahrens zu messen. Die Riechwahrnehmung unterschied sich signifikant zwischen den normosmischen und hyposmischen Personen (Reden, J, et. Al., 2016). Die Probanden hatten 7,3 Punkte im Durchschnitt \pm 2,7 Standardabweichung, die Patienten erreichten $2,9 \pm 1,6$ Punkte.

In der zweiten Sitzung überprüfte man die Retest-Reliabilität. Man stellte fest, dass sich die Riechschwelle ähnlich verhielt. Die Probanden hatten $7,8 \pm 2,7$ Standardabweichung, die Patienten erreichten $3,5 \pm 2,2$ Punkte.

Wie von Doty bereits 1991 beschrieben lagen die Erkennungsschwellen mithilfe der Triple-Forced-Choice-Paradigma $9 \pm 2,6$ Standardabweichung in der Gruppe der Probanden, die Patienten erreichten $3,6 \pm 1,8$ Punkte.

Mithilfe der dreiteiligen Sniffin' Sticks' testete man das Riechvermögen der Probanden und Patienten, dadurch ergab sich aus der Summe der Ergebnisse der SDI-Wert. Die Probanden hatten $9 \pm 2,9$ Standardabweichung, bzw. die Patienten erreichten $3,6 \pm 1,4$ Punkte.

Die durchschnittliche Ausgangskonzentration war Sniffin Stick-Nr. 8,9 (SD = 2,7, Bereich: 1–16) für den Test und 9,1 (SD = 2,6, Bereich: 1–16) für die Retest-Sitzung mittels der Treppenmethode. Im Vergleich dazu benutzten wir eine feste Anfangskonzentration des Stiftes Nr. 7 für das QUEST Verfahren.

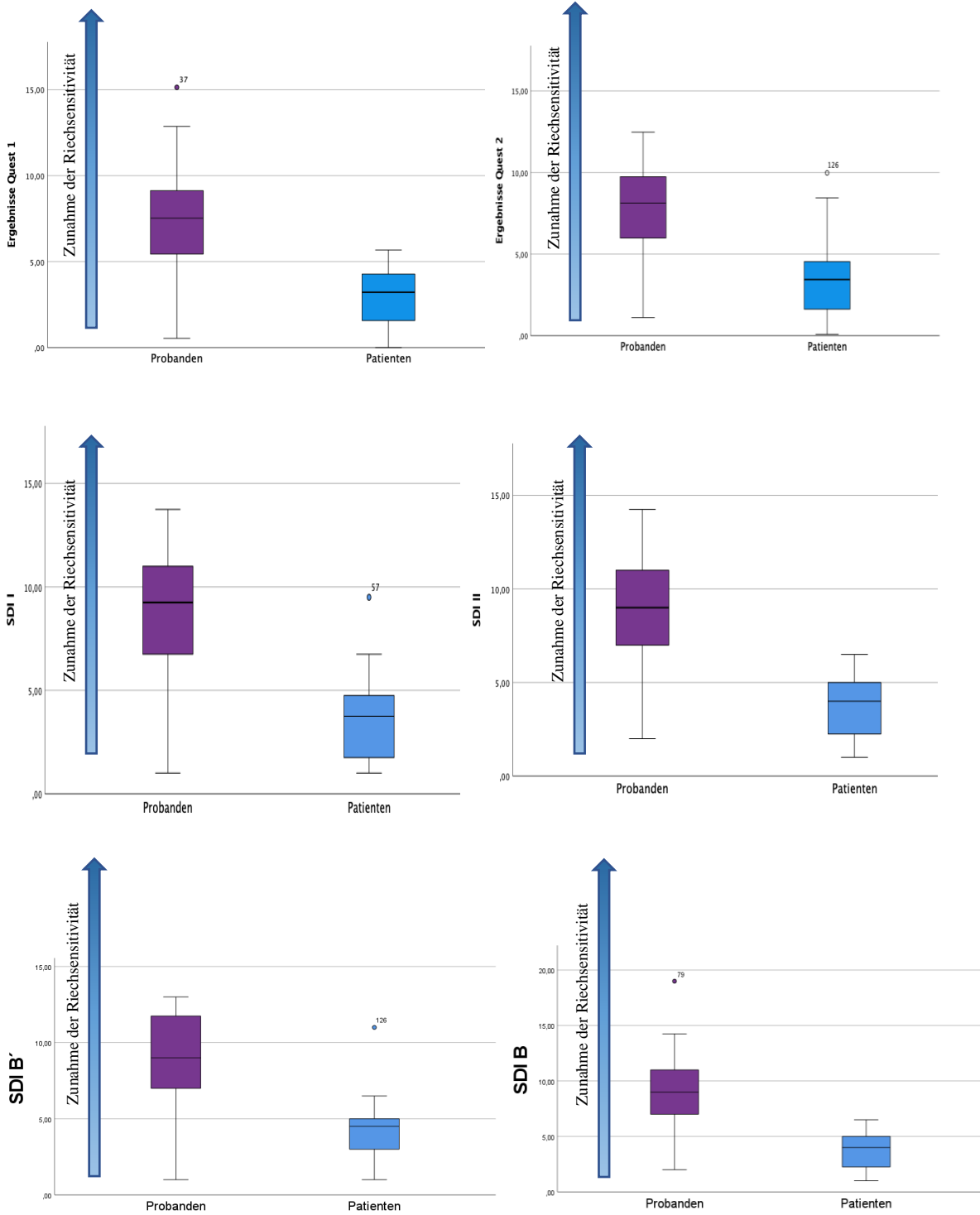
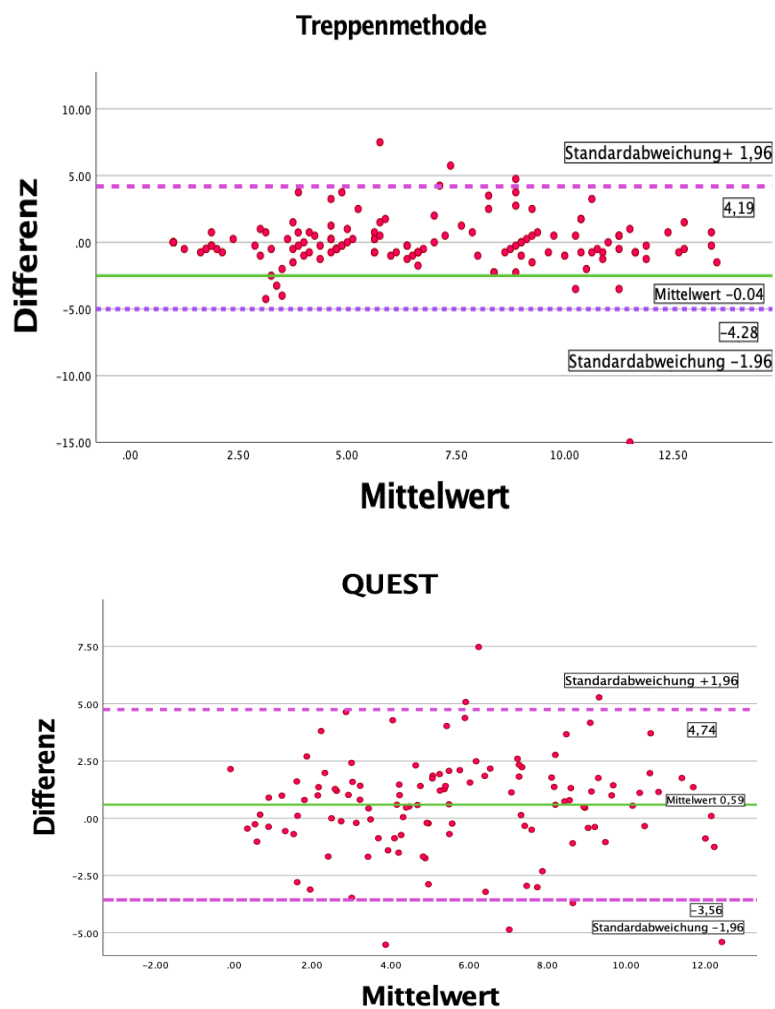


Abbildung 12. a., b., c., d., e und f: Verteilung der Punktzahlen der Kontrollgruppe und der Patienten im Quest 1 und Quest 2, SDI 1 und SDI 2 bzw. SDI B und SDI B' Verfahren.

Je höher die Punktzahl, desto empfindlicher waren die Probanden. Links abgebildet die Ergebnisse der Probanden, rechts die Ergebnisse der Patienten (10.a.) Verteilung der Ergebnisse der Testung des Quest 2 Verfahrens. Links abgebildet die Ergebnisse der Probanden, rechts die Ergebnisse der Patienten (10. B.). Dargestellt sind die Mittelwerte für die beiden Kategorien (10.c.) Vergleich zwischen Probanden und Patienten im Rahmen des SDI 2 Verfahrens (10.d.). Im Rahmen der Test und Re-test Sitzung beobachtete man, dass die Quest Methode die genaue Zuverlässigkeit im Vergleich zur Treppen-Methode (Narrow-Step-Methode [SDI I]: $\rho = 0.81$, $p < 0.01$; Wide-Step-Methode [SDI B]: $\rho = 0,95$, $p < 0,006$, QUEST: $\rho = 0.74$, $p < 0.001$) hatte.

8.3. Ergebnisse Test und Re-Test



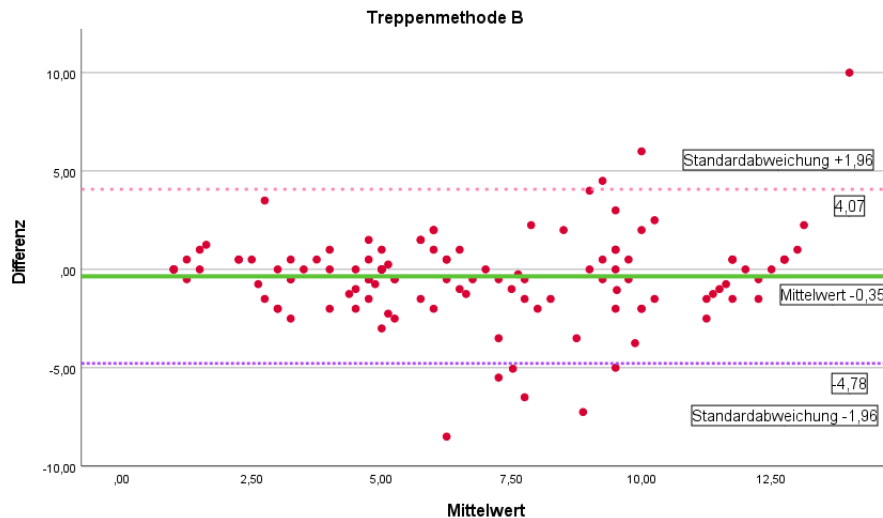


Abbildung 13.a,b,c: Bland-Altman-Diagramme. Mit mittleren Unterschieden zwischen Test und Retest sowie Grenzwerten von Übereinstimmung in 95 %-Konfidenzintervallen entspricht als Mittelwert $\pm 1,96 \times SD$. Jeder Punkt repräsentiert ein Teilnehmer.

Die Bland-Altman-Diagramme zeigen einen Unterschied zwischen den drei Methoden. Dementsprechend zeigte das Bland-Altman-Diagramm engere Übereinstimmungsgrenzen für QUEST (Treppenmethode: $-4,28$ und $4,19$; QUEST: $-3,56$ und $4,74$ und Treppenmethode B: $-4,78$ und $4,07$).

Die großen Konfidenzintervalle, die sich sogar über den Konzentrationsbereich hinaus erstrecken, stellen die große Variabilität innerhalb der Teilnehmer zwischen den Sitzungen in beiden Schwellenwertverfahren dar.

8.4. Ergebnisse der Identifikation

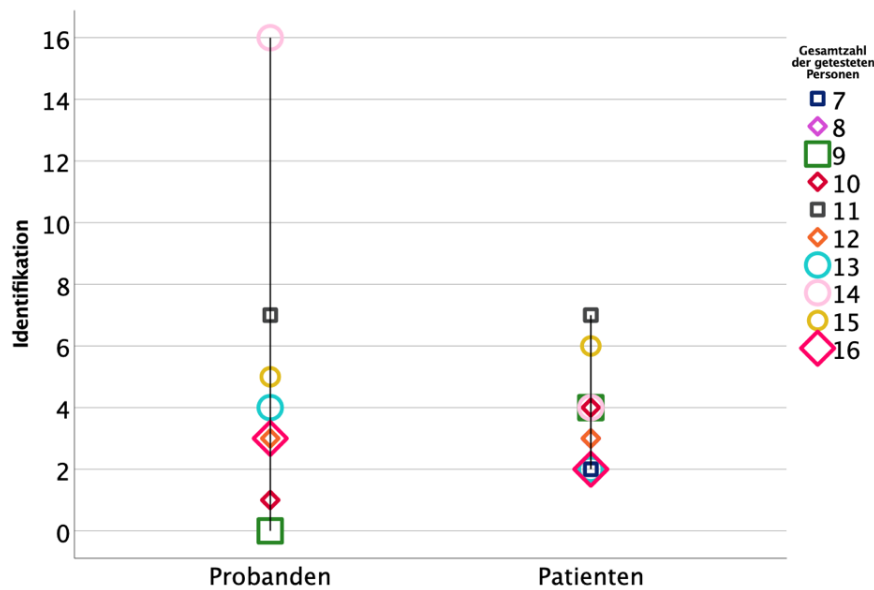


Abbildung 14.: Identifikation. Das Ergebnis des Identifikationstests stimmte grundsätzlich mit dem Ergebnis des Schwellentests überein. Somit konnte man die Probanden bzw. die Patienten schnell differenzieren und bestimmen, ob sie Normosmiker oder Hyposmiker waren.

Alle Patienten hatten ca. 50 % der richtigen Varianten identifiziert. Die meisten Probanden erkannten zwischen 11 und 14 Elemente von 16. Die Probanden erreichten $13,4 \pm 0,25$ Standardabweichung, die Patienten $11,7 \pm 0,45$ Punkte.

8.5. Korrelationen

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Quest Verfahren und der Dauer der Riechstörungen in Monaten ($r= 0,813$), was bereits vorhandene Erkenntnisse über den Zusammenhang der Riechstörung mit der Riechschwelle unterstützt (I. Croy, et.al., 2009).

Zusätzlich zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Quest1 Verfahren und SDI 1 ($r=0,813$), SDI 2 ($r=0,818$) und Quest 2 ($r=0,800$). Eine negative Korrelation zeigte sich sowohl zwischen dem SDI 2 und dem Alter der Probanden ($r=-0,220$), als auch zwischen Quest 2 und dem Alter der Teilnehmer ($r=-0,190$). Zusätzlich zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Quest 1 Verfahren und SDI B ($r=0,761$), als auch zwischen den Quest 2 und SDI B' ($r=0,857$).

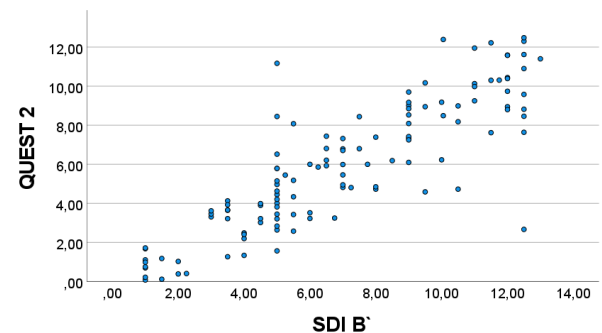
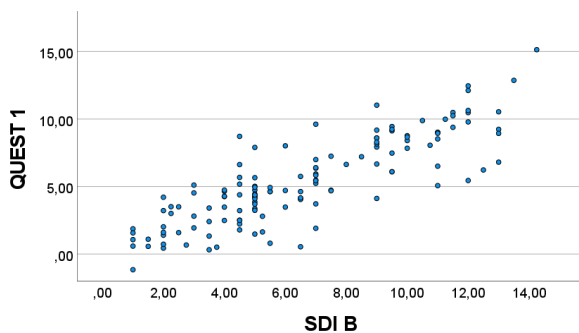
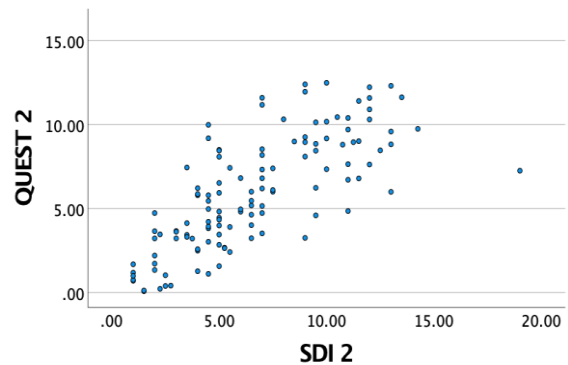
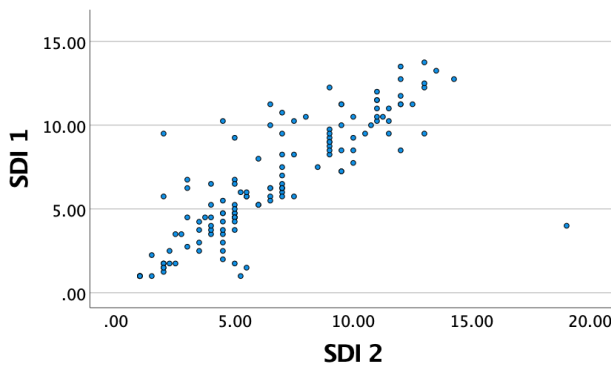
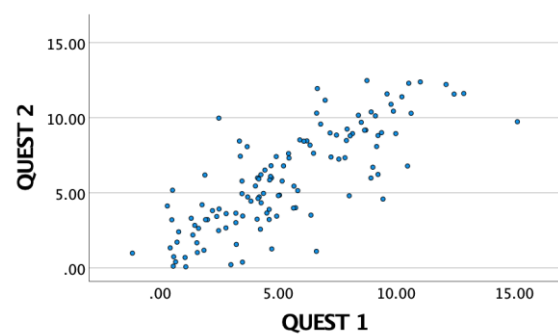
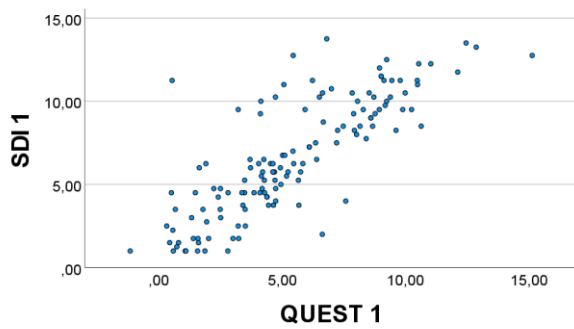


Abbildung 15.: Positive Korrelationen zwischen SDI 1 und Quest 1, Quest 1 und Quest 2, SDI 1 und SDI, SDI 2 und Quest 2, Quest 1 und SDI B bzw. Quest 2 und SDI B!

Im Rahmen der Test und Re-Test Sitzung kam es zu keinem Unterschied der Ergebnisse zwischen den Tagen. Dies deutet darauf hin, dass die beobachteten Unterschiede die Varianz der Geruchsfunktion widerspiegeln und beide Methoden bei der Bewertung gleich gut abgeschnitten haben.

Es besteht eine starke Korrelation zwischen der Standardmethode (Narrow-Step-Methode) und der Quest und der Wide-Step-Methode. Demzufolge kann man die Schlussfolgerung ziehen, dass zwischen den drei verschiedenen Verfahren keine großen Unterschiede bestehen.

9. Zusammenfassung

- In der olfaktorischen Testung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.
- Bei der ersten olfaktorischen Testung schnitt die Patientengruppe schlechter ab als die Gruppe der Probanden, was sich durch die initiale Einteilung der Kollektive in Norm- und Hyposmie erklären lässt.
- Die Pearson-Korrelation zeigte keine signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Variablen und den verschiedenen Testverfahren.
- Im Riechtest erzielten die Frauen bessere Ergebnisse als die Männer, was sich vor allem auf die bessere Identifikationsfähigkeit zurückführen lässt.
- Das subjektive Riechvermögen korrelierte nicht mit den objektiven Ergebnissen, welche man mithilfe der beiden Verfahren getestet hat.
- Der Vergleich der mittleren Schwellenwerte ergab eine starke Korrelation zwischen den Verfahren, und die Regressionsanalyse zeigte eine gute lineare Beziehung, was eine gute Übereinstimmung zwischen QUEST- und Treppen Methoden-Ergebnissen (sowohl Narrow- als auch Wide-Step-Methode) demonstriert.
- Die drei Methoden weisen keine großen Unterschiede in der diagnostischen Kapazität auf. Darüber hinaus zeigen alle in dieser Studie evaluierten Methoden eine hohe Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit.

10. Diskussionen

Die primäre Fragestellung der Studie lautete, ob das QUEST Verfahren eine vergleichbare Zuverlässigkeit wie die Treppen-Methoden habe. Die nächste Fragestellung hatte im Mittelpunkt, wie gut die beide Verfahren in der Trennung zwischen den Gesunden und Patienten wären.

10.1. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Verfahren zur Messung der Riechschwelle

Ziel der vorliegenden Studie war, den Zusammenhang zwischen einem Standard-Geruchstest („Sniffin’ Sticks“) und einem Testkit nach einem anderen Prinzip, dem Quest Verfahren, zu untersuchen. Diese Vorgehensweise beruht zum Teil auf dem Prinzip der logistischen Regression. Zum anderen sollten v.a. bei Probanden, die angeben, nicht riechen zu können, lediglich die höchste Konzentration des regulären Schwellentests angeboten werden, um sicherzustellen, dass der Untersuchte diese Konzentration des Duftstoffes tatsächlich nicht von Lösungsmittel unterscheiden kann. Außerdem folgen die Diskriminierungs- und Identifizierungstests einem einfachen Testprotokoll, bei denen alle Reize nur einmal und in einer vordefinierten Reihenfolge präsentiert werden. Die Schwelle hingegen, ist komplexerer Natur, und die Methode bietet daher das größte Potenzial für mögliche Verbesserungen (Höchenberger, et.al., 2020).

Wir fanden eine starke Korrelation zwischen den Verfahren ($\rho = 0,80$, $p=0,01$), die Regressionsanalyse zeigte eine fast perfekte lineare Beziehung, die man als eine gute Übereinstimmung zwischen dem QUEST Verfahren und der Treppenmethoden feststellen konnte. Die Ergebnisse der aktuellen Studie zeigen, dass die Quest Methode eine große Zuverlässigkeit hat (Quest $p=0,01$, Treppenmethode Narrow-Step $p=0,04$ und Wide-Step $p=0,06$). Der Wiederholbarkeit Koeffizient wurde berechnet und mittels Bland-Altman Grafiken dargestellt, er war größer für die Treppenmethode Narrow-Step. Dies stand im Gegensatz zu einer früheren Studie (Höchenberger, et.al., 2020), welche einen geringeren Koeffizienten zeigte. Die Ergebnisse beider Verfahren variierten jedoch bei vielen Teilnehmern zwischen den zwei Sitzungen. Dieser Unterschied zwischen den Untersuchungen erklärt sich durch die

Abweichung der Ausgangskonzentrationen. Bei einigen Teilnehmern stellte man fest, dass sie ein besserer Mittelwert im Rahmen der ersten Sitzung verglichen mit der zweiten hatten, während bei anderen die Leistung zwischen den Sitzungen abnahm und in wiederum anderen fast unverändert blieb. Da beide Sitzungen innerhalb eines kurzen Zeitraums angesetzt wurden ($5,71 \pm 6$ Kontrollgruppe und $7,86 \pm 10,7$ Patienten) und alle Messungen von demselben Untersucher durchgeführt wurden, kann die Messvariabilität hauptsächlich auf die Variabilität innerhalb der Teilnehmer selbst zurückgeführt werden.

Das Quest Verfahren ist nicht nur auf individueller Ebene, sondern auch im Hinblick auf die Organisation des klinischen Alltags von Vorteil für den Probanden bzw. Patienten. In unserer Riech- und Geschmacksklinik beurteilen wir beispielsweise an einem regulären Arbeitstag bei etwa 8 Patienten die Geruchsfunktion. Eine Zeitersparnis von ca. 2,5 min sowohl bei der Quest als auch beim Wide-Step Verfahren entspricht ca. 20–30 min pro Tag (Ilona Croy et. al., 2009). So kann die Anwendung des Quest Verfahrens statt der klassischen Riechschwelle beim Patienten dazu beitragen, die Compliance von Probanden und Patienten zu verbessern und die Kosten für die Klinik ohne nennenswerten Informationsverlust zu senken.

Die Ergebnisse der ersten und zweiten Sitzungen unterschieden sich nicht signifikant voneinander (QUEST: $t=1,98$; $p=0,17$; Narrow-Step-Methode $t=1,98$; $p=0,92$; Wide-Step-Methoden: $t=1,98$; $p=0,68$). Dies deutet darauf hin, dass die beobachteten Unterschiede die Varianz der Geruchsfunktion widerspiegeln und beide Methoden in der Bewertung gleich gut abschneiden und die verschiedenen Methoden eine hohe Test-Retest-Zuverlässigkeit aufweisen.

Obwohl sich QUEST als effektiv erwies, war es jedoch nicht zuverlässiger als die Wide-Step-Methode, dass auch eine ähnliche Zeitersparnis von etwa 2,5 Minuten pro Sitzung im Vergleich zur klassischen Methode ermöglichte (Ilona Croy et. al., 2009).

Bayessche adaptive Verfahren wie QUEST erzeugen typischerweise schnellere Schätzungen von psychometrischen Funktionsparametern als herkömmliche Treppenverfahren, insbesondere wenn die Anzahl möglicher Stimuli groß ist. Dies liegt vor allem an zwei spezifischen Merkmalen der Bayesschen Verfahren: Erstens können sie Vorwissen einbeziehen, indem sie jedem einzelnen Parameterwert eine Wahrscheinlichkeit zuweisen; und zweitens verlassen sie sich auf die gesamte Reaktionshistorie eines Teilnehmers, um den

„wahren“ Parameterwert vorherzusagen und den nächsten Stimulus auszuwählen. Dementsprechend werden bei jedem Versuch Stimuli so ausgewählt, dass der erwartete Wissensgewinn über den Parameter (z. B. Schwellenwert) maximiert wird. Dies kann zu starken Intensitätsänderungen zwischen zwei Testungen führen, insbesondere zu Beginn eines Versuchsdurchlaufs, und ermöglicht, dass das Verfahren im Vergleich zu einer Treppe innerhalb weniger Versuche konvergiert (Höchenberger R., et.al., 2017).

In klinischen Alltag ist die Messung der Riechschwelle eine der größten Herausforderungen. Man ist abhängig von der Compliance des Patienten, welcher nicht immer die Geduld hat, mit einer sehr geringen Konzentration (z.B. Sniffin Stick Pen Nr. 16) anzufangen. Damit eignet sich das neue Quest Verfahren besonders für HNO-Klinken, da es mit dem Sniffin Stick Nr. 7 anfängt und somit berücksichtigt es immer die gesamte Anwerthistorie, es basiert nicht nur auf den letzten ein oder zwei Versuchen. Es wird die optimale Reizkonzentration ausgewählt, die als nächstes präsentiert werden soll (Höchenberger and Ohla, 2019). Zweitens ist QUEST nicht an eine feste Schrittweite gebunden, wodurch ein großer Konzentrationsbereich schneller durchlaufen werden kann. Damit kann man mehr Zeit sparen und schneller zu der passenden Riechschwelle kommen. Außerdem kann man mittels des Quest Verfahrens automatisch alle Daten elektronisch speichern und erhält damit jederzeit Zugriff auf früher erhobene Daten sowie der Entwicklung der Riechfunktion.

Das kombinierte Ergebnis der Schwellen- und Identifizierungstests scheint in diesem frühen Stadium einen ausreichenden quantitativen Hinweis auf die Funktionsfähigkeit des Geruchssinns zu geben (William S., et.al.,1983).

10.2. Der Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Kognition

Von Interesse wäre auch, ob die Kognition eine wichtige Rolle in der Untersuchung der Riechschwelle spielt. Bereits für Diskriminierung und Identifizierung wurde in mehreren Studien bewiesen, dass verschiedene Gedächtnisfunktionen notwendig sind (Landis et al. 2005). Ein wichtiger Aspekt, den man außerdem einberechnen sollte, ist, dass die kognitive Leistung im Alter sinkt (Bahk und Choi, 2018). Demzufolge könnte man in die nächsten Studien eine genaue Korrelation zwischen den o.g. Variablen untersuchen.

10.3. Der Zusammenhang zwischen dem Riechvermögen und der Selbsteinschätzung der persönlichen Riechleistung

Es ist bekannt, dass eine richtige Einschätzung des Riechvermögens schwer zu quantifizieren ist (Wehling et al., 2011). Auch in dieser Studie wurde festgestellt, dass ein großer Teil der Patienten das Riechvermögen als sehr gut beschrieben hat, obwohl anamnestisch eine Hyposmie bekannt war und eine sehr niedrige Riechschwelle erreicht wurde. Im Gegensatz dazu kam es nicht selten vor, dass die Probanden, die eine hohe Riechschwelle erreichten, ihr Riechvermögen als normal bzw. etwas schlechter im Vergleich zur gesamten Population schätzten. In diesem Zusammenhang sollte man eine mögliche Korrelation des Selbstwertgefühls mit der subjektiven Einschätzung der Riechfunktion in künftigen Studien genauer untersuchen.

10.4. Einfluss des Geschlechtes

Es ist bekannt, dass Männer in allen Teilbereichen meist schlechter abschneiden als Frauen – unabhängig von Herkunft und kulturellem Hintergrund (Doty et al., 1985; Brand und Millot, 2001). In einer großen Stichprobe von über 3000 Teilnehmern haben Hummel et al. (2007) gezeigt, dass zwischen Frauen und Männern mittleren Alters (zwischen 16 und 55 Jahren) ein leichter, aber signifikant höherer Unterschied, in der allgemeinen Geruchswahrnehmung besteht. Hierbei schnitt die Gruppe der Frauen besser ab, während bei jüngeren oder älteren Probanden kein signifikanter Unterschied bestand.

10.5. Ergebnisse des Vergleichs von riechgesunden und riechgeminderten Probanden

Etwa 20% der Bevölkerung im Alter von 50 und mehr Jahren zeigt eine deutliche Riechminderung (Murphy C., et.al., 2002). Im Rahmen der Studie wurden Patienten und gesunde Probanden getestet und die Ergebnisse miteinander verglichen. Wie bereits in anderen Studien gezeigt (Hummel, et.al., 2007), konnten wir in unseren Untersuchungen einen

signifikanten Unterschied zwischen der Riechschwelle von Patienten mit einer Hyposmie und Normosmikern demonstrieren. Je nach Selbsteinschätzung wurden sie primär einer Testgruppe zugeteilt. Diese Methode war nicht sehr akkurat, außer es handelte sich um Probanden mit schweren Riechstörungen (Landis, 2003; Nguyen et al., 2012). Damit führte man nach Analyse der objektiven Daten eine neue Einteilung der Probanden durch, damit wurde jedem eine passende Kategorie zugeordnet.

10.6 Antworten auf die Fragestellungen

Anhand der aufgestellten Hypothesen kann man folgende Schlussfolgerungen ziehen:

1. Das QUEST Verfahren hat eine vergleichbare Zuverlässigkeit wie die Treppen-Methode, jedoch ist die Dauer der Untersuchung verkürzt und somit könnte man dieses als Standardmethode etablieren.

Diese Hypothese erwies sich teilweise als korrekt, das Quest Verfahren ist hinsichtlich der Zuverlässigkeit vergleichbar mit der Standardmethode und zusätzlich ist die Dauer der Untersuchung im Vergleich zu Narrow-Step Methode signifikant verkürzt. Um eine klare Aussage zu treffen, ob das Quest Verfahren als Standardmethode geeignet ist, wäre eine größere Kohorte von Interesse.

2. Vergleicht man die subjektive Riechfunktion mit objektiv gemessenen Ergebnissen, sowohl mit QUEST als auch mit die Treppen-Methoden, so erhält man stets sowohl beim Test als auch beim Re-Test korrelierende Werte.

Die Ergebnisse konnten die bisher bekannten Studien unterstützen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Mehrheit der objektiven Ergebnisse der Riechschwelle und dem angegeben subjektiven Riechvermögen.

3. Bei der Untersuchung des Riechvermögens sollten alle einflussnehmenden Faktoren in Betracht gezogen werden, um dieses im gesamten Kontext zu betrachten und alle möglichen Variablen zu integrieren.

Wie bereits in mehreren Studien gezeigt, haben Frauen eine niedrigere Riechschwelle im Vergleich zu Männern. Ähnliche Beobachtungen wurden von zahlreichen Forschern mit psychophysikalischen, elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren gemacht.

Die Diskussion, weshalb es zu diesem Phänomen kommt, ist noch lange nicht abgeschlossen. Es wird spekuliert, dass die erhöhte Geruchsempfindlichkeit auf verschiedene Faktoren zurückzuführen ist, darunter hormonelle Wirkungen (Dalton P., et.al., 2002), verbale Fähigkeiten (Larsson M., et.al, 2003, Larsson M., et.al., 2004) oder angeborene Faktoren (Schaal B., et. al., 2004). Obwohl die Herkunft dieser geschlechtsspezifischen Unterschiede noch umstritten ist, erfordern sie dennoch eine geschlechtsdifferenzierte Analyse der olfaktorischen Testergebnisse. Wie bereits erwähnt spielt das Alter hierbei eine große Rolle. Es konnte bereits gezeigt werden, dass das Riechvermögen mit dem Alter abnimmt (bei > 50 % der Personen im Alter zwischen 65 und 80 Jahren und bei 62-80 % der Personen über 80 Jahren) (Attmes J. et. al., 2015). Zusätzlich spielen die kulturellen Unterschiede eine große Rolle im Rahmen des individuellen Riechvermögens. Der Standardtest mittels „Sniffin' Sticks“ wurde in Europa entwickelt und wird in vielen Ländern zur Beurteilung des Riechvermögens eingesetzt. Während es relativ einfach erscheint, Schwellenwerttests in verschiedenen Gruppen und Gesellschaften durchzuführen (Hoshika 2006; Sorokowska et al. 2013), ist noch nicht ganz klar, ob die beiden verbleibenden Teile- Identifikations- und Diskriminierungstests – gleichermaßen zur Testung interkultureller Unterschiede geeignet sind. Der Schwellentest scheint für interkulturelle und überregionale Vergleiche geeignet zu sein (Sorokowska et al. 2013), während Geruchsidentifizierungstests typischerweise für die Anwendung in verschiedenen Kulturen/Regionen angepasst werden müssen (Thomas-Danguin et al. 2001). Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte, könnte man das neue Quest Verfahren weltweit etablieren.

11. Ausblick

Gerade im epidemiologischen Kontext werden die Riechstörungen immer mehr von Interesse, besonders im Rahmen der Forschung und des klinischen Alltags. Gerade, wenn die Kombination der Testungen zu umfangreich ist, konnte man mithilfe der Messung der Riechschwelle mittels des neuen Quest Verfahrens, eine definierte Anzahl an Duftstoffe darbieten. Von Interesse wäre hier auch die Entwicklung eines QUEST Verfahrens für Schmeckstörungen (Höchenberger, R., et.al., 2020).

Es ist bekannt, dass eine verminderte Riechfunktion gerade bei der älteren Bevölkerung sehr häufig ist. Außerdem ist schon seit ca. zehn Jahren bekannt, dass die Riechfunktion ein früher Marker für kognitiven Beeinträchtigungen sein kann (Yaffe K., et.al., 2017). Diesbezüglich könnte das Quest Verfahren als Screening Test benutzt werden, um Risikopatienten früh in einem neurologischen Zentrum anbinden zu können. Dass ein Riechtraining das Riechvermögen verbessern kann, ist bereits vor mehreren Jahren belegt worden. Damit konnte man zeitnah bei Patienten mit einer Hyposmie mit einem standardisierten Riechtraining beginnen. Somit hätte man die Möglichkeit, das Riechvermögen schneller und effizienter zu trainieren und damit zu verbessern.

12. Zusammenfassung/Summary

12.1 Deutsch

12.2.1. Hintergrund & Ziel

In den vergangenen Jahren rückte das Riechvermögen zunehmend in den Vordergrund. Mithilfe des neuen QUEST Verfahrens soll die Riechschwelle in kürzerer Zeit verglichen mit herkömmlichen Verfahren gemessen werden. Diese Vorgehensweise beruht zum Teil auf dem Prinzip der logistischen Regression. Zum anderen soll v.a. bei Probanden, die angeben, nicht riechen zu können, lediglich die höchste Konzentration des regulären Schwellentests angeboten werden, um sicherzustellen, dass der Untersuchte diese Konzentration des Duftstoffes tatsächlich nicht von Lösungsmittel unterscheiden kann.

12.2.2. Fragestellungen

Könnte man das neue Quest Verfahren in den klinischen Alltag integrieren? Würde man somit die Untersuchung Rate, sowohl der Probanden im Rahmen der klinischen Studien als auch der Patienten in der Sprechstunde erhöhen? Könnte das neue Quest Verfahren als Standardtest zur Messung der Riechschwelle in allen HNO-Kliniken implementiert werden?

12.2.3. Material und Methoden

Es wurden insgesamt 134 Probanden untersucht und in zwei Kategorien unterteilt. In der ersten Gruppe waren 78 gesunde Teilnehmer mit einer Normosmie, wobei das durchschnittliche Alter $58,9 \pm 10$ betrug, hierunter 37 Männer und 41 Frauen. In der Gruppe mit einer Hyposmie wurden 57 Probanden eingeschlossen, das durchschnittliche Alter betrug 59 ± 10 , hierunter 28 Männer und 29 Frauen. Beide Gruppen wurden olfaktorisch mittels Sniffin Sticks getestet. Es wurden mehrere Testungen in zwei verschiedene Sitzungen durchgeführt (Test und Re-test) und miteinander verglichen.

12.2.4. Ergebnisse

Es gab einen signifikanten Unterschied in der olfaktorischen Testung zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit einer Hyposmie. Außerdem konnte man mittels des neuen Quest Verfahrens die Untersuchung schneller durchführen, verglichen mit der Narrow-Step Methode.

12.2.5. Schlussfolgerungen

Die Arbeit vergleicht die Verlässlichkeit von Messungen der Riechschwelle unter Verwendung von drei verschiedenen Methoden: einer Eins-auf-/Zwei-Abwärts-Treppe, Zwei-auf-/Zwei-Abwärts-Treppe und einem QUEST-basierten Verfahren. Die Schwellenwerte mittels Wide-Step Methode waren über die Sitzungen hinweg stabiler als die anderen zwei Verfahren, was durch eine geringere Variabilität der Test-Retest-Unterschiede und eine höhere Korrelation zwischen den Sitzungsschätzungen angezeigt wird.

12.2 Englisch

12.2.1. Background & Aim

In the past few years, the ability to smell has increasingly come to an interest. With the help of the new QUEST method, the olfactory threshold should be measured in a shorter time compared to conventional methods. This approach is based in part on the principle of logistic regression. On the other hand, especially for test persons who relate that they cannot smell, only the highest concentration of the regular threshold test should be offered to ensure that the person examined cannot distinguish this concentration of the fragrance from the solvent.

12.2.2. Questions

Could the new Quest procedure be integrated into everyday clinical practice? Would one therefore increase the examination rate? Could the new Quest procedure be implemented as a standard test for measuring the olfactory threshold in all ENT clinics?

12.2.3. Material and Methods

A total of 134 subjects were examined and divided into two categories. In the first group there were 78 healthy participants with normosmia, the mean age being 58.9 ± 10 , including 37 men and 41 women. 57 subjects were included in the group with hyposmia; the average age was 59 ± 10 , including 28 men and 29 women. Both groups were olfactory tested using sniffin sticks. Several tests were carried out in two different sessions (test and retest) and compared with one another.

12.2.4. Results

There was a significant difference in olfactory testing between the control group and the patients with hyposmia. In addition, the Wide-Step method could be used to carry out the investigation faster than the Quest and Narrow-Step method.

12.3.5. Conclusions

The thesis compares the reliability of measurements of the olfactory threshold using three different methods: a one-up / two-down stairs, two-up / two-down stairs and a QUEST-based method. The measurement results of the three methods showed considerable overlap. The thresholds measured with Wide-step Method were more stable, as indicated by less variability in test-retest differences and a higher correlation between session estimates.

13. Literaturverzeichnis

1. Altman, D.G.; Bland, J.M. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *Statistician* 1983, 32, 307.
2. Andrew B. Watson; QUEST+: A general multidimensional Bayesian adaptive psychometric method. *Journal of Vision* 2017; 17(3):10.
<https://doi.org/10.1167/17.3.10>.
3. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015; 61(6):485-90. <https://doi.org/10.1159/000381619>. Epub 2015 May 9. PMID: 25968962.
4. Bahk Y-C, Choi K-H. 2018. The relationship between autobiographical memory, cognition, and emotion in older adults: a review. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 25(6):874–892.
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1080/13825585.2017.1377681>.
5. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*. 1999; 8(2):135-160.
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1177/096228029900800204>.
6. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014; 4:986–994.
7. Bansil R, Turner BS. The biology of mucus: composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 124:3–15.

8. Bayes, T; Price, (1763): An Essay Towards Solving a Problem in the Doctrine of Chances. In: Philosophical Transaction of the Royal Society of London (H.53), S. 370–518.
9. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. 1988. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope*. 98(1):83–88.
10. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol*. 1983; 4(4):252-6. [https://doi.org/10.1159/00038161910.1016/s0196-0709\(83\)80068-4](https://doi.org/10.1159/00038161910.1016/s0196-0709(83)80068-4). PMID: 6625103.
11. Dalton P, Doolittle N, Breslin PA (2002) Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci* 5:199–200.
12. Damm M, Schmitl L, Müller CA, Welge-Lüssen A, Hummel T. 2019. Diagnostics and treatment of olfactory dysfunction. *HNO*, 67(4):274–281 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1007/s00106-019-0614-x>.
13. Damm M, Temmel A, Welge-Lüssen A, Eckel HE, Kreft M-P, Klussmann JP, Gudziol H, Hüttenbrink K-B, Hummel T. 2004. Riechstörungen. *HNO*, 52(2):112–120 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1007/s00106-003-0877-z>.
14. David G. Laing, Richard L. Doty, Winrich Breipohl. The human sense of smell. 2012, Chapter V, page 105, Springer Berlin Heidelberg.
15. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Comparative effectiveness of medical and surgical therapy on olfaction in chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014 Sep;4(9):725-33. doi: 10.1002/alr.21350. Epub 2014 Jul 12. PMID: 25044658; PMCID: PMC4170740.

16. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JB. 1991. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Neck Surg*, 117(5):519–528
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1001/archotol.1991.01870170065015>.
17. Doty RL, Mishra A (2001) Olfaction and its alteration by nasal obstruction, rhinitis, and rhinosinusitis. *Laryngoscope* 111:409–423.
18. Doty R. L., Cameron, E. L. (2009). Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiology & Behavior*, 97(2), 213–228. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.032>.
19. Doty R.L. (1991) Olfactory system. In Getchell, T.V., Doty, R.L, Bartoshuk, L.M. and Snow, J.B., Jr (eds), *Smell and Taste in Health and Disease*. Raven Press, New York, p. 1803.
20. Ehrenstein W, Ehrenstein, A, 1999. Psychophysical methods. In: Windhorst, U., Johansson, H. (Eds.), *Modern Techniques in Neuroscience Research*. Springer, Berlin, pp. 1211–1241.
21. Förster G, Damm M, Gudziol H, Hummel T, K.-B. Hüttenbrink, Just T, Muttray A, Seeber H, Temmel A, Welge-Lüssen A. Riechstörungen. *HNO* 52, 679–684 (2004).
<https://doi.org/10.1007/s00106-004-1117-x>.
22. Haehner A, Draf J, Dräger S, de With K, Hummel: Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL* 2020; 82:175-180.
<https://doi.org/10.1159/0003816190.1159/000509143>.

23. Haehner A, Thomas Hummel, Heinz Reichmann, *European Neurological Review*. 2020;15(1):37–40. <https://doi.org/10.17925/ENR.2020.15.1.37>.
24. Hamilton GS 3rd. The External Nasal Valve. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017;25(2):179–194.
25. Han P, Schriever VA, Peters P, Olze H, Uecker FC, Hummel T. Influence of Airflow Rate and Stimulus Concentration on Olfactory Event-Related Potentials (OERP) in Humans. *Chem Senses*. 2018 Feb 2;43(2):89-96. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1093/chemse/bjx072>. PMID: 29145567.
26. Hardikar S, Höchenberger R, Villringer A, Ohla K. Higher sensitivity to sweet and salty taste in obese compared to lean individuals. *Appetite*. 2017; 111:158–165. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1016/j.appet.2016.12.017>.
27. Hariri BM, Cohen NA. New insights into upper airway innate immunity. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(5):319–23.
28. 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>.
29. Hinz A, Luck T, Riedel-Heller S.G. et al. Olfactory dysfunction: properties of the Sniffin' Sticks Screening 12 test and associations with quality of life. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, 389–395 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5210-2>.
30. Höchenberger R, Ohla K. Estimation of Olfactory Sensitivity Using a Bayesian Adaptive Method. *Nutrients*. 2019;11(6):1278. Published 2019 Jun 5. <https://doi.org/10.1159/00038161910.3390/nu11061278>.

31. Höchenberger R, Ohla K. Rapid Estimation of Gustatory Sensitivity Thresholds with SIAM and QUEST. *Front. Psychol.* 2017;8.
<https://doi.org/10.1159/0003816190.3389/fpsyg.2017.00981>.
32. Höchenberger, R, Ohla, K. Repeatability of Taste Recognition Threshold Measurements with QUEST and Quick Yes–No. *Nutrients* 2020, 12, 24.
<https://doi.org/10.3390/nu12010024>.
33. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR et al (1997) ‘Sniffin’ Sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odour identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22:39–52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
34. Hoshika Y, Imamura T, Muto G, L J Van Gemert, J A Don, J I Walpot. International comparison of odor threshold values of several odorants in Japan and in the Netherlands. *Environ Res.* 2006; 61:78–83.
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1006/enrs.1993.1051>.
35. Hummel T, Welge-Lüssen A. (eds): Taste and Smell. An Update. *Adv Otorhinolaryngol.* Basel, Karger, 2006, vol 63, pp 99–107.
36. Hummel T, Hähner A, Witt B.N. Landis. Die Untersuchung des Riechvermögens. *HNO* 55, 827–838 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00106-007-1593-x>.
37. Hummel T, Welge-Lüssen A, Czesnik D, Damm M, Gudziol H. (2008). Riech- und Schmeckstörungen: Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Ansätze. Thieme, Stuttgart; New York.

38. Hummel T, Welge-Lüssen A. 2008. Riech- und Schmeckstörungen. Hummel T, WelgeLüssen A (eds) Georg Thieme Verlag, Stuttgart. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1055/b-002-33686>.
39. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, Damm M, Frasnelli J, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Holbrook E, Hong SC, Hornung D, Hüttenbrink KB, Kamel R, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Leopold DA, Macchi A, Miwa T, Moesges R, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Passali GC, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VJ, Rombaux P, Roth Y, Schlosser RA, Shu B, Soler G, Stjärne P, Stuck BA, Vodicka J, Welge-Luessen A. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2016 Jan 31;56(1):1-30. <https://doi.org/10.1159/00038161910.4193/Rhin16.248>. PMID: 28623665.
40. Hummel T, Sekinger B, Wolf S, Pauli E, Kobal G. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses*. 1997; 22:39–52. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1093/chemse/22.1.39>.
41. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Sim-Mackay A. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 264, 237–243 (2007). <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>.
42. Ilona Croy, Kornelia Lange, Franziska Krone, Simona Negoias, Han-Seok Seo, Thomas Hummel, Comparison between Odor Thresholds for Phenyl Ethyl Alcohol and Butanol, *Chemical Senses*, Volume 34, Issue 6, July 2009, Pages 523–527, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp029>
43. Jörn Lötsch, Heinz Reichmann, Thomas Hummel, Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss, *Chemical Senses*, Volume 33, Issue 1, January 2008, Pages 17–21, <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm058>.

44. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen C.M., Seeber H, Pauli E, Hummel T. 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. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2000;257,205–211.
45. Kobal G. (1981). *Elektrophysiologische Untersuchungen des menschlichen Geruchssinns.* Thieme, Stuttgart; New York
46. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. 2004. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*, 114(10):1764–9
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1097/00005537-200410000-00017>.
47. Landis BN, Frasnelli J, Reden J, Lacroix JS, Hummel T. Differences Between Orthonasal and Retronasal Olfactory Functions in Patients With Loss of the Sense of Smell. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(11):977–981.
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1001/archotol.131.11.977>.
48. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. 2010. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci*, 30(6):2324–9
<https://doi.org/10.1159/00038161910.1523/JNEUROSCI.4507-09.2010>.
49. Lang T, Klasson S, Larsson E, Johansson ME, Hansson GC, Samuelsson T. Searching the evolutionary origin of epithelial mucus protein components-mucins and FCGBP. *Mol Biol Evol.* 2016; 33:1921–36.
50. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. (2004) Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: evidence from a population-based study. *Chem Senses* 29:547–54

51. Larsson M, Lövdén M, Nilsson L-G. (2003) Sex differences in recollective experience for olfactory and verbal information. *Acta Psychol* 112:89–103.
52. Lee WH, Wee JH, Kim D-K, Rhee C-S, Lee CH, Ahn S, Lee JH, Cho Y-S, Lee KH, Kim KS, Kim SW, Lee A, Kim J-W. (2013). Prevalence of Subjective Olfactory Dysfunction and Its Risk Factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*, 8(5): e62725 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1371/journal.pone.0062725>.
53. Leonid L. Kontsevich, Christopher W. Tyler, Bayesian adaptive estimation of psychometric slope and threshold, *Vision Research*, Volume 39, Issue 16, 1999, Pages 2729-2737, ISSN 0042-6989, [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(98\)00285-5](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(98)00285-5).
54. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. (2009) Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 23:139–144.
55. Lötsch J, Reichmann H, Hummel, T. Different Odor Tests Contribute Differently to the Evaluation of Olfactory Loss. *Chem. Senses* 2008, 33, 17–21.
56. Ma J, Dong J, Shang Y, Inthavong K, Tu J, Frank-Ito DO. Air conditioning analysis among human nasal passages with anterior anatomical variations. *Med Eng Phys*. 2018 Jul; 57:19-28. doi: 10.1016/j.medengphy.2018.04.010. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29706484.
57. McGrayne, Sharon- *The Theory That Would Not Die: How Bayes' Rule Cracked the Enigma Code, Hunted Down Russian Submarines, and Emerged Triumphant from Two Centuries of Controversy*, First Edition. Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-0-3001-8822-6.
58. Moivre, Abraham de (1756): *The Doctrine of Chances – Or a Method of Calculating the Probabilities of Events in Play*. 3. Aufl., London: A. Millar.

59. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein B. E.C, Klein R, M. Nondahl D, (2002) Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 288: 2307–2312.
60. Murr J, Hummel T, Ritschel G, Croy I. (2018). Individual Significance of Olfaction: A Comparison Between Normosmic and Dysosmic People. *Psychosomatics*, 59(3), 283–292. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.11.009>.
61. Negoias S, Meves B, Zang Y, Haehner A, Hummel T. (2020), Characteristics of Olfactory Disorder With and Without Reported Flavor Loss. *The Laryngoscope*, 130: 2869-2873. <https://doi.org/10.1002/lary.29070>.
62. Nordin S, Murphy C, Davidson TM, Quiñonez C, Jalowayski AA, Ellison DW. 1996. Prevalence and assessment of qualitative olfactory dysfunction in different age groups. *Laryngoscope*, 106(6):739–744 <https://doi.org/10.1159/0003816190.1097/00005537-199606000-00014>.
63. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L.; Bleier B., DeConde A., Luong A.U., Poetker D.M., Soler Z., Welch K.C., Wise S.K, Adappa N., Alt JA., Anselmo-Lima WT., Bachert C., Baroody FM., Batra PS., Bernal-Sprekelsen M., Beswick D., Bhattacharyya N., Chandra RK., Chang EH., Chiu A., Chowdhury N., Citardi MJ., Cohen NA., Conley DB., DelGaudio J., Desrosiers M., Douglas R., Eloy JA., Fokkens WJ., Gray ST., Gudis DA., Hamilos DL., Han JK., Harvey R., Hellings P., Holbrook EH., Hopkins C., Hwang P., Javer AR., Jiang RS., Kennedy D., Kern R., Laidlaw T., Lal D., Lane A., Lee HM., Lee JT., Levy JM., Lin SY., Lund V., McMains KC., Metson R., Mullol J., Naclerio R., Oakley G., Otori N., Palmer JN., Parikh SR., Passali D., Patel Z., Peters A., Philpott C., Psaltis AJ., Ramakrishnan VR., Ramanathan M. Jr., Roh HJ., Rudmik L., Sacks R., Schlosser RJ., Sedaghat AR., Senior BA., Sindwani R., Smith K., Snidvongs K., Stewart M., Suh JD., Tan BK., Turner JH., van Drunen CM., Voegels R., Wang Y., Woodworth BA., Wormald PJ., Wright ED., Yan C., Zhang L., Zhou B. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021

Mar;11(3):213-739. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1002/alr.22741>. PMID: 33236525.

64. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2021, 11, 213–739.
65. Pade J, Hummel T. (2008) Olfactory function following nasal surgery. *Laryngoscope* 118:1260–1264.
66. Pizzolla A, Wang Z, Groom JR., Kedzierska K, Brooks AG., Reading PC., Wakim LM. Nasal-associated lymphoid tissues (NALTs) support the recall but not priming of influenza virus-specific cytotoxic T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(20):5225–5230.
67. Porzia A, Cavaliere C, Begvarfaj E, Masieri S, Mainiero F. Human nasal immune system: a special site for immune response establishment. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018 Jan-Feb;32(1 Suppl. 1):3-8.
68. Pusswald G, Auff E, Lehrner J. (2012). Development of a Brief Self-Report Inventory to Measure Olfactory Dysfunction and Quality of Life in Patients with Problems with the Sense of Smell. *Chemosensory Perception.* 5. 10.1007/s12078-012-9127-7.
69. Reden J, Maroldt H, Fritz A, Zahnert T, Hummel T. A study on the prognostic significance of qualitative olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol,* 2007. 264(2): p. 139-44.
70. Richard L. Doty, in *Encyclopedia of the Human Brain-Olfaction,* 2002.

71. Rochereau N, Pavot V, Verrier B, Jospin F, Ensinas A, Genin C, Corthésy B, Paul S, Delivery of antigen to nasal-associated lymphoid tissue microfold cells through secretory IgA targeting local dendritic cells confers protective immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):214–222e2.
72. Schriever V, Abolmaali N, Welge-Lüssen A. Diagnostik bei Riechstörungen. *HNO* 62, 853–859 (2014). <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2932-3>.
73. Schaal B, Hummel T, Soussignan R. (2004) Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications. *Clin Perinatol* 31:261–285.
74. Sela L, Sobel N. Human olfaction: a constant state of change-blindness. *Exp Brain Res*. 2010 Aug;205(1):13-29. <https://doi.org/10.1159/00038161910.1007/s00221-010-2348-6>. Epub 2010 Jul 7.
75. Sharma A, Kumar R, Aier I, Semwal R, Tyagi P, Varadwaj P. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(9):891-911. <https://doi.org/10.1159/00038161910.2174/1570159X17666181206095626>.
76. Simpson W.A. The method of constant stimuli is efficient. *Perception & Psychophysics* 44, 433–436 (1988). <https://doi.org/10.3758/BF03210427>.
77. Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V, Hummel C, Hähner A, Iannilli E, Sinding C, Aziz M, Seo HS., Negoias S, Hummel T. 2015. Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Oto-RhinoLaryngology*, 272(8):1937–1944 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1007/s00405-014-3263-4>.

78. Sorokowska A, Sorokowski P, Huanca T, Hummel T. Olfaction and environment: Tsimane' of Bolivian rainforest have lower threshold of odor detection than industrialized German people. *PLoS One*. 2013;8: e69203.
79. Spotten L.E., Corish CA., Lorton CM., Ui Dhuibhir PM., O'Donoghue NC., O'Connor B., Walsh TD. Annals of Oncology Subjective and objective taste and smell changes in cancer Spotten, L.E. et al *Annals of Oncology*, 2017, Volume 28, Issue 5, 969 – 984.
80. Stevenson RJ. 2010. An Initial Evaluation of the Functions of Human Olfaction. *Chem Senses*, 35:3–20 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1093/chemse/bjp083>.
81. Taherali F, Varum F, Basit AW. A slippery slope: On the origine, role and physiology of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 124:16–33.
82. Walker A, Surda P, Rossiter M, Little S. Nasal function and dysfunction in exercise. *J Laryngol Otol*. 2016;130(5):431–4.
83. Watson A.B., Pelli D.G., Quest: A Bayesian adaptive psychometric method. *Percept. Psychophys*. 1983,33, 113–120.
84. Walliczek Ute Zimmermann, A.M., Poletti Sophia, Hummel Thomas. (2019). Antinuclear antibodies in postinfectious smell loss - a pilot study. *Rhinology Online*. 2. 1-5. 10.4193/RHINOL/18.081.
85. Wehling E, Nordin S, Espeseth T, Reinvang I, Lundervold AJ. 2011. Unawareness of Olfactory Dysfunction and its Association with Cognitive Functioning in Middle Aged and Old Adults. *Arch Clin Neuropsychol*, 26(3):260–269 <https://doi.org/10.1159/00038161910.1093/arclin/acr019>.
86. Wever CC. The Nasal Airway: A Critical Review. *Facial Plast Surg*. 2016;32(1):17–21.

87. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. 2016. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*, 127(2):291–295
<https://doi.org/10.1159/000381619> 10.1002/lary.26229.
88. Yaffe K, Freimer D, Chen H, Asao K, Rosso A, Rubin S, Tranah G, Cummings, Simonsick E. Olfaction and risk of dementia in a biracial cohort of older adults. *Neurology*. 2017 Jan 31;88(5):456-462.
<https://doi.org/10.1159/000381619>10.1212/WNL.0000000000003558. Epub 2016 Dec 30.